



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**AVALIAÇÃO DA PALATABILIDADE DE SOLUÇÕES DE NaCl E NaHCO₃ EM
RATOS WISTAR DURANTE O DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO 2-RINS-
1-CLIFE**

MAXWEL SAMPAIO PEREIRA

FORTALEZA-CE
2023

MAXWEL SAMPAIO PEREIRA

AVALIAÇÃO DA PALATABILIDADE DE SOLUÇÕES DE NaCl E NaHCO₃ EM RATOS
WISTAR DURANTE O DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO 2-RINS-1-CLIFE

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

Orientador: Prof. Dr. Richard Boarato David.

FORTALEZA-CE

2023

MAXWEL SAMPAIO PEREIRA

AVALIAÇÃO DA PALATABILIDADE DE SOLUÇÕES DE NaCl E NaHCO₃ EM RATOS
WISTAR DURANTE O DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO 2-RINS-1-CLIFE

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

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Lisandra Brandino de Oliveira
Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)

Prof. Dr. Thyago Moreira de Queiroz
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

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)

P493a Pereira, Maxwell Sampaio.
AVALIAÇÃO DA PALATABILIDADE DE SOLUÇÕES DE NaCl E NaHCO₃ EM RATOS
WISTAR DURANTE O DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO 2-RINS-1-CLIFE /
Maxwel Sampaio Pereira. – 2023.
193 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Richard Boarato David.

1. Equilíbrio hidroeletrólítico. 2. Comportamento. 3. Hipertensão renovascular. 4. Sistema
renina-angiotensina. 5. Hipovolemia. I. Título.

CDD 616.1

**AOS MEUS PAIS,
MARIA DA CONCEIÇÃO SAMPAIO E MANOEL PEREIRA NETO**

**AO MEU IRMÃO,
NILTON MARLEN SAMPAIO PEREIRA**

**AS MINHAS TIAS,
MARIA DE FÁTIMA SAMPAIO E MARIA VANILSE SAMPAIO**

Obrigada por todo amor, apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da minha vida, por toda graça, proteção e saúde.

Aos meus pais Maria da Conceição Sampaio e Manoel Pereira Neto por todo amor, apoio, educação, dedicação, consolo, carinho, atenção, por nunca me deixarem faltar nada.

Ao meu irmão Nilton Marlen Sampaio Pereira e as minhas tias Fátima Sampaio, Vanilse Sampaio e a todos os outros familiares que sempre me apoiaram nessa caminhada com orações, conselhos e afeto.

A Gabriela Araújo Freire, meu amor, por todo carinho, atenção, companheirismo e apoio em todos os momentos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Richard Boarato David, por toda paciência, dedicação, orientação e incansável dedicação em seu papel de professor.

Aos demais professores do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC, em especial a Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari ao Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos pelos ensinamentos, conversas e apoio incessante.

Aos meus queridos amigos, Rian Victor Silva Lima, serei eternamente grato por sua amizade, companheirismo, seu apoio e por me motivar a trilhar este caminho, muito obrigado meu amigo; Adna Oliveira Rodrigues, por todo carinho, apoio, amizade e companheirismo; A Francisco Mateus Pereira Cunha e Ana Beatriz Lima Cavalcante pelo suporte na realização deste trabalho, amizade e companheirismo.

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC por todo suporte e companheirismo na realização deste trabalho.

Aos colegas de laboratório pelas boas conversas, companheirismo e apoio na execução deste trabalho.

A agência de fomento Fundação Cearense de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) e também a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por todo suporte financeiro para realização deste trabalho.

“A raça humana precisa de um desafio intelectual. Deve ser aborrecido ser Deus, e não ter nada para descobrir.”

Stephen Hawking

RESUMO

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) modula a ingestão de sódio. Episódios repetidos de desidratação extracelular sensibilizam o SRAA e estimulam o apetite ao sódio. Ratos 2-rins-1-clipe (2R1C) apresentam ativação crônica do SRAA e aumento da ingestão de NaCl hipertônico induzida por injeção central de angiotensina II. É possível que ratos 2R1C apresentem sensibilização da resposta natriorexigênica induzida por hipovolemia com depleção de sódio corporal. O objetivo do presente estudo foi avaliar a preferência mineral e a palatabilidade de ratos 2R1C para diferentes concentrações de NaCl e NaHCO₃, além da possível sensibilidade ao protocolo de depleção de sódio. Foram utilizados ratos Wistar (150 e 190 g), submetidos inicialmente à estenose renal unilateral pela inserção cirúrgica de um clipe de prata (abertura de 0,2 mm) ou cirurgia fictícia (Sham). Nos Experimentos 1 e 2, entre a 4^a-5^a, 8^a-9^a e 12^a-13^a semana pós-cirúrgica (SPC), os ratos foram mantidos em gaiolas metabólicas individuais com ração, um bebedouro contendo água potável e outro contendo NaCl ou NaHCO₃ nas concentrações de 0; 0,08; 0,15; 0,23 ou 0,3 M, por 3 dias cada concentração. Foi calculada a média da ingestão diária dos últimos 2 dias. No Experimento 3, durante a 3^a, 7^a e 11^a SPC os ratos foram alojados em gaiolas metabólicas por seis dias com água, NaCl 0,23 M, ração e alimento hipossódico. No sétimo dia, os animais foram submetidos a injeções (s.c.) de furosemida (1 ml/rato) associadas a dieta hipossódica por 24 h. Logo após, foram oferecidos dois bebedouros aos animais, um contendo água e outro NaCl 0,23 M por um período de 180 minutos. Ao final, foram medidas a pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC), posteriormente foi realizada a eutanásia dos animais. Os ratos submetidos a inserção do clipe foram, posteriormente, subdivididos em grupo hipertenso (2R1C-H), com PAM > 129 mmHg, e grupo normotenso (2R1C-N), com PAM < 130 mmHg. Apenas entre a 4^a e 5^a SPC, a ingestão de NaCl 0,23 M pelo grupo 2R1C-H (14 ± 3 ml/100 g pc/24 h) foi significativamente maior do que 2R1C-N (5 ± 2 ml/100 g pc/24 h) e Sham (4 ± 2 ml/100 g pc/24 h, p<0,05). A ingestão de NaHCO₃ foi semelhante entre os grupos durante as semanas de registros de ingestão hidromineral. Durante os testes de ingestão realizados na 4^a e na 8^a SPC, a ingestão de NaCl 0,23 M do grupo 2R1C-H (18,5 ± 1,4 ml e 27,4 ± 1,5 ml) foi significativamente maior do que o grupo Sham (12,5 ± 1,5 ml, 16,6 ± 2,0 ml; p<0,05). Já na 12^a SPC, a ingestão de NaCl 0,23 M dos ratos 2R1C-H (30,4 ± 2,8 ml) foi significativamente maior

do que 2R1C-N ($21,5 \pm 1,9$ ml) e Sham ($16,6 \pm 1,5$ ml, $p < 0,05$). Os resultados sugerem que os ratos 2R1C-H normohidratados apresentam curva de preferência específica ao NaCl em “U invertido” com palatabilidade aumentada ao NaCl 0,23 M, considerando a ausência de preferência por concentrações de NaHCO_3 oferecidas. Além de sensibilização ao protocolo de indução de apetite ao sódio por furosemida.

Palavras-chaves: cloreto de sódio; bicarbonato de sódio; equilíbrio hidroeletrolítico; comportamento; hipertensão renovascular; sistema renina-angiotensina; hipovolemia.

ABSTRACT

The renin-angiotensin-aldosterone (SRAA) modulates sodium intake. Repeated episodes of extracellular dehydration sensitize RAAS and stimulate sodium appetite. Hypertensive 2-kidney-1-clip (2K1C) rats show chronic RAAS activation and high NaCl intake induced by central angiotensin II injection. It is possible that 2K1C rats also present sensitization of the natriorexigenic response induced by hypovolemia associated to body sodium depletion. The aim of this study was to evaluate the mineral preference and palatability of 2K1C rats for different concentrations of NaCl and NaHCO₃, in addition to the possible sensitivity to the sodium depletion protocol. Male Wistar rats (150 - 190 g) were initially submitted to unilateral renal stenosis by surgical insertion of a silver clip (0.2 mm opening) or Sham surgery. In Experiments 1 and 2, between the 4th-5th, 8th-9th and 12th-13th postoperative week (PW), the rats were kept in individual metabolic cages with rodent chow, a bottle containing drinking water and another containing NaCl or NaHCO₃ at concentrations of 0; 0.08; 0.15; 0.23 or 0.3 M, for 3 days each concentration. The averaged daily intake of the last 2 days was calculated. In Experiment 3, during the 3rd, 7th and 11th PW the rats were housed in metabolic cages for six days with water, NaCl 0.23 M, chow and low sodium food. On the 7th day, the animals were submitted to s.c. injections of furosemide (1 ml/rat) associated with low sodium diet for 24 h. After the period, two bottles were offered to the animals, one containing water and another NaCl 0.23 M for a period of 180 minutes. At the end, the mean arterial blood pressure (MAP) and heart rate (HR) were measured, subsequently the animals were euthanized. The rats submitted to clip insertion were subsequently subdivided into hypertensive group (2K1C-H), with MAP > 129 mmHg, and normotensive group (2K1C-N), with MAP < 130 mmHg. Only between the 4th and 5th PW, the intake of NaCl 0.23 M by the 2K1C-H group (14 ± 3 ml/100 g bw/24 h) was significantly higher than 2K1C-N (5 ± 2 ml/100 g bw/24 h) and Sham (4 ± 2 ml/100 g bw/24 h, p<0.05). The NaHCO₃ intake was similar between the groups during the weeks of hydromineral intake records. The NaCl 0.23 M intake of rats 2K1C-H (38.9 ± 10.7 ml) was significantly higher than 2K1C-N (21.0 ± 2.1 ml) and Sham (17.0 ± 3.2 ml, p<0.05) in the 12th PW. The results suggest that normohydrated 2K1C-H rats present a specific preference curve to NaCl in "inverted U" with increased palatability to NaCl 0.23 M, considering there was no preference for any NaHCO₃

concentration offered. In addition to sensitization to sodium appetite induced by furosemide protocol.

Keywords: sodium chloride; sodium bicarbonate; water-electrolyte balance; behavior; renovascular hypertension; renin-angiotensin system; hypovolemia.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Vias de sinalização e áreas centrais que atuam no controle da ingestão de líquidos. PNA, peptídeo natriurético atrial; ANG II, angiotensina; OCT, ocitocina; Na⁺, sódio; Pit, glândula pituitária; NC IX/X, nervos cranianos IX (glossofaríngeo) e X (vago); NTS, núcleo do trato solitário; AP, área postrema; NPBL, núcleo parabraquial lateral; NDR, núcleo dorsal da rafe; PVN, núcleo paraventricular do hipotálamo; MnPO, núcleo pré-óptico mediano; OVLT, órgão vasculoso da lâmina terminal; OSF, órgão subfornical. Fonte: Adaptado de REIS, 2007.27
- Figura 2. As setas em negrito mostram a via clássica, e as setas sem negrito indicam as vias alternativas. ECA, enzima conversora da angiotensina; Ang, angiotensina; AP, aminopeptidase; E, endopeptidases; AP, aminopeptidases reguladas pela insulina; PCP, prolilcarboxipeptidase; RPR, receptor (pró-)renina. Receptores envolvidos: AT1, AT2, Mas, AT4 e RPR. Fonte: Adaptada de HILAL-DANDAN, 2019.30
- Figura 3. Ingestão de NaCl avaliada pela relação da taxa de lambidas em função da concentração de NaCl em ratos repletos de sódio (círculos abertos) e os mesmos ratos quando depletados de sódio (triângulos abertos) Fonte: Adaptada de BRESLIN et al. 1993.....35
- Figura 4. Linha temporal do protocolo experimental para avaliação da CCR para ingestão hidromineral em ratos 2R1C em diferentes fases do desenvolvimento da hipertensão renovascular.46
- Figura 5. Desenho representativo das gaiolas metabólicas utilizadas durante as fases de ingestão hidromineral dos animais, identificando as posições dos bebedouros, comedouro e do coletor de urina.....48
- Figura 6. Registro do acompanhamento do peso corporal dos animais, realizado uma vez por semana e iniciando no dia da cirurgia (semana 0). Valores estão representados como média ± EP. O número de animais está exposto em parênteses. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; p < 0,05.49
- Figura 7. Registro semanal da medida indireta da PAS por pletismografia de cauda. Método utilizado como indicador de hipertensão. Valores estão representados como

média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$	50
Figura 8. Valores do registro direto da PAM (A) e da FC (B). Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$	52
Figura 9. Valores da RE/RD, representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$	53
Figura 10. Ingestão espontânea de NaCl (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaCl e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$	54
Figura 11. Ingestão total de líquidos (NaCl + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$	55
Figura 12. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$	56

Figura 13. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$57

Figura 14. Ingestão espontânea de NaCl (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaCl e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de ANOVA de duas vias (NaCl) e Kruskal-Wallis (água); $p > 0,05$58

Figura 15. Ingestão total de líquidos (NaCl + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$59

Figura 16. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$60

Figura 17. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada

representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$61

Figura 18. Ingestão espontânea de NaCl (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaCl e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de duas vias seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$62

Figura 19. Ingestão total de líquidos (NaCl e água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$63

Figura 20. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$64

Figura 21. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$65

Figura 22. Registro do acompanhamento do peso corporal dos animais, realizado uma vez por semana e iniciando no dia da cirurgia (semana 0). Valores estão

representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$66

Figura 23. Registro semanal da medida indireta da PAS por pletismografia de cauda. Método utilizado como indicador de hipertensão. Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$67

Figura 24. Valores do registro direto da PAM (A) e da FC (B). Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$69

Figura 25. Valores da RE/RD, representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$70

Figura 26. Ingestão espontânea de NaHCO_3 (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO_3 aos animais em teste de dupla escolha entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaHCO_3 e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$71

Figura 27. Ingestão total de líquidos (NaHCO_3 + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$72

Figura 28. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO_3 aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível

por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$73

Figura 29. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO_3 aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$74

Figura 30. Ingestão espontânea de NaHCO_3 (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaHCO_3 e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis (NaCl) e ANOVA de duas vias (água); $p > 0,05$75

Figura 31. Ingestão total de líquidos (NaHCO_3 + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$76

Figura 32. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO_3 aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$77

Figura 33. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO_3 aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$78

Figura 34. Ingestão espontânea de NaHCO_3 (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaHCO_3 e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$79

Figura 35. Ingestão total de líquidos (NaHCO_3 + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$80

Figura 36. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO_3 aos animais entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$81

Figura 37. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO_3 aos animais entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água

destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$82

Figura 38. Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (A) e água (B) por 180 min após tratamento com FURO (1 ml/rato) combinada a dieta hipossódica por 24 h durante a 4ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$83

Figura 39. Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (A) e água (B) por 180 min após tratamento com FURO (1 ml/rato) combinada a dieta hipossódica por 24 h durante a 8ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis (água) e ANOVA de uma via (NaCl) seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$85

Figura 40. Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (A) e água (B) por 180 min após tratamento com FURO (1 ml/rato) combinada a dieta hipossódica por 24 h durante a 12ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está exposto em parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p > 0,05$87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores da PAS (mmHg) de ratos submetidos ao Experimento 1 ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C.....	50
Tabela 2. Valores da PAS (mmHg) de ratos submetidos ao Experimento 2 ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C.....	67
Tabela 3. Valores de PAM, FC e Relação renal (RE/RD) de ratos submetidos ao protocolo de apetite ao sódio referente ao Experimento 3	88

LISTA DE ABREVIATURAS

2R1C	2-rins-1-clipe
ALDO	aldosterona
ANG II	angiotensina II
ANG III	angiotensina III
AP	área postrema
AV3V	região anteroventral do terceiro ventrículo
BNTS	núcleo leito da estria terminal
DOCA	acetato de desoxicorticosterona
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECA 2	enzima conversora de angiotensina 2
FURO	furosemida
GABA	ácido gama-aminobutírico
icv	infusão intracerebroventricular
LEC	líquido extracelular
LIC	líquido intracelular
MnPO	núcleo pré-óptico mediano
NPBL	núcleo parabraquial lateral
NTS	núcleo do trato solitário
OCVs	órgãos circunventriculares
OT	ocitocina
OSF	órgão subfornical
OVLT	órgão vascularizado da lâmina terminal
PA	pressão arterial
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
PNA	peptídeo natriurético atrial
PVN	núcleo paraventricular do hipotálamo
s.c.	subcutânea
SNC	sistema nervoso central
SNS	sistema nervoso simpático
SRAA	sistema renina angiotensina aldosterona

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	23
1.1	Homeostase de fluidos corporais.....	23
1.2	Tipos de desidratação	24
1.3	Sede e apetite ao sódio	25
1.4	Mecanismos de regulação da ingestão de água e sódio	26
1.4.1	Mecanismos neurais.....	26
1.4.2	Mecanismos hormonais	29
1.4.2.1	Sinais facilitatórios – sistema renina-angiotensina-aldosterona	29
1.4.2.2	Sinais inibitórios.....	32
1.5	Preferência ao íon sódio.....	32
1.6	Hipertensão renovascular dois-rins-um-clipe e a ingestão de sódio.....	36
2.	OBJETIVO	41
2.1	Objetivo geral	41
2.2	Objetivos específicos.....	41
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	41
3.1	Animais.....	41
3.2	Indução da hipertensão renovascular.....	42
3.3	Registro indireto de parâmetros cardiovasculares	42
3.4	Soluções salinas e suas concentrações utilizadas nos experimentos.....	43
3.5	Indução do apetite ao sódio	43
3.5	Registro direto de parâmetros cardiovasculares	43
3.6	Eutanásia e remoção dos rins	44
3.7	Análise estatística	44
3.8	Experimentos	45
3.8.1	Experimento 1: Determinação da curva de preferência ao NaCl ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C.....	45

3.8.2	Experimento 2: Determinação da curva de preferência ao NaHCO ₃ ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C.....	46
3.8.3	Experimento 3: Avaliação do apetite ao sódio em diferentes fases da hipertensão renovascular.	47
4.	RESULTADOS.....	48
4.1	Experimento 1: Determinação da curva de preferência ao NaCl ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C.....	48
a)	Registros semanais do peso corporal.....	48
b)	Registros semanais da PAS	49
c)	PAM e FC	51
d)	Relação renal (RE/RD)	53
e)	Ingestão de NaCl e água durante a 4 ^a e 5 ^a semana de hipertensão	53
f)	Ingestão total de líquidos durante 4 ^a e 5 ^a semana de hipertensão	55
g)	Volume urinário durante a 4 ^a e 5 ^a semana de hipertensão	55
h)	Ingestão de ração durante a 4 ^a e 5 ^a semana de hipertensão	56
i)	Ingestão de NaCl e água durante a 8 ^a e 9 ^a semana de hipertensão	57
j)	Ingestão total de líquidos durante a 8 ^a e 9 ^a semana de hipertensão	59
k)	Volume urinário durante a 8 ^a e 9 ^a semana de hipertensão	59
l)	Ingestão de ração durante a 8 ^a e 9 ^a semana de hipertensão	60
m)	Ingestão de NaCl e água durante a 12 ^a e 13 ^a semana de hipertensão	61
n)	Ingestão total de líquidos durante a 12 ^a e 13 ^a semana de hipertensão	63
o)	Volume urinário durante a 12 ^a e 13 ^a semana de hipertensão.....	63
p)	Ingestão de ração durante a 12 ^a e 13 ^a semana de hipertensão	64
4.2	Experimento 2: Determinação da curva de preferência ao NaHCO ₃ ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C.....	65
a)	Registros semanais do peso corporal.....	65
b)	Registros semanais da PAS	66
c)	PAM e FC	68

d)	Relação renal (RE/RD).....	70
e)	Ingestão de NaHCO ₃ e água durante 4 ^a e 5 ^a semana de hipertensão	70
f)	Ingestão total de líquidos durante a 4 ^a e 5 ^a semana de hipertensão	72
g)	Volume urinário durante a fase 1 nas gaiolas metabólicas.....	72
h)	Ingestão de ração durante a 4 ^a e 5 ^a semana de hipertensão	73
i)	Ingestão de NaHCO ₃ e água durante a 8 ^a e 9 ^a semana de hipertensão	74
j)	Ingestão total de líquidos durante a 8 ^a e 9 ^a semana de hipertensão	76
k)	Volume urinário durante a 8 ^a e 9 ^a semana de hipertensão	76
l)	Ingestão de ração durante a 8 ^a e 9 ^a semana de hipertensão	77
m)	Ingestão de NaHCO ₃ e água durante a 12 ^a e 13 ^a semana de hipertensão ..	78
n)	Ingestão total de líquidos durante a 12 ^a e 13 ^a semana de hipertensão	80
o)	Volume urinário durante a 12 ^a e 13 ^a semana de hipertensão.....	80
p)	Ingestão de ração durante a 12 ^a e 13 ^a semana de hipertensão	81
4.3	Experimento 3: Avaliação do apetite ao sódio após tratamento com FURO combinada a 24 h de dieta hipossódica em diferentes fases da hipertensão renovascular.....	82
a)	Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M e água durante a 4 ^a semana de hipertensão.....	82
b)	Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M e água durante a 8 ^a semana de hipertensão.....	84
c)	Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M e água durante a 12 ^a semana de hipertensão.....	86
4.4	Número de ratos 2R1C utilizados nos experimentos e as causas de perda ao longo dos experimentos	88
5.	DISCUSSÃO	88
6.	CONCLUSÃO	95
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
	APÊNDICE.....	106

1. INTRODUÇÃO

1.1 Homeostase dos líquidos corporais

A água representa mais da metade do peso corporal de um adulto jovem, valor próximo de 60% que pode variar de acordo com alguns fatores como o sexo, idade e percentual de gordura corporal do indivíduo. A água se difunde pelos compartimentos celulares, nos quais 2/3 do seu volume se encontram presentes no líquido intracelular (LIC) e 1/3 restante está presente no líquido extracelular (LEC). Os meios intracelular e extracelular são separados pela membrana plasmática, semipermeável e seletiva à passagem de íons, além de permeável à água. O movimento da água entre os compartimentos acontece por osmose, quando há diferença de concentração de solutos entre o LIC e LEC (JOHNSON; THUNHORST 1997).

O Na^+ , íon mais abundante do LEC, é mantido em uma faixa de 135 a 147 mEq/L no LEC e 10 a 15 mEq/L no LIC, sendo o principal responsável por manter a osmolaridade do compartimento extracelular. O cloreto, por sua vez, encontra-se predominantemente no LEC, com concentração de 95 a 105 mEq/L, e 20 a 30 mEq/L no LIC. O íon potássio é o encontra-se predominantemente nas células, com faixa de concentração de 3,5 a 5 mEq/L no LEC e 120 a 150 mEq/L no LIC. Dentre os mecanismos que controlam as concentrações do LIC, destacam-se a ação da bomba de sódio e potássio que atua gerando efluxo celular de três íons Na^+ e influxo de dois íons K^+ e dos canais de vazamento de ambos os íons. Já o controle do LEC, se dá principalmente pela ativação de mecanismos homeostáticos envolvendo o ganho e a perda hidromineral, uma vez que esses componentes apresentam fluxo constante no organismo e em algumas situações há perda de forma natural, por exemplo, através da sudorese, da salivação, excreção urinária e/ou respiração (JOHNSON; THUNHORST 1997; ANTUNES-RODRIGUES et al., 2004; VERBALIS, 2003).

Esses constituintes atuam diretamente sobre o balanço hidrossalino e o equilíbrio osmótico, assim, uma pequena variação nas concentrações plasmáticas desses constituintes geram alterações na osmolaridade plasmática e na volemia, resultando na ativação de mecanismos que levarão à procura à ingestão de água e de sódio, como parte dos mecanismos reguladores envolvidos na homeostase (JOHNSON; THUNHORST 1997).

1.2 Tipos de desidratação

O balanço entre o ganho e a perda de água e de íons nos compartimentos determina a hidratação. A perda de volume pode ser limitada às células durante o aumento na osmolaridade extracelular, o que promove maior fluxo de água para fora das células, causando desidratação intracelular. No campo de estudo do equilíbrio hidroeletrolítico, existem alguns protocolos experimentais para induzir a desidratação intracelular, por exemplo, por meio de infusão endovenosa, parenteral ou sobrecarga intragástrica (gavagem) de solução hipertônica, a exemplo do NaCl 2 M, que promove aumento da concentração plasmática de sódio e a osmolaridade da ordem de 4% em uma hora (PEREIRA et al., 2002; DE LUCA JR; VIVAS; MENANI, 2005; ANTUNES-RODRIGUES et al., 2018).

A desidratação extracelular ou hipovolêmica, por sua vez, envolve a perda não só de água, mas também de Na⁺. Esse tipo de desidratação se desenvolve em quadros de hemorragia, vômitos, diarreia ou depleção de Na⁺, resultando em quadro hipovolêmico. A desidratação extracelular pode ser induzida experimentalmente de algumas formas, como por exemplo, por ineficiência na preservação do Na⁺ corporal induzida por adrenalectomia, pela natriurese provocada pela administração da furosemida (FURO) combinada com um período de 24 horas de dieta pobre em sódio, por injeção subcutânea de polietilenoglicol levando ao sequestro de líquidos e íons do LEC devido a formação de edema no local da injeção, o que reduz gradualmente o LEC, além da administração subcutânea de formalina (JALOWIEC, 1974; SAKAI et al. 1987; MENANI; DE LUCA JR; JOHNSON, 1998; PEREIRA et al. 2002; ROWLAND; FARNBAUCH; CREWS, 2004).

Na desidratação absoluta, por sua vez, ocorrem perdas de água tanto no LIC como no LEC. Essa desidratação pode ser induzida de forma experimental pelo protocolo de privação hídrica, normalmente com duração de 24 ou 36 horas (WEISINGER et al., 1985; DE LUCA JR et al., 2002; DE LUCA JR et al., 2007). Uma vez que a ingestão de água e de Na⁺ é a única forma de reidratação efetiva, sem intervenção médica, para correção da desidratação, mecanismos compensatórios neuroendócrinos e comportamentais são ativados e resultam em dois estados motivacionais diferentes para reposição hidromineral, a sede e o apetite ao sódio (JOHNSON; THUNHORST 1997; ANTUNES-RODRIGUES et al., 2004).

1.3 Sede e apetite ao sódio

A sede é a denominação dada à sensação subjetiva relacionada ao desejo de ingerir água, resultante de deficiência hídrica. A sede pode ser originada tanto por desidratação intracelular, como por desidratação extracelular. (ROLLS et al., 1982; JOHNSON; THUNHORST, 1997; MCKINLEY; JOHNSON, 2004; JOHNSON, 2007; DE LUCA JR; VIVAS; MENANI, 2005; ANTUNES-RODRIGUES et al., 2018). O apetite ao sódio é um comportamento inato e específico de busca, obtenção e ingestão de Na^+ , expresso em várias espécies de animais, inclusive humanos (EPSTEIN, 1982; FITZSIMONS, 1998; SCHULKIN, 1991; BLAIR-WEST et al., 1968; WEISINGER et al., 2004; WILKINS; RICHTER 1940). O apetite ao sódio possui uma fase apetitiva inicial, caracterizada pela procura ao Na^+ , seguida de uma fase de consumação, iniciada na presença do íon. Esse comportamento pode ser definido experimentalmente como a ingestão específica de solução hipertônica de NaCl , que é considerada pouco palatável aos ratos e, portanto, pouco ingerida em condição de normovolemia; (BARE 1949; BRESLIN, 1993; JOHNSON; THUNHORST, 2007).

Os trabalhos de Curt Richter são considerados um marco inicial para os estudos sobre o apetite ao sódio. Inicialmente, Richter reportou que a remoção das glândulas adrenais dos ratos e induziu maior ingestão de Na^+ hipertônico em comparação a ratos intactos e que, quando submetidos a dieta hipossódica, havia morte de animais adrenalectomizados (RICHTER, 1936). Além disso, Richter notou que a ingestão apresentada por tais animais era específica ao NaCl e que, quando eles eram submetidos a implantes de tecido adrenal ou após administração de acetato de desoxicorticosterona (DOCA), um mineralocorticoide sintético inibidor da excreção de renal de Na^+ , a ingestão de NaCl cessava, concluindo que os hormônios da adrenal possuem participação na regulação da ingestão deste íon (RICHTER; ECKERT, 1938; STRICKER; GANNON; SMITH, 1992).

Um dos modelos experimentais mais utilizados para investigar a ingestão de sódio é pela indução da desidratação extracelular por injeção de FURO seguida por 24 horas de privação de sódio na dieta, descrito inicialmente por Jalowiec em 1974 utilizando o diurético para induzir redução acentuada de volume (JALOWIEC, 1974). Em 2004, Rowland e colaboradores observaram que o tratamento com FURO seguido de dieta hipossódica por 24 horas produzia apetite ao sódio. Neste modelo, durante as primeiras horas de desidratação ocorre o estímulo de sede, o que leva a maior ingestão de água, seguida posteriormente do apetite ao sódio (ROWLAND;

FARNBAUCH; CREWS, 2004). O apetite ao sódio neste modelo parece depender da ação conjunta da angiotensina II (ANG II), e da aldosterona (SAKAI, NICOLAIDIS, EPSTEIN, 1986).

Ao longo de décadas, estudos têm sido realizados com a finalidade de se conhecer os mecanismos fisiológicos relacionados ao controle da ingestão de Na⁺, dada a importância deste íon para o controle da osmolaridade plasmática, da volemia e da pressão arterial (PA), sendo assim fundamental na manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico.

1.4 Mecanismos de regulação da ingestão de água e sódio

1.4.1 Mecanismos neurais

No sangue, osmolaridade, a concentração de Na⁺, o volume e os hormônios são os principais fatores que sinalizam para o desenvolvimento da sede e do apetite ao sódio. A alteração em algum desses fatores é sinal para a ativação de áreas do sistema nervoso central (SNC) responsáveis pelo controle da ingestão de líquidos (Figura 1). Esse controle sobre a ingestão acontece por meio de um balanço entre sinais facilitatórios e inibitórios que chegam ao SNC por meio de fatores humorais ou ativação neural dependente de ativação de receptores periféricos específicos (DE LUCA JR; VIVAS; MENANI, 2005).

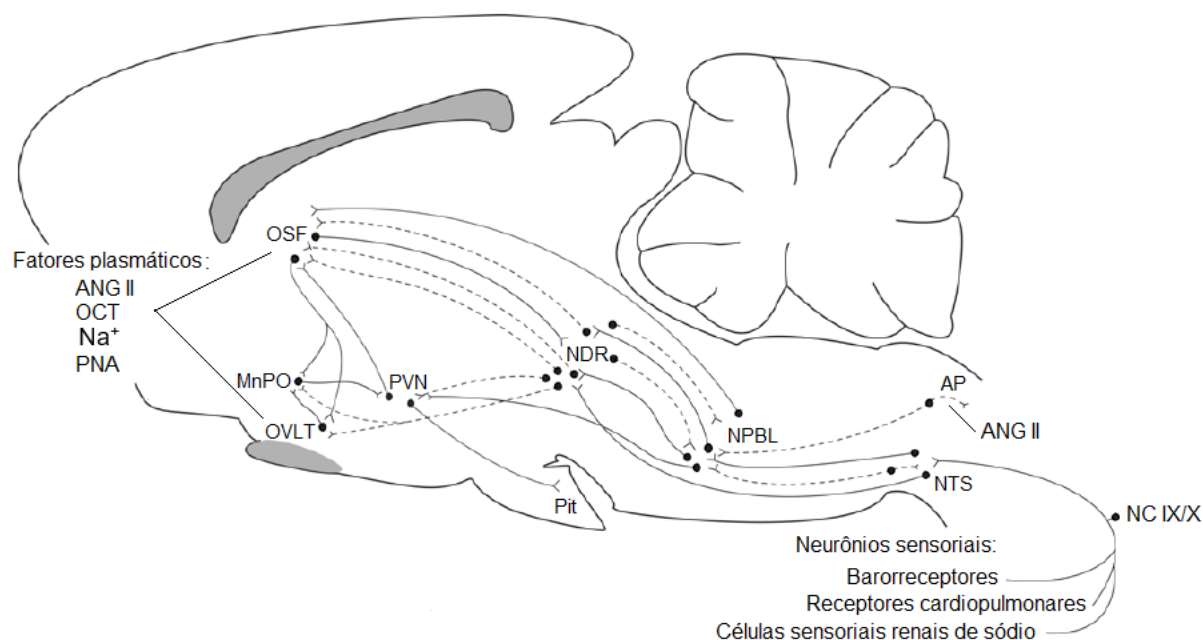


Figura 1. Vias de sinalização e áreas centrais que atuam no controle da ingestão de líquidos. PNA, peptídeo natriurético atrial; ANG II, angiotensina; OCT, ocitocina; Na⁺, sódio; Pit, glândula pituitária; NC IX/X, nervos cranianos IX (glossofaríngeo) e X (vago); NTS, núcleo do trato solitário; AP, área postrema; NPBL, núcleo parabraquial lateral; NDR, núcleo dorsal da rafe; PVN, núcleo paraventricular do hipotálamo; MnPO, núcleo pré-óptico mediano; OVLT, órgão vascular da lâmina terminal; OSF, órgão subfornical. Fonte: Adaptado de REIS, 2007.

Fatores humorais sinalizam para as áreas do órgão vascular da lâmina terminal (OVLT), o órgão subfornical (OSF) e para a área postrema (AP) que fazem parte dos chamados órgãos circunventriculares (OCVs), os quais possuem como característica comum a ausência de barreira hematoencefálica permitindo que estas áreas atuem monitorando a concentração de muitos fatores plasmáticos, como a concentração plasmática de Na⁺ (MCKINLEY et al. 2001). Existem projeções neurais que enviam o sinal que chega no OVLT e no OSF para o núcleo pré-óptico mediano (MnPO), que se comunica com os núcleos hipotalâmicos paraventricular e o supra-óptico, além do núcleo leito da estria terminal (BNTS), regiões que participam da manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico (JOHNSON; THUNHORST 1997).

A outra via é relacionada aos sinais aferentes obtidos por receptores periféricos, por exemplo, os barorreceptores presentes no arco aórtico e seio carotídeo são capazes de captar pequenas variações na distensão da parede arterial, sendo classificados como mecanorreceptores. Além destes, há ação de outros mecanorreceptores que se encontram situados em um sistema de baixa pressão, no qual sofrem estímulos relacionados ao volume sanguíneo (MANCIA et al. 1986;

SHEPHERD; MANCIA, 2005). Já mudanças na osmolaridade plasmática são monitoradas por osmorreceptores centrais, que se encontram nos OCVs, e periféricos que estão presentes no trato gastrointestinal e na circulação hepática (JOHNSON; EDWARDS, 1990; THUNHORST; JOHNSON, 1994;).

Os sinais oriundos dos fatores plasmáticos e da ativação neural aferente são transmitidos ao SNC pelos nervos vago e glossofaríngeo, que levam à ativação de neurônios da AP e do núcleo do trato solitário (NTS), funcionando como acesso inicial desses sinais para o encéfalo (FITZSIMONS, 1998). O NTS possui uma determinada população de neurônios que co-expressam o receptor para mineralocorticoide e uma enzima capaz de catalisar a conversão de glicocorticoides, impedindo sua ligação aos receptores de mineralocorticoides, chamada de 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2, com isso eles foram nomeados como neurônios HSD2. Essas células neurais são sensíveis e seletivas a ação da aldosterona além de participarem da regulação do apetite ao sódio (GEERLING; KAWATA; LOEWY, 2006; GASPARINI et al. 2018).

Além disso, existem projeções neurais da AP para o NTS, que por sua vez envia sinais para regiões mais rostrais como o núcleo paraventricular (PVN) e a região anteroventral do terceiro ventrículo (AV3V). Além dessas, o NTS também emite projeções neurais para o núcleo parabraquial lateral (NPBL), área situada na ponte que apresenta importante papel inibitório na ingestão de Na⁺ (RICARDO; KOH, 1978; HERBERT; MOGA; SAPER, 1990; MENANI; DE LUCA JR; JOHNSON, 2014). Diferentes neurotransmissores possuem ação sobre o NPBL, alguns atuam estimulando a via inibitória, como a serotonina e o glutamato, enquanto outros neurotransmissores agem bloqueando a inibição, por exemplo, o ácido gama-aminobutírico (GABA), endorfinas e a noradrenalina (MENANI; THUNHORST; JOHNSON; 1996; MENANI; DE LUCA JR; JOHNSON, 2014; ANDRADE et al., 2014; DE OLIVEIRA et al. 2007; DE OLIVEIRA; DE LUCA JR; MENANI, 2008). O NPBL por sua vez, transmite o seu sinal inibitório para áreas do prosencéfalo conhecidas por sua ação na ingestão de sódio como o MnPO, o BNST e o núcleo central da amígdala (MENANI; THUNHORST; JOHNSON; 1996; ANDRADE-FRANZÉ et al., 2010a; ANDRADE-FRANZÉ et al., 2010b).

1.4.2 Mecanismos hormonais

1.4.2.1 Sinais facilitatórios - sistema renina-angiotensina-aldosterona

Dentre os mecanismos hormonais que estão relacionados ao controle da ingestão de Na^+ , o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) apresenta destaque por ser ativado em quadros de hipovolemia e estimular a reabsorção renal de água e sódio, além da sede e do apetite ao sódio (SPIELMAN; DAVIS, 1974; FITZSIMONS, 1998). A ativação do SRAA inicia-se por ação da renina, uma enzima proteolítica produzida pelas células justaglomerulares. A secreção de renina é controlada por três vias, pelas células da mácula densa, estimuladas pela redução de sua absorção de Na^+ ; por barorreceptores intrarrenais estimulados pela redução de fluxo sanguíneo nos rins e pela estimulação de receptores β_1 adrenérgicos. A renina atua sobre o angiotensinogênio sintetizado e secretado principalmente pelo fígado para formar um decapeptídeo chamado de angiotensina I. Posteriormente, a enzima conversora de angiotensina (ECA) transforma a angiotensina I em ANG II, um octapeptídeo e principal peptídeo efetor desse sistema. Há também a chamada enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente em muitos órgãos como pulmões, endotélio vascular renal, coração, hipotálamo e na parede da aorta, essa enzima hidrolisa um aminoácido da angiotensina I levando a formação da angiotensina 1-9 ou ainda formando angiotensina 1-7 ao remover um aminoácido da ANG II. Além das ECAs, outra enzima denominada quimase é ativada por lesões vasculares proporciona uma via alternativa, na qual as enzimas aminopeptidase A e aminopeptidase M sintetizam a ANG III e ANG IV a partir da ANG II. A Figura 2 demonstra a cascata de formação das angiotensinas (FITZSIMONS, 1998; IMAI et al. 2005; SANJULIANI et al. 2011; ABDUL-HAFEZ et al. 2021).

protocolos de privação hídrica ou depleção de sódio, demonstrando o importante papel da ANG II sobre a ingestão deste íon (SATO; YADA; DE LUCA JR, 1996).

A ANG II pode ainda sofrer ação catalítica de uma aminopeptidase resultando na formação da angiotensina III (ANG III), peptídeo capaz de ativar tanto AT₁, quanto o receptor de angiotensina do tipo 2, com participação direta na ativação do peptídeo natriurético atrial e na liberação de vasopressina (YUGANDHAR; CLARK; 2013). O papel da ANG III na ingestão hidromineral, principalmente na ingestão de Na⁺, ainda não é muito bem definido, pois alguns estudos dessa área apresentam resultados divergentes. Por um lado, tanto a administração periférica de ANG III em ratos Fischer 344 e Sprague-Dawley, como a infusão aguda na área pré-óptica de ratos albinos, foram incapazes de induzir o apetite ao sódio (AVRITH; FITZSIMONS, 1980; CAPUTO; ROWLAND; FREGLY, 1992). Por outro lado, a administração icv desse heptapeptídeo estimulou a ingestão de Na⁺ à níveis semelhantes dos produzidos por ação da ANG II (BLAIR-WEST et al. 2001). Ainda, a administração icv de um análogo da ANG III em ratos Sprague-Dawley previamente tratado com injeção s.c. de furosemida seguida de injeção s.c. de captopril, também foi capaz induzir apetite ao sódio nesses animais, onde o bloqueio desse análogo foi suficiente para reduzir a ingestão salina (WILSON et al. 2005).

A angiotensina-(1-7) possui ação contrarregulatória ao SRAA, mais especificamente contra a ANG II, uma vez que esse peptídeo é capaz de inibir a ação da ECA e também de atuar como antagonista dos receptores AT₁ (MAHON et al. 1994; FERRARIO et al. 1997; DEDDISH et al. 1998). Embora a angiotensina-(1-7) tenha capacidade de induzir a ativação de c-Fos no OVLT e no MnPO, áreas que participam do controle da ingestão hidromineral, ela foi incapaz de induzir a ingestão de água ou Na⁺, como produzida pela ANG II (MAHON et al. 1995). Entretanto, não se pode descartar a ideia de que a angiotensina-(1-7) também atue como contrarreguladora da ANG II sobre a ingestão hidromineral.

Outro importante hormônio que atua na regulação da ingestão de sódio é a ALDO, um mineralocorticoide que é secretado pela zona fasciculada das glândulas adrenais. O aumento da concentração plasmática de ANG II ou aumento da concentração extracelular de potássio são os principais estímulos para a secreção de ALDO, a qual atua nos rins promovendo a reabsorção de Na⁺ e secreção de potássio (BOOTH; JOHNSON; STOCKAND, 2002). Como citado anteriormente, os trabalhos pioneiros de Richter mostraram a ação desse mineralocorticoide na ingestão de sódio

e, então, muitos outros estudos confirmaram o papel da ALDO neste processo atuando principalmente na região do núcleo central da amígdala (WOLF, 1965; GALAVERNA et al. 1992; SAKAI et al. 1996). Além da parte central, a região medial da amígdala também parece estar relacionada ao apetite ao sódio, uma vez que essa área apresenta receptores para mineralocorticoides e sua lesão abole esse comportamento inato promovido pelos mineralocorticoides, mas não pela ANG II (ZHANG; EPSTEIN; SCHULKIN, 1993).

1.4.2.2 Sinais inibitórios

O peptídeo natriurético atrial (PNA) e a ocitocina (OT) figuram-se entre os hormônios que atuam no controle da ingestão de sódio por meio de um efeito inibitório. O PNA é produzido por miócito atriais, já a OT é sintetizada nos neurônios magnocelulares do PVN e do núcleo supra-óptico, ambos são secretados na corrente sanguínea durante a expansão de volume e são capazes de produzir a natriurese, importante resposta para o controle do volume sanguíneo. Centralmente, o PNA e a OT atuam inibindo áreas relacionadas ao apetite ao sódio. Alguns estudos utilizando administração icv de PNA e de OT demonstram o papel inibitório destes hormônios sobre o apetite ao sódio em ratos com depleção de Na⁺, além disso, a lesão de áreas neurais com receptores para estes hormônios potencializou a ingestão de Na⁺ gerada por ANG II (ANTUNES-RODRIGUES; MCCANN; SAMSON, 1986; BLACKBURN et al. 1995; VERBALIS et al. 1995; SATO et al. 1997; MCCANN; GUTKOWSKA; ANTUNES-RODRIGUES, 2003).

Além disso, embora o PNA e a OT atuem inibindo a ingestão de sódio, o controle da ingestão hidromineral parece ser distinto entre os dois hormônios. A redução da ingestão de sódio induzida pelo protocolo de hiperosmolaridade plasmática foi revertida em um grupo de animais que recebeu ricina conjugada com ANP, porém, o mesmo não se repetiu quando os pesquisadores utilizaram ricina conjugada com OT. Ainda, a ingestão de alimento pode ser inibida por ação da OT, mas não pelo PNA (BLACKBURN et al. 1995; VERBALIS et al. 1995; MCCANN; GUTKOWSKA; ANTUNES-RODRIGUES, 2003).

1.5 Preferência ao íon sódio

Apesar da importante participação do Na⁺ na manutenção da volemia e da osmolaridade plasmática, o consumo excessivo desse sal é um fator de risco para o

desenvolvimento de doenças cardiovasculares (CHOBANIAN, 2009). Embora haja ampla difusão dos malefícios causados pelo Na^+ em excesso, a recomendação de redução da ingestão de sal é muitas vezes negligenciada pela população em geral e, ainda, por pacientes submetidos a farmacoterapia anti-hipertensiva. Dessa forma, não é equivocado afirmar que o sucesso na aplicação de políticas para redução do consumo excessivo de sal ainda está longe de ser uma realidade (MCCARON et al., 2009).

Acredita-se que uma das razões para isto é que o sal aumenta a palatabilidade dos alimentos. Estudos com pacientes hipertensos demonstram que uma das maiores dificuldades para essas pessoas manterem a adesão a dieta com baixo teor de Na^+ é a menor palatabilidade desses alimentos em comparação com alimentos com maior teor deste sal (HORVATHOVA et al., 2003; HOLLENBERG, 2006). Como dito anteriormente, o apetite ao sódio é definido de forma experimental como um comportamento inato que induz a ingestão de sal em animais depletados de Na^+ (SAKAI et al., 1987; SAKAI et al., 1989; EPSTEIN, 1991).

Nas primeiras pesquisas sobre o apetite ao sódio, o modelo de depleção de sódio causada por adrenalectomia foi muito utilizado. Há muito se sabe que esses animais apresentam maior ingestão de NaCl do que ratos normais, além de redução no limiar de preferência a ingestão desse íon, ou seja, redução na percepção do sabor salgado e como resultado há o aumento na ingestão de NaCl em concentrações que normalmente seriam evitadas. (RICHTER, 1936; BARE, 1949).

Com isso, muitos estudos objetivam conhecer os mecanismos fisiopatológicos relacionados ao consumo excessivo desse íon, inclusive para descobrir se tal comportamento ingestivo é referente apenas a sais contendo Na^+ ou se estenderia a outros não-sódicos. Por exemplo, Richter (1956) constatou que quando o KCl era o único sal em oferta aos animais adrenalectomizados, eles apresentaram maior ingestão dessa solução em comparação a ratos com a adrenal intacta. Já Fregly (1958), também utilizando ratos com adrenalectomia, mostrou que esses animais na verdade apresentavam maior ingestão de soluções contendo sódio (cloreto, bicarbonato, sulfato e citrato) quando comparadas a soluções não sódicas como os LiCl , KCl e CaCl_2 .

Em 1980, Avrith e Fitzsimons investigaram a preferência mineral após infusão central de ANG II . Eles ofereceram simultaneamente aos animais diferentes concentrações de água, NaCl e KCl , na qual levaram em consideração apenas a

isomolaridade da solução. Como resultados os autores observaram que após infusão central de ANG II os ratos apresentaram maior ingestão de NaCl do que KCl e água e então atribuíram essa ingestão específica de Na⁺ à ação da ANG II. No entanto, os estudos de Breslin et al. (1993) e Tordoff (1994) relatam que ao se escolher as soluções minerais a serem utilizadas em testes de preferência mineral o ideal seria considerar não a isomolaridade, mas a palatabilidade das soluções.

O trabalho de Breslin et al. (1993) demonstra a importância de se atentar a palatabilidade das soluções em um teste de preferência mineral ao demonstrar uma curva concentração-resposta (CCR) que no estudo relacionou a taxa de lambeduras dos animais a diferentes concentrações de NaCl, permitindo determinar qual concentração foi preferida pelos animais durante o teste (Figura 3). Em seus resultados, o trabalho demonstra que a taxa de lambeduras aumenta com concentrações crescentes de NaCl, atingindo seu pico na isotonicidade, e logo após diminui com concentrações ainda maiores de NaCl. Dessa forma, essa curva foi nomeada de “curva concentração-resposta em forma de U-invertido”. Além disso, por meio dessa CCR também é possível determinar se alterações no estado fisiológico podem interferir na resposta ao sabor, em seus resultados o estudo sugere que a depleção de Na⁺ pode afetar a ingestão de NaCl, mas não altera a concentração preferida dos animais (Figura 3). O estudo de Tordoff (1994) complementa o anterior ao demonstrar que essa “curva concentração-resposta em forma de U-invertido” também foi observada para outras soluções como o CaCl₂, cloreto de magnésio (MgCl₂) e cloreto de ferro (FeCl₃), além de relatar que fatores como idade, sexo, dieta e linhagem podem alterar a preferência mineral, ao menos de ratos.

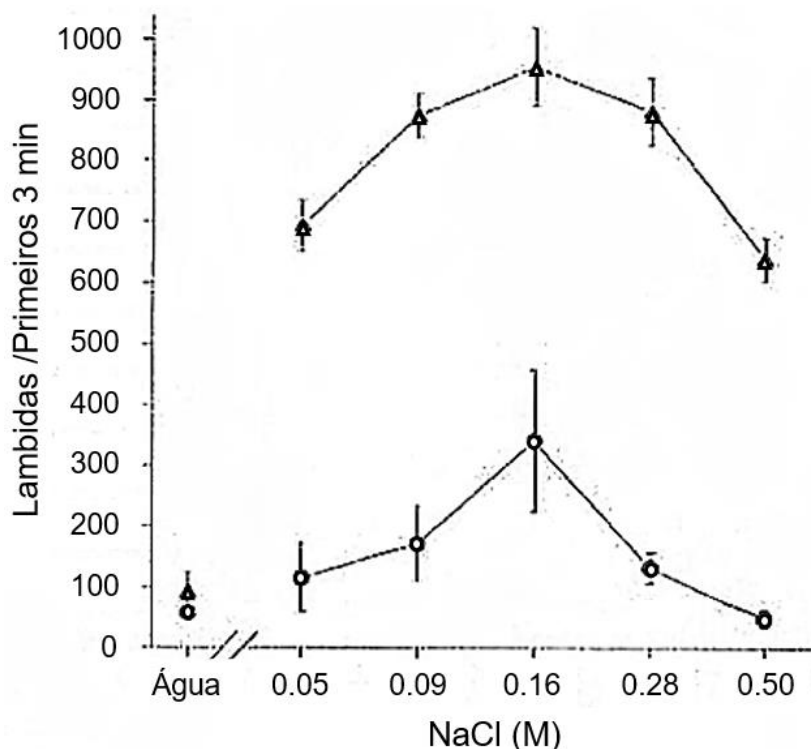


Figura 3. Ingestão de NaCl avaliada pela relação da taxa de lambidas em função da concentração de NaCl em ratos repletos de sódio (círculos abertos) e os mesmos ratos quando depletados de sódio (triângulos abertos) Fonte: Adaptada de BRESLIN et al. 1993.

Pereira et al. (2005) ofereceram simultaneamente aos animais diferentes soluções minerais, duas contendo soluções sódicas e duas com soluções não-sódicas levando em consideração as suas palatabilidades e observaram que durante a fase inicial do protocolo de hipovolemia, os ratos não apresentaram qualquer preferência mineral, nem mesmo pelo NaCl isotônico. Já durante a chamada fase tardia, que tem início por volta de 10 horas depois, há uma evidente preferência para a ingestão de soluções sódicas, mesmo as hipertônicas que naturalmente são aversivas aos animais.

David et al. (2008) testaram a preferência mineral de ratos normohidratados após injeção icv de ANG II e observaram que os animais apresentaram maior ingestão de NaHCO_3 0,15 M em comparação com outros minerais (NaCl 0,15 M, CaCl_2 0,05 mM e KCl 0,01 M). No mesmo estudo, foi visto que o pré-tratamento com DOCA não induziu preferência ao NaCl 0,15 M em resposta à injeção icv de ANG II, mas esta solução de NaCl foi ingerida preferencialmente em ratos submetidos ao teste do apetite ao sódio após depleção de sódio por furosemida. Tais resultados permitem sugerir que a ANG II sozinha pode induzir a ingestão de NaHCO_3 e que o apetite ao sódio, característico dos protocolos de hipovolemia, provavelmente dependem de

outros fatores somados à ação sinérgica entre a ANG II e mineralocorticoides (DAVID et al., 2008).

1.6 Hipertensão renovascular dois-rins-um-clipe e a ingestão de sódio

Em humanos, o consumo médio diário recomendado de Na^+ é por volta de 2 g e o aumento dessa ingestão média para cerca de 5 g, pode culminar com a progressão de doenças cardiovasculares. Com isso a ingestão de Na^+ em excesso é um grande fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão arterial, definida como uma condição clínica multifatorial (genéticos, epigenéticos, ambientais e/ou sociais) que leva ao aumento dos valores da PA ($\geq 140\text{mmHg}$ para sistólica e/ou 90 mmHg para diastólica). Estima-se que no Brasil a ingestão média diária desse íon é por volta de 9,3 g, muito acima daquilo que é recomendado e isso reflete no grande número de casos de hipertensão no país. Embora o excesso no consumo de Na^+ seja um fator com boa capacidade de alterações visando a prevenção e o controle da hipertensão, essa realidade ainda parece ser distante para nossa sociedade (BARROSO et al., 2021; CHOBANIAN, 2009).

A hipertensão renovascular é um tipo de hipertensão secundária que acomete cerca de 5% dos pacientes com hipertensão, ela é gerada pela oclusão parcial ou total de uma ou ambas as artérias renais em decorrência, principalmente, da aterosclerose (BARROSO et al., 2021). Em seus estudos sobre hipertensão experimental, Goldblatt et al. (1934) observaram aumento da PA em animais após o implante de um clipe de prata em uma das artérias renais, isto reduziu o fluxo sanguíneo naquele rim, levando ao aumento da atividade de renina plasmática e a produção de angiotensina 1, que posteriormente é convertida em ANG II, um potente vasoconstritor. Assim, surgiu um importante modelo para os estudos de hipertensão que até os dias de hoje é muito utilizado, o modelo de hipertensão 2R1C.

Esse modelo possui duas características principais, uma é o aumento da atividade do SRAA, resultante da oclusão parcial da artéria renal esquerda dos animais pelo implante de um clipe de prata com abertura de 0,2 milímetros. Essa oclusão faz com que haja redução do fluxo sanguíneo ao rim esquerdo, captado por células da mácula densa que transmitem a informação para as células justaglomerulares, a fim de liberar mais renina e iniciar a cascata de eventos para ativação do SRAA com aumento da produção da ANG II, potente hormônio

vasoconstritor e, por isso, considerado como ator primário no desenvolvimento da hipertensão 2R1C (MARTINEZ-MALDONADO, 1991).

A outra importante característica desse modelo de estudo é o aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), que é responsável por manter os valores da PA elevados quando há redução na produção de ANG II (NAKADA et al., 1996; JOHANSSON et al., 1999). Além disso, o SNS atua na regulação da excreção de água e Na⁺, por meio dos nervos renais, influenciando a reabsorção desses eletrólitos ao longo dos néfrons, bem como o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e a liberação de renina pelas células justaglomerulares (DIBONA, 2005). No modelo de hipertensão renovascular, o SNS pode ser estimulado tanto pela ativação dos receptores AT₁ sob ação ANG II, como também por ação da ALDO. Em conjunto esses fatores contribuem para o desenvolvimento e manutenção da hipertensão (PRADHAN; ROSSI, 2013; LINCEVICIUS et al. 2015).

No clássico trabalho de revisão de Martinez-Maldonado (1991), o autor classificou a evolução da hipertensão renovascular 2R1C em três diferentes fases. A primeira é referente as quatro primeiras semanas de desenvolvimento da hipertensão e nesse período há grande aumento na produção de renina e conseqüentemente na formação de ANG II. Durante a primeira fase ainda é possível reverter a hipertensão pela remoção do clipe ou tratamento com inibidor da ECA. A segunda fase é também chamada de fase de retenção de sal e acontece entre a quinta e oitava semana pós a inserção do clipe ao redor da artéria renal, quando há redução na secreção de renina e aumento da sensibilidade dos tecidos à ANG II. Os níveis pressóricos nessa fase também podem retornar a valores normais caso o clipe seja removido ou se use um inibidor da ECA. A terceira fase ocorre a partir da nona semana de hipertensão, onde praticamente não há produção de renina ou ANG II, no entanto, a PA se mantém elevada e mesmo a remoção do clipe ou o inibidor da ECA não são capazes de reduzir os valores pressóricos, isso ocorre pela maior ativação simpática presente neste modelo.

É importante pontuar que mesmo muito citado e reconhecido até hoje, os resultados demonstrados no trabalho de Martinez-Maldonado (1991) foram obtidos de estudos realizados em cães (CARAVAGGI et al. 1976; SMITH; SOMOVA, 1976; WATKINS et al. 1976). Diferentemente, McAreavey et al. (1984) utilizaram ratos para avaliação da hipertensão 2R1C e também observaram aumento dos níveis de renina plasmática, contudo isso durou apenas um dia (MCAREAVEY et al. 1984). Já

Lincevicius et al. (2015) não observaram alterações na atividade de renina plasmática (método de avaliação do status sistêmico do SRAA) de ratos Wistar após seis semanas de clipagem da artéria renal, contudo foi observado aumento da expressão de renina nos dois rins dos ratos, o que confirma a hiperatividade do SRAA no modelo 2R1C e sugere que algumas alterações do SRAA podem não ser detectadas pela atividade de renina plasmática (LINCEVICIUS et al. 2015). Além disso, Roncari et al. (2018) observaram que ratos Holtzman apresentaram aumento da atividade de renina plasmática e que esses níveis de renina permanecem elevados até a 6ª semana de desenvolvimento da hipertensão renovascular (RONCARI et al. 2018). Dessa forma, é válido pontuar que as fases da hipertensão renovascular e seus determinados níveis de renina ou ANG II podem variar em relação à espécie ou linhagem utilizada.

A estenose parcial gerada pelo clipe na artéria renal pode desencadear diferentes graus de redução da perfusão sanguínea para o rim estenótico, resultando em um processo isquêmico que por vezes pode gerar danos irreversíveis ao rim. Por outro lado, o rim contralateral recebe maior perfusão sanguínea promovendo a redução da liberação de renina, além de hiperfiltração, poliúria e natriurese exacerbada (NAVAR et al. 1998; SAFIAN; TEXTOR, 2001). Os elevados níveis de ANG II dos animais 2R1C podem levar a danos renais ao induzir o estresse oxidativo, infiltração de macrófagos, liberação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina 6 presentes em maior quantidade em pacientes hipertensos do que em normotensos, além de inflamação, disfunção e fibrose renal (STOUFFER et al. 2010; OLIVEIRA-SALES et al. 2014).

Além disso, este modelo também apresenta aumento na ingestão de sódio em resposta a maior ativação do SRAA (FORMAN; FALK, 1979; MÖHRING J; PETRI; MÖHRING B, 1975; SCHÖMIG et al., 1980; COSTALES; FITZSIMONS; VIJANDE, 1984). Roncari et al. (2018) demonstraram que os ratos 2R1C tiveram ingestão diária (espontânea) de água e NaCl 0,3 M maior do que aquela apresentada por ratos normotensos entre a 4ª e 5ª semana após estenose parcial da artéria renal e que o aumento na ingestão de sódio desse grupo também foi identificado quando injetada ANG II (via icv) ou pela hipovolemia por privação hídrica, sugerindo que ratos 2R1C possuem maior sensibilização a protocolos que induzem o apetite ao sódio (RONCARI et al. 2018). Apesar disto, estudos preliminares realizados em nosso laboratório sugerem que protocolos natriorexigênicos não induzem ingestão de NaCl 0,3M (dados não publicados).

Estudos realizados com animais e até em humanos sugerem uma relação inversa entre a descarga neural pós-ganglionar simpática e a ingestão de Na^+ . Quando esses indivíduos foram submetidos a dieta com baixo teor de sal, apresentaram maior ativação do SNS, sendo esta associada às ações angiotensinérgicas. Inversamente, ao serem submetidos a dieta com alto teor de sal, a atividade do SNS não foi reduzida (ANDERSON et al. 1989; DIBONA; JONES; SAWIN, 1996; CARILLO et al. 2006). Dado que os níveis de renina plasmática estão diretamente ligados a produção renal de renina, é provável que a redução da atividade simpática para o rim, resultante da sobrecarga na ingestão de sal, possa diminuir a síntese de renina renal, conseqüentemente, reduzindo a renina plasmática (DIBONA, 2005; CARILLO et al. 2006). Apesar disso, pouco se sabe sobre a ação direta do SNS sobre a ingestão de sódio em ratos na condição de hipertensão renovascular.

Além dos 2R1C, os ratos espontaneamente hipertensos (SHRs) também apresentam maior palatabilidade pelo NaCl hipertônico em comparação com os ratos normotensos (PEREIRA JR et al. 2021). Acredita-se que a ativação dos receptores AT_1 centrais faça parte dos mecanismos relacionados a essa alteração da palatabilidade ao Na^+ , uma vez que a administração icv de Losartana reduziu as respostas comportamentais referentes a ingestão de NaCl 0,3 M de ratos SHRs em condições de normohidratação ou após indução por privação hídrica com reidratação parcial (PEREIRA JR et al. 2021). Os estrogênios podem participar do controle da ingestão de Na^+ , pois ratas SHRs ovariectomizadas tratadas com estradiol apresentaram redução do apetite ao sódio induzido pelo protocolo de privação hídrica com reidratação parcial, além de reduzir a expressão central de AT_1 no hipotálamo (PEREIRA JR et al. 2019; PEREIRA JR et al. 2022).

Em humanos, o aumento no consumo de Na^+ pode ser resultado de fatores fisiológicos, genéticos e/ou psicológicos, além de mudanças que ocorrem ao longo do desenvolvimento humano. O sabor salgado é naturalmente atraente para os seres humanos, pois realça a palatabilidade dos alimentos, tornando-os mais agradáveis em comparação com aqueles que não possuem sal (BEAUCHAMP; ENGELMAN, 1991; MATTES, 1997). Além disso, o estudo de Villela et al. (2019) demonstra que pessoas hipertensas apresentam maior preferência a alimentos com maior teor de sal do que pessoas normotensas. Apesar disso, pouco ainda são os estudos que demonstram a palatabilidade do Na^+ em humanos, tampouco em hipertensos.

Levando em conta que ratos 2R1C apresentam maior ingestão de NaCl hipertônico em relação a normotensos nas primeiras semanas de hipertensão (RONCARI et al. 2018), possivelmente por ação da maior ativação do SRAA nestes animais, e que a preferência mineral pode estar relacionada a espécie e linhagem (TORDOFF, 1994). É possível que os ratos 2R1C apresentem alteração na curva de preferência ao NaCl descrita por Breslin et al. (1993) durante as primeiras semanas de hipertensão, período que se refere a maior atividade do SRAA neste modelo.

Dado que ratos 2R1C apresentam elevadas quantidades de ANG II nas primeiras semanas de hipertensão e que a ANG II possui grande papel no aumento da ingestão de NaCl, mesmo não palatáveis, por meio de ações centrais ou periféricas (FINDLAY; EPSTEIN, 1980; SATO; YAMADA; DE LUCA JR, 1996; FITZSIMONS, 1998), é possível que os ratos 2R1C apresentem maior ingestão de NaCl 0,15 M, definida como mais palatável aos animais (BRESLIN et al. 1993), em comparação com ratos normotensos.

Ainda, embora a ingestão de NaCl hipertônico do grupo 2R1C tenha sido semelhante ao grupo Sham na 6ª semana de hipertensão, a atividade de renina plasmática dos ratos 2R1C permaneceu elevada neste período, sugerindo que o SRAA ainda estava ativo nestes animais (RONCARI et al. 2018). Adicionado ao fato de pouco se saber sobre o comportamento ingestivo dos ratos 2R1C ao longo das demais semanas de desenvolvimento da hipertensão renovascular, propusemo-nos a investigar se os ratos 2R1C possam apresentar alguma ingestão salina em fases mais tardias da hipertensão.

Considerando que durante o teste de preferência com injeção icv de ANG II, ratos normohidratados exibiram maior ingestão de NaHCO₃ 0,15 M em relação a outros sais, mesmo na presença de NaCl (DAVID et al. 2008), é possível que durante as primeiras semanas de hipertensão os ratos 2R1C apresentem preferência a concentração isotônica de NaHCO₃, já que se espera maior atividade do SRAA nessa fase de hipertensão.

Além disso, os ratos 2R1C parecem ser mais sensibilizados a protocolos que induzem o apetite ao sódio (RONCARI et al. 2018). Desta forma, investigamos a possibilidade de ratos 2R1C apresentarem maior ingestão de NaCl hipertônico em comparação com normotensos após depleção de sódio ao longo das semanas de hipertensão.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Investigar, em ratos Wistar 2R1C, a preferência mineral e a palatabilidade à diferentes concentrações de NaCl e NaHCO₃ ao longo de quinze semanas de desenvolvimento da hipertensão arterial.

2.2 Objetivos específicos

- a) Determinar a palatabilidade à soluções de NaCl ao longo do desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C;
- b) Determinar a palatabilidade à soluções de NaHCO₃ ao longo do desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C;
- c) Avaliar a ingestão de NaCl 0,23 M após protocolo de indução do apetite ao sódio em diferentes semanas do desenvolvimento da hipertensão 2R1C.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizados Ratos Wistar provenientes do Biotério Central da UFC para a indução da hipertensão renovascular 2R1C e/ou cirurgia fictícia, com peso inicial entre 150 e 190 g. Inicialmente os animais foram alojados em caixas coletivas com controle da temperatura ambiente (24 ± 2 °C), umidade ($60 \pm 20\%$) e ciclo claro-escuro 12/12 horas, além de livre acesso a água e ração granulada padrão para roedores (Nuvilab, Quimtia, CR-1 irradiada) *ad libitum*. Os protocolos experimentais e os demais procedimentos realizados neste projeto foram previamente aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UFC, protocolo 2706070721.

3.2 Indução da hipertensão renovascular

Os ratos foram anestesiados por via intraperitoneal (i.p.), com cetamina (80 mg/kg peso corporal) combinada com xilazina (10 mg/kg peso corporal) para a realização de uma laparotomia e exposição do rim esquerdo. Logo após, a artéria renal esquerda foi cuidadosamente isolada e um clipe de prata com diâmetro interno de 0,2 mm foi colocado na artéria para oclusão parcial do fluxo sanguíneo. Outro grupo de animais foi submetido ao mesmo procedimento cirúrgico, com exceção do implante do clipe de prata na artéria renal (Sham). Por fim, a incisão foi suturada e os ratos receberam uma injeção profilática subcutânea (s.c.) de antibiótico benzilpenicilina (80.000 UI) e estreptomicina (33 mg; Pentabiótico Veterinário – Pequeno Porte), além de uma injeção de anti-inflamatório cetoprofeno 1% (0,03 ml/rato). Após a cirurgia, os animais foram colocados em caixas individuais com ração e água, onde permaneceram por cerca de três dias para recuperação do procedimento cirúrgico. No quarto dia, os animais foram devolvidos para as suas devidas caixas coletivas.

3.3 Registro indireto de parâmetros cardiovasculares

Semanalmente, entre a 2^a e a 14^a semana pós-cirúrgica (SPC), os animais tiveram a pressão arterial sistólica (PAS) e a frequência cardíaca (FC) mensuradas pelo método da pletismografia de cauda, utilizando o MRBP System (IITC Life Science). Para tal, durante a 1^a SPC, uma vez ao dia, durante cerca de 10 minutos, os ratos foram treinados a entrarem e permanecerem dentro de contêntores com a finalidade de obter maior imobilização dos animais durante os registros. Nos dias de aferição, os ratos foram colocados em uma câmara de aquecimento com temperatura variável entre 30 °C e 34 °C durante seis minutos para aquecimento corporal. Após aquecimento, a região proximal da cauda dos animais foi encaixada em um manguito de borracha acoplado a um esfigmomanômetro programado para inflar e desinflar automaticamente em intervalos de aproximadamente 50 segundos. Próximo ao manguito, foi acoplado o transdutor de pulso conectado ao sistema de registro, onde o primeiro sinal de pulso durante a desinflação foi considerado a PAS. Esse procedimento foi repetido quatro vezes em cada animal, onde os valores finais da PAS e da FC foram considerados como uma média dos quatro registros.

3.4 Soluções salinas e suas concentrações utilizadas nos experimentos

O estudo de Breslin et al., (1993) mostrou que os ratos apresentam preferência a soluções de NaCl expressa no formato de curva concentração-resposta (CCR) “em forma de U-invertido” com pico de ingestão na concentração isotônica. E esse padrão da CCR, aparentemente, não é exclusiva ao sódio, mas também ocorre para outros cátions, como os cloretos de amônio (NH₄Cl), de rubídio (RbCl) e o KCl (TORDOFF, 1994). O estudo de Rowland; Colbert, (2003) relata que ratos depletados de Na⁺ apresentaram maior ingestão de NaHCO₃ do que ratos normohidratados e mais recente, David et al. (2008) mostraram que ratos hidratados que receberam dose central de ANG II apresentaram ingestão aproximadamente quatro vezes maior de NaHCO₃ 0,15 M em comparação a outras soluções minerais de concentração palatável.

No presente estudo foi avaliada a preferência mineral de ratos 2R1C para diferentes concentrações de NaCl (0; 0,08 M 0,15 M; 0,23 M e 0,3 M) e de NaHCO₃ (0; 0,08 M 0,15 M; 0,23 M e 0,3 M). Além disso, é necessário citar que o número de bebedouros oferecidos aos animais pode ser um fator que pode influenciar resultados de testes de preferência mineral (PEREIRA et al., 2002; TORDOFF; BACHMANOV, 2003), logo, os testes de preferência foram realizados com dois bebedouros, um contendo água e a outro uma solução mineral.

3.5 Indução do apetite ao sódio

Para induzir o apetite ao sódio os ratos foram submetidos a injeção subcutânea de FURO (10 mg/ml; diluída para dosagem de 1 ml/rato), diurético de alça conhecido por seu potente efeito na redução de volume, combinada a uma dieta com alimento pobre em sódio (farinha de milho flocada comercial), protocolo baseado em estudos anteriores (DAVID et al. 2008). Inicialmente a desidratação gerada pelo diurético, ativa mecanismos que estimulam a sede, aumentando a ingestão de água, mas que não deixa os animais saciados. Em razão disto, a combinação da FURO com uma dieta hipossódica por 24 horas estimula o desenvolvimento do apetite ao sódio (JALOWIEC, 1974; ROWLAND; FARNBAUCH; CREWS, 2004).

3.5 Registro direto de parâmetros cardiovasculares

Durante a 15^a SPC, os ratos foram anestesiados conforme descrito acima e um cateter (tubo de polietileno PE-10 conectado a um PE-50), preenchido com solução

fisiológica estéril, foi inserido na aorta abdominal por meio da artéria femoral. Em seguida, o cateter foi exteriorizado na região dorsal do animal. No final do procedimento cirúrgico, os animais receberam injeção (s.c.) de anti-inflamatório cetoprofeno 1% (0,03 ml/rato). Um dia após a cirurgia, o cateter foi lavado com solução de heparina para desobstrução de possíveis coágulos e posteriormente foi conectado um transdutor de pressão acoplado a um amplificador (modelo ETH-200 Bridge Bio Amplifier, CB Sciences, Dover, NH, EUA) que se encontra conectado a um sistema de aquisição de dados (modelo Powerlab 16SP; ADInstruments, Castle Hill, Australia). A pressão arterial média (PAM) foi calculada a partir do sinal da pressão arterial pulsátil e a frequência cardíaca (FC) calculada como a frequência instantânea do sinal da pressão arterial pulsátil.

3.6 Eutanásia e remoção dos rins

Logo após obter os registros da PAM e da FC os animais foram anestesiados, conforme citado anteriormente, para realização de uma laparotomia. Os rins foram removidos e pesados em balança de precisão para avaliação da relação entre os pesos dos rins esquerdo e direito (RE/RD), respectivamente. Smith e Bishop (1986), definiram que valores de relação renal entre 0,5 e 0,8; podem ser utilizados como critério para confirmação de hipertensão. Por fim, foi realizada incisão atrial, para exsanguinação.

3.7 Análise estatística

Os dados foram apresentados como média \pm erro padrão (EP). Os dados de ingestão foram expressos por 100 g de peso corporal. Para análise estatística foi utilizado o programa SigmaPlot. Inicialmente foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para analisar a normalidade de distribuição dos dados. O teste de variância (ANOVA) foi realizado nos dados que passaram no teste de normalidade. Para os dados que não passaram no teste de normalidade foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. A ANOVA de um fator foi utilizada para comparar a relação renal, a PAM, FC e ingestão de NaCl 0,23 M no teste do apetite ao sódio (fator grupo). A ANOVA de dois fatores ou teste de Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar o volume urinário, as ingestões de ração, água, NaCl (fatores grupo, concentração de NaCl ou NaHCO₃ disponível e a interação entre os fatores), o peso corporal e a PAS (fatores grupo, semana e a interação entre os fatores). Quando identificada diferença

estatística pela ANOVA, foi aplicado o pós-teste Student-Newman-Keuls. Para todos os testes realizados, foi considerado como nível de significância o valor de $P < 0,05$.

3.8 Experimentos

3.8.1 Experimento 1: Determinação da curva de preferência ao NaCl ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C

▪ Protocolo experimental

Inicialmente os animais ($n = 20$) foram submetidos a cirurgia para indução da hipertensão 2R1C ($n = 14$) ou cirurgia fictícia (Sham; $n = 6$). Logo após a cirurgia os animais foram mantidos por três dias em caixas individuais até recuperação do procedimento cirúrgico. Após este período, foi realizado o registro do peso corporal (pc) dos animais, uma vez por semana, sendo "0" o dia da cirurgia. Na 2ª SPC deu-se início ao acompanhamento indireto da PAS pelo método da pletismografia de cauda, o qual foi realizado semanalmente até a 14ª SPC.

Os registros de ingestão hidromineral, do consumo de ração e do volume urinário ocorreram em três fases. A primeira (F1) no decorrer da 4ª e da 5ª SPC, a segunda (F2) durante a 8ª e 9ª SPC, e a terceira (F3) entre a 12ª e 13ª SPC, cada uma por um período de quinze dias consecutivos. Dois dias antes do início de cada fase, os ratos foram ambientados em gaiolas metabólicas individuais de aço inoxidável, sendo disponível ração (parte lateral da gaiola) e um bebedouro de polipropileno graduado a cada 1,0 ml, com bico de aço inoxidável (parte frontal da gaiola), contendo água filtrada (ver Figura 5). Nos dias de registro, foram ofertados aos animais ração e dois bebedouros, um contendo água de torneira e outro contendo uma solução de NaCl ou de NaHCO₃ nas concentrações 0; 0,08; 0,15; 0,23 ou 0,3 M. Cada concentração foi oferecida durante três dias, contudo, o primeiro dia foi considerado como ambientação à solução e os dados referentes a esses dias foram ignorados.

Em cada fase dos registros nas gaiolas metabólicas os animais recebiam uma ordem diferente de concentrações de NaCl ou de NaHCO₃, ou seja, durante F1 eram ofertadas soluções salinas em ordem crescente de concentração, durante F2 em ordem decrescente e em F3 crescente novamente. No segundo critério, cada grupo de animais recebiam uma ordem diferente do último grupo, ou seja, se o grupo anterior

recebeu a ordem crescente na F1, o novo grupo receberia inicialmente a ordem decrescente de concentrações e assim por diante até o fim dos experimentos.

Durante a 15^a SPC, a PAM e a FC dos animais foram registradas por via direta e em seguida os rins dos ratos foram retirados e pesados para obter o valor da relação renal. Os ratos do grupo 2R1C que apresentaram PAM > 129 mmHg foram classificados como 2R1C-hipertensos (2R1C-H; n = 6) e os demais que apresentaram PAM < 130 mmHg foram classificados como 2R1C normotensos (2R1C-N; n = 8). Por fim, foi realizada a eutanásia dos animais como descrito anteriormente.

3.8.2 Experimento 2: Determinação da curva de preferência ao NaHCO₃ ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C.

▪ Protocolo experimental

Os procedimentos realizados no experimento anterior foram repetidos neste protocolo, exceto a solução teste ofertada. Inicialmente os animais (n = 21) foram submetidos a cirurgia para indução da hipertensão 2R1C (n = 16) ou cirurgia fictícia (Sham; n = 5), mas durante os testes nas gaiolas metabólicas a solução teste oferecida aos animais foi o NaHCO₃ (ver subitem 3.8.1). Por fim, os ratos do grupo 2R1C que apresentaram PAM > 129 mmHg foram classificados como 2R1C-hipertensos (2R1C-H; n = 10) e os demais que apresentaram PAM ≤ 130 mmHg foram classificados como 2R1C normotensos (2R1C-N; n = 6).

Linha temporal dos protocolos para os Experimentos 1 e 2

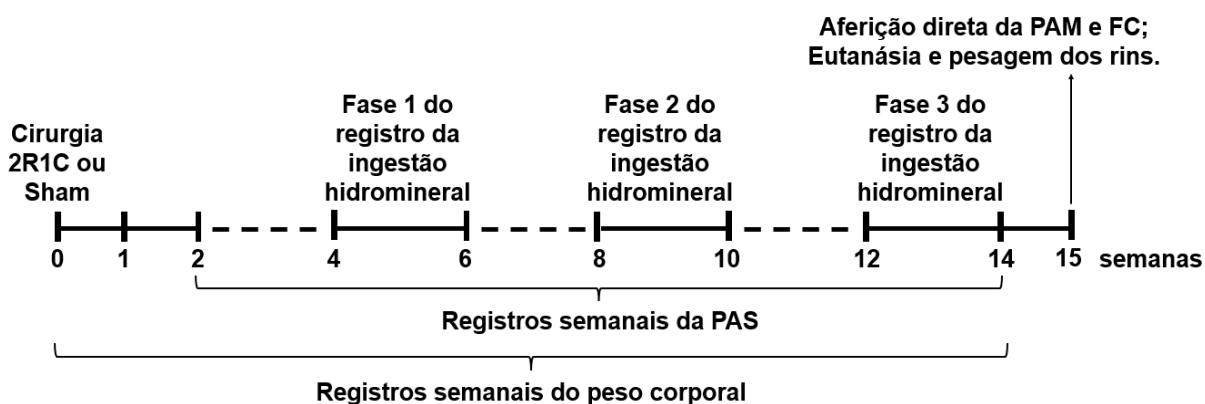


Figura 4. Linha temporal do protocolo experimental para avaliação da CCR para ingestão hidromineral em ratos 2R1C em diferentes fases do desenvolvimento da hipertensão renovascular.

3.8.3 Experimento 3: Avaliação do apetite ao sódio em diferentes fases da hipertensão renovascular.

▪ Protocolo experimental

Inicialmente os animais (n = 22) foram submetidos a cirurgia para indução da hipertensão 2R1C (n = 16) ou cirurgia fictícia (Sham; n = 6). Logo após a cirurgia os animais foram mantidos por três dias em caixas individuais até recuperação do procedimento cirúrgico. Na 3^a SPC os animais foram ambientados em gaiolas metabólicas individuais contendo dois bebedouros (graduados em 1,0 ml), um com água filtrada e outro com NaCl 0,23 M, além de ração e farinha de milho flocada (alimento hipossódico) por seis dias consecutivos. No sétimo dia, o NaCl 0,23 M e a ração foram removidos, as gaiolas metabólicas foram limpas e os animais receberam injeção subcutânea de FURO (10 mg/1 ml/rato). Após o tratamento, os ratos foram realocados em suas gaiolas sendo oferecido a eles apenas água e o alimento hipossódico por 24 horas. Após esse período, ou seja, no primeiro dia da 4^a SPC a água e o alimento hipossódico foram removidos das gaiolas, posteriormente, foram oferecidos aos animais dois bebedouros graduados (0,1 ml) com bico de aço inoxidável dispostos na parte frontal da gaiola, um contendo água e outro NaCl 0,23 M. A ingestão dos líquidos foi registrada durante 180 minutos. Ao final do teste de ingestão os animais foram novamente colocados em suas devidas gaiolas coletivas. Durante a 7^a e a 11^a SPC os procedimentos realizados na 3^a SPC foram repetidos, no qual durante o primeiro dia da 8^a e da 12^a SPC foi realizado o teste de ingestão. Por fim durante a 15^a SPC, a PAM e a FC dos animais foram registradas por via direta e em seguida os rins dos ratos foram retirados e pesados para obter o valor da relação renal. O mesmo critério para classificação dos ratos em 2R1C-H (n = 8) ou 2R1C-N (n = 8) foi utilizado aqui (ver subitem 3.8.1). Por fim, foi realizada a eutanásia dos animais como descrito anteriormente.

Gaiola metabólica utilizada durante registros de ingestão hidromineral

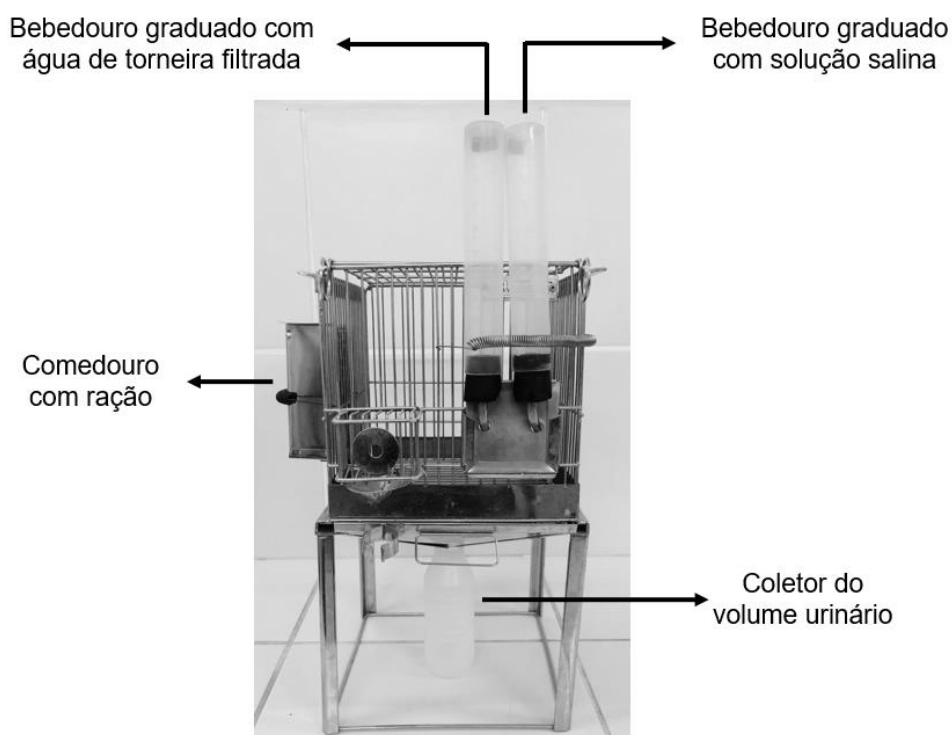


Figura 5. Desenho representativo das gaiolas metabólicas utilizadas durante as fases de ingestão hidromineral dos animais, identificando as posições dos bebedouros, comedouro e do coletor de urina.

4. RESULTADOS

4.1 Experimento 1: Determinação da curva de preferência ao NaCl ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C

a) Registros semanais do peso corporal

Durante a 1ª SPC, o peso corporal dos ratos Sham (239 ± 18 g; $n = 6$) e do grupo 2R1C-N (213 ± 2 g; $n = 8$) foi significativamente maior do que nos 2R1C-H (195 ± 3 g; $n = 6$). Não foi observada diferença de peso entre os grupos nas demais semanas de experimento ($P < 0,05$; Figura 6).

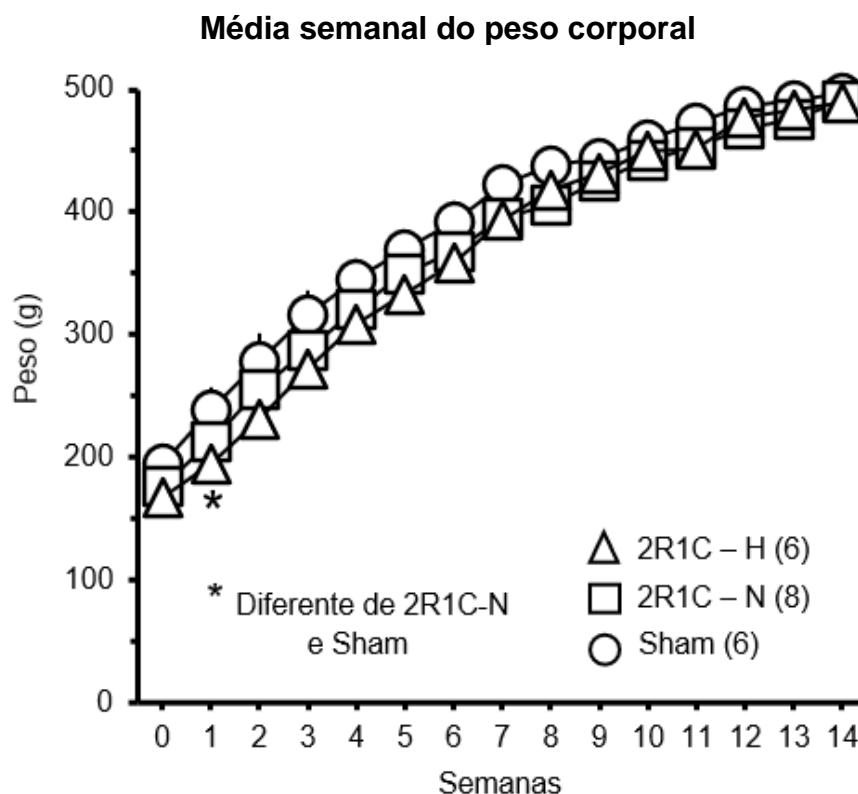


Figura 6. Registro do acompanhamento do peso corporal dos animais, realizado uma vez por semana e iniciando no dia da cirurgia (semana 0). Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está exposto em parênteses. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$.

b) Registros semanais da PAS

A PAS foi significativamente maior no grupo 2R1C-H ($n = 6$) em comparação ao grupo e Sham ($n = 6$) no decorrer do acompanhamento semanal dos parâmetros cardiovasculares, com exceção da terceira semana. Ainda, a PAS do grupo 2R1C-H também foi maior que no grupo 2R1C-N ($n = 8$), exceto durante a 2ª, 8ª, 9ª e 12ª SPC. O grupo 2R1C-N não apresentou PAS diferente do grupo Sham em nenhuma das semanas registradas (Figura 7; $P < 0,05$). A tabela 1 mostra os valores de PAS de cada grupo ao longo das semanas.

Média semanal da pressão arterial sistólica (PAS)

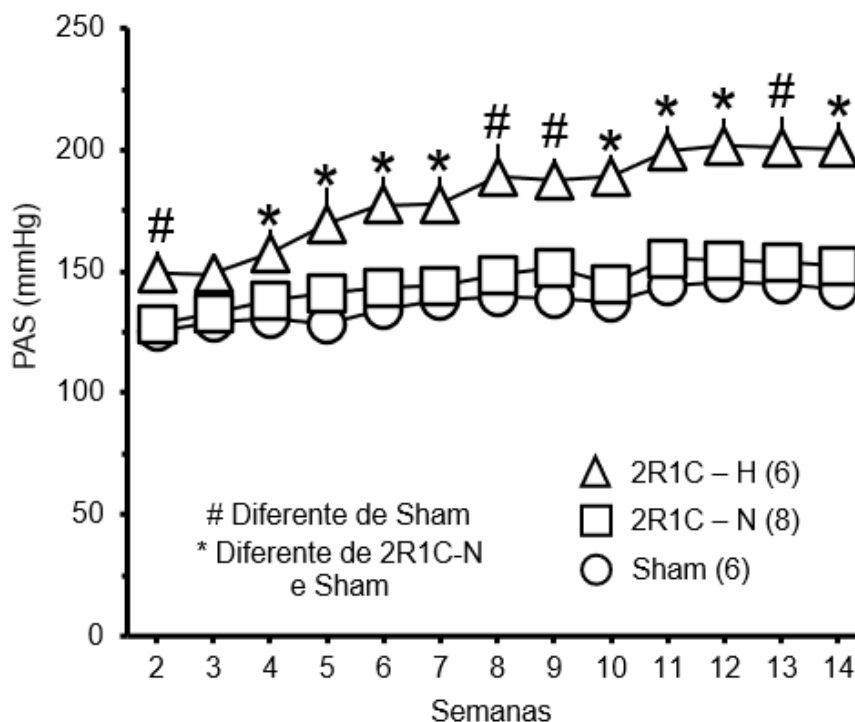


Figura 7. Registro semanal da medida indireta da PAS por pletismografia de cauda. Método utilizado como indicador de hipertensão. Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$.

Tabela 1. Valores da PAS (mmHg) de ratos submetidos ao Experimento 1 ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C

	Semanas						
	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a
Sham (6)	125,6 \pm 1,1	129 \pm 3,5	130,4 \pm 3,5	128,8 \pm 3,0	134,3 \pm 2,9	138,3 \pm 0,9	139,7 \pm 2,5
2R1C-N (8)	128,6 \pm 3,1	132,6 \pm 4,7	138,2 \pm 3,2	140,9 \pm 2,5	143,7 \pm 2,9	144,2 \pm 4,2	148,6 \pm 2,0
2R1C-H (6)	149,3 \pm 9,1 #	149,2 \pm 8,1	158,0 \pm 9,4 *	169,3 \pm 15,2 *	177,6 \pm 11,5 *	177,8 \pm 11,6 *	189,3 \pm 13,4 #
	9 ^a	10 ^a	11 ^a	12 ^a	13 ^a	14 ^a	
Sham (6)	138,6 \pm 1,8	137,2 \pm 3,4	144,4 \pm 6,7	145,4 \pm 4,4	144,5 \pm 3,1	142,5 \pm 2,5	
2R1C-N (8)	151,7 \pm 6,1	145,1 \pm 6,7	155,1 \pm 4,8	154,8 \pm 3,8	154,1 \pm 3,9	152,7 \pm 3,8	
2R1C-H (6)	187,8 \pm 8,9 #	189,3 \pm 8,9 *	199,6 \pm 10,5 *	202,1 \pm 10,6 #	201,2 \pm 12,3 *	201,0 \pm 10,2 *	

Valores representados como média \pm erro padrão. O número de animais está descrito entre parênteses. * Diferente de 2R1C-N e Sham; # Diferente de Sham. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$.

c) PAM e FC

O grupo 2R1C-H apresentou PAM ($146,8 \pm 5,6$ mmHg; $n = 6$) significativamente maior em relação que os grupos 2R1C-N ($113,0 \pm 3,4$ mmHg; $n = 8$) e Sham ($103,3 \pm 4,4$ mmHg; $n = 6$; $F(2,17) = 24,6$, $P < 0,05$; Figura 8A). A FC também foi significativamente maior no grupo 2R1C-H ($414,6 \pm 24,0$ bpm; $n = 6$) em relação aos grupos 2R1C-N ($358,9 \pm 13,1$ bpm; $n = 8$) e Sham ($331,6 \pm 9,9$ bpm; $n = 6$; $F(2,17) = 6,1$, $P < 0,05$; Figura 8B).

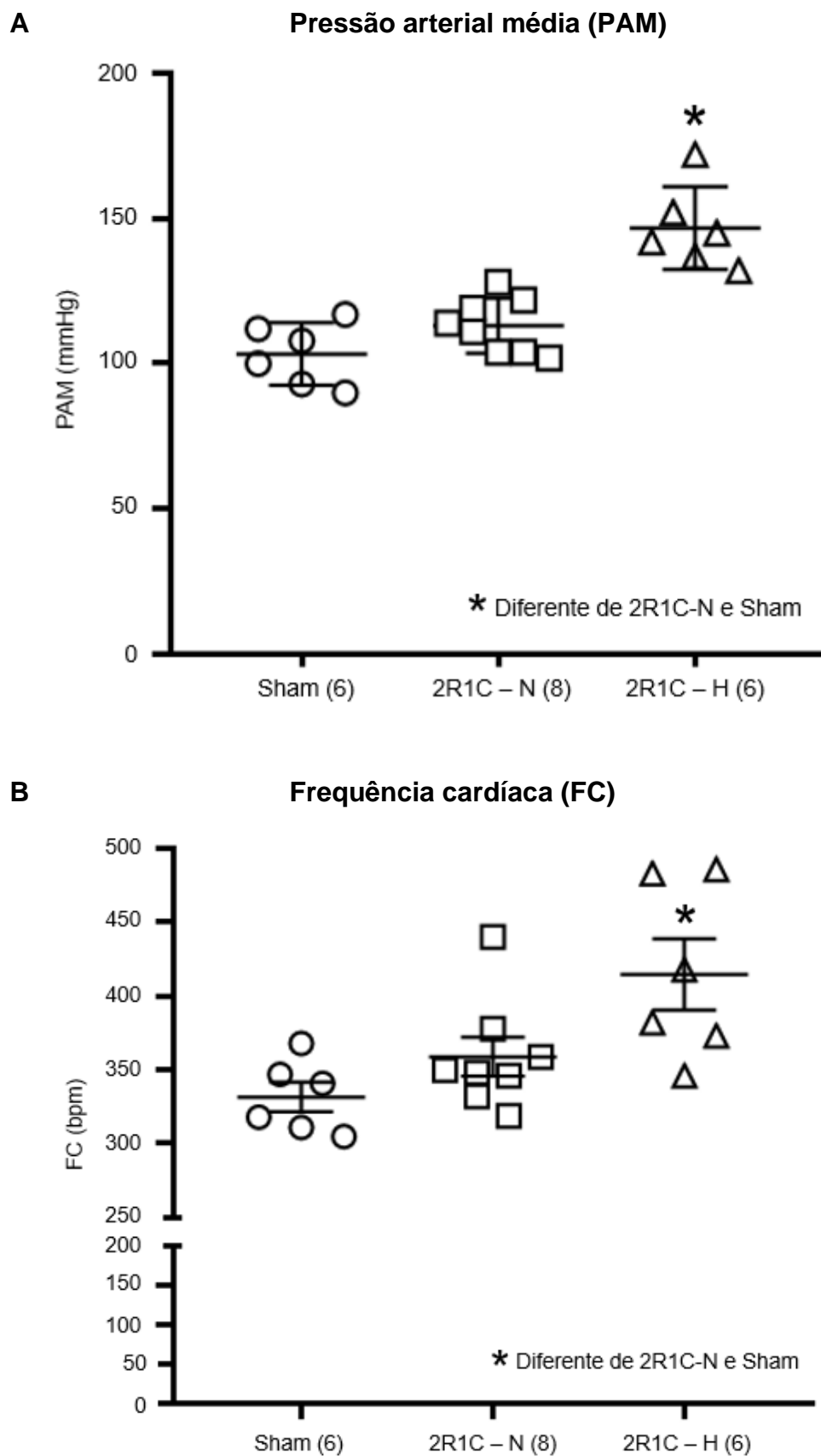


Figura 8. Valores do registro direto da PAM (A) e da FC (B). Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$.

d) Relação renal (RE/RD)

A relação renal nos grupos 2R1C-H ($0,6 \pm 0,1$; $n = 6$) e 2R1C-N ($0,5 \pm 0,1$; $n = 8$) foi significativamente menor do que no grupo Sham ($1,0 \pm 0,1$; $n = 6$; $F(2,17) = 6,0$, $P < 0,05$; Figura 9).

Relação entre o peso dos rins esquerdo e direito (RE/RD)

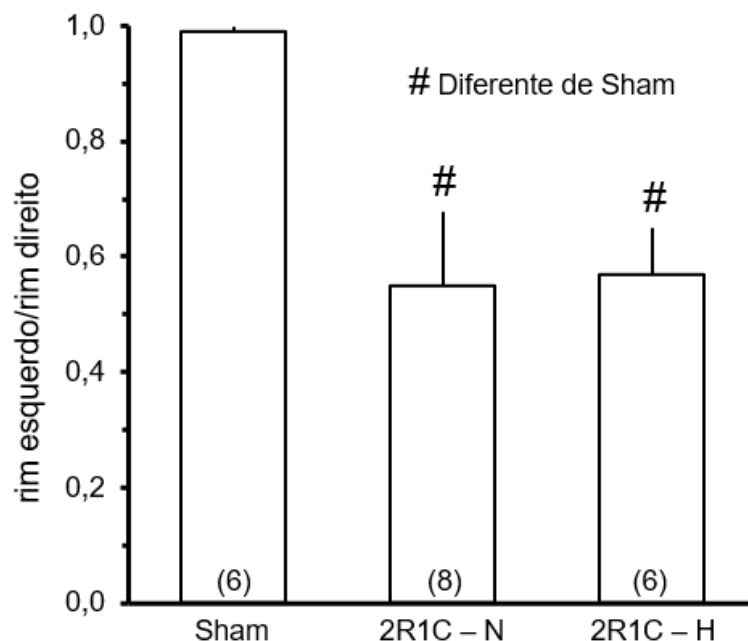


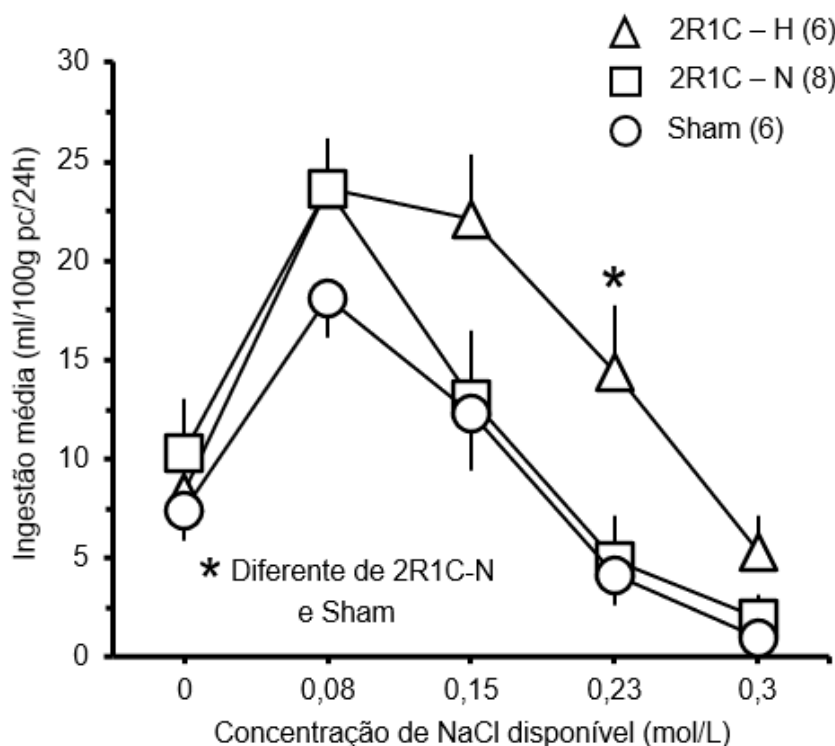
Figura 9. Valores da RE/RD, representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$.

e) Ingestão de NaCl e água durante a 4ª e 5ª semana de hipertensão

A ingestão de NaCl 0,23 M do grupo 2R1C-H (14 ± 3 ml/100 g pc/24 h; $n = 6$) foi significativamente maior do que nos grupos 2R1C-N (5 ± 2 ml/100 g pc/24 h; $n = 8$) e Sham (4 ± 2 ml/100 g pc/24 h; $n = 6$; $F(2,17) = 5,1$, $P < 0,05$). Comparando as concentrações de NaCl ofertadas aos animais, no grupo 2R1C-H a ingestão de NaCl 0,08 M foi significativamente maior que a 0 M, 0,23 M e 0,3 M; a ingestão de NaCl 0,15 M foi maior que a 0 M, 0,23 M e 0,3 M e a ingestão de NaCl 0,23 M foi maior que a 0,3 M. No grupo 2R1C-N a ingestão de NaCl 0,08 M foi maior que todas as outras concentrações oferecidas; a ingestão de NaCl 0,15 M foi maior que a 0,23 M e 0,3 M; a ingestão de NaCl 0,23 M foi maior que 0,3 M e a ingestão de NaCl 0 M foi maior que 0,23 M e 0,3 M. Já no grupo Sham a ingestão de NaCl 0,08 M também foi significativamente maior que todas as outras e a ingestão de NaCl 0,15 M foi maior que a de 0,23 M e 0,3 M ($P < 0,05$; Figura 10A).

A ingestão de água foi semelhante entre os grupos Sham ($n = 6$), 2R1C-N ($n = 8$) e 2R1C-H ($n = 6$; $P > 0,05$; Figura 10B).

A Ingestão de NaCl entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão



B Ingestão de água entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão

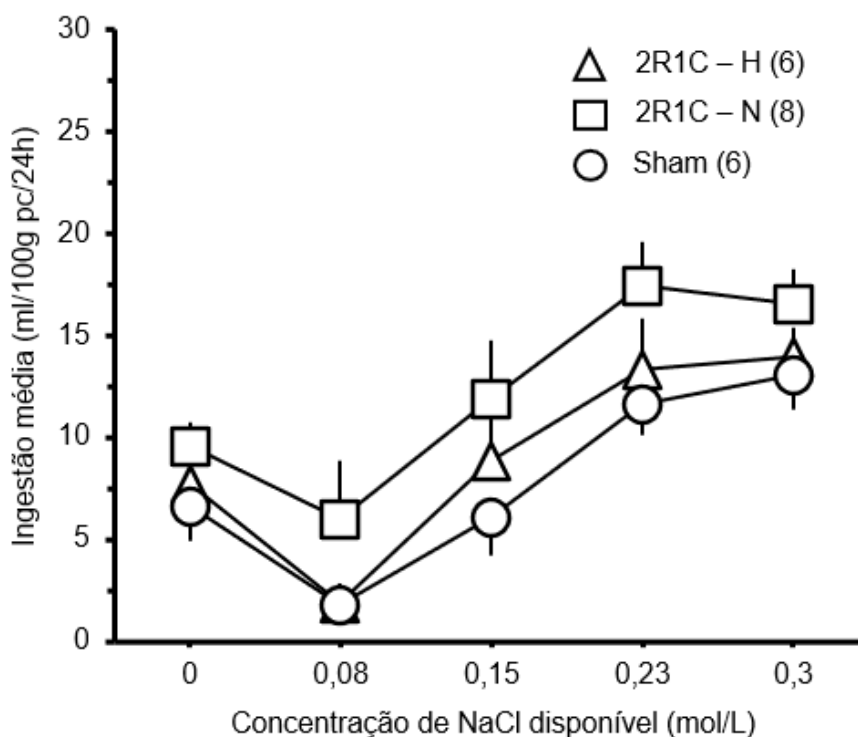


Figura 10. Ingestão espontânea de NaCl (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaCl e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$.

f) Ingestão total de líquidos durante 4ª e 5ª semana de hipertensão

A ingestão total de líquidos não foi diferente entre os grupos Sham (n = 6), 2R1C-N (n = 8) e 2R1C-H (n = 6) independente da concentração de NaCl oferta ($P > 0,05$; Figura 11).

Ingestão total de líquidos entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão

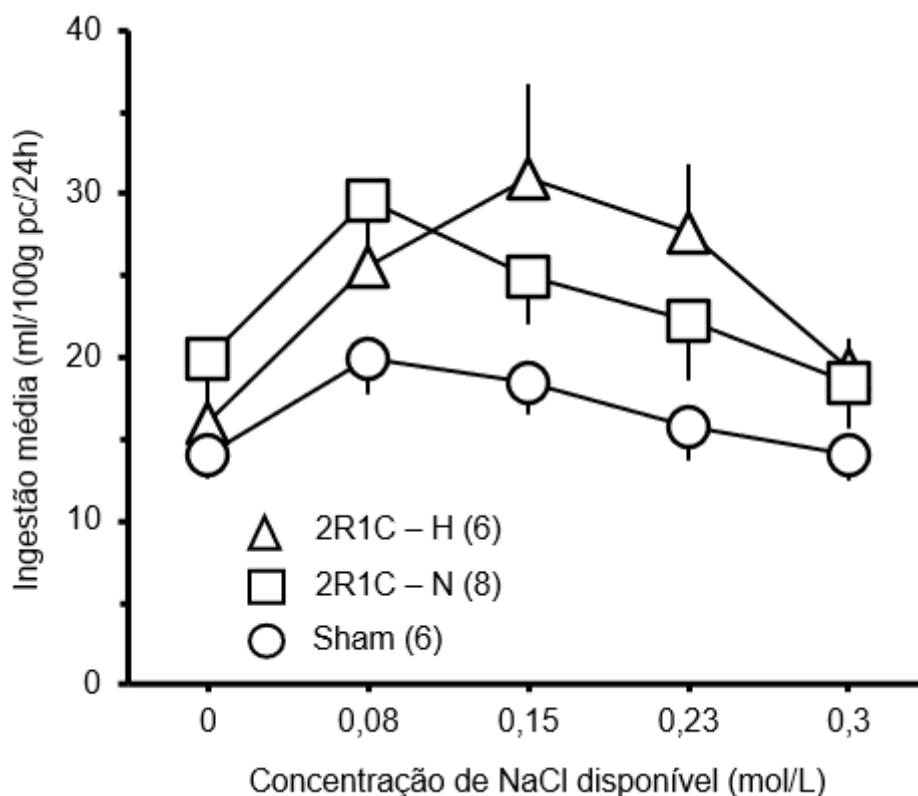


Figura 11. Ingestão total de líquidos (NaCl + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

g) Volume urinário durante a 4ª e 5ª semana de hipertensão

O volume urinário não foi diferente entre os animais 2R1C-H (n = 6), 2R1C-N (n = 8) e Sham (n = 6; $P > 0,05$; Figura 12).

Volume urinário entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão

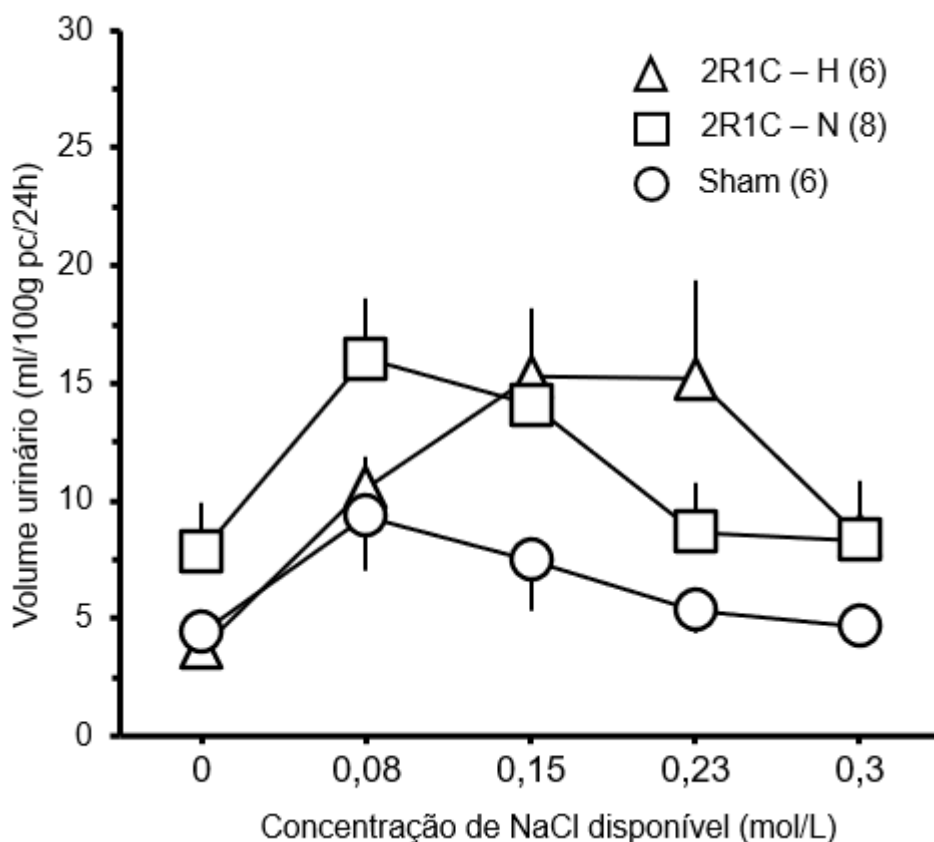


Figura 12. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abscissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

h) Ingestão de ração durante a 4ª e 5ª semana de hipertensão

A ingestão de ração não foi diferente entre os grupos 2R1C-H ($n = 6$), 2R1C-N ($n = 8$) e Sham ($n = 6$) ao longo da disponibilidade das soluções sódicas ($P > 0,05$; Figura 13).

Ingestão de ração entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão

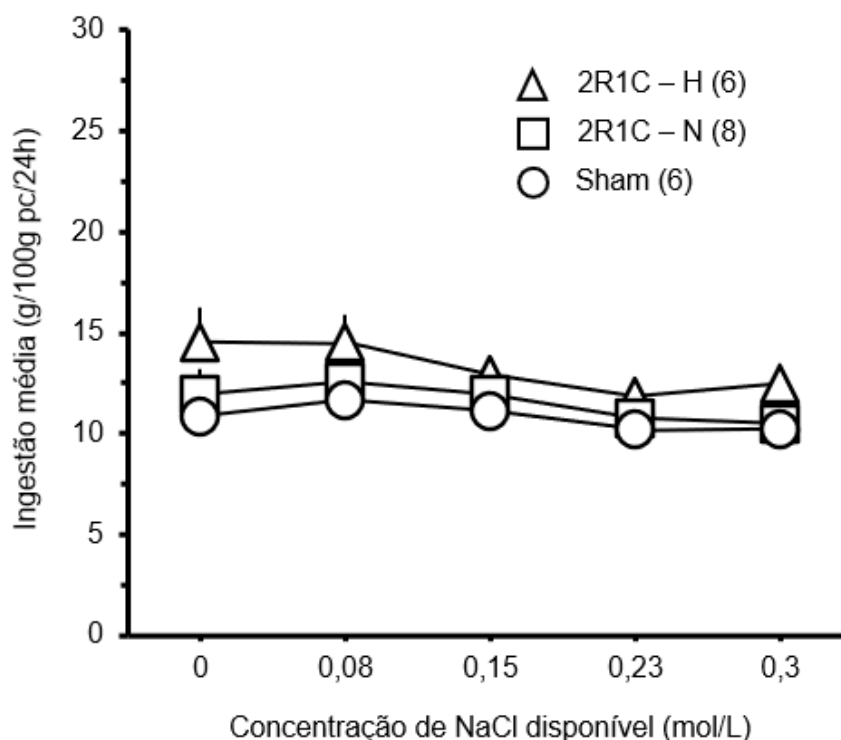


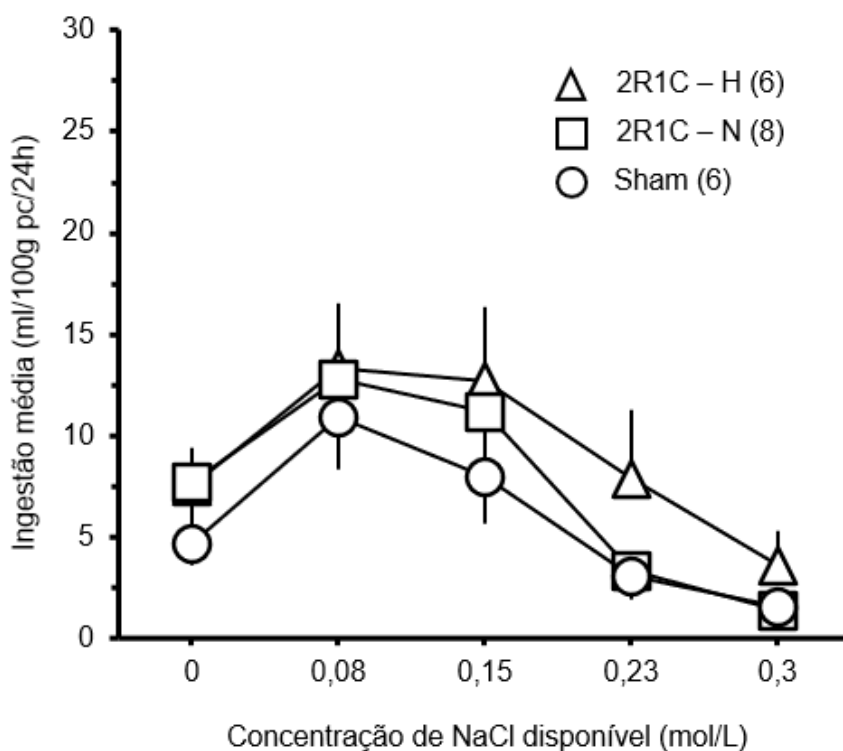
Figura 13. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

i) Ingestão de NaCl e água durante a 8ª e 9ª semana de hipertensão

Independente da concentração disponível, a ingestão de NaCl não foi diferente entre os grupos 2R1C-H ($n = 6$), 2R1C-N ($n = 8$) e Sham ($n = 6$; $F(2,85) = 2,1$, $P > 0,05$). Comparando apenas as concentrações de NaCl ofertadas aos animais, os grupos 2R1C-H e Sham não apresentaram diferença entre as concentrações oferecidas. Já no grupo 2R1C-N a ingestão de NaCl 0,08 M foi maior que a 0,23 M e 0,3 M e a ingestão de NaCl 0,15 M foi maior que a 0,23 M e 0,3 M [$F(4,85) = 8,6$, $P < 0,05$; Figura 14A].

A ingestão de água foi semelhante entre os grupos 2R1C-H ($n = 6$), 2R1C-N ($n = 8$) e Sham ($n = 6$; $P > 0,05$; Figura 14B).

A Ingestão de NaCl entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão



B Ingestão de água entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão

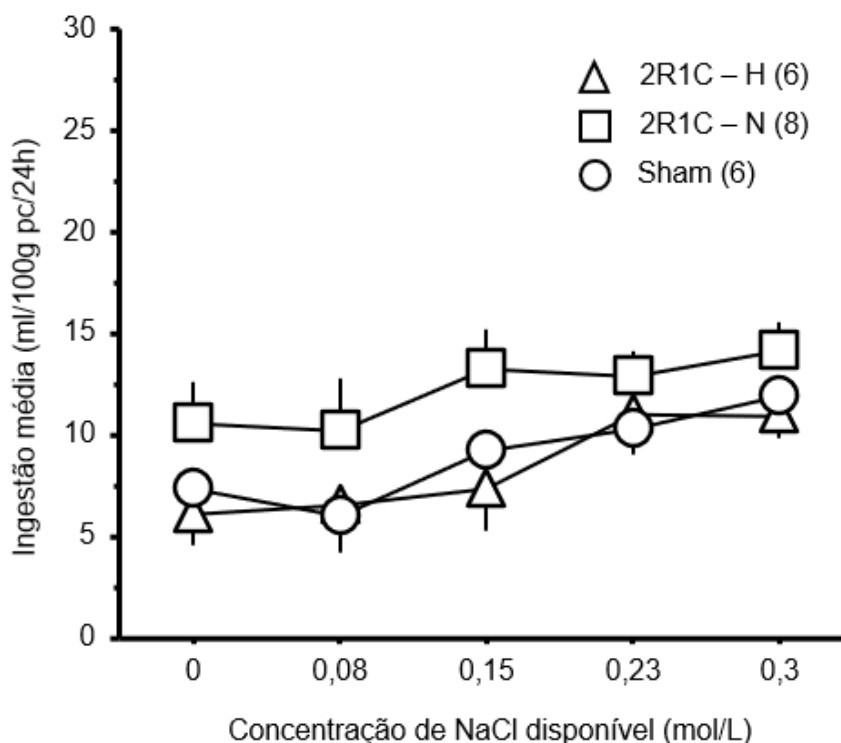


Figura 14. Ingestão espontânea de NaCl (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média ± EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaCl e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de ANOVA de duas vias (NaCl) e Kruskal-Wallis (água); $p > 0,05$.

j) Ingestão total de líquidos durante a 8ª e 9ª semana de hipertensão

A ingestão total de líquidos foi semelhante entre os grupos 2R1C-H (n = 6), 2R1C-N (n = 8) e Sham (n = 6; P > 0,05; Figura 15).

Ingestão total de líquidos entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão

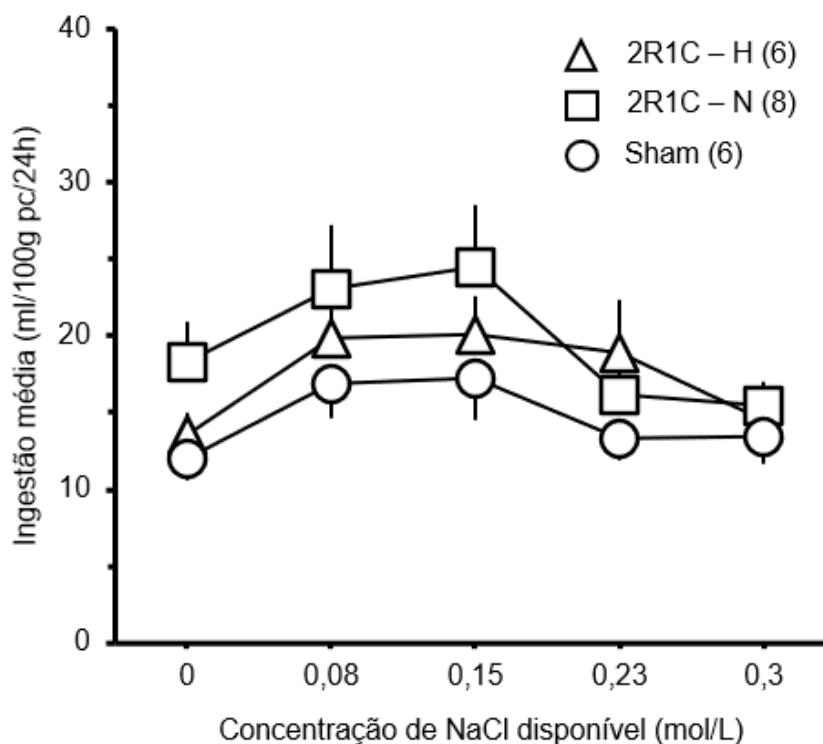


Figura 15. Ingestão total de líquidos (NaCl + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; p > 0,05.

k) Volume urinário durante a 8ª e 9ª semana de hipertensão

O volume urinário não foi diferente entre os animais 2R1C-H (n = 6), 2R1C-N (n = 8) e Sham (n = 6; P > 0,05; Figura 16).

Volume urinário entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão

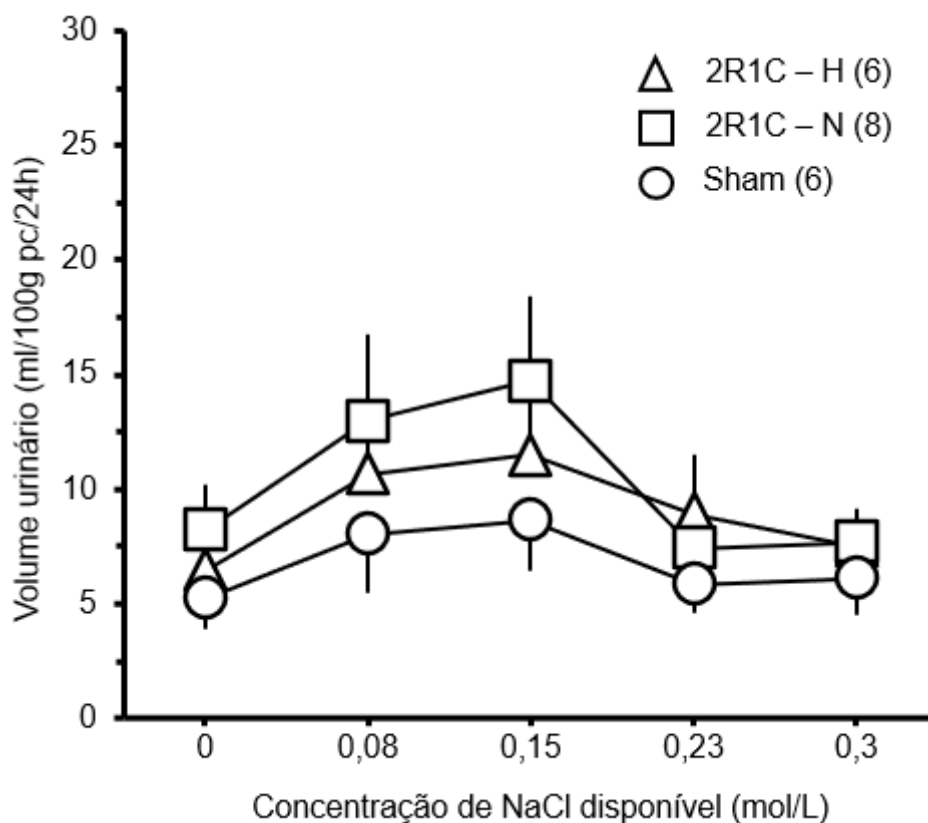


Figura 16. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

I) Ingestão de ração durante a 8ª e 9ª semana de hipertensão

Ao longo da disponibilidade de diferentes concentrações de NaCl, a ingestão de ração não foi diferente entre os grupos 2R1C-H ($n = 6$), 2R1C-N ($n = 8$) e Sham ($n = 6$; $P > 0,05$; Figura 17).

Ingestão de ração entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão

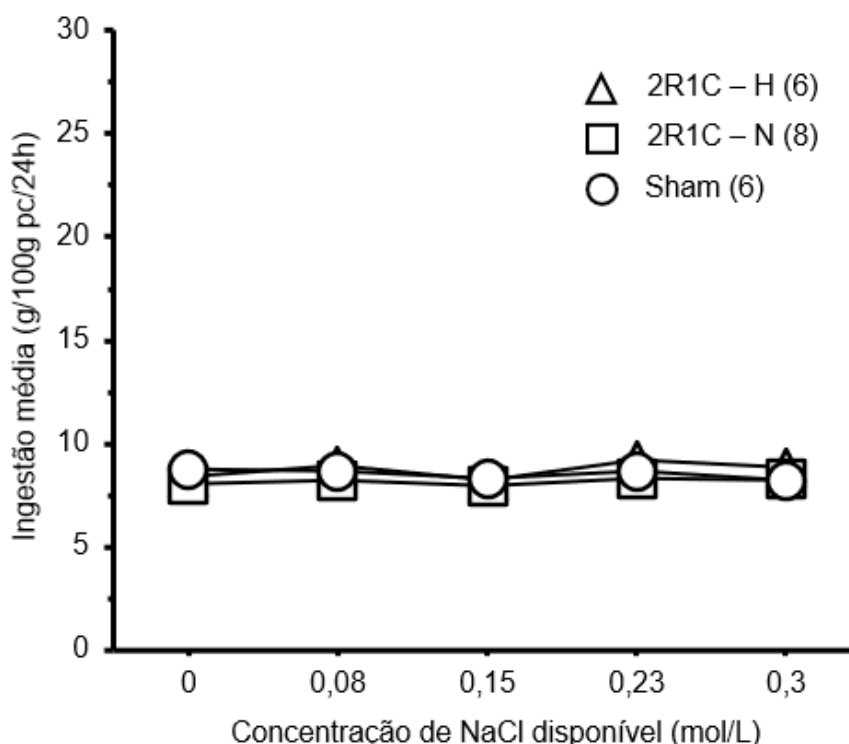


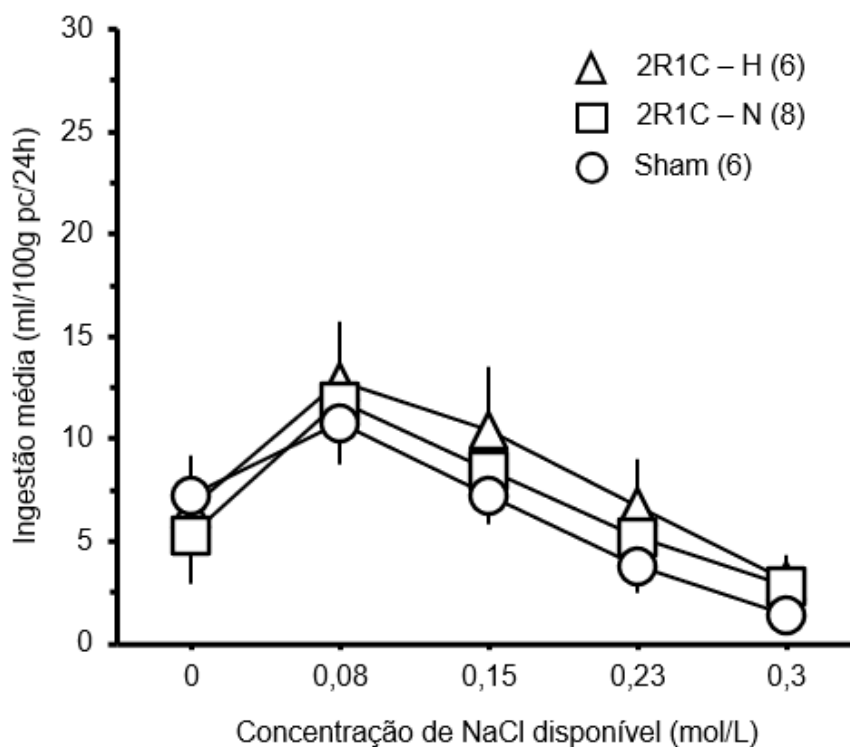
Figura 17. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

m) Ingestão de NaCl e água durante a 12ª e 13ª semana de hipertensão

Independente da concentração disponível, a ingestão de NaCl não foi diferente entre os grupos 2R1C-H ($n = 6$), 2R1C-N ($n = 8$) e Sham ($n = 6$; $F(2,85) = 0,6$, $P > 0,05$). Comparando apenas as concentrações de NaCl ofertadas aos animais, os grupos 2R1C-H e Sham não apresentaram diferença entre as concentrações oferecidas. Já no grupo 2R1C-N a ingestão de NaCl 0,08 M foi maior que a 0,3 M [$F(4,85) = 6,9$, $P < 0,05$; Figura 18A]

O grupo 2R1C-N ($n = 8$) apresentou uma maior ingestão de água durante todo o experimento deste período em comparação com 2R1C-H ($n = 6$) e Sham ($n = 8$; $F(2,85) = 24,7$, $P < 0,05$; Figura 18B).

A Ingestão de NaCl entre a 12ª e 13ª semana de hipertensão



B Ingestão de água entre a 12ª e 13ª semana de hipertensão

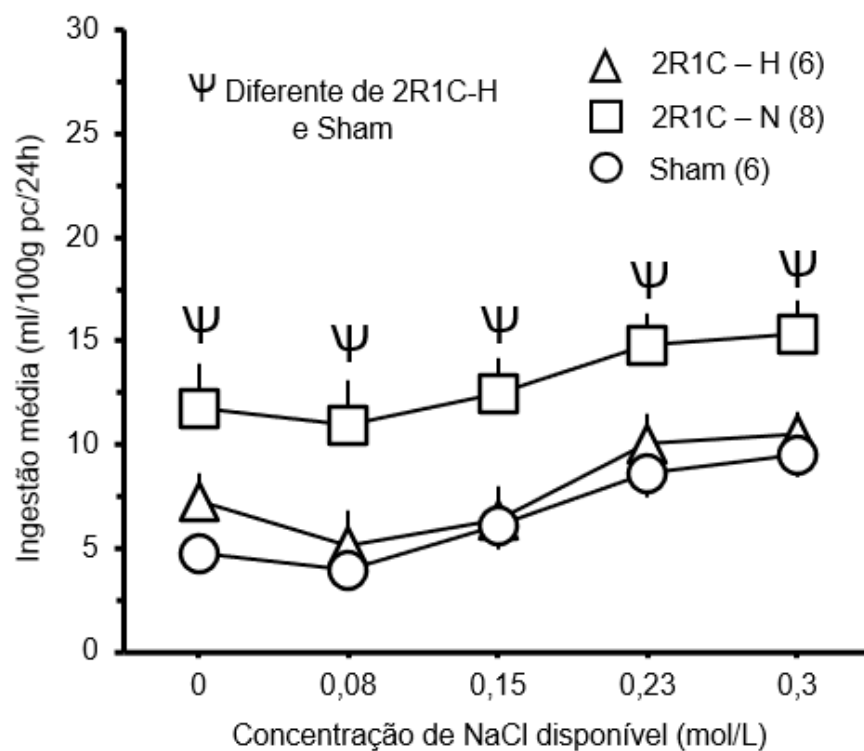


Figura 18. Ingestão espontânea de NaCl (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaCl e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de duas vias seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$.

n) Ingestão total de líquidos durante a 12^a e 13^a semana de hipertensão

A ingestão total de líquidos foi semelhante entre os grupos 2R1C-H (n = 6), 2R1C-N (n = 8) e Sham (n = 6; P > 0,05; Figura 19).

Ingestão total de líquidos entre a 12^a e 13^a semana de hipertensão

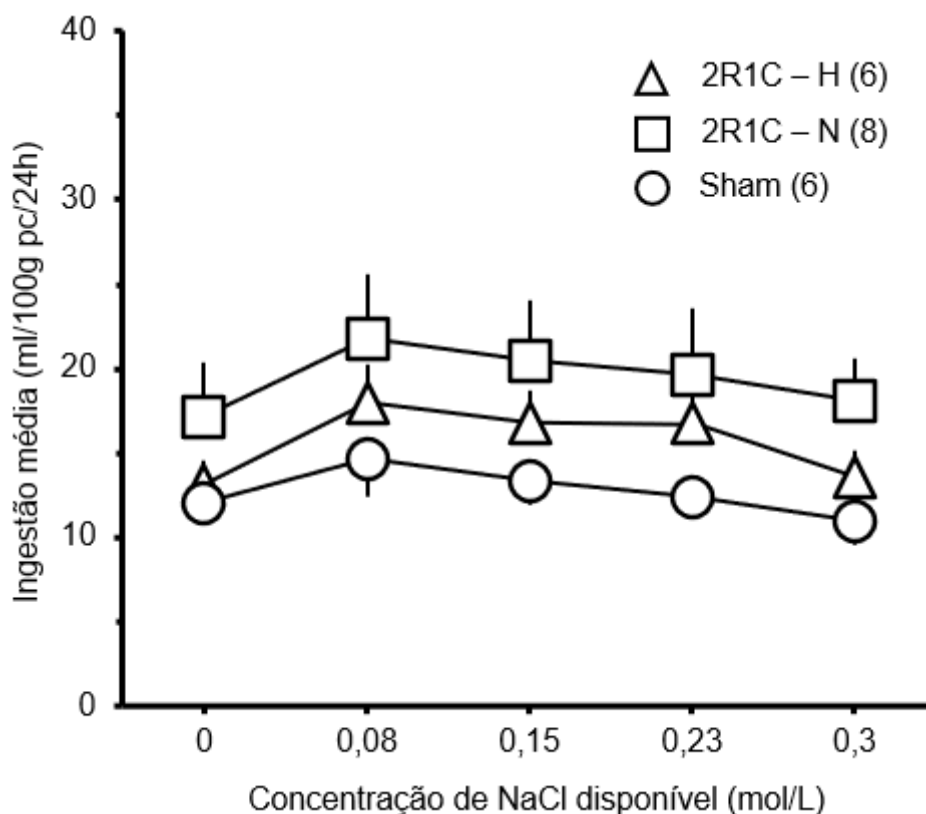


Figura 19. Ingestão total de líquidos (NaCl e água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 12^a e 13^a SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; p > 0,05.

o) Volume urinário durante a 12^a e 13^a semana de hipertensão

Ao longo da oferta de diferentes concentrações de NaCl, o volume urinário não foi diferente entre os grupos Sham (n = 6), 2R1C-N (n = 8) e 2R1C-H (n = 6; P > 0,05; Figura 20).

Volume urinário entre a 12^a e 13^a semana de hipertensão

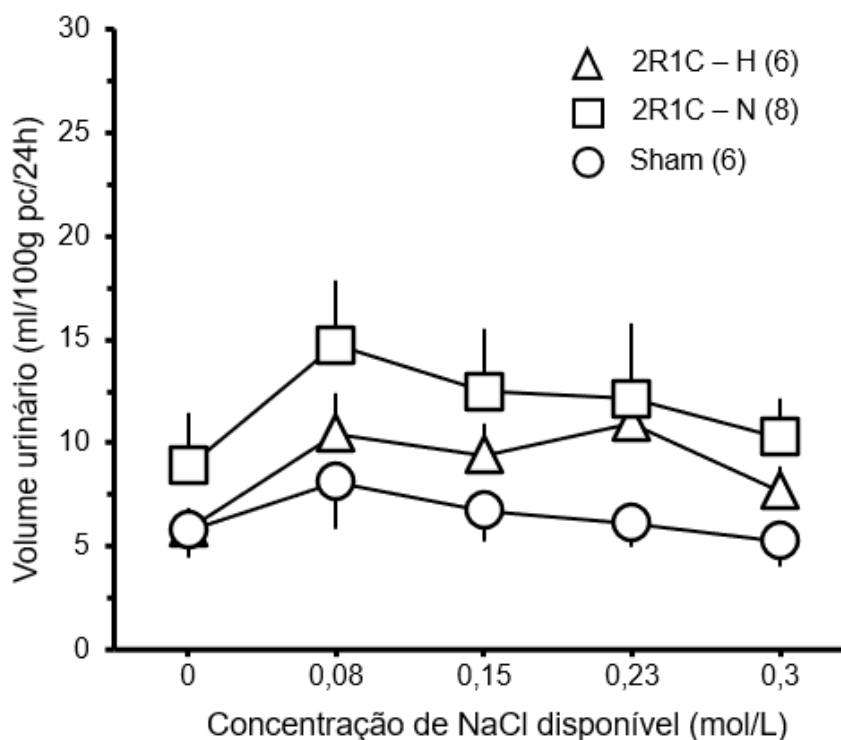


Figura 20. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 12^a e 13^a SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

p) Ingestão de ração durante a 12^a e 13^a semana de hipertensão

A ingestão de ração dos animais 2R1C-H ($n = 6$), 2R1C-N ($n = 8$) e Sham ($n = 6$) foi semelhante ao longo da oferta de diferentes concentrações de NaCl ($P > 0,05$; Figura 21).

Ingestão de ração entre a 12^a e 13^a semana de hipertensão

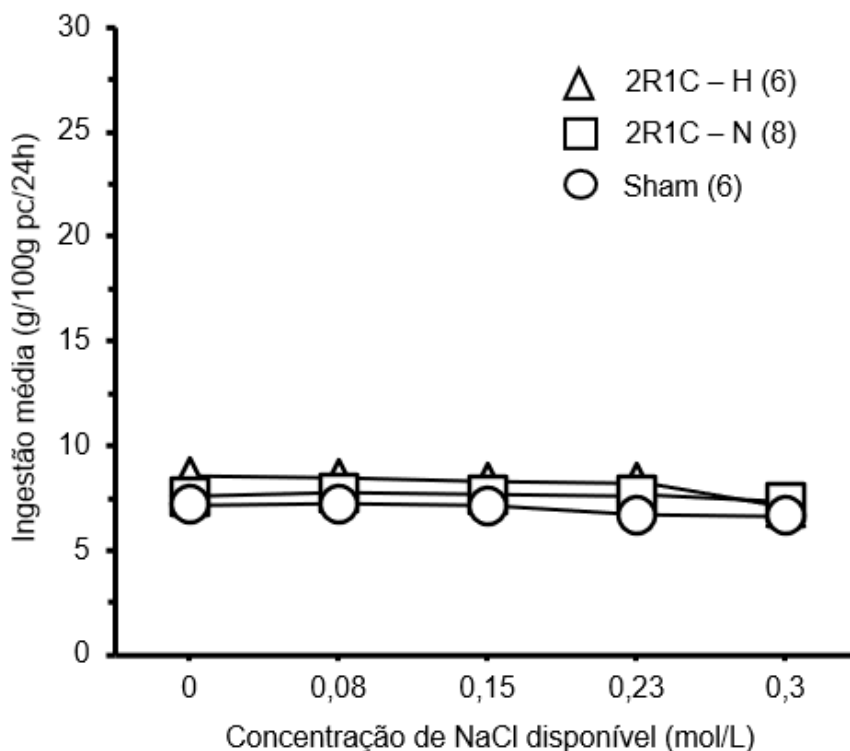


Figura 21. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 12^a e 13^a SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaCl disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

4.2 Experimento 2: Determinação da curva de preferência ao NaHCO₃ ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C

a) Registros semanais do peso corporal

O peso corporal não foi diferente entre os ratos Sham ($n = 5$), 2R1C-N ($n = 6$) e 2R1C-H ($n = 10$; $P > 0,05$; Figura 22).

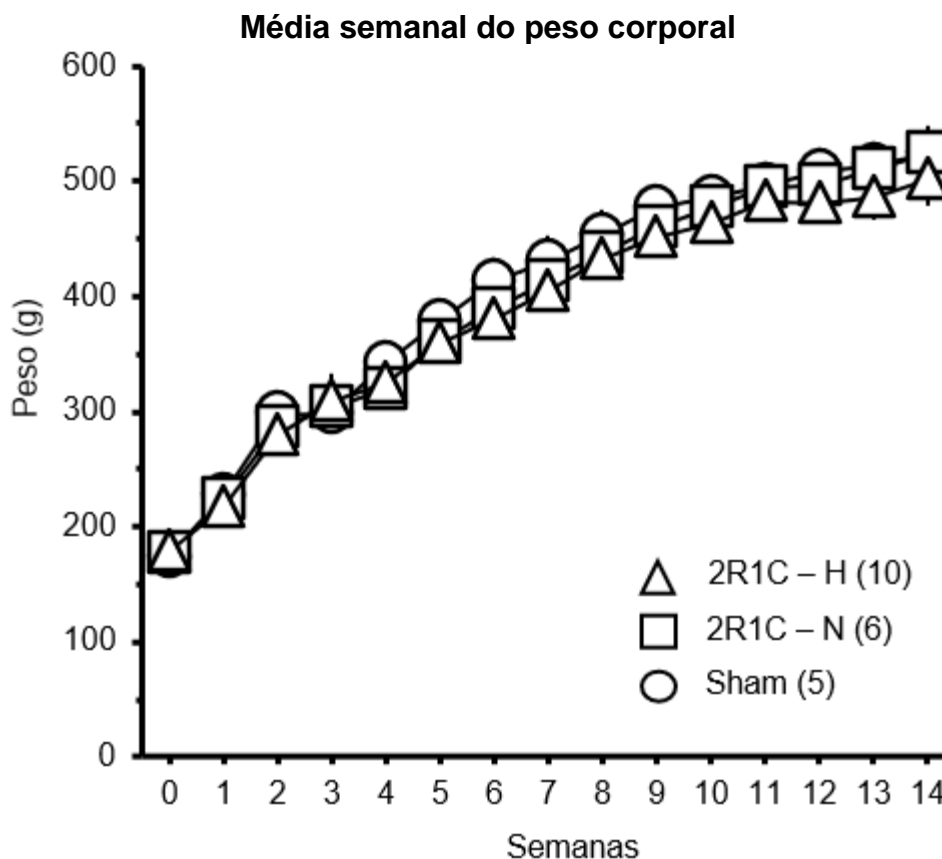


Figura 22. Registro do acompanhamento do peso corporal dos animais, realizado uma vez por semana e iniciando no dia da cirurgia (semana 0). Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

b) Registros semanais da PAS

A PAS foi significativamente maior no grupo 2R1C-H ($n = 10$) do que no grupo Sham ($n = 5$) durante todas as semanas de registro. Ainda, entre a 4^a e a 14^a SPC o grupo 2R1C-H também apresentou PAS significativamente maior que o grupo 2R1C-N ($n = 6$; $P < 0,05$; Figura 23). A tabela 2 mostra os valores de PAS de cada grupo ao longo das semanas.

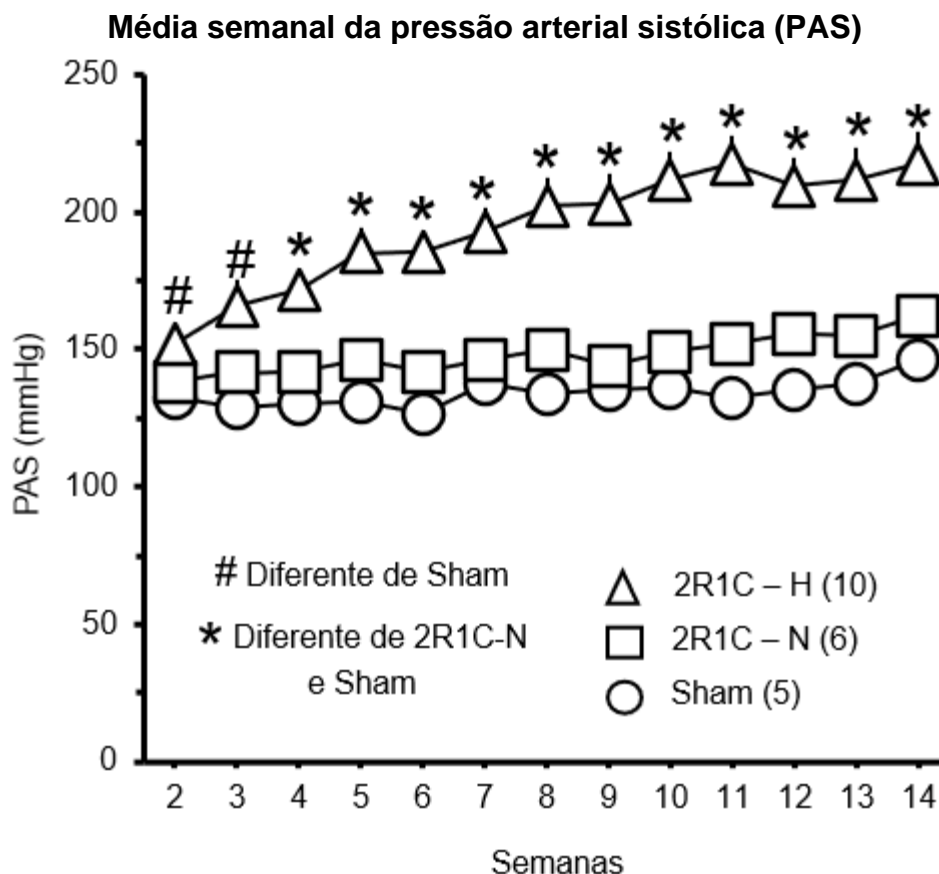


Figura 23. Registro semanal da medida indireta da PAS por pletismografia de cauda. Método utilizado como indicador de hipertensão. Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$.

Tabela 2. Valores da PAS (mmHg) de ratos submetidos ao Experimento 2 ao longo do desenvolvimento da hipertensão 2R1C

	Semanas						
	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a
Sham (6)	132,2 \pm 2,6	129,1 \pm 2,6	130,5 \pm 5,1	131,3 \pm 2,7	126,5 \pm 3,4	137,8 \pm 3,6	133,7 \pm 3
2R1C-N (8)	138,6 \pm 5,9	142,0 \pm 7,4	142,1 \pm 7,0	146,5 \pm 6,8	142,0 \pm 6,2	146,6 \pm 5,5	149,6 \pm 5,4
2R1C-H (6)	152,4 \pm 4,5 #	166,0 \pm 9,1 #	172,0 \pm 6,7 *	185,5 \pm 8,7 *	185,8 \pm 7,3 *	193,1 \pm 8,3 *	202,0 \pm 10,5 *
	9 ^a	10 ^a	11 ^a	12 ^a	13 ^a	14 ^a	
Fictício (6)	135,1 \pm 2,7	136,2 \pm 1,9	132,3 \pm 2,2	135,6 \pm 1,3	137,3 \pm 2,5	146,5 \pm 4,1	
2R1C-N (8)	144,4 \pm 4,1	149,3 \pm 3,7	152,1 \pm 3,3	156,0 \pm 2,6	154,7 \pm 3,4	162,1 \pm 2,6	
2R1C-H (6)	203,1 \pm 11,0 *	211,8 \pm 9,7 *	217,6 \pm 10,2 *	209,9 \pm 9,9 *	211,7 \pm 11,6 *	217,8 \pm 11,6 *	

Valores representados como média \pm erro padrão. O número de animais está descrito entre parênteses. * Diferente de 2R1C-N e Sham; # Diferente de Sham. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$.

c) PAM e FC

O grupo 2R1C-H apresentou PAM significativamente maior (160 ± 6 mmHg; $n = 10$) do que os grupos 2R1C-N (109 ± 5 mmHg; $n = 6$) e Sham (109 ± 5 mmHg; $n = 5$; $F(2,18) = 27,2$, $P < 0,05$; Figura 24A). A FC não foi diferente entre os grupos 2R1C-H (348 ± 10 bpm; $n = 10$), 2R1C-N (338 ± 15 bpm; $n = 8$) e Sham (328 ± 4 bpm; $n = 6$; $F(2,18) = 0,7$, $P < 0,05$; Figura 24B).

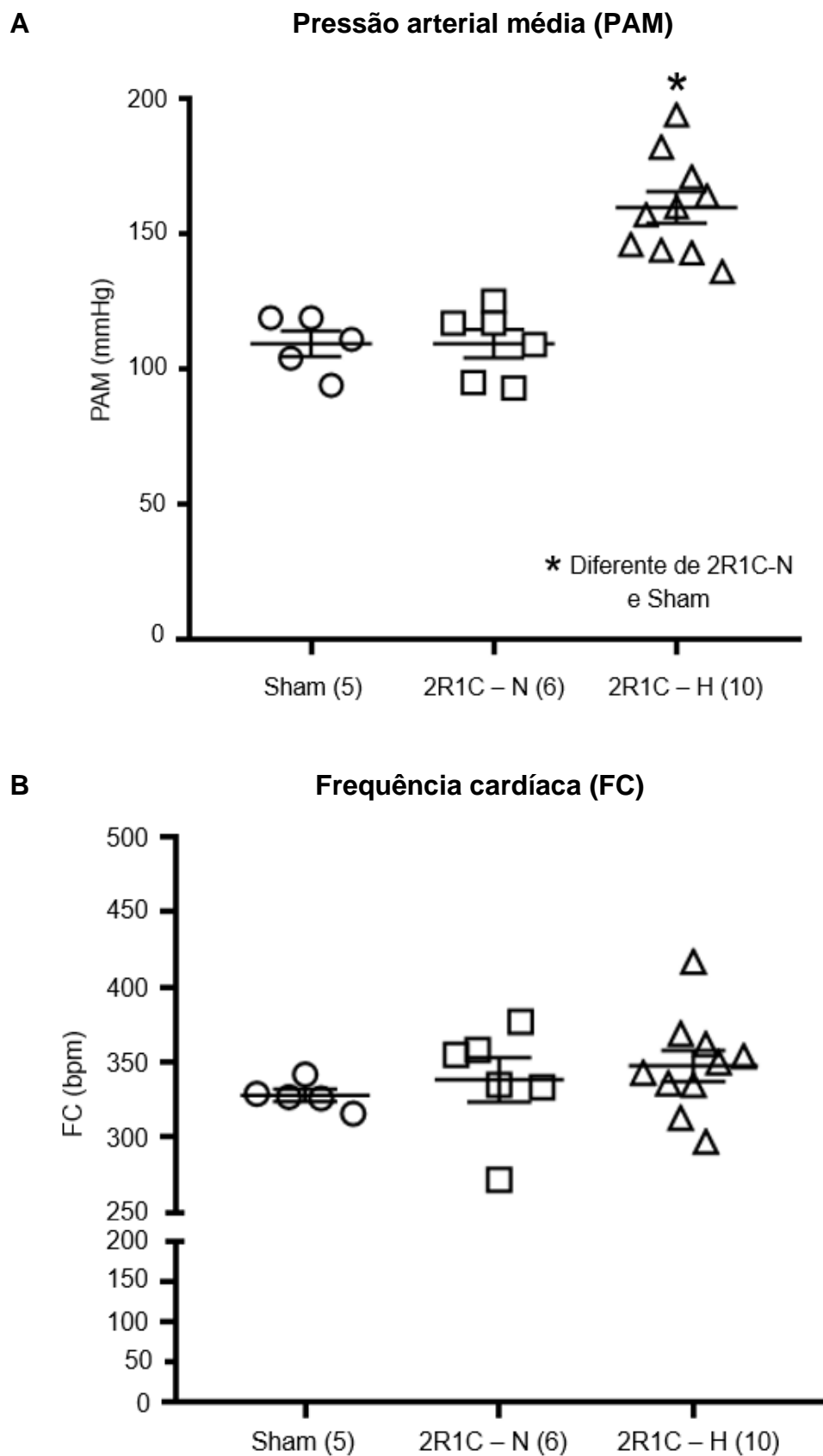


Figura 24. Valores do registro direto da PAM (A) e da FC (B). Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$.

d) Relação renal (RE/RD)

Ambos os grupos 2R1C-H ($0,7 \pm 0,1$; $n = 10$) e 2R1C-N ($0,3 \pm 0,2$; $n = 6$) apresentaram relação renal menor do que no grupo Sham ($1,0 \pm 0,03$; $n = 5$). Além disso, a relação renal do grupo 2R1C-N também foi menor do que o grupo 2R1C-H [F (2,18) = 10,7, $P < 0,05$; Figura 25].

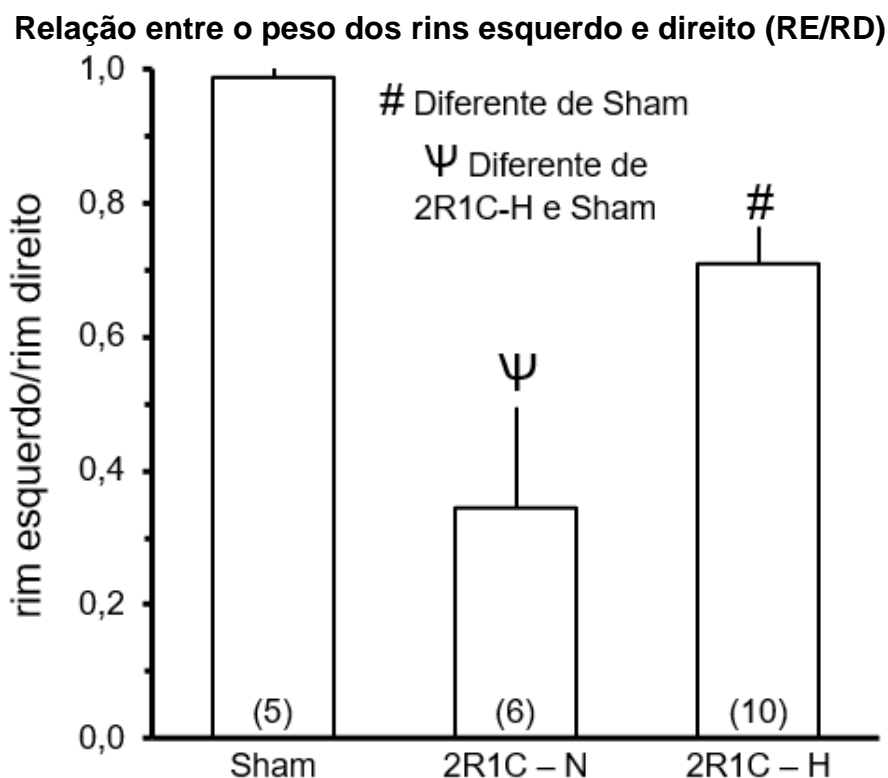


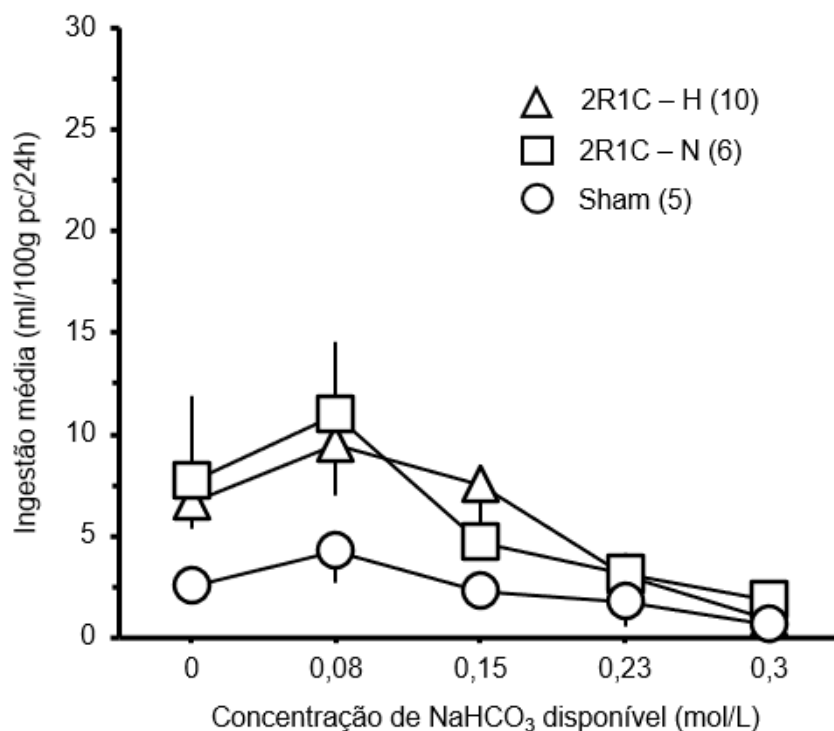
Figura 25. Valores da RE/RD, representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$.

e) Ingestão de NaHCO_3 e água durante 4^a e 5^a semana de hipertensão

A ingestão de NaHCO_3 foi semelhante entre os grupos 2R1C-H ($n = 10$), 2R1C-N ($n = 8$) e Sham ($n = 6$), independente da concentração oferecida [F (2,18) = 1,2, $P > 0,05$]. Comparando apenas as concentrações de NaHCO_3 ofertadas aos animais, apenas o grupo 2R1C-H exibiu diferença entre as concentrações oferecidas, no qual a ingestão de NaHCO_3 0,08 M foi maior que a 0,23 M e 0,3 M, a ingestão de NaHCO_3 0,15 M foi maior que 0,23 M e 0,3 M, a ingestão de NaHCO_3 0 M foi maior que 0,23 M e 0,3 M e a ingestão de NaHCO_3 0,23 M foi maior que 0,3 M ($P < 0,05$; Figura 26A).

A ingestão de água foi semelhante entre os grupos Sham ($n = 5$), 2R1C ($n = 6$) e 2R1C-H ($n = 10$; $P > 0,05$; Figura 26B).

A Ingestão de NaHCO₃ entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão



B Ingestão de água entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão

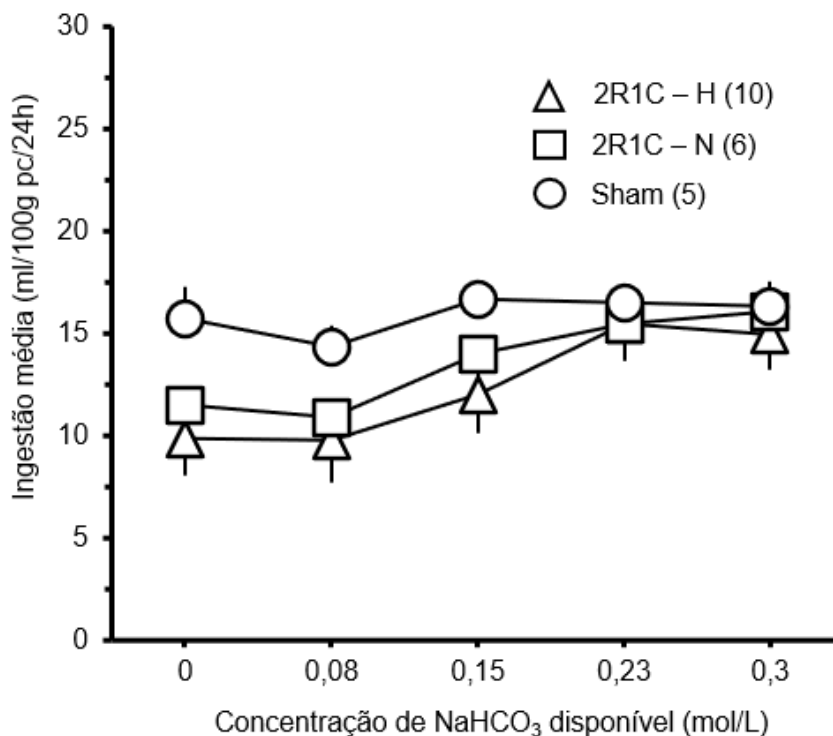


Figura 26. Ingestão espontânea de NaHCO₃ (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais em teste de dupla escolha entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaHCO₃ e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

f) Ingestão total de líquidos durante a 4ª e 5ª semana de hipertensão

A ingestão total de líquidos não foi diferente entre os grupos 2R1C-H (n = 10), 2R1C-N (n = 6) e Sham (n = 5) durante a oferta de das diferentes concentrações de NaHCO_3 ($P > 0,05$; Figura 27).

Ingestão total de líquidos entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão

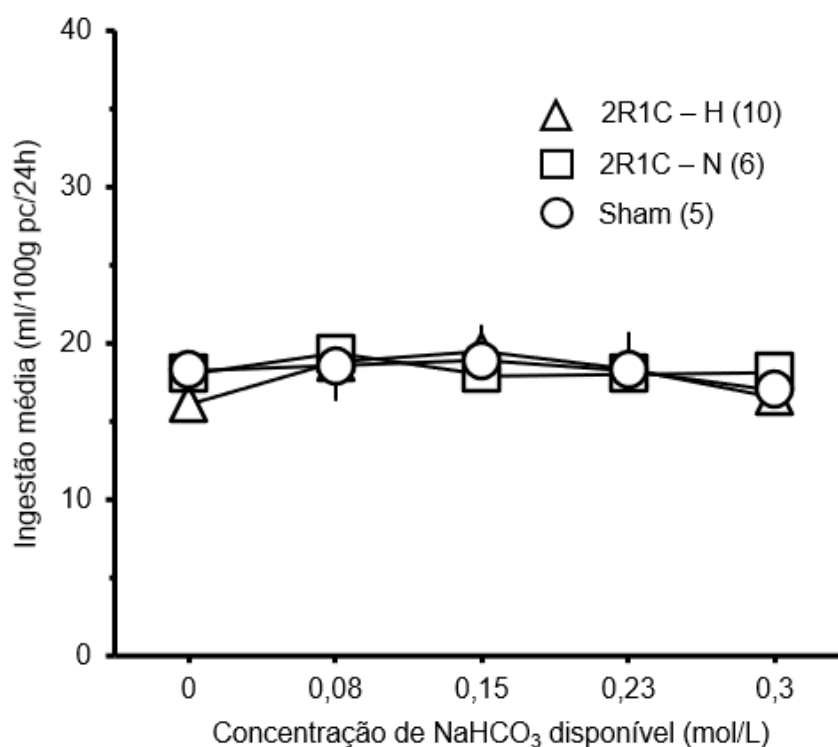


Figura 27. Ingestão total de líquidos (NaHCO_3 + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

g) Volume urinário durante a fase 1 nas gaiolas metabólicas

O volume urinário foi semelhante nos animais 2R1C-H (n = 10), 2R1C-N (n = 6) e Sham (n = 5) na disponibilidade de diferentes concentrações de NaHCO_3 ($P > 0,05$; Figura 28).

Volume urinário entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão

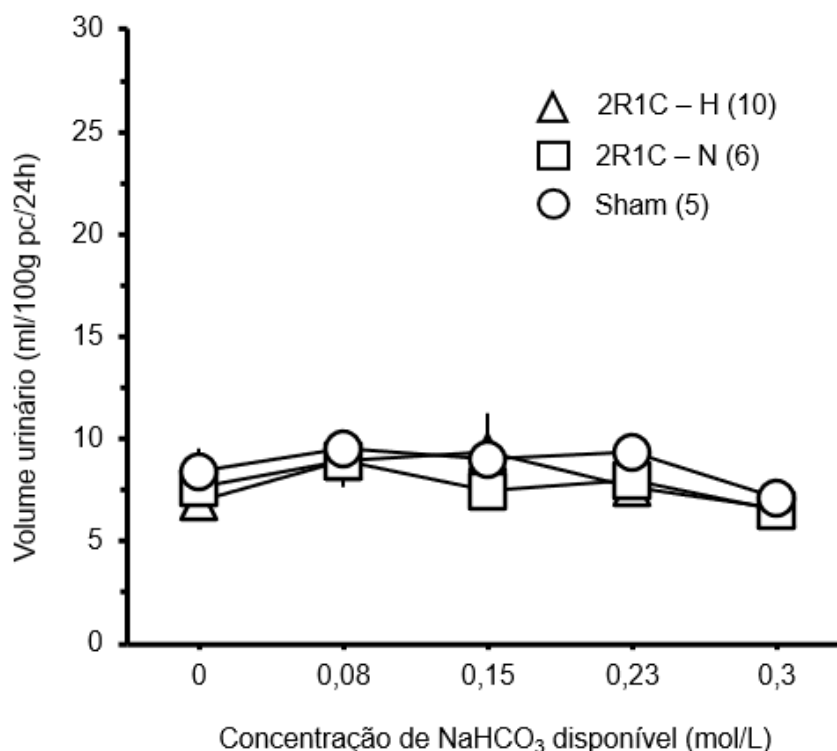


Figura 28. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média ± EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

h) Ingestão de ração durante a 4ª e 5ª semana de hipertensão

Ao longo da disponibilidade das soluções sódicas, a ingestão de ração não foi diferente entre os grupos 2R1C-H ($n = 10$), 2R1C-N ($n = 6$) e Sham ($n = 5$; $P > 0,05$; Figura 29).

Ingestão de ração entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão

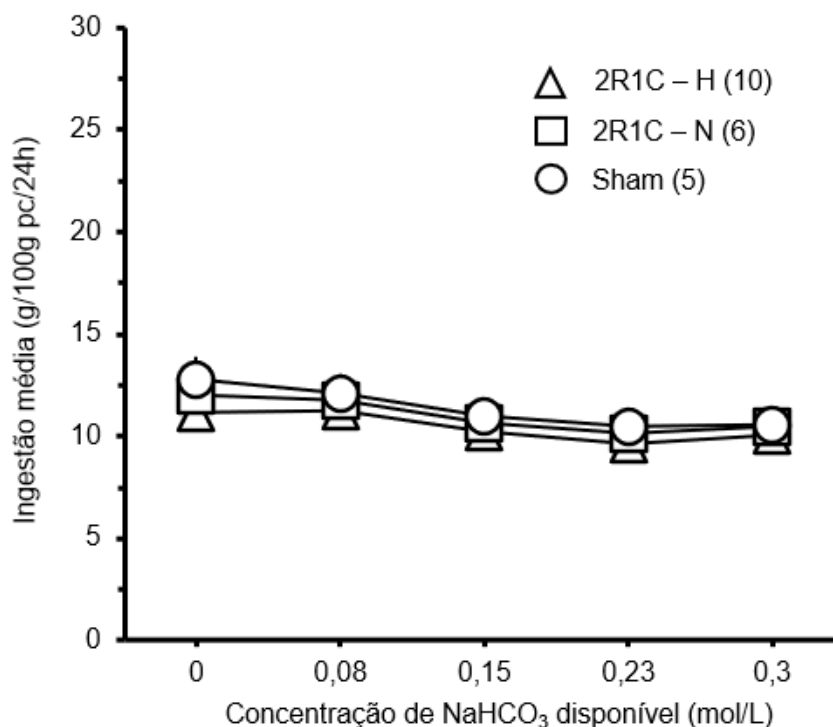


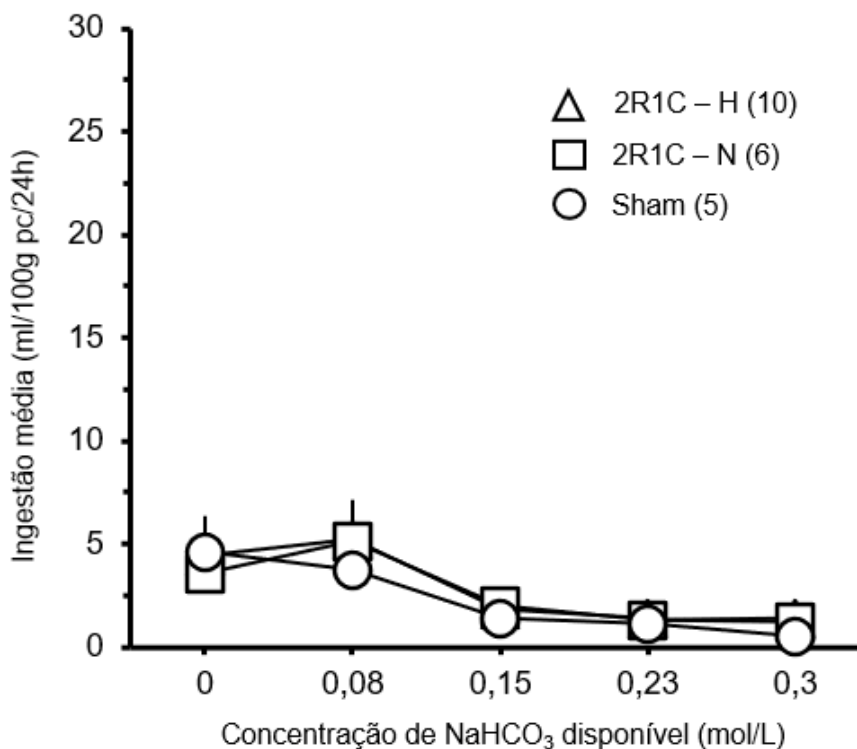
Figura 29. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais entre a 4ª e 5ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

i) Ingestão de NaHCO₃ e água durante a 8ª e 9ª semana de hipertensão

Independente da concentração disponível, a ingestão de NaHCO₃ não foi diferente entre os grupos 2R1C-H ($n = 10$), 2R1C-N ($n = 6$) e Sham ($n = 5$; $F(2,18) = 0,4$, $P > 0,05$). Comparando apenas as concentrações de NaHCO₃ ofertadas aos animais, apenas o grupo 2R1C-N ($n = 6$) apresentou maior ingestão de 0,08 M em comparação com 0,15 M, 0,23 M e 0,3 M, os demais exibiram ingestão semelhante das concentrações oferecidas ($P < 0,05$; Figura 30A).

No decorrer da oferta de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais, a ingestão de água foi semelhante entre os grupos 2R1C-H ($n = 10$), 2R1C-N ($n = 6$) e Sham ($n = 5$; $P > 0,05$; Figura 30B).

A Ingestão de NaHCO₃ entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão



B Ingestão de água entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão

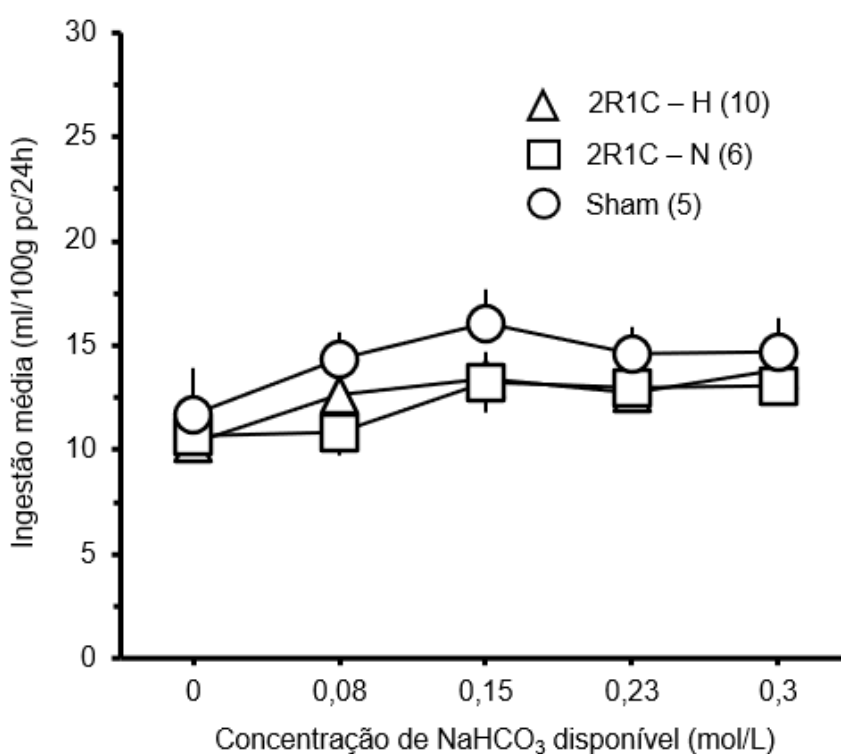


Figura 30. Ingestão espontânea de NaHCO₃ (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaHCO₃ e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis (NaCl) e ANOVA de duas vias (água); $p > 0,05$.

j) Ingestão total de líquidos durante a 8ª e 9ª semana de hipertensão

A ingestão total de líquidos foi semelhante entre os grupos 2R1C-H (n = 10), 2R1C-N (n = 6) e Sham (n = 5) ao longo da oferta de diferentes concentrações de NaHCO₃ (P > 0,05; Figura 31).

Ingestão total de líquidos entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão

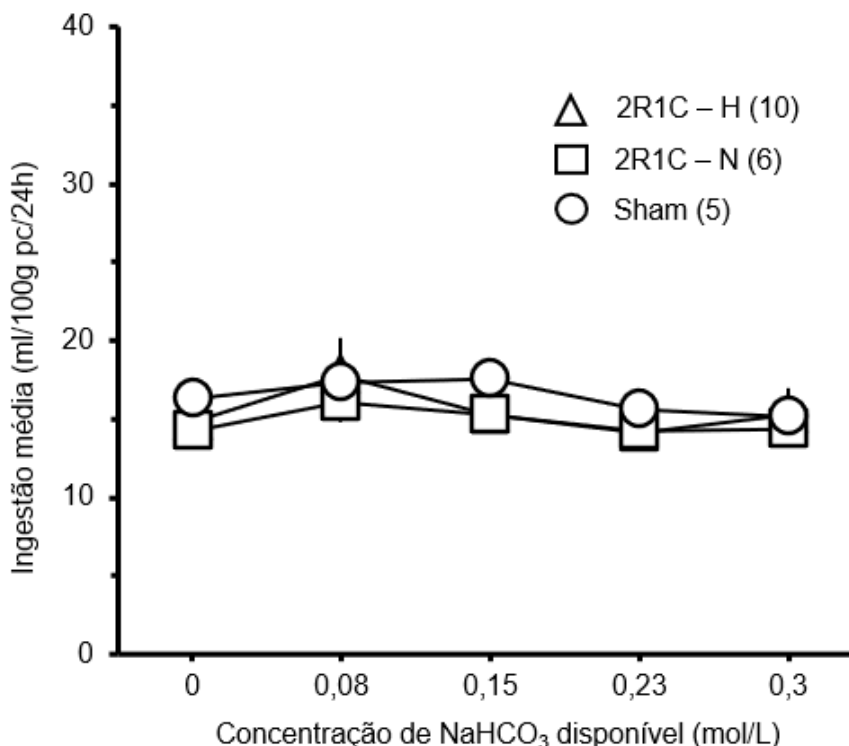


Figura 31. Ingestão total de líquidos (NaHCO₃ + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média ± EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; p > 0,05.

k) Volume urinário durante a 8ª e 9ª semana de hipertensão

O volume urinário não foi diferente entre os animais 2R1C-H (n = 6), 2R1C-N (n = 8) e Sham (n = 6) no decorrer da disponibilidade de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais (P > 0,05; Figura 32).

Volume urinário entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão

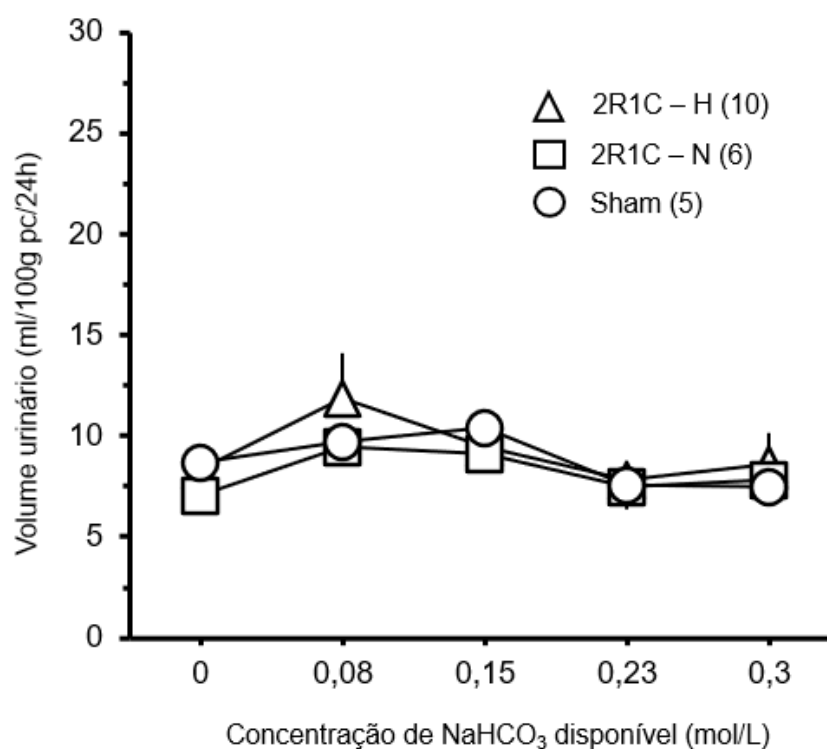


Figura 32. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média ± EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

I) Ingestão de ração durante a 8ª e 9ª semana de hipertensão

Durante a disponibilidade de diferentes concentrações de NaHCO₃, a ingestão de ração foi semelhante nos animais Sham ($n = 5$) 2R1C-N ($n = 6$) e 2R1C-H ($n = 10$; $P > 0,05$; Figura 33).

Ingestão de ração entre a 8ª e 9ª semana de hipertensão

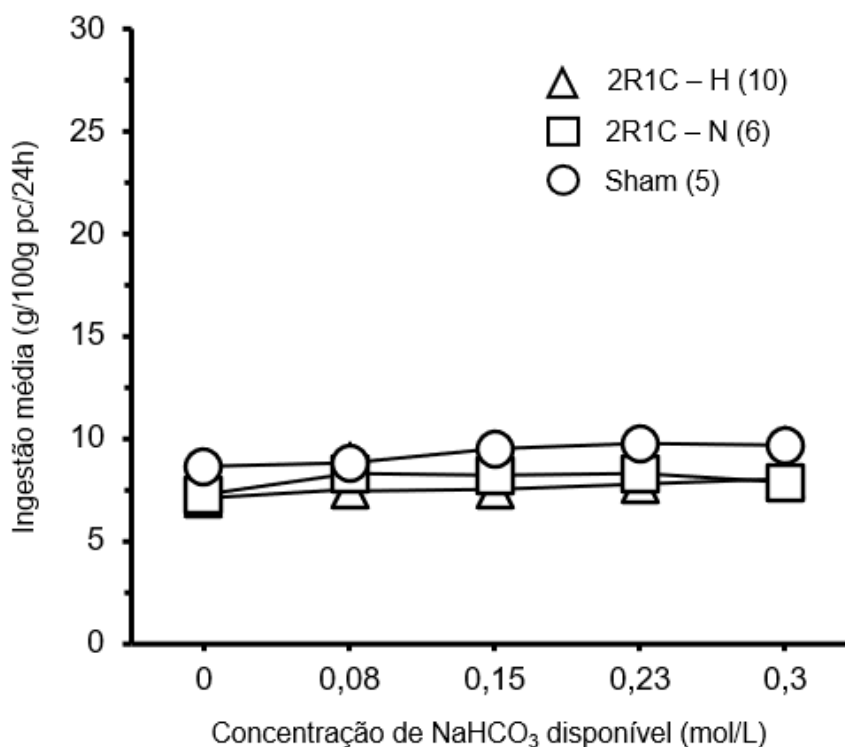


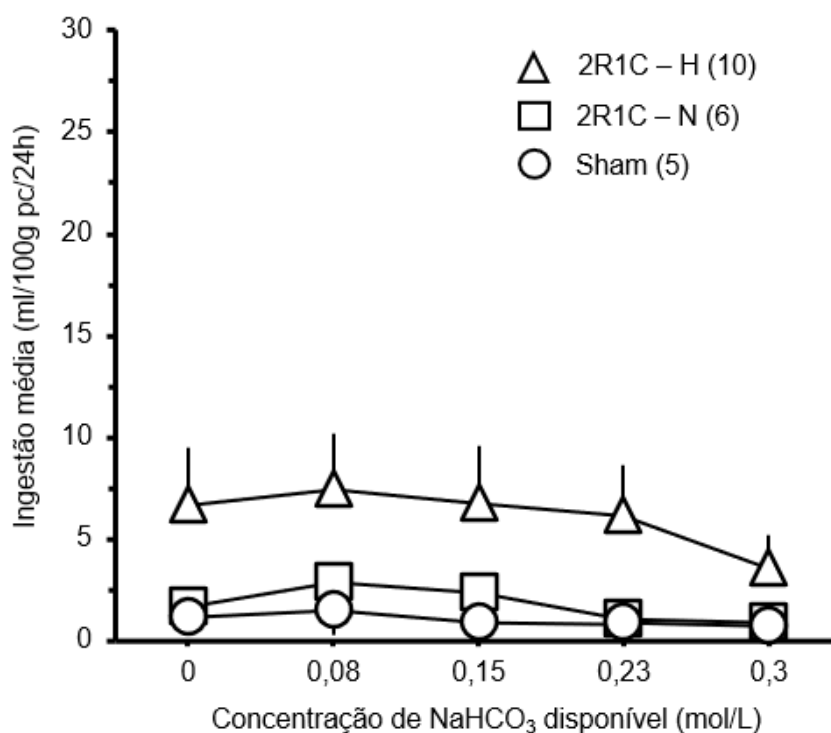
Figura 33. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais entre a 8ª e 9ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

m) Ingestão de NaHCO₃ e água durante a 12ª e 13ª semana de hipertensão

A ingestão de NaHCO₃ não foi diferente entre os grupos 2R1C-H ($n = 10$), 2R1C-N ($n = 6$) e Sham ($n = 5$; $F(2,18) = 1,7$, $P > 0,05$). Comparando apenas as concentrações de NaHCO₃ ofertadas aos animais, nenhum dos três grupos apresentou diferença entre as concentrações oferecidas ($P > 0,05$; Figura 34A).

A ingestão de água não foi diferente entre os animais 2R1C-H ($n = 10$), 2R1C-N ($n = 6$) e Sham ($n = 5$) durante a oferta das diferentes concentrações de NaHCO₃ ($P > 0,05$; Figura 34B).

A Ingestão de NaHCO₃ entre a 12^a e 13^a semana de hipertensão



B Ingestão de água entre a 12^a e 13^a semana de hipertensão

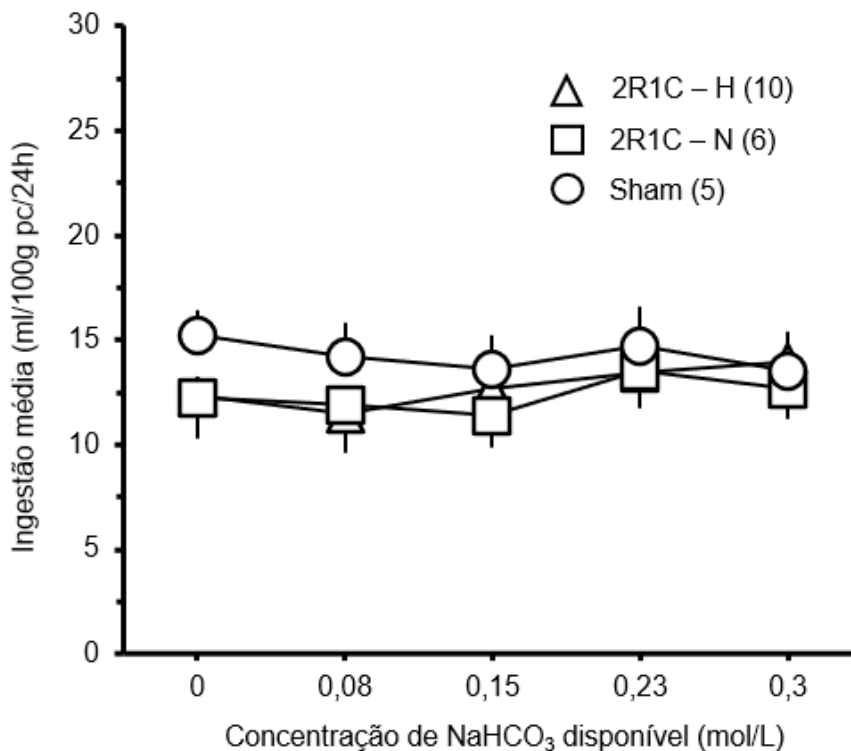


Figura 34. Ingestão espontânea de NaHCO₃ (A) e água (B) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais em teste de dupla escolha entre a 12^a e 13^a SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de NaHCO₃ e água. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

n) Ingestão total de líquidos durante a 12ª e 13ª semana de hipertensão

A ingestão total de líquidos no decorrer da oferta de diferentes concentrações de NaHCO_3 aos animais foi semelhante entre os grupos 2R1C-H (n = 10), 2R1C-N (n = 6) e Sham (n = 5; $P > 0,05$; Figura 35).

Ingestão de ração entre a 12ª e 13ª semana de hipertensão

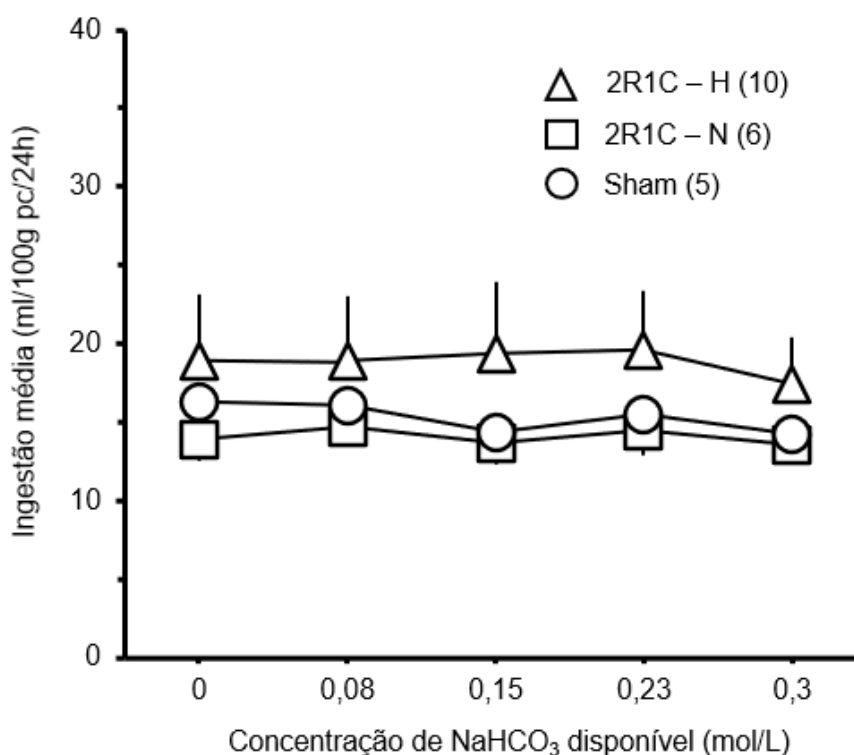


Figura 35. Ingestão total de líquidos (NaHCO_3 + água) durante a oferta de diferentes concentrações de NaCl aos animais entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO_3 disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão total de líquidos. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

o) Volume urinário durante a 12ª e 13ª semana de hipertensão

O volume urinário dos grupos 2R1C-H (n = 10), 2R1C-N (n = 6) e Sham (n = 5) foi semelhante ao longo da oferta de diferentes concentrações de NaHCO_3 aos animais. ($P > 0,05$; Figura 36).

Volume urinário entre a 12^a e 13^a semana de hipertensão

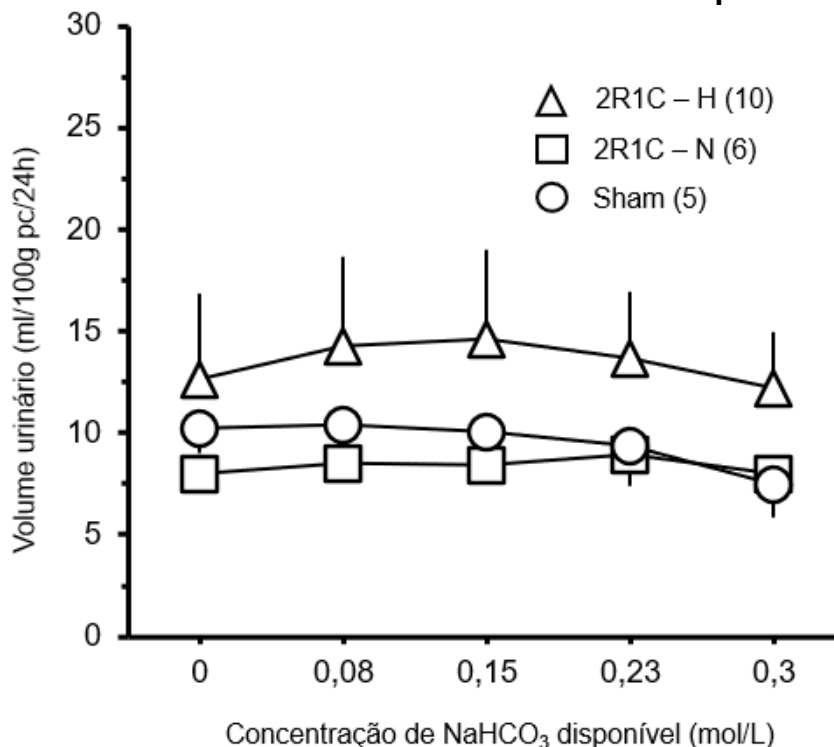


Figura 36. Volume urinário durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais entre a 12^a e 13^a SPC. Valores estão representados como média \pm EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo "0" a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de excreção urinária. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

p) Ingestão de ração durante a 12^a e 13^a semana de hipertensão

A ingestão de ração foi semelhante entre os animais Sham ($n = 6$), 2R1C-N ($n = 6$) e 2R1C-H ($n = 10$) na disponibilidade de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais ($P > 0,05$; Figura 37).

Ingestão de ração entre a 12ª e 13ª semana de hipertensão

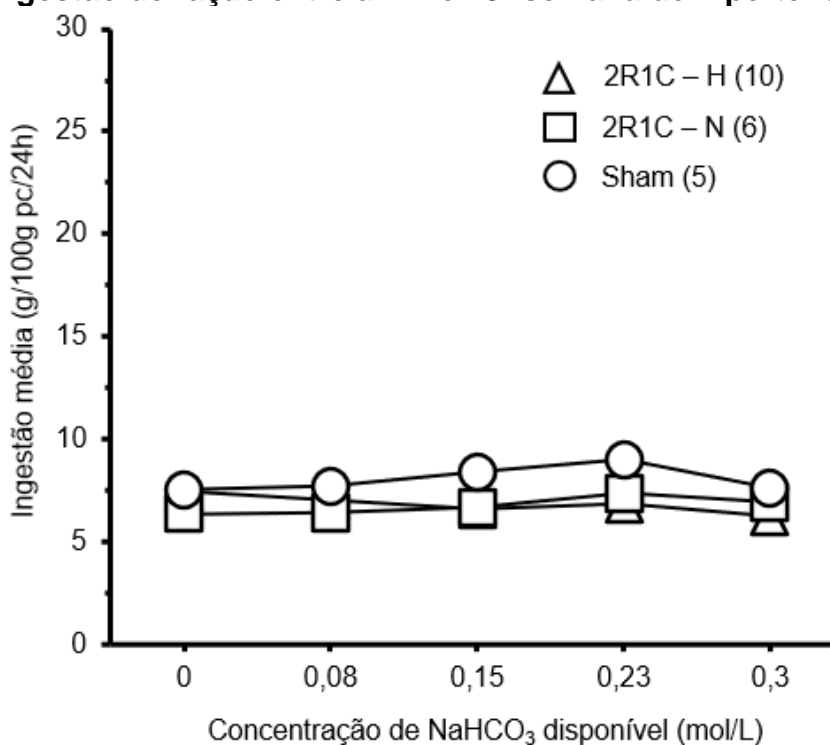


Figura 37. Ingestão de ração durante a oferta de diferentes concentrações de NaHCO₃ aos animais entre a 12ª e 13ª SPC. Valores estão representados como média ± EP. A abcissa representada as concentrações de NaHCO₃ disponíveis (cada uma disponível por dois dias) no teste de dupla escolha, sendo “0” a oferta de água destilada. A ordenada representa os valores de ingestão de ração. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis; $p > 0,05$.

4.3 Experimento 3: Avaliação do apetite ao sódio após tratamento com FURO combinada a 24 h de dieta hipossódica em diferentes fases da hipertensão renovascular

a) Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M e água durante a 4ª semana de hipertensão

A ingestão de NaCl 0,23 M do grupo 2R1C-H ($18,5 \pm 1,4$ ml; $n = 8$) e do grupo 2R1C-N ($18,3 \pm 1,6$ ml; $n = 8$) foi significativamente maior do que o grupo Sham ($12,5 \pm 1,5$ ml; $n = 6$; $F(2,19) = 4,4$, $P < 0,05$; Figura 38A).

A ingestão de água não foi diferente entre os animais 2R1C-H ($3,5 \pm 0,9$ ml; $n = 8$), 2R1C-N ($4,7 \pm 1,3$ ml; $n = 8$) e Sham ($3,2 \pm 1,3$ ml; $n = 6$; $F(2,19) = 0,4$, $P > 0,05$; Figura 38B).

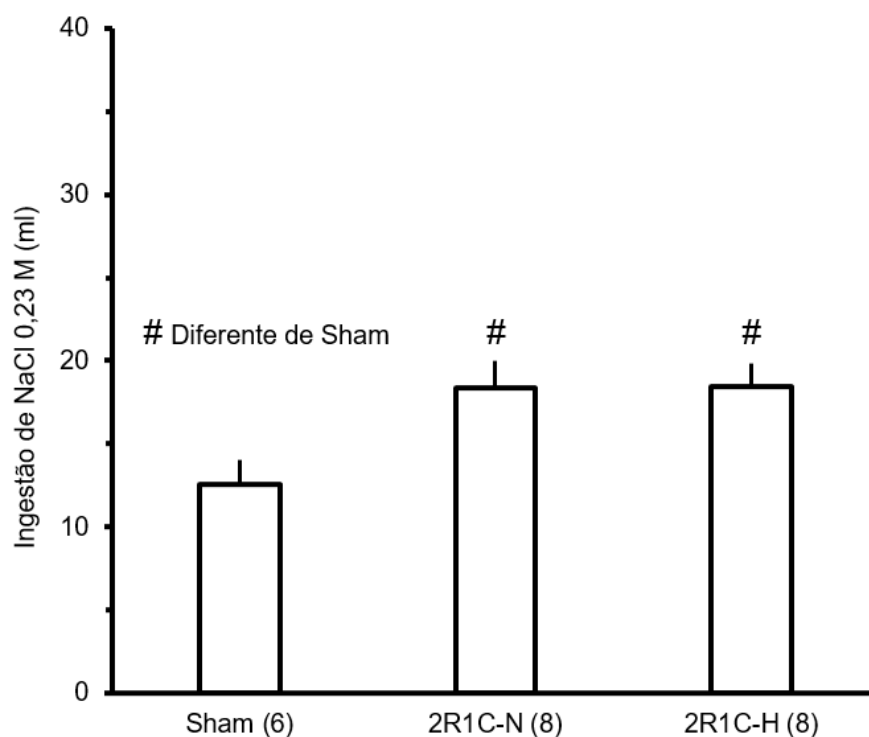
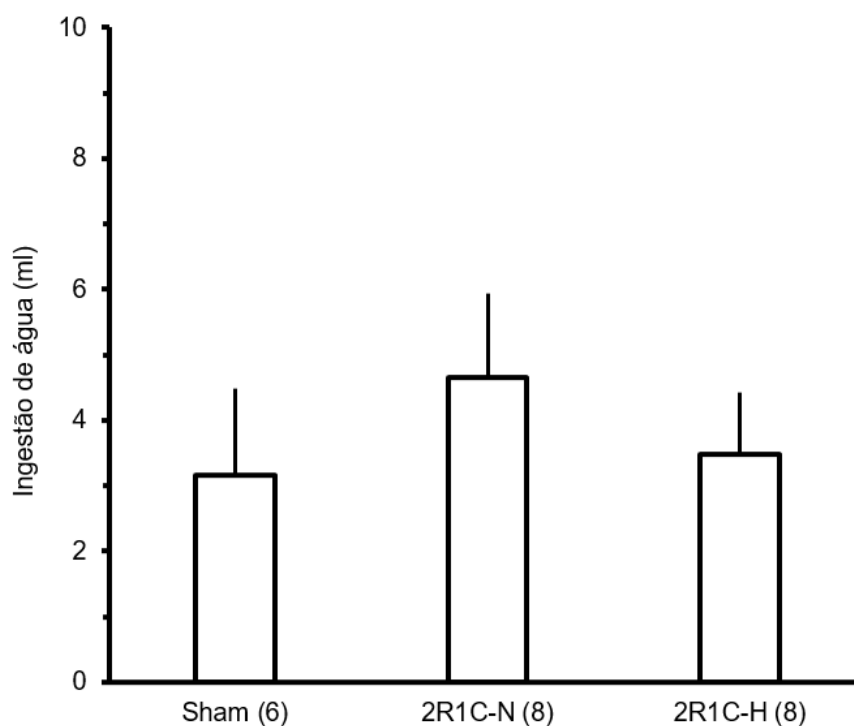
A Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M na 4ª semana de hipertensão**B Ingestão cumulativa de água na 4ª semana de hipertensão**

Figura 38. Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (A) e água (B) por 180 min após tratamento com FURO (1 ml/rato) combinada a dieta hipossódica por 24 h durante a 4ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste ANOVA de uma via seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$.

b) Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M e água durante a 8ª semana de hipertensão

A ingestão de NaCl 0,23 M foi significativamente maior no grupo 2R1C-H ($27,4 \pm 1,5$ ml; $n = 8$), em comparação com o grupo Sham ($19,1 \pm 2,2$ ml; $n = 6$). A ingestão de NaCl 0,23 M do 2R1C-N ($22,4 \pm 2,2$ ml; $n = 8$) foi semelhante aos demais grupos [$F(2,19) = 4,3$, $P < 0,05$; Figura 39A].

A ingestão de água não foi diferente entre os animais 2R1C-H ($2,5 \pm 1,3$ ml; $n = 8$), 2R1C-N ($3,3 \pm 1,1$ ml; $n = 8$) e Sham ($3,2 \pm 1,8$ ml; $n = 6$; $P > 0,05$; Figura 39B).

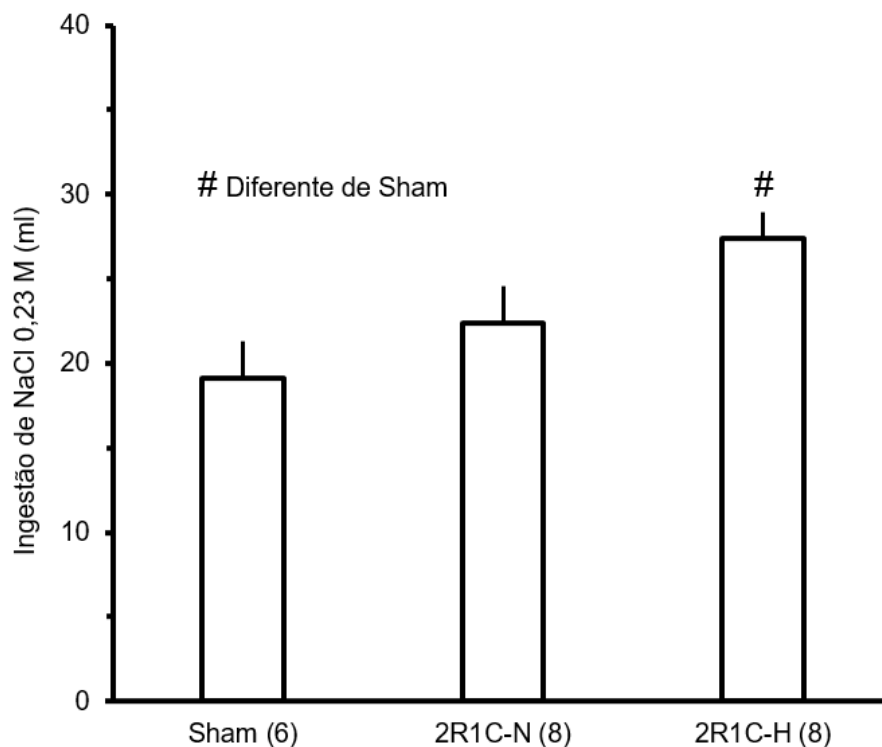
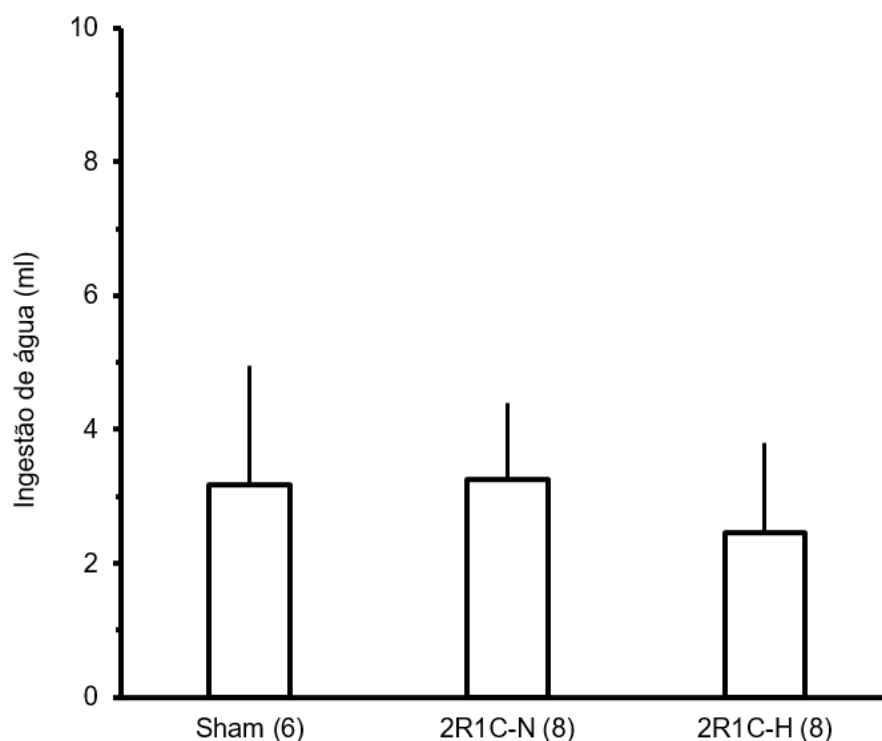
A Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M na 8ª semana de hipertensão**B Ingestão cumulativa de água na 8ª semana de hipertensão**

Figura 39. Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (A) e água (B) por 180 min após tratamento com FURO (1 ml/rato) combinada a dieta hipossódica por 24 h durante a 8ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis (água) e ANOVA de uma via (NaCl) seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$.

c) Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M e água durante a 12^a semana de hipertensão

A ingestão de NaCl 0,23 M do grupo 2R1C-H ($30,4 \pm 2,8$ ml; $n = 8$) foi significativamente maior que os grupos 2R1C-N ($21,5 \pm 1,9$ ml; $n = 8$) e Sham ($16,6 \pm 1,5$ ml; $n = 6$; $P < 0,05$; Figura 40A).

A ingestão de água não foi diferente entre os animais 2R1C-H ($4,6 \pm 2,8$ ml; $n = 8$), 2R1C-N ($1,7 \pm 0,8$ ml; $n = 8$) e Sham ($2,2 \pm 1,2$ ml; $n = 6$; $P > 0,05$; Figura 40B).

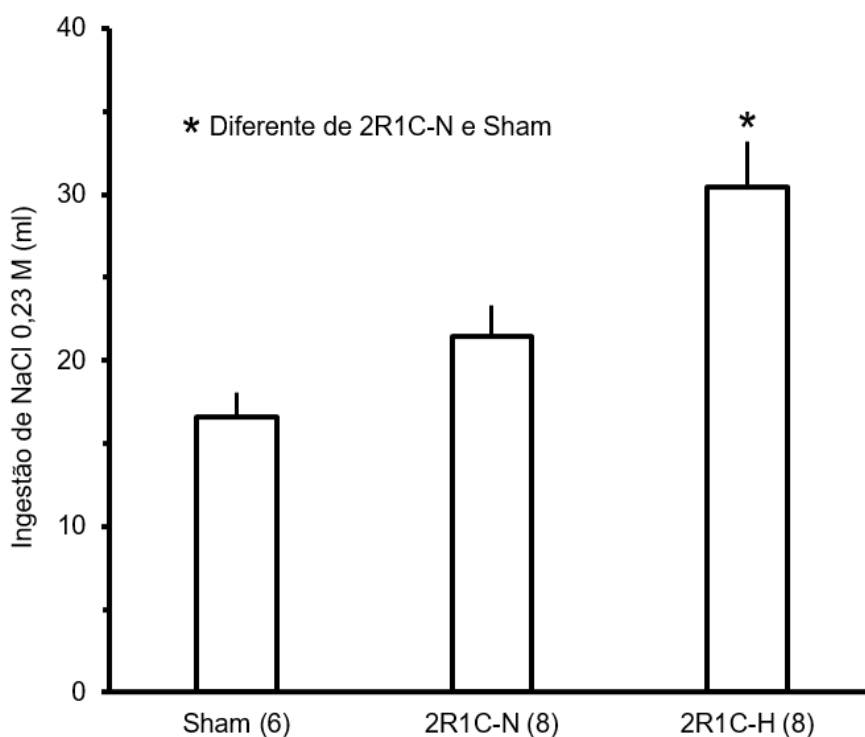
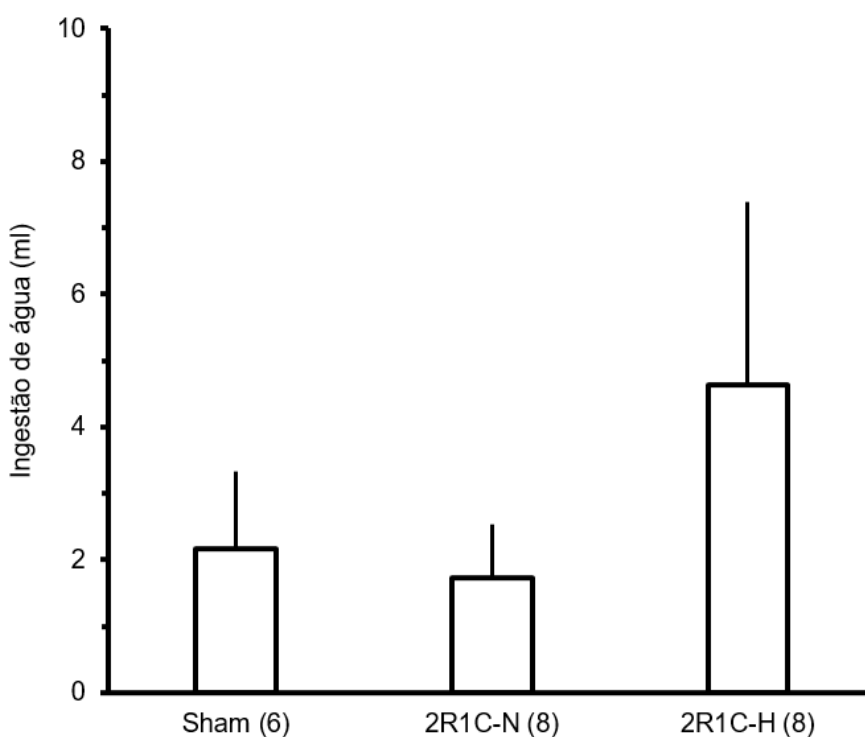
A Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M na 12ª semana de hipertensão**B Ingestão cumulativa de água na 12ª semana de hipertensão**

Figura 40. Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (A) e água (B) por 180 min após tratamento com FURO (1 ml/rato) combinada a dieta hipossódica por 24 h durante a 12ª SPC. Valores estão representados como média \pm EP. O número de animais está descrito entre parênteses. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's; $p < 0,05$.

Tabela 3. Valores de PAM, FC e Relação renal (RE/RD) de ratos submetidos ao protocolo de apetite ao sódio referente ao Experimento 3

	Sham (6)	2R1C-N (8)	2R1C-H (8)
PAM (mmHg)	105,1 ± 1,8	111,8 ± 2,7	151,5 ± 7,4*
FC (bpm)	333,3 ± 13,0	328,0 ± 8,2	365,2 ± 15,1
RE/RD	1,0 ± 0,0	0,6 ± 0,1 #	0,6 ± 0,1 #

Valores representados como média ± erro padrão. O número de animais está descrito entre parênteses. * Diferente de 2R1C-N e Sham; # Diferente de Sham. Teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's (PAM) e ANOVA de uma via (FC e RE/RD) seguido do teste Student-Newman-Keuls; $p < 0,05$.

4.4 Número de ratos 2R1C utilizados nos experimentos e as causas de perda ao longo dos experimentos

Ao longo dos três experimentos foram utilizados até o momento um total de 79 ratos 2R1C, independente do grau de hipertensão do animal. Desses, 46 (58%) chegaram aos procedimentos finais dos experimentos realizados durante a 15ª SPC. Dentre as principais perdas de ratos (animais que não foram utilizados) durante os experimentos, o agravamento do estado hipertensivo pode ter sido a causa principal dos óbitos espontâneos, uma vez que do total de ratos 2R1C utilizados neste estudo, 19 (24%) foram a óbito. Ainda, 10 ratos 2R1C (13%) foram perdidos durante o procedimento de canulação da artéria femoral, seja por morte ou por incapacidade de registrar o sinal de pressão durante os registros da PAM e da FC e apenas 4 ratos (5%) foram perdidos durante a cirurgia de implante de clipe na artéria renal esquerda.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, procuramos determinar a curva de preferência ao NaCl e ao NaHCO₃, dois sais que fornecem íons sódio em solução aquosa por dissociação, obtendo o volume de solução ingerido em função da concentração da solução salina ao longo do desenvolvimento da hipertensão renovascular 2R1C. Com relação ao grupo de animais que receberam o implante do clipe para restrição do fluxo sanguíneo na artéria renal esquerda, uma parte desenvolveu hipertensão arterial (2R1C-H) enquanto outra parte não (2R1C-N). Um grupo controle adicional foi obtido pelo procedimento cirúrgico fictício (sem implante de clipe, Sham). O grupo 2R1C-H apresentou maior ingestão de NaCl 0,23 M em comparação com os grupos 2R1C-N e

Sham durante os primeiros registros de ingestão, que aconteceram entre a 4^a e 5^a SPC, o que não se repetiu ao longo das semanas subsequentes de registro de ingestão hidromineral. Ainda, a ingestão de NaHCO₃ foi semelhante entre os grupos durante os três registros de ingestão hidromineral, 4^a e 5^a SPC; 8^a e 9^a SPC; 12^a e 13^a SPC. Além disso, apesar do número reduzido de animais, no teste de apetite ao sódio, induzido por injeção de FURO (10 mg/ml s.c.) combinada com 24 h de dieta hipossódica o grupo 2R1C-H apresentou maior ingestão de NaCl 0,23 M em comparação com os demais grupos durante a 12^a SPC.

Os presentes resultados mostram que o peso dos ratos 2R1C-H foi menor que os ratos Sham durante o Experimento 1 apenas na 1^a SPC, período em que os animais ainda não estavam nas gaiolas metabólicas. Além disso, durante o Experimento 2 não foi observada diferença entre o peso corporal dos animais. Assim, é improvável que a diferença de peso corporal encontrada entre estes grupos no Experimento 1 possa ter interferido nas suas ingestões hidrominerais.

O implante do clipe de prata na artéria renal esquerda aumentou os valores de PAS e de PAM dos ratos 2R1C-H em comparação com os outros grupos nos dois protocolos realizados. Estes resultados já eram esperados, uma vez que este modelo induz elevação na produção de ANG II nas primeiras semanas de desenvolvimento da hipertensão, além disso há também aumento da ativação do SNS, considerado responsável por manter os altos níveis de PA no decorrer das semanas (MARTINEZ-MALDONADO, 1991; NAVAR et al., 1998). Os ratos 2R1C-H do Experimento 1 apresentaram FC maior que os demais grupos, sugerindo maior ativação simpática, resultado inesperado pois a literatura mostra que ratos 2R1C geralmente não apresentam alteração na FC (BERGAMASCHI et al. 1995; NISHI et al. 2019) e ainda, os ratos dos Experimentos 2 e 3 não apresentaram diferença nos valores de FC.

O método desenvolvido por Smith e Bishop (1986) para confirmação da hipertensão pela diferença de peso entre os rins com clipe e intacto (relação renal) foi eficaz em mostrar que há diferença na relação renal entre animais 2R1C e Sham, já que em ambos os protocolos a relação renal do grupo 2R1C-H foi menor que do grupo Sham. Contudo, apesar da conveniência para experimentos onde a aferição da PAM não seja possível, a utilização desse critério não se mostrou adequada para diferenciar os animais hipertensos dos que não desenvolveram hipertensão, pois, nos dados do Experimento 1, o grupo 2R1C-N apresentou valores de relação renal diferente de Sham e semelhante ao grupo hipertenso (vide figura 8). Além disso, no

Experimento 2, a relação renal dos ratos que não ficaram hipertensos foi menor que os outros grupos, visto que os valores basais de PAM e PAS foram da mesma ordem de grandeza nos grupos Sham e 2R1C-N, esperava-se que a relação renal entre esses grupos também fosse similar (vide figura 24). É possível então que a artéria renal esquerda de ao menos parte dos ratos 2R1C-N tenha sido obstruída completamente, levando a danos renais irreversíveis. Dessa forma, o rim contralateral assume as funções renais corporais revertendo os efeitos gerados pela redução de fluxo, conseqüentemente, não há liberação de renina e formação de ANG II (NAVAR et al. 1998; SAFIAN; TEXTOR, 2001).

No teste de preferência mineral realizado no Experimento 1 durante a 4ª e 5ª semana de hipertensão, os ratos 2R1C-H apresentaram ingestão de NaCl 0,23 M maior que os ratos 2R1C-N e Sham. Isso mostra que os ratos 2R1C-H apresentam alteração da curva de preferência ao NaCl descrita por Breslin et al (1993), devido maior palatabilidade destes ratos a concentração 0,23 M. Os resultados obtidos no trabalho de Roncari et al., (2018) mostram ingestão espontânea de NaCl hipertônico (0,3 M, no caso) maior nos ratos 2R1C em comparação com os normotensos. Contudo, os presentes resultados mostram que a ingestão de NaCl 0,3 M foi a menor em comparação com as outras concentrações oferecidas aos animais hipertensos entre a 4ª e 5ª semana de hipertensão, período com quantidades elevadas de renina plasmática neste modelo e por isso se esperava maior ingestão de NaCl 0,3 M (MARTINEZ-MALDONADO, 1991; RONCARI et al., 2018). Por um lado, de acordo com Zenatti et al., (2021) e Pereira Jr. et al., (2021) a intervenção do SRAA modifica a palatabilidade dos animais à solução de NaCl 0,3 M, sugerindo que o aumento na ingestão de NaCl hipertônico seja dependente da ação do SRAA. Assim, é possível que os ratos Wistar do presente estudo não apresentem ativação do SRAA comparável aos ratos Holtzman de estudo anterior (RONCARI et al. 2018), ou ainda, que a sensibilidade à ANG II seja reduzida. Por outro lado, não se pode descartar a possibilidade de que essa concentração hipertônica de NaCl seja muito aversiva ao paladar dos ratos utilizados neste estudo, uma vez que em comparação com os demais grupos, os ratos hipertensos apresentaram ingestão maior de NaCl 0,23 M, também hipertônica.

Na curva de preferência demonstrada por Breslin et al., (1993), a concentração de NaCl 0,15 M é a de maior palatabilidade aos animais, mesmo em animais com depleção de sódio. Sabendo dos efeitos da ANG II na ingestão de NaCl, mesmo não

palatáveis, foi levantada a hipótese de que durante o Experimento 1 os ratos 2R1C-H poderiam apresentar maior ingestão de NaCl 0,15 M. Porém, a ingestão de NaCl 0,15 M dos ratos 2R1C foi semelhante aos demais grupos durante as três fases de registro da ingestão hidromineral. É possível que a palatabilidade para soluções de NaCl em ratos Wistar seja diferente dos ratos Sprague-Dawley utilizados no estudo de Breslin et al. (1993). Isso é reforçado pelo trabalho de Tordoff, (1994) ao demonstrar que a curva de preferência pode variar de acordo com a linhagem. Além disso, o pico das curvas de preferência foi observado na concentração hipotônica (0,08 M) nos três grupos durante as três fases de registro das ingestões hidrominerais (4^a e 5^a; 8^a e 9^a, 12^a e 13^a SPC). Nos ratos Sham e 2R1C-N durante a 4^a e 5^a SPC a ingestão de NaCl 0,08 M foi maior que as outras concentrações oferecidas, sugerindo que essa concentração seja a mais palatável a esses animais e a hipertensão pode alterar essa palatabilidade já que neste mesmo período a ingestão de NaCl 0,08 M do grupo 2R1C-H foi diferente das concentrações 0 M; 0,23 M e 0,3 M, mas não foi diferente da 0,15 M, além da maior palatabilidade dos ratos hipertensos pelo NaCl 0,23 M.

No teste de dupla escolha realizado no Experimento 2, os resultados evidenciam que independente da concentração oferecida, a ingestão de NaHCO₃ entre os grupos foi semelhante durante o registro hidromineral realizado entre a 4^a e 5^a semana de hipertensão. Esperava-se que os ratos hipertensos apresentassem maior ingestão ao menos de NaHCO₃ 0,15 M posto que essa solução é dita como “menos salgada” do que o NaCl (SCHULKIN, 1991), além de que, no período citado acima os animais possuem elevadas quantidades de ANG II, conhecida por seu papel na ingestão desse sal tanto em concentração isotônica, como na hipertônica (WEISINGER et al., 1987; DAVID et al., 2008). De fato, não foi possível determinar a curva de preferência para ingestão espontânea de soluções de bicarbonato de sódio no presente estudo, talvez por diferença no padrão de palatabilidade dos ratos Wistar em relação à outras linhagens. Futuros experimentos envolvendo protocolo de indução de apetite ao sódio e/ou injeções centrais de ANG II poderão contribuir para a caracterização do padrão de preferência dos ratos Wistar frente a oferta de solução de NaHCO₃.

Embora não tenha sido o foco do presente estudo, ao compararmos visualmente os resultados obtidos nos dois experimentos realizados é nota-se que entre a 4^a e 5^a semana de hipertensão, os animais hipertensos exibiram maiores ingestões de soluções de NaCl do que de NaHCO₃. É possível que a ativação do

SRAA presente nesta linhagem de ratos estimule a ingestão de NaCl, mas não a de NaHCO₃, estudos posteriores serão necessários para investigar o papel do SRAA, em especial da ANG II neste comportamento. Já durante as outras fases de registro hidromineral, a ingestão de NaCl reduziu para valores próximos aos do NaHCO₃. Sabendo que o controle da ingestão hidromineral envolve mecanismos facilitatórios e inibitórios, pode-se presumir que nas semanas subsequentes de desenvolvimento da hipertensão renovascular, quando se tem redução da ativação do SRAA, há uma prevalência dos sinais inibitórios oriundos do aumento da PA, uma vez que níveis elevados de PA ativam mecanismos inibitórios à ingestão de sódio (EVERED, 1992; THUNHORST; JOHNSON, 1994), e também por ação do NPBL, uma potente área conhecida por seu papel no controle da ingestão de Na⁺ e também na preferência mineral (MENANI; THUNHORST; JOHNSON; 1996; CALLERA; DE LUCA JR; MENANI, 2020). Esse sinal inibitório gerado pelo NPBL pode atuar em conjunto com os elevados níveis de PA produzindo redução e/ou inibição dessa ingestão salina. Estudos posteriores deverão elucidar o possível papel da pressão arterial e do NPBL na ingestão de NaCl e NaHCO₃ ao longo das semanas de desenvolvimento da hipertensão 2R1C.

Há várias décadas se conhece a ação central da ANG II em estimular a sede (MCKINLEY et al., 1996; PHILLIPS; SUMNERS, 1998) e que ratos com hipertensão 2R1C apresentam maior ingestão espontânea de água nas primeiras semanas de desenvolvimento dessa condição (MÖHRING, 1975; SCHÖMIG et al., 1980; RONCARI et al., 2018), porém, os presentes resultados divergem com essa informação ao expor que no teste de dupla escolha os ratos hipertensos não apresentaram ingestão de água superior aos outros grupos, mesmo durante a oferta de NaCl 0,3 M ou das diferentes concentrações de NaHCO₃, soluções que foram rejeitadas pelos animais. Um achado também inesperado foi observado no Experimento 1, onde a ingestão de água dos ratos 2R1C-N foi superior aos demais grupos durante a 12^a e 13^a SPC. Não temos explicação para o fenômeno descrito, podendo o mesmo ser apenas um artefato já que no Experimento 2 não houve qualquer diferença na ingestão de água dos animais 2R1C-N em relação aos outros ao longo das semanas de registros hidrominerais.

A ingestão de ração e o volume urinário foram outras variáveis utilizadas para avaliar o equilíbrio hidroeletrólítico dos animais, a relação ganho/perda de água e íons também estão relacionados à manutenção da hidratação corporal. A ingestão de

ração não foi diferente entre os grupos em nenhuma das semanas de registro hidromineral e em nenhum dos experimentos realizados. Considerando que o aumento ou redução da ingestão de ração influenciaria na concentração iônica e por consequência poderia modificar a ingestão de água dos animais, é correto alegar que a ingestão de ração não possui qualquer influência sobre esse comportamento, posto que a ingestão de ração não foi diferente entre os grupos durante a diferença na ingestão de água observada durante a terceira fase do Experimento 1. Em nenhum dos experimentos e em nenhuma das semanas de registro hidromineral a excreção urinária foi diferente entre os grupos. Esperava-se que no Experimento 1 entre a 4^a e 5^a SPC, o grupo 2R1C-H apresentasse volume urinário maior que os demais, já que os ratos hipertensos apresentaram maior ingestão de NaCl 0,23 M em comparação com os outros grupos neste período. Assim, é provável que utilizando um método que avaliasse o balanço de Na⁺, seria observado um balanço positivo nestes animais, como observado por Roncari et al. (2018) nas primeiras semanas de hipertensão.

Os resultados obtidos no Experimento 3 demonstram que durante a 4^a SPC os ratos 2R1C-H e 2R1C-N apresentaram maior ingestão de NaCl 0,23 M em comparação ao grupo Sham. Na 8^a SPC, apenas o grupo 2R1C-H apresentou ingestão de NaCl 0,23 M maior do que em Sham, não havendo diferença entre os dois grupos 2R1C. Já na 12^a SPC, a ingestão de NaCl 0,23 M do grupo 2R1C-H foi significativamente maior do que 2R1C-N e Sham. Esses resultados corroboram com os achados de Roncari et al. (2018), no qual os autores sugerem que os ratos 2R1C podem apresentar maior sensibilidade a protocolos que induzem o apetite ao sódio. Sabe-se independentemente do intervalo entre as depleções, o apetite ao sódio sempre será expresso. Além disso, os presentes dados evidenciam o aumento gradual da ingestão de NaCl 0,23 M ao longo das diferentes semanas de registro ingestivo, principalmente no grupo 2R1C-H. De acordo com Sakai et al. (1987), a ANG II e a ALDO liberadas em consequência da depleção de Na⁺ podem ativar mecanismos centrais que favorecem a potencialização de uma próxima depleção o apetite ao sódio (SAKAI et al. 1987). Assim, é possível que a realização do protocolo de FURO + 24 h de dieta hipossódica nas diferentes semanas possa ter influenciado o aumento gradual da ingestão de NaCl 0,23 M dos ratos 2R1C-H ao longo das semanas.

Ao considerar essa hipótese e sabendo que durante as 4 semanas iniciais de desenvolvimento da hipertensão renovascular os animais apresentam aumento da produção de ANG II (MARTINEZ-MALDONADO, 1991), conseqüentemente, aumento

da ingestão de NaCl nos animais (THUNHORST e JOHNSON, 1994; MCKINLEY et al. 1996), é válido supor que na 4ª SPC alguns ratos do grupo 2R1C-N ainda apresentassem ativação aumentada do SRAA em consequência da clipagem da artéria renal, ou seja, maior formação de ANG II e aumento da ingestão de NaCl 0,23 M. Essa hipótese se fortalece ao observarmos que durante o teste de apetite ao sódio realizado na 8ª SPC a ingestão de NaCl 0,23 M do grupo 2R1C-N foi semelhante ao Sham, é possível que nesse período os rins de alguns ratos tenham atrofiado e perdido função ou que o clipe tenha saído da artéria, culminando na redução da produção de ANG II e do estado hipertensivo, pois segundo Martinez-Maldonado (1991), até a segunda fase de desenvolvimento da hipertensão renovascular, que o autor classifica como até 9 semanas, é possível reverter o estado hipertensivo.

Ainda, tendo em vista que a furosemida é um diurético capaz de reduzir os níveis da PA, onde níveis elevados de PA podem ativar mecanismos inibitórios da ingestão de Na⁺ (EVERED, 1992; THUNHORST; JOHNSON, 1994). É provável que os ratos hipertensos ao receberem injeções de furosemida apresentem redução da PA, o que pode ter facilitado o aumento da ingestão de NaCl 0,23 M do grupo 2R1C-H observado na 12ª SPC, uma vez que neste período já não se espera que os ratos 2R1C apresentem ativação do SRAA.

Os dados obtidos no presente estudo mostram ainda que o agravamento da hipertensão foi a maior causa de perda de animais 2R1C durante a realização dos experimentos. É possível que estes animais tenham desenvolvido a chamada hipertensão maligna, na qual, além do aumento de níveis pressóricos há também danos graves e progressivos em órgãos como encéfalo, vasos sanguíneos e rins, além de induzir lesões e até necrose de arteríolas culminando com fibrose e declínio das funções renais (ISAACSON et al. 1991).

6. CONCLUSÃO

Em suma, os resultados obtidos no presente estudo sugerem que em os ratos Wistar na condição da hipertensão renovascular 2R1C apresentam preferência mineral específica ao NaCl e que estes animais possuem aumento na palatabilidade para a solução hipertônica de NaCl, gerando desvio a direita na curva concentração resposta para ingestão desse sal durante os testes de dupla escolha realizados entre a 4ª e 5ª semana de desenvolvimento da hipertensão.

Além disso é provável que os ratos Wistar apresentem alteração na palatabilidade para as soluções de NaHCO₃, pois nos testes de dupla escolha realizados ao longo das semanas de hipertensão a ingestão de NaHCO₃ não foi diferente de ratos normotensos.

Assim, é possível supor que o SRAA esteja diretamente relacionado a preferência e a palatabilidade aumentada de ratos 2R1C pela solução de NaCl 0,23 M pelo fato destes achados terem sido observados durante um período da hipertensão que se espera grande ativação desse sistema, como já observado em outros estudos relacionados. Futuros experimentos serão necessários para determinar o possível papel dos componentes do SRAA na preferência e palatabilidade ao NaCl no modelo de hipertensão 2R1C.

Por fim, os resultados obtidos indicam que os ratos 2R1C-H podem apresentar sensibilidade aumentada para protocolos natriorexigênicos e que essa maior sensibilidade pode ser potencializada após um novo episódio de depleção de sódio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- ANDERSON, E. A. et al. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. **Hypertension**, v. 14, n. 2, p. 177-183, 1989.
- ANDRADE, C. A. F. et al. Role of α 2-adrenoceptors in the lateral parabrachial nucleus in the control of body fluid homeostasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 47, n. 1, p. 11-18, 2014.
- ANDRADE-FRANZÉ, G. M. F. et al. Lesions in the central amygdala impair sodium intake induced by the blockade of the lateral parabrachial nucleus. **Brain research**, v. 1332, p. 57-64, 2010a.
- ANDRADE-FRANZÉ, G. M. F. et al. Lateral parabrachial nucleus and central amygdala in the control of sodium intake. **Neuroscience**, v. 165, n. 3, p. 633-641, 2010b.
- ANTUNES-RODRIGUES, J.; MCCANN, S. M.; SAMSON, W. K. Central administration of atrial natriuretic factor inhibits saline preference in the rat. **Endocrinology**, v. 118, n. 4, p. 1726-1728, 1986.
- ANTUNES-RODRIGUES, J. et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. **Physiological reviews**, v. 84, n. 1, p. 169-208, 2004.
- ANTUNES-RODRIGUES, J. et al. Controle Neuroendócrino do Balanço Hidroeletrolítico. In Guanabara Koogan (ed.) **Fisiologia 5ª Edição**, p.1243-1261, 2018.
- AVRITH, D. B.; FITZSIMONS, J. T. Increased sodium appetite in the rat induced by intracranial administration of components of the renin-angiotensin system. **The Journal of Physiology**, v. 301, n. 1, p. 349-364, 1980.
- BARE, J. K. The specific hunger for sodium chloride in normal and adrenalectomized white rats. **Journal of comparative and physiological psychology**, v. 42, n. 4, p. 242, 1949.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.
- BEAUCHAMP, G. K.; ENGELMAN, K. High salt intake. Sensory and behavioral factors. **Hypertension**, v. 17, n. 1_supplement, p. I176, 1991.
- BERGAMASCHI, C. et al. Role of the rostral ventrolateral medulla in maintenance of blood pressure in rats with Goldblatt hypertension. **Hypertension**, v. 26, n. 6, p. 1117-1120, 1995.

BLACKBURN, R. E. et al. Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 269, n. 2, p. R245-R251, 1995.

BLAIR-WEST, J. R. et al. Physiological, morphological and behavioural adaptation to a sodium deficient environment by wild native Australian and introduced species of animals. **Nature**, v. 217, p. 922-928, 1968.

BLAIR-WEST, J. R. et al. Possible contribution of brain angiotensin III to ingestive behaviors in baboons. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 281, n. 5, p. R1633-R1636, 2001.

BOOTH, R. E.; JOHNSON, J. P.; STOCKAND, J. D. Aldosterone. **Advances in physiology education**, 2002.

BRYANT, R. W. et al. Arousal of a specific and persistent sodium appetite in the rat with continuous intracerebroventricular infusion of angiotensin II. **The Journal of Physiology**, v. 301, n. 1, p. 365-382, 1980.

BRESLIN, P. A. et al. Lick rate analysis of sodium taste-state combinations. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 264, n. 2, p. R312-R318, 1993.

CALLERA, J. C.; DE LUCA JR, L. A.; MENANI, J. V. Mineral preference in rats treated with muscimol into the lateral parabrachial nucleus. **Neuroscience Letters**, v. 731, p. 134989, 2020.

CAPUTO, F. A.; ROWLAND, N. E.; FREGLY, M. J. Angiotensin-related intakes of water and NaCl in Fischer 344 and Sprague-Dawley rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 262, n. 3, p. R382-R388, 1992.

CARAVAGGI, A. M. et al. Blood pressure and plasma angiotensin II concentration after renal artery constriction and angiotensin infusion in the dog.(5-Isoleucine) angiotensin II and its breakdown fragments in dog blood. **Circulation research**, v. 38, n. 4, p. 315-321, 1976.

CARILLO, B. A. et al. Differential sympathetic and angiotensinergic responses in rats submitted to low-or high-salt diet. **Regulatory peptides**, v. 140, n. 1-2, p. 5-11, 2007.

CHOBANIAN, A. V. The hypertension paradox—more uncontrolled disease despite improved therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 9, p. 878-887, 2009.

COSTALES, M.; FITZSIMONS, J. T.; VIJANDE, M. Increased sodium appetite and polydipsia induced by partial aortic occlusion in the rat. **The Journal of Physiology**, v. 352, n. 1, p. 467-481, 1984.

DAVID, R. B.; MENANI, J. V.; DE LUCA JR, L. A. Central angiotensin II induces sodium bicarbonate intake in the rat. **Appetite**, v. 51, n. 1, p. 82-89, 2008.

DAVID, R. B.; MENANI, J. V.; DE LUCA JR, L. A. Serotonergic receptor blockade in the lateral parabrachial nucleus: different effects on hypertonic and isotonic NaCl intake. **Brain research**, v. 1187, p. 137-145, 2008.

DEDDISH, P. A. et al. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: angiotensin-(1-7) and keto-ACE. **Hypertension**, v. 31, n. 4, p. 912-917, 1998.

DE LUCA JR, L. A. et al. Water deprivation-induced sodium appetite: humoral and cardiovascular mediators and immediate early genes. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 282, n. 2, p. R552-R559, 2002.

DE LUCA JR, L. A.; VIVAS, L.; MENANI, J. V. Controle neuroendócrino da ingestão de água e sal. **Antunes-Rodrigues, J. et al. Neuroendocrinologia Básica e Aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 116-131, 2005.

DE LUCA JR, L. A. et al. Water deprivation and the double-depletion hypothesis: common neural mechanisms underlie thirst and salt appetite. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 40, p. 707-712, 2007.

DE OLIVEIRA, L. B. et al. GABAergic mechanisms of the lateral parabrachial nucleus on sodium appetite. **Brain research bulletin**, v. 73, n. 4-6, p. 238-247, 2007.

DE OLIVEIRA, L. B.; DE LUCA JR, L. A.; MENANI, José Vanderlei. Opioid activation in the lateral parabrachial nucleus induces hypertonic sodium intake. **Neuroscience**, v. 155, n. 2, p. 350-358, 2008.

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

DIBONA, G. F. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 289, n. 3, p. R633-R641, 2005.

EPSTEIN, A. N. Mineralocorticoids and cerebral angiotensin may act together to produce sodium appetite. **Peptides**, v. 3, n. 3, p. 493-494, 1982.

EPSTEIN, A. N.; SAKAI, R. R. Angiotensin-aldosterone synergy and salt intake. **Brain peptides and catecholamines in cardiovascular regulation**, p. 337-345, 1987.

EPSTEIN, A. N. Neurohormonal control of salt intake in the rat. **Brain research bulletin**, v. 27, n. 3-4, p. 315-320, 1991.

EVERED, M. D. Investigating the role of angiotensin II in thirst: interactions between arterial pressure and the control of drinking. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 70, n. 5, p. 791-797, 1992.

FERRARIO, C. M. et al. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). **Hypertension**, v. 30, n. 3, p. 535-541, 1997.

FINDLAY, A. L. R.; EPSTEIN, A. N. Increased sodium intake is somehow induced in rats by intravenous angiotensin II. **Hormones and Behavior**, v. 14, n. 1, p. 86-92, 1980.

FITZSIMONS, J. T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. **Physiological reviews**, 1998.

FORMAN, S.; FALK, J. L. NaCl solution ingestion in genetic (SHR) and aortic-ligation hypertension. **Physiology & Behavior**, v. 22, n. 2, p. 371-377, 1979.

FREGLY, M. J. Specificity of the sodium chloride appetite of adrenalectomized rats; substitution of lithium chloride for sodium chloride. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 195, n. 3, p. 645-653, 1958.

GALAVERNA, O. et al. Deficits in NaCl ingestion after damage to the central nucleus of the amygdala in the rat. **Brain research bulletin**, v. 28, n. 1, p. 89-98, 1992.

GASPARINI, S. et al. Aldosterone infusion into the 4th ventricle produces sodium appetite with baroreflex attenuation independent of renal or blood pressure changes. **Brain research**, v. 1698, p. 70-80, 2018.

GEERLING, J. C.; KAWATA, M.; LOEWY, A. D. Aldosterone-sensitive neurons in the rat central nervous system. **Journal of Comparative Neurology**, v. 494, n. 3, p. 515-527, 2006.

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.

HERBERT, Horst; MOGA, Margaret M.; SAPER, Clifford B. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 293, n. 4, p. 540-580, 1990.

HILAL-DANDAN, R. Renina e angiotensina. *In*: BRUTON L. L., HILAL-DANDAN R., KNOLLMANN B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 581-602, 2019.

HOLLENBERG, N. K. The influence of dietary sodium on blood pressure. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 25, n. sup3, p. 240S-246S, 2006.

HORVATHOVA, H. et al. Compliance and the therapeutic effect in patients with arterial hypertension. **Bratislavske lekarske listy**, v. 104, n. 4/5, p. 149-154, 2003.

ISAACSON, C. et al. The renal histopathology of essential malignant hypertension in black South Africans. **South African Medical Journal= Suid-afrikaanse Tydskrif vir Geneeskunde**, v. 80, n. 4, p. 173-176, 1991.

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

JALOWIEC, J. E. Sodium appetite elicited by furosemide: effects of differential dietary maintenance. **Behavioral Biology**, v. 10, n. 3, p. 313-327, 1974.

JOHANSSON, M. et al. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. **Circulation**, v. 99, n. 19, p. 2537-2542, 1999.

JOHNSON, A. K.; EDWARDS, G. L. The neuroendocrinology of thirst: afferent signaling and mechanisms of central integration. In: GANTEN, D. e PFAFF, D. (Ed.). **Current Topics in Neuroendocrinology, Behavioral Aspects of Neuroendocrinology**. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag, p.149-190, 1990.

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

JOHNSON, A. K.; THUNHORST, R. L. The neuroendocrinology, neurochemistry and molecular biology of thirst and salt appetite. In: LAJTHA, A. e LAUSTEIN, J. (Ed.). **Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Behavioral Neurochemistry, Neuroendocrinology and Molecular Neurobiology**. 3rd ed. New York: Springer, p.641-687, 2007.

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.

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

MAHON, J. M. et al. Angiotensin (1-7) is an antagonist at the type 1 angiotensin II receptor. **Journal of hypertension**, v. 12, n. 12, p. 1377-1381, 1994.

MAHON, J. M. et al. The association of thirst, sodium appetite and vasopressin release with c-fos expression in the forebrain of the rat after intracerebroventricular injection of angiotensin II, angiotensin-(1–7) or carbachol. **Neuroscience**, v. 69, n. 1, p. 199-208, 1995.

MANCIA, G. et al. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. **Hypertension**, v. 8, n. 2, p. 147-153, 1986.

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

MATTES, R. D. The taste for salt in humans. **The American journal of clinical nutrition**, v. 65, n. 2, p. 692S-697S, 1997.

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.

MCCANN, S. M.; GUTKOWSKA, J.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Neuroendocrine control of body fluid homeostasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, p. 165-181, 2003.

MCKINLEY, M. J. et al. Physiological actions of angiotensin II mediated by AT1 and AT2 receptors in the brain. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 23, p. S99-104, 1996.

MCKINLEY, M. J. et al. Neural pathways from the lamina terminalis influencing cardiovascular and body fluid homeostasis. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 28, n. 12, p. 990-992, 2001.

MCKINLEY, M. J.; JOHNSON, A. K. The physiological regulation of thirst and fluid intake. **Physiology**, v. 19, n. 1, p. 1-6, 2004.

MENANI, J. V.; THUNHORST, R. L.; JOHNSON, A. K. Lateral parabrachial nucleus and serotonergic mechanisms in the control of salt appetite in rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 270, n. 1, p. R162-R168, 1996.

MENANI, J. V.; DE LUCA JR, L. A.; JOHNSON, A. K. Lateral parabrachial nucleus serotonergic mechanisms and salt appetite induced by sodium depletion. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 274, n. 2, p. R555-R560, 1998.

MENANI, J. V.; DE LUCA JR, L. A.; 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-R210, 2014.

MÖHRING, J. Pathogenesis of malignant hypertension: experimental evidence from the renal hypertensive rat. **Clinical Nephrology**, v. 4, n. 5, p. 167-174, 1975.

MÖHRING, J.; PETRI, M.; MÖHRING, B. Salt appetite during the early phase of renal hypertension in rats. **Pflügers Archiv**, v. 356, p. 153-158, 1975.

NAKADA, T. et al. Suppression of sympathetic nervous system attenuates the development of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. **The Journal of urology**, v. 156, n. 4, p. 1480-1484, 1996.

NAVAR, L. G. et al. Unraveling the mystery of Goldblatt hypertension. **Physiology**, v.13, n. 4, p. 170-176, 1998.

NISHI, E. E. et al. Renal denervation reduces sympathetic overactivation, brain oxidative stress, and renal injury in rats with renovascular hypertension independent of its effects on reducing blood pressure. **Hypertension Research**, v. 42, n. 5, p. 628-640, 2019.

OLIVEIRA-SALES, E. B. et al. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. **Autonomic Neuroscience**, v. 183, p. 23-29, 2014.

PEREIRA, D. T. B. et al. Episodes of water deprivation enhance daily hypertonic NaCl intake in rats. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 35, p. 465-468, 2002.

PEREIRA, D. T. B. et al. Isotonic NaCl intake by cell-dehydrated rats. **Physiology & behavior**, v. 76, n. 4-5, p. 501-505, 2002.

PEREIRA, D. T. B. et al. Potassium intake during cell dehydration. **Physiology & behavior**, v. 85, n. 2, p. 99-106, 2005.

PEREIRA JR, E. D. et al. Estradiol modulates the palatability of 0.3 M NaCl in female rats during sodium appetite. **Appetite**, v. 133, p. 252-261, 2019.

PEREIRA JR, E. D. et al. Sodium palatability in male spontaneously hypertensive rats. **Hormones and Behavior**, v. 130, p. 104952, 2021.

PEREIRA JR, E. D. et al. Central angiotensinergic mechanisms in female spontaneously hypertensive rats treated with estradiol. **Appetite**, v. 174, p. 106012, 2022.

PHILLIPS, M. I.; SUMNERS, C. Angiotensin II in central nervous system physiology. **Regulatory peptides**, v. 78, n. 1-3, p. 1-11, 1998.

PRADHAN, N.; ROSSI, N. F. Interactions between the sympathetic nervous system and angiotensin system in renovascular hypertension. **Current hypertension reviews**, v. 9, n. 2, p. 121-129, 2013.

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

RICARDO, J. A.; KOH, Edward Tongju. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. **Brain research**, v. 153, n. 1, p. 1-26, 1978.

RICHTER, C. P. Increased salt appetite in adrenalectomized rats. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 115, n. 1, p. 155-161, 1936.

RICHTER, C. P.; ECKERT, John F. Mineral metabolism of adrenalectomized rats studied by the appetite method. **Endocrinology**, v. 22, n. 2, p. 214-224, 1938.

RICHTER, C. P. Salt appetite of mammals: its dependence on instinct and metabolism. **L'instinct dans le comportement des animaux et de l'homme**. Paris, p. 577-629, 1956.

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

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

ROWLAND, N. E.; FARNBAUCH, L. J.; CREWS, E. C. Sodium deficiency and salt appetite in ICR: CD1 mice. **Physiology & behavior**, v. 80, n. 5, p. 629-635, 2004.

SAFIAN, R. D.; TEXTOR, S. C. Renal-artery stenosis. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 6, p. 431-442, 2001.

SAKAI, R. R.; N., STYLIANOS; EPSTEIN, A. N. Salt appetite is suppressed by interference with angiotensin II and aldosterone. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 251, n. 4, p. R762-R768, 1986.

SAKAI, R. R. et al. Salt appetite is enhanced by one prior episode of sodium depletion in the rat. **Behavioral neuroscience**, v. 101, n. 5, p. 724, 1987.

SAKAI, R. R. et al. Prior episodes of sodium depletion increase the need-free sodium intake of the rat. **Behavioral neuroscience**, v. 103, n. 1, p. 186, 1989.

SAKAI, R. R. et al. Intracerebral administration of mineralocorticoid receptor antisense oligonucleotides attenuate adrenal steroid-induced salt appetite in rats. **Neuroendocrinology**, v. 64, n. 6, p. 425-429, 1996.

SANJULIANI, A. et al. Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)**, v. 10, n. 3, 2011.

SATO, M. A.; YADA, M. M.; DE LUCA JR, L. A. Antagonism of the renin-angiotensin system and water deprivation-induced NaCl intake in rats. **Physiology & behavior**, v. 60, n. 4, p. 1099-1104, 1996.

SATO, M. A. et al. Antagonism of clonidine injected intracerebroventricularly in different models of salt intake. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research= Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas**, v. 29, n. 12, p. 1663-1666, 1996.

SATO, M. A. et al. Idazoxan and the effect of intracerebroventricular oxytocin or vasopressin on sodium intake of sodium-depleted rats. **Regulatory peptides**, v. 69, n. 3, p. 137-142, 1997.

STOUFFER, G. A. et al. Unilateral renal artery stenosis causes a chronic vascular inflammatory response in ApoE^{-/-} mice. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 121, p. 252, 2010.

SCHULKIN, J. The allure of salt. **Psychobiology**, v. 19, n. 2, p. 116-121, 1991.

SCHULKIN, J. et al. Sodium hunger: the search for a salty taste. 1991.

SCHÖMIG, A. et al. Fluid and salt intake during the development of renal hypertension in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 7, n. 2, p. 169-182, 1980.

SHEPHERD, J. T.; MANCIA, G. Reflex control of the human cardiovascular system. **Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Volume 105**, p. 1-99, 2005.

SMITH, S. H.; BISHOP, S. P. Selection criteria for drug-treated animals in two-kidney, one clip renal hypertension. **Hypertension**, v. 8, n. 8, p. 700-705, 1986.

SMITH, G. W.; SOMOVA, L. I. Renal function and renal venous prostaglandin concentrations during different stages of experimental renal hypertension in the rat. **British Journal of Pharmacology**, v. 58, n. 2, p. 253, 1976.

SPIELMAN, William S.; DAVIS, James O. The renin-angiotensin system and aldosterone secretion during sodium depletion in the rat. **Circulation Research**, v. 35, n. 4, p. 615-624, 1974.

STRICKER, E. M.; GANNON, K. S.; SMITH, J. C. Salt appetite induced by DOCA treatment or adrenalectomy in rats: analysis of ingestive behavior. **Physiology & behavior**, v. 52, n. 4, p. 793-802, 1992.

THUNHORST, R. L.; JOHNSON, A. K. Renin-angiotensin, arterial blood pressure, and salt appetite in rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 266, n. 2, p. R458-R465, 1994.

TORDOFF, M. G. Voluntary intake of calcium and other minerals by rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 267, n. 2, p. R470-R475, 1994.

VERBALIS, J. G. et al. Establishing behavioral and physiological functions of central oxytocin: insights from studies of oxytocin and ingestive behaviors. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 395, p. 209-225, 1995.

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

VILLELA, P. T. M. et al. Salt Preference is Linked to Hypertension and not to Aging. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, p. 392-399, 2019.

WATKINS, B. E. et al. Incidence and pathophysiological changes in chronic two-kidney hypertension in the dog. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 231, n. 3, p. 954-960, 1976.

WEISINGER, R. S. et al. Dehydration-induced sodium appetite in rats. **Physiology & behavior**, v. 34, n. 1, p. 45-50, 1985.

WEISINGER, R. S. et al. Role of angiotensin in sodium appetite of sodium-deplete sheep. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 253, n. 3, p. 482-488, 1987.

WEISINGER, R. S. et al. Neurobiology of sodium appetite. **Neurobiology of Food and Fluid Intake**, p. 547-587, 2004.

WILKINS, L.; RICHTER, C. P. A great craving for salt by a child with cortico-adrenal insufficiency. **Journal of the American Medical Association**, v. 114, n. 10, p. 866-868, 1940.

WILSON, W. L. et al. Roles of brain angiotensins II and III in thirst and sodium appetite. **Brain research**, v. 1060, n. 1-2, p. 108-117, 2005.

WOLF, G. Effect of deoxycorticosterone on sodium appetite of intact and adrenalectomized rats. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 208, n. 6, p. 1281-1285, 1965.

YUGANDHAR, V. G.; CLARK, M. A. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. **Peptides**, v. 46, p. 26-32, 2013.

ZENATTI, A. A. et al. Interference with the renin-angiotensin system reduces the palatability of 0.3 M NaCl in sodium-deplete rats. **Appetite**, v. 158, p. 105037, 2021.

ZHANG, D. M.; EPSTEIN, A. N.; SCHULKIN, J. Medial region of the amygdala: involvement in adrenal-steroid-induced salt appetite. **Brain research**, v. 600, n. 1, p. 20-26, 1993.

APÊNDICE

APÊNDICE A: Valores individuais dos registros de ingestão de água, NaCl, líquidos totais e ração, além dos registros de volume urinário, peso corporal, PAS, PAM, FC e RE/RD do Experimento 1

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 - 0 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	H ₂ O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	11	44	27	25	351	55
10	14	24	40	8	405	38
15	18	28	30	10	289	46
45	23	7	40	5	323	30
46	41	12	36	15	338	53
54	55	10	38	23	334	65

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 - 0 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	H ₂ O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	4	50	35	20	356	54
10	15	24	36	7	407	39
15	11	34	32	15	291	45
45	13	20	48	6	318	33
46	39	12	37	19	337	51
54	24	38	43	25	336	62

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 - 0,08 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	8	90	46	71	360	98
10	0	77	54	31	411	77
15	2	52	35	20	304	54
45	3	35	50	6	331	38
46	11	60	37	30	348	71
54	8	81	40	38	354	89

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham**Dia 2 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	11	90	40	64	355	101
10	1	71	49	27	413	72
15	3	43	32	18	300	46
45	5	38	44	7	336	43
46	14	66	37	40	351	80
54	15	65	35	38	356	80

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	5	90	45	58	367	95
10	3	72	49	30	430	75
15	19	33	32	18	303	52
45	16	24	49	6	340	40
46	36	33	37	23	363	69
54	47	24	40	23	366	71

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	4	92	42	66	368	96
10	2	75	49	36	431	77
15	21	30	29	16	323	51
45	25	16	48	5	346	41
46	36	35	34	28	366	71
54	45	27	34	31	359	72

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	43	8	37	12	379	51
10	18	45	48	7	430	63
15	31	7	31	11	324	38
45	38	1	35	7	353	39
46	54	11	38	28	370	65
54	62	62	39	24	371	124

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	56	1	37	26	378	57
10	28	26	55	13	434	54
15	39	16	35	17	326	55
45	35	0	30	5	358	35
46	54	8	38	22	380	62
54	58	7	37	28	372	65

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	77	1	41	11	388	78
10	38	7	51	12	435	45
15	36	8	36	13	337	44
45	31	1	43	5	360	32
46	56	8	38	27	391	64
54	62	1	33	21	383	63

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	75	0	41	41	392	75
10	38	7	52	11	450	45
15	34	3	34	16	338	37
45	38	1	35	7	369	39
46	59	9	35	30	395	68
54	61	2	36	29	387	63

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	15	19	34	14	320	34
6	29	26	22	25	335	55
11	40	68	32	54	281	108
13	31	21	32	24	306	52
16	7	48	33	11	288	55
22	44	7	41	20	275	51
49	17	49	45	27	305	66
52	41	13	52	14	335	54

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	20	27	26	16	326	47
6	18	42	33	20	337	60
11	28	82	26	54	283	110
13	23	26	26	14	310	49
16	49	5	28	9	285	54
22	39	19	41	17	281	58
49	20	42	57	22	310	62
52	41	5	58	14	330	46

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	9	65	33	42	333	74
6	16	88	46	72	345	104
11	62	93	29	96	292	155
13	18	38	33	20	316	56
16	16	91	31	56	301	107
22	8	92	49	62	297	100
49	5	80	51	33	317	85
52	1	86	57	28	346	87

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	5	63	33	37	333	68
6	14	90	37	65	355	104
11	89	45	21	118	288	134
13	16	41	33	18	321	57
16	14	89	34	57	305	103
22	8	92	53	88	308	100
49	17	67	50	28	321	84
52	1	88	53	30	352	89

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	21	52	34	42	348	73
6	49	41	42	45	354	90
11	92	17	26	62	293	109
13	33	10	34	18	334	43
16	17	88	49	60	308	105
22	16	88	49	67	325	104
49	38	27	48	19	333	65
52	28	65	51	33	361	93

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	37	20	34	25	353	57
6	44	29	39	26	366	73
11	91	20	29	53	305	111
13	42	16	33	25	337	58
16	7	91	30	59	315	98
22	23	90	50	69	330	113
49	51	3	46	17	332	54
52	35	37	47	20	363	72

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	38	0	36	10	349	38
6	44	20	36	16	370	64
11	93	22	34	72	311	115
13	52	0	30	25	341	52
16	65	2	29	25	318	67
22	46	40	42	45	339	86
49	62	1	32	16	339	63
52	56	1	42	17	373	57

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	48	1	34	22	358	49
6	42	20	42	30	368	62
11	92	68	33	105	304	160
13	65	12	41	17	350	77
16	77	2	32	35	320	79
22	51	64	47	66	343	115
49	57	5	43	20	361	62
52	57	1	45	15	380	58

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	47	0	33	18	362	47
6	47	1	41	16	382	48
11	90	30	31	90	333	120
13	49	0	35	22	361	49
16	56	1	28	20	332	57
22	54	5	52	20	353	59
49	48	5	40	17	353	53
52	56	1	43	20	386	57

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	45	0	31	16	373	45
6	60	2	38	25	385	62
11	90	33	32	30	318	123
13	51	0	33	27	361	51
16	68	0	37	25	335	68
22	60	23	56	41	363	83
49	54	5	33	18	360	59
52	62	1	43	19	387	63

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	22	30	40	14	320	52
18	32	20	55	12	263	52
20	29	6	36	8	277	35
43	21	32	42	13	311	53
48	14	25	34	6	301	39
50	12	46	55	16	328	58

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	43	8	28	14	322	51
18	11	46	55	12	269	57
20	25	8	31	11	282	33
43	23	31	52	20	309	54
48	23	15	32	10	298	38
50	22	36	63	29	331	58

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	17	50	47	25	327	67
18	9	92	54	43	276	101
20	2	61	37	26	292	63
43	9	90	51	42	319	99
48	2	61	35	20	316	63
50	0	90	57	36	335	90

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	9	64	40	20	330	73
18	8	89	52	44	283	97
20	0	54	36	24	293	54
43	8	89	46	47	320	97
48	2	65	34	26	320	67
50	1	89	62	31	343	90

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	33	42	42	25	348	75
18	18	90	48	60	290	108
20	9	60	38	27	305	69
43	12	88	46	54	328	100
48	2	67	34	33	329	69
50	90	77	40	116	332	167

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	40	23	48	18	355	63
18	21	91	49	54	297	112
20	7	58	38	26	314	65
43	13	91	47	56	329	104
48	1	64	31	31	332	65
50	91	89	34	162	290	180

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	44	30	36	49	350	74
18	37	93	47	64	308	130
20	24	36	35	22	321	60
43	55	66	39	64	344	121
48	26	18	34	17	339	44
50	93	41	46	59	330	134

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 2 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	44	44	40	42	342	88
18	37	89	41	63	304	126
20	25	33	36	22	322	58
43	45	55	38	48	350	100
48	32	31	34	21	346	63
50	73	30	47	34	345	103

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	53	1	39	16	348	54
18	44	19	50	21	323	63
20	32	14	42	17	335	46
43	46	46	44	48	355	92
48	32	23	31	26	350	55
50	61	1	53	26	349	62

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 2 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	61	4	42	24	355	65
18	44	25	52	27	317	69
20	33	29	31	36	342	62
43	63	43	45	58	355	106
48	39	15	34	19	359	54
50	74	1	53	31	370	75

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	60	29	38	54	450	89
10	11	36	43	15	510	47
15	14	36	62	15	413	50
45	26	7	36	6	428	33
46	42	15	34	29	460	57
54	47	10	36	26	460	57

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	50	28	40	41	469	78
10	22	25	46	15	520	47
15	22	29	33	11	403	51
45	31	5	41	9	427	36
46	24	22	34	34	464	46
54	51	13	32	34	455	64

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	15	91	37	76	447	106
10	23	42	41	27	499	65
15	11	48	31	7	414	59
45	25	15	44	6	427	40
46	26	65	34	50	459	91
54	58	10	34	30	452	68

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham**Dia 2 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	29	90	42	83	456	119
10	7	71	43	26	509	78
15	11	53	38	13	424	64
45	16	24	45	10	414	40
46	32	70	42	63	452	102
54	67	15	37	45	439	82

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	39	59	40	59	443	98
10	13	50	41	30	504	63
15	15	40	37	16	426	55
45	22	14	33	5	420	36
46	55	8	29	32	458	63
54	53	7	33	19	449	60

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	40	65	56	62	444	105
10	21	42	43	30	498	63
15	90	85	30	120	419	175
45	47	7	39	8	414	54
46	54	25	33	47	452	79
54	39	25	30	33	433	64

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	61	31	41	49	442	92
10	36	28	44	32	492	64
15	40	5	33	13	428	45
45	36	3	41	6	414	39
46	55	13	38	33	448	68
54	56	2	33	26	434	58

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	56	14	43	34	446	70
10	31	47	44	38	499	78
15	30	2	36	7	425	32
45	27	12	33	9	411	39
46	53	14	38	32	445	67
54	63	0	37	37	437	63

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham**Dia 1 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	83	0	38	53	437	83
10	33	34	45	30	483	67
15	30	2	35	9	432	32
45	56	4	39	7	414	60
46	57	7	32	31	438	64
54	60	5	30	31	436	65

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	89	5	41	52	433	94
10	39	14	46	20	487	53
15	26	2	36	7	435	28
45	31	3	34	11	406	34
46	57	12	29	39	437	69
54	60	1	31	31	428	61

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	48	4	32	24	455	52
6	92	11	37	60	457	103
11	60	63	27	67	371	123
13	20	37	29	25	434	57
16	28	41	33	20	379	69
22	43	23	40	15	413	66
49	17	52	33	32	432	69
52	62	1	42	24	478	63

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	50	1	33	18	460	51
6	90	12	42	66	465	102
11	64	66	26	72	362	130
13	36	23	30	17	424	59
16	21	39	33	18	364	60
22	7	49	37	12	405	56
49	15	74	32	48	420	89
52	71	0	44	32	471	71

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	51	9	31	26	440	60
6	75	23	35	53	451	98
11	90	90	28	132	364	180
13	34	18	33	20	441	52
16	17	90	34	56	380	107
22	28	63	41	45	415	91
49	15	89	37	63	421	104
52	58	1	41	17	463	59

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	22	48	29	20	444	70
6	69	20	38	42	452	89
11	93	91	29	143	377	184
13	27	28	30	31	440	55
16	13	91	29	65	379	104
22	8	77	39	38	424	85
49	17	88	40	60	417	105
52	67	1	45	26	450	68

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	37	18	29	25	434	55
6	58	23	40	44	449	81
11	90	90	30	120	378	180
13	44	4	32	18	450	48
16	23	77	31	55	390	100
22	44	31	42	28	437	75
49	11	89	27	70	413	100
52	59	1	39	11	457	60

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	39	24	31	36	432	63
6	84	6	37	50	447	90
11	90	90	24	156	363	180
13	71	31	30	62	443	102
16	50	61	26	65	384	111
22	90	90	42	118	428	180
49	33	90	36	76	414	123
52	64	0	43	28	448	64

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	40	1	31	15	423	41
6	78	3	38	41	435	81
11	60	6	24	20	373	66
13	47	3	36	16	453	50
16	56	5	37	22	387	61
22	54	40	39	52	443	94
49	45	37	31	47	405	82
52	58	0	43	17	441	58

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	42	32	31	32	429	74
6	70	1	35	33	434	71
11	82	11	32	58	379	93
13	33	7	32	13	447	40
16	38	7	26	22	386	45
22	37	24	41	20	440	61
49	59	48	38	57	403	107
52	56	1	44	23	440	57

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	41	12	32	28	413	53
6	92	3	46	51	430	95
11	90	17	33	73	398	107
13	34	0	34	15	457	34
16	65	1	41	24	402	66
22	47	7	39	35	449	54
49	56	18	30	39	400	74
52	58	0	37	22	441	58

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	48	11	31	25	421	59
6	82	1	36	43	431	83
11	66	4	23	40	382	70
13	43	1	32	11	455	44
16	52	4	31	18	398	56
22	56	8	44	34	443	64
49	55	3	35	27	402	58
52	60	0	36	25	430	60

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	55	11	39	25	457	66
18	4	70	39	34	403	74
20	14	23	34	11	425	37
43	17	27	29	24	405	44
48	16	22	30	17	429	38
50	32	35	48	37	468	67

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	59	3	37	21	460	62
18	13	50	38	34	384	63
20	18	22	35	11	421	40
43	28	31	28	29	399	59
48	19	36	33	26	428	55
50	45	51	44	62	460	96

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	43	33	45	30	445	76
18	21	90	45	67	391	111
20	8	46	28	25	427	54
43	14	91	28	69	402	105
48	17	52	32	30	424	69
50	77	1	48	38	450	78

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	43	48	38	46	451	91
18	16	90	42	63	401	106
20	8	46	28	25	427	54
43	19	90	31	78	391	109
48	11	47	36	27	420	58
50	64	23	52	34	446	87

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,15 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	53	16	37	23	447	69
18	23	92	43	74	408	115
20	10	49	32	30	443	59
43	17	89	29	72	399	106
48	15	47	27	29	426	62
50	68	2	41	32	441	70

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,15 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	46	33	39	35	439	79
18	28	90	28	90	400	118
20	20	57	31	41	432	77
43	18	90	31	75	397	108
48	12	67	33	44	417	79
50	67	0	49	31	440	67

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,23 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	64	5	41	23	431	69
18	44	55	50	47	418	99
20	36	18	46	19	445	54
43	44	91	33	98	396	135
48	37	16	34	19	413	53
50	62	0	45	33	435	62

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 2 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	57	10	36	21	433	67
18	29	45	38	23	421	74
20	24	20	41	8	449	44
43	51	90	35	68	396	141
48	35	31	34	27	412	66
50	74	7	36	56	426	81

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	64	0	41	24	419	64
18	47	20	50	37	428	67
20	31	12	37	18	460	43
43	51	37	32	47	398	88
48	43	15	30	27	408	58
50	63	1	41	30	433	64

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 2 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	58	1	35	17	423	59
18	32	11	38	24	407	43
20	33	6	36	14	451	39
43	46	56	33	68	386	102
48	46	14	33	28	406	60
50	33	2	40	37	397	35

12ª e 13ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	8	58	40	40	481	66
10	18	30	37	12	554	48
15	28	38	33	30	474	66
45	19	16	39	8	450	35
46	37	24	33	28	479	61
54	30	45	26	47	475	75

12ª e 13ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	10	67	42	43	486	77
10	11	29	41	11	554	40
15	23	39	31	29	476	62
45	21	19	39	10	450	40
46	48	14	31	32	484	62
54	22	44	28	42	474	66

12ª e 13ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	32	91	38	82	490	123
10	2	64	47	25	563	66
15	31	19	34	23	473	50
45	16	24	35	10	439	40
46	17	65	33	51	487	82
54	8	87	31	69	466	95

12ª e 13ª Semana - Grupo Sham**Dia 2 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	10	92	43	76	481	102
10	4	58	37	17	554	62
15	39	13	35	23	468	52
45	18	19	33	6	450	37
46	21	45	28	41	495	66
54	25	61	29	50	482	86

12ª e 13ª Semana - Grupo Sham**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	42	40	40	42	490	82
10	8	62	39	32	557	70
15	33	22	34	20	460	55
45	23	15	38	9	454	38
46	16	68	33	57	497	84
54	40	40	30	46	483	80

12ª e 13ª Semana - Grupo Sham**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	40	29	38	37	482	69
10	10	48	41	21	562	58
15	31	21	32	22	468	52
45	33	3	39	7	449	36
46	23	75	30	59	499	98
54	53	16	27	44	478	69

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	50	29	37	44	489	79
10	20	48	45	20	564	68
15	41	18	33	31	461	59
45	32	2	33	12	464	34
46	42	29	32	49	503	71
54	62	3	28	38	487	65

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	56	27	39	42	491	83
10	26	29	42	17	567	55
15	37	14	30	21	458	51
45	34	4	27	10	465	38
46	46	20	31	40	505	66
54	61	9	24	38	492	70

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham**Dia 1 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	55	25	41	43	486	80
10	34	7	44	12	567	41
15	45	5	35	21	465	50
45	33	3	32	8	470	36
46	45	5	29	38	506	50
54	59	2	28	33	493	61

12ª e 13ª Semana - Grupo Sham**Dia 2 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
9	62	21	42	43	495	83
10	37	12	39	14	570	49
15	38	2	27	15	461	40
45	31	2	29	8	470	33
46	64	2	27	38	503	66
54	62	2	28	41	492	64

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	46	6	31	12	494	52
6	68	11	33	34	501	79
11	89	61	28	100	425	150
13	28	20	29	15	524	48
16	65	26	32	48	427	91
22	74	8	48	37	495	82
49	7	90	37	48	445	97
52	62	1	39	27	488	63

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	38	0	31	11	492	38
6	33	4	39	33	499	37
11	90	80	30	118	432	170
13	43	7	40	16	530	50
16	86	6	34	53	427	92
22	75	1	50	35	500	76
49	12	56	38	31	444	68
52	65	4	41	26	487	69

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	20	74	26	52	498	94
6	81	20	44	67	512	101
11	91	91	33	135	428	182
13	53	4	35	28	516	57
16	52	65	31	83	424	117
22	39	91	54	85	484	130
49	15	90	30	69	440	105
52	63	7	43	27	480	70

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	21	56	29	45	490	77
6	89	11	41	73	504	100
11	92	91	33	140	413	183
13	45	16	35	27	519	61
16	40	66	33	74	421	106
22	34	90	52	83	483	124
49	19	87	30	67	444	106
52	64	0	37	24	500	64

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	27	48	32	40	500	75
6	90	12	42	65	514	102
11	90	72	30	130	404	162
13	51	0	33	24	517	51
16	48	40	31	54	416	88
22	45	82	49	81	475	127
49	15	91	35	60	457	106
52	68	1	39	26	508	69

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	49	6	35	19	494	55
6	89	7	35	45	509	96
11	91	75	28	115	418	166
13	49	3	29	22	515	52
16	42	56	31	53	421	98
22	42	91	59	100	487	133
49	75	23	38	48	458	98
52	66	4	39	34	504	70

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	55	10	32	37	507	65
6	90	0	38	57	514	90
11	90	90	28	168	391	180
13	64	5	33	34	508	69
16	64	7	31	46	409	71
22	69	71	48	38	470	140
49	61	1	32	33	467	62
52	59	3	33	37	508	62

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	40	21	30	36	505	61
6	90	8	40	55	518	98
11	91	70	31	123	401	161
13	53	4	38	27	514	57
16	74	6	34	43	415	80
22	73	60	51	85	471	133
49	69	6	37	33	471	75
52	59	0	42	23	517	59

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	48	5	30	27	501	53
6	90	15	45	58	520	105
11	90	50	28	95	397	140
13	65	2	37	33	514	67
16	89	2	31	57	417	91
22	88	17	48	58	480	105
49	55	47	32	63	469	102
52	67	1	37	28	514	68

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
2	54	1	34	20	512	55
6	89	14	42	72	514	103
11	90	24	26	74	396	114
13	50	0	32	23	510	50
16	76	5	31	40	413	81
22	75	18	43	53	474	93
49	56	1	31	23	472	57
52	67	1	34	30	515	68

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	52	17	37	21	492	69
18	31	56	57	46	458	87
20	15	25	52	12	520	40
43	18	53	39	31	425	71
48	35	10	31	20	460	45
50	59	5	36	41	487	64

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	44	15	40	27	494	59
18	22	52	32	32	458	74
20	21	25	48	14	525	46
43	22	45	35	32	423	67
48	37	13	37	20	471	50
50	60	7	45	33	489	67

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	44	55	43	48	507	99
18	12	91	41	73	453	103
20	6	56	55	33	518	62
43	17	92	33	72	410	109
48	5	66	36	37	465	71
50	56	20	40	43	482	76

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	42	38	43	38	501	80
18	10	91	43	67	447	101
20	21	42	47	24	519	63
43	22	89	31	73	422	111
48	6	57	30	38	470	63
50	57	11	43	32	500	68

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	55	7	43	25	510	62
18	18	90	43	65	445	108
20	31	27	53	25	509	58
43	5	90	31	63	425	95
48	6	75	32	57	476	81
50	52	40	40	50	503	92

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	49	7	38	23	506	56
18	20	73	48	45	451	93
20	22	38	47	30	514	60
43	15	74	32	53	422	89
48	29	47	36	47	475	76
50	73	6	35	45	498	79

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	66	1	45	22	522	67
18	45	52	35	56	439	97
20	32	37	59	106	505	69
43	63	59	33	90	434	122
48	27	36	34	36	481	63
50	72	1	37	43	504	73

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 2 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	57	1	41	31	521	58
18	35	58	50	53	441	93
20	30	40	50	34	504	70
43	55	53	24	82	427	108
48	32	32	33	31	490	64
50	64	1	40	31	507	65

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	58	0	40	21	519	58
18	29	3	22	25	434	32
20	50	33	44	48	500	83
43	53	65	28	78	438	118
48	37	24	32	52	489	61
50	68	1	36	35	509	69

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 2 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaCl 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
5	56	7	38	24	523	63
18	45	7	33	22	435	52
20	39	27	39	33	501	66
43	56	1	29	33	427	57
48	40	4	32	18	492	44
50	77	1	37	46	507	78

Animal	Grupo	PAM (mmHg)	FC (bpm)	Relação renal (g)
9	Sham	100	368	1,0
10	Sham	112	347	1,0
15	Sham	117	341	1,0
45	Sham	90	305	1,0
46	Sham	108	311	1,0
54	Sham	93	318	1,0
2	2R1C-N	111	359	0,9
6	2R1C-N	122	378	0,4
11	2R1C-N	128	332	0,5
13	2R1C-N	114	348	1,0
16	2R1C-N	104	350	0,9
22	2R1C-N	104	440	0,5
49	2R1C-N	102	319	0,1
52	2R1C-N	119	346	0,1
5	2R1C-H	145	483	0,3
18	2R1C-H	172	382	0,3
20	2R1C-H	142	373	0,7
43	2R1C-H	132	486	0,7
48	2R1C-H	137	346	0,8
50	2R1C-H	152	418	0,7

Animal	Grupo	Semanas	PAS (mmHg)
9	Sham	2	122
10	Sham	2	125
15	Sham	2	127
45	Sham	2	126
46	Sham	2	130
54	Sham	2	124
2	2R1C-N	2	131
6	2R1C-N	2	132
11	2R1C-N	2	135
13	2R1C-N	2	109
16	2R1C-N	2	130
22	2R1C-N	2	135
49	2R1C-N	2	124
52	2R1C-N	2	134
5	2R1C-H	2	146
18	2R1C-H	2	161
20	2R1C-H	2	122
43	2R1C-H	2	143
48	2R1C-H	2	138
50	2R1C-H	2	187

Animal	Grupo	Semanas	PAS (mmHg)
9	Sham	3	131
10	Sham	3	127
15	Sham	3	128
45	Sham	3	136
46	Sham	3	138
54	Sham	3	114
2	2R1C-N	3	121
6	2R1C-N	3	121
11	2R1C-N	3	150
13	2R1C-N	3	120
16	2R1C-N	3	127
22	2R1C-N	3	148
49	2R1C-N	3	127
52	2R1C-N	3	147
5	2R1C-H	3	135
18	2R1C-H	3	153
20	2R1C-H	3	132
43	2R1C-H	3	148
48	2R1C-H	3	142
50	2R1C-H	3	186

Animal	Grupo	Semanas	PAS (mmHg)
9	Sham	4	122
10	Sham	4	123
15	Sham	4	126
45	Sham	4	144
46	Sham	4	134
54	Sham	4	134
2	2R1C-N	4	138
6	2R1C-N	4	128
11	2R1C-N	4	140
13	2R1C-N	4	127
16	2R1C-N	4	139
22	2R1C-N	4	144
49	2R1C-N	4	134
52	2R1C-N	4	155
5	2R1C-H	4	156
18	2R1C-H	4	156
20	2R1C-H	4	131
43	2R1C-H	4	168
48	2R1C-H	4	141
50	2R1C-H	4	197
9	Sham	5	118
10	Sham	5	129
15	Sham	5	135
45	Sham	5	122
46	Sham	5	138
54	Sham	5	132
2	2R1C-N	5	134
6	2R1C-N	5	147
11	2R1C-N	5	145
13	2R1C-N	5	141
16	2R1C-N	5	139
22	2R1C-N	5	145
49	2R1C-N	5	129
52	2R1C-N	5	149
5	2R1C-H	5	150
18	2R1C-H	5	164
20	2R1C-H	5	150
43	2R1C-H	5	156
48	2R1C-H	5	152
50	2R1C-H	5	245
9	Sham	6	135

Animal	Grupo	Semanas	PAS (mmHg)
10	Sham	6	134
15	Sham	6	122
45	Sham	6	135
46	Sham	6	144
54	Sham	6	136
2	2R1C-N	6	135
6	2R1C-N	6	153
11	2R1C-N	6	148
13	2R1C-N	6	135
16	2R1C-N	6	139
22	2R1C-N	6	146
49	2R1C-N	6	140
52	2R1C-N	6	156
5	2R1C-H	6	156
18	2R1C-H	6	177
20	2R1C-H	6	161
43	2R1C-H	6	175
48	2R1C-H	6	165
50	2R1C-H	6	233
9	Sham	7	137
10	Sham	7	136
15	Sham	7	138
45	Sham	7	142
46	Sham	7	137
54	Sham	7	140
2	2R1C-N	7	136
6	2R1C-N	7	141
11	2R1C-N	7	162
13	2R1C-N	7	130
16	2R1C-N	7	136
22	2R1C-N	7	149
49	2R1C-N	7	138
52	2R1C-N	7	161
5	2R1C-H	7	147
18	2R1C-H	7	174
20	2R1C-H	7	166
43	2R1C-H	7	178
48	2R1C-H	7	171
50	2R1C-H	7	232
9	Sham	8	132
10	Sham	8	138

Animal	Grupo	Semanas	PAS (mmHg)
15	Sham	8	134
45	Sham	8	145
46	Sham	8	147
54	Sham	8	144
2	2R1C-N	8	142
6	2R1C-N	8	146
11	2R1C-N	8	152
13	2R1C-N	8	151
16	2R1C-N	8	149
22	2R1C-N	8	152
49	2R1C-N	8	141
52	2R1C-N	8	158
5	2R1C-H	8	155
18	2R1C-H	8	196
20	2R1C-H	8	161
43	2R1C-H	8	189
48	2R1C-H	8	187
50	2R1C-H	8	248
9	Sham	9	139
10	Sham	9	132
15	Sham	9	137
45	Sham	9	139
46	Sham	9	145
54	Sham	9	141
2	2R1C-N	9	150
6	2R1C-N	9	155
11	2R1C-N	9	179
13	2R1C-N	9	140
16	2R1C-N	9	127
22	2R1C-N	9	147
49	2R1C-N	9	142
52	2R1C-N	9	174
5	2R1C-H	9	157
18	2R1C-H	9	186
20	2R1C-H	9	185
43	2R1C-H	9	189
48	2R1C-H	9	186
50	2R1C-H	9	225
9	Sham	10	145
10	Sham	10	123
15	Sham	10	137

Animal	Grupo	Semanas	PAS (mmHg)
45	Sham	10	146
46	Sham	10	137
54	Sham	10	135
2	2R1C-N	10	143
6	2R1C-N	10	175
11	2R1C-N	10	146
13	2R1C-N	10	122
16	2R1C-N	10	126
22	2R1C-N	10	137
49	2R1C-N	10	142
52	2R1C-N	10	171
5	2R1C-H	10	182
18	2R1C-H	10	184
20	2R1C-H	10	158
43	2R1C-H	10	214
48	2R1C-H	10	183
50	2R1C-H	10	215
9	Sham	11	138
10	Sham	11	116
15	Sham	11	151
45	Sham	11	146
46	Sham	11	164
54	Sham	11	152
2	2R1C-N	11	148
6	2R1C-N	11	151
11	2R1C-N	11	159
13	2R1C-N	11	144
16	2R1C-N	11	143
22	2R1C-N	11	183
49	2R1C-N	11	149
52	2R1C-N	11	165
5	2R1C-H	11	159
18	2R1C-H	11	211
20	2R1C-H	11	195
43	2R1C-H	11	205
48	2R1C-H	11	191
50	2R1C-H	11	237
9	Sham	12	137
10	Sham	12	130
15	Sham	12	158
45	Sham	12	146

Animal	Grupo	Semanas	PAS (mmHg)
46	Sham	12	155
54	Sham	12	147
2	2R1C-N	12	144
6	2R1C-N	12	159
11	2R1C-N	12	152
13	2R1C-N	12	146
16	2R1C-N	12	143
22	2R1C-N	12	173
49	2R1C-N	12	166
52	2R1C-N	12	156
5	2R1C-H	12	161
18	2R1C-H	12	216
20	2R1C-H	12	202
43	2R1C-H	12	218
48	2R1C-H	12	184
50	2R1C-H	12	233
9	Sham	13	136
10	Sham	13	137
15	Sham	13	142
45	Sham	13	156
46	Sham	13	149
54	Sham	13	148
2	2R1C-N	13	142
6	2R1C-N	13	150
11	2R1C-N	13	161
13	2R1C-N	13	154
16	2R1C-N	13	144

Animal	Grupo	Semanas	PAS (mmHg)
22	2R1C-N	13	170
49	2R1C-N	13	145
52	2R1C-N	13	168
5	2R1C-H	13	150
18	2R1C-H	13	212
20	2R1C-H	13	204
43	2R1C-H	13	213
48	2R1C-H	13	189
50	2R1C-H	13	239
9	Sham	14	136
10	Sham	14	137
15	Sham	14	139
45	Sham	14	148
46	Sham	14	152
54	Sham	14	144
2	2R1C-N	14	158
6	2R1C-N	14	150
11	2R1C-N	14	154
13	2R1C-N	14	161
16	2R1C-N	14	135
22	2R1C-N	14	167
49	2R1C-N	14	141
52	2R1C-N	14	157
5	2R1C-H	14	158
18	2R1C-H	14	220
20	2R1C-H	14	200
43	2R1C-H	14	216
48	2R1C-H	14	188
50	2R1C-H	14	225

Animal	Grupo	Semanas	Peso (g)
9	Sham	0	246
10	Sham	0	211
15	Sham	0	157
45	Sham	0	188
46	Sham	0	190
54	Sham	0	178
2	2R1C-N	0	174

Animal	Grupo	Semanas	Peso (g)
6	2R1C-N	0	184
11	2R1C-N	0	174
13	2R1C-N	0	177
16	2R1C-N	0	175
22	2R1C-N	0	167
49	2R1C-N	0	185
52	2R1C-N	0	183

Animal	Grupo	Semanas	Peso (g)	Animal	Grupo	Semanas	Peso (g)
5	2R1C-H	0	175	20	2R1C-H	2	235
18	2R1C-H	0	151	43	2R1C-H	2	238
20	2R1C-H	0	155	48	2R1C-H	2	233
43	2R1C-H	0	173	50	2R1C-H	2	196
48	2R1C-H	0	178	9	Sham	3	348
50	2R1C-H	0	178	10	Sham	3	392
9	Sham	1	278	15	Sham	3	271
10	Sham	1	310	45	Sham	3	306
15	Sham	1	197	46	Sham	3	318
45	Sham	1	220	54	Sham	3	265
46	Sham	1	223	2	2R1C-N	3	315
54	Sham	1	205	6	2R1C-N	3	318
2	2R1C-N	1	219	11	2R1C-N	3	277
6	2R1C-N	1	208	13	2R1C-N	3	296
11	2R1C-N	1	219	16	2R1C-N	3	279
13	2R1C-N	1	220	22	2R1C-N	3	273
16	2R1C-N	1	214	49	2R1C-N	3	271
22	2R1C-N	1	200	52	2R1C-N	3	274
49	2R1C-N	1	214	5	2R1C-H	3	307
52	2R1C-N	1	208	18	2R1C-H	3	257
5	2R1C-H	1	187	20	2R1C-H	3	268
18	2R1C-H	1	189	43	2R1C-H	3	275
20	2R1C-H	1	195	48	2R1C-H	3	265
43	2R1C-H	1	205	50	2R1C-H	3	265
48	2R1C-H	1	205	9	Sham	4	365
50	2R1C-H	1	187	10	Sham	4	421
9	Sham	2	320	15	Sham	4	305
10	Sham	2	370	45	Sham	4	322
15	Sham	2	237	46	Sham	4	330
45	Sham	2	253	54	Sham	4	329
46	Sham	2	257	2	2R1C-N	4	339
54	Sham	2	233	6	2R1C-N	4	352
2	2R1C-N	2	277	11	2R1C-N	4	290
6	2R1C-N	2	280	13	2R1C-N	4	330
11	2R1C-N	2	264	16	2R1C-N	4	306
13	2R1C-N	2	263	22	2R1C-N	4	314
16	2R1C-N	2	253	49	2R1C-N	4	305
22	2R1C-N	2	233	52	2R1C-N	4	332
49	2R1C-N	2	243	5	2R1C-H	4	339
52	2R1C-N	2	233	18	2R1C-H	4	288
5	2R1C-H	2	263	20	2R1C-H	4	302
18	2R1C-H	2	227	43	2R1C-H	4	306

Animal	Grupo	Semanas	Peso (g)	Animal	Grupo	Semanas	Peso (g)
48	2R1C-H	4	299	9	Sham	7	427
50	2R1C-H	4	322	10	Sham	7	483
9	Sham	5	388	15	Sham	7	382
10	Sham	5	435	45	Sham	7	396
15	Sham	5	337	46	Sham	7	428
45	Sham	5	339	54	Sham	7	418
46	Sham	5	359	2	2R1C-N	7	412
54	Sham	5	360	6	2R1C-N	7	427
2	2R1C-N	5	362	11	2R1C-N	7	349
6	2R1C-N	5	382	13	2R1C-N	7	415
11	2R1C-N	5	333	16	2R1C-N	7	360
13	2R1C-N	5	361	22	2R1C-N	7	400
16	2R1C-N	5	332	49	2R1C-N	7	387
22	2R1C-N	5	353	52	2R1C-N	7	419
49	2R1C-N	5	327	5	2R1C-H	7	415
52	2R1C-N	5	355	18	2R1C-H	7	358
5	2R1C-H	5	348	20	2R1C-H	7	401
18	2R1C-H	5	323	43	2R1C-H	7	376
20	2R1C-H	5	335	48	2R1C-H	7	392
43	2R1C-H	5	329	50	2R1C-H	7	419
48	2R1C-H	5	325	9	Sham	8	442
50	2R1C-H	5	341	10	Sham	8	490
9	Sham	6	413	15	Sham	8	408
10	Sham	6	462	45	Sham	8	408
15	Sham	6	362	46	Sham	8	437
45	Sham	6	357	54	Sham	8	438
46	Sham	6	382	2	2R1C-N	8	432
54	Sham	6	378	6	2R1C-N	8	445
2	2R1C-N	6	396	11	2R1C-N	8	354
6	2R1C-N	6	402	13	2R1C-N	8	421
11	2R1C-N	6	314	16	2R1C-N	8	362
13	2R1C-N	6	387	22	2R1C-N	8	396
16	2R1C-N	6	347	49	2R1C-N	8	401
22	2R1C-N	6	375	52	2R1C-N	8	437
49	2R1C-N	6	348	5	2R1C-H	8	430
52	2R1C-N	6	379	18	2R1C-H	8	382
5	2R1C-H	6	390	20	2R1C-H	8	414
18	2R1C-H	6	339	43	2R1C-H	8	408
20	2R1C-H	6	373	48	2R1C-H	8	437
43	2R1C-H	6	350	50	2R1C-H	8	438
48	2R1C-H	6	352	9	Sham	9	450
50	2R1C-H	6	349	10	Sham	9	510

Animal	Grupo	Semanas	Peso (g)	Animal	Grupo	Semanas	Peso (g)
15	Sham	9	426	46	Sham	11	464
45	Sham	9	406	54	Sham	11	470
46	Sham	9	447	2	2R1C-N	11	491
54	Sham	9	429	6	2R1C-N	11	500
2	2R1C-N	9	455	11	2R1C-N	11	391
6	2R1C-N	9	457	13	2R1C-N	11	472
11	2R1C-N	9	378	16	2R1C-N	11	410
13	2R1C-N	9	450	22	2R1C-N	11	453
16	2R1C-N	9	390	49	2R1C-N	11	432
22	2R1C-N	9	437	52	2R1C-N	11	479
49	2R1C-N	9	406	5	2R1C-H	11	490
52	2R1C-N	9	430	18	2R1C-H	11	413
5	2R1C-H	9	457	20	2R1C-H	11	467
18	2R1C-H	9	408	43	2R1C-H	11	417
20	2R1C-H	9	443	48	2R1C-H	11	446
43	2R1C-H	9	406	50	2R1C-H	11	474
48	2R1C-H	9	447	9	Sham	12	490
50	2R1C-H	9	429	10	Sham	12	563
9	Sham	10	458	15	Sham	12	461
10	Sham	10	525	45	Sham	12	450
15	Sham	10	432	46	Sham	12	477
45	Sham	10	427	54	Sham	12	475
46	Sham	10	460	2	2R1C-N	12	498
54	Sham	10	453	6	2R1C-N	12	512
2	2R1C-N	10	466	11	2R1C-N	12	390
6	2R1C-N	10	467	13	2R1C-N	12	506
11	2R1C-N	10	398	16	2R1C-N	12	412
13	2R1C-N	10	457	22	2R1C-N	12	472
16	2R1C-N	10	402	49	2R1C-N	12	477
22	2R1C-N	10	449	54	2R1C-N	12	475
49	2R1C-N	10	424	5	2R1C-H	12	507
52	2R1C-N	10	471	18	2R1C-H	12	459
5	2R1C-H	10	468	20	2R1C-H	12	500
18	2R1C-H	10	428	43	2R1C-H	12	450
20	2R1C-H	10	460	48	2R1C-H	12	477
43	2R1C-H	10	427	50	2R1C-H	12	475
48	2R1C-H	10	460	9	Sham	13	491
50	2R1C-H	10	453	10	Sham	13	567
9	Sham	11	469	15	Sham	13	460
10	Sham	11	545	45	Sham	13	454
15	Sham	11	451	46	Sham	13	494
45	Sham	11	440	54	Sham	13	481

APÊNDICE B: Valores individuais dos registros de ingestão de água, NaHCO₃, líquidos totais e ração, além dos registros de volume urinário, peso corporal, PAS, PAM, FC e RE/RD do Experimento 2

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham						
Dia 1 - 0 M						
Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	74	2	51	22	356	76
32	62	6	49	42	340	68
33	50	16	36	38	373	66
35	72	6	54	42	452	78
37	55	21	45	35	431	76

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham						
Dia 2 - 0 M						
Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	58	3	43	20	355	61
32	78	3	64	34	347	81
33	55	5	46	29	380	60
35	50	23	64	30	462	73
37	54	20	48	37	442	74

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham						
Dia 1 - 0,08 M						
Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	47	20	44	27	366	67
32	61	28	49	57	331	89
33	50	6	39	25	359	56
35	55	12	56	34	430	67
37	41	25	41	43	422	66

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	57	5	39	27	367	62
32	57	38	53	57	334	95
33	58	1	38	28	363	59
35	62	15	56	38	437	77
37	55	7	45	21	425	62

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	75	5	53	32	380	80
32	58	13	36	41	317	71
33	50	4	37	24	346	54
35	58	0	50	20	416	58
37	55	10	40	34	407	65

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	52	1	30	27	383	53
32	65	21	45	48	318	86
33	69	12	31	41	351	81
35	72	5	44	36	416	77
37	66	7	44	27	408	73

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	62	2	35	32	390	64
32	54	16	33	38	304	70
33	59	5	33	34	330	64
35	62	0	43	29	393	62
37	69	0	36	29	390	69

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	69	3	39	32	401	72
32	50	23	39	43	304	73
33	52	0	32	27	335	52
35	65	1	47	33	397	66
37	58	6	42	36	396	64

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	71	4	41	35	405	75
32	54	0	31	31	284	54
33	49	2	35	19	317	51
35	56	0	43	21	378	56
37	50	3	36	21	367	53

4ª e 5ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	50	2	33	24	405	52
32	67	3	34	37	286	70
33	53	5	32	19	315	58
35	59	2	42	19	377	61
37	53	2	41	18	368	55

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	48	11	40	30	385	59
39	59	2	48	25	393	61
40	54	4	56	22	394	58
62	35	25	46	18	344	60
63	19	23	36	8	351	42
65	41	53	36	50	271	94

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	54	15	42	30	388	69
39	70	1	51	31	399	71
40	58	2	64	15	401	60
62	26	30	35	27	341	56
63	27	15	30	18	348	42
65	10	55	33	40	281	65

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	62	4	37	28	373	66
39	42	43	50	42	379	85
40	52	2	54	14	378	54
62	2	86	39	46	355	88
63	12	54	34	30	359	66
65	51	15	37	36	296	66

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	60	3	42	31	370	63
39	38	31	54	30	380	69
40	52	17	58	23	387	69
62	25	47	42	29	362	72
63	10	60	33	35	364	70
65	55	1	29	35	300	56

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	59	2	33	27	359	61
39	49	5	38	19	360	54
40	55	3	47	18	371	58
62	57	6	36	29	374	63
63	20	44	35	29	380	64
65	45	17	32	38	318	62

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	74	3	46	28	364	77
39	59	7	49	17	369	66
40	57	3	47	20	377	60
62	57	13	36	22	385	70
63	23	52	32	42	388	75
65	49	18	33	36	325	67

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	64	12	31	40	340	76
39	50	1	35	19	346	51
40	57	1	42	22	359	58
62	54	5	35	16	388	59
63	35	17	27	18	395	52
65	55	8	30	20	334	63

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	65	12	38	37	344	77
39	53	7	39	24	351	60
40	63	0	47	27	359	63
62	55	10	39	38	381	65
63	45	29	39	42	395	74
65	62	12	36	39	334	74

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	61	11	34	30	326	72
39	54	6	39	24	333	60
40	57	0	47	17	348	57
62	67	6	42	31	393	73
63	45	14	37	21	407	59
65	63	6	34	30	342	69

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	68	6	33	24	330	74
39	61	7	43	23	334	68
40	58	2	44	18	346	60
62	58	6	36	18	394	64
63	36	12	28	20	406	48
65	55	10	31	22	343	65

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	57	17	52	22	348	74
34	54	16	48	34	337	70
36	66	17	56	39	427	83
55	1	55	30	23	280	56
56	18	25	29	17	335	43
57	37	10	31	22	340	47
59	13	22	35	15	330	35
60	26	23	34	15	357	49
61	42	14	40	20	348	56
64	22	24	33	18	331	46

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	45	18	45	23	353	63
34	66	5	57	27	340	71
36	79	4	56	39	430	83
55	1	42	30	25	282	43
56	25	21	32	23	333	46
57	43	4	30	29	342	47
59	9	34	30	19	329	43
60	46	8	33	23	353	54
61	30	27	38	25	350	57
64	25	21	35	20	338	46

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	45	17	38	26	357	62
34	61	7	55	26	317	68
36	88	5	49	42	404	93
55	1	75	23	54	288	76
56	8	57	41	35	348	65
57	38	13	37	22	355	51
59	2	64	36	25	337	66
60	27	28	36	20	361	55
61	25	46	39	32	360	71
64	28	27	34	23	349	55

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	41	25	43	25	364	66
34	57	7	55	22	324	64
36	90	2	59	37	414	92
55	10	89	32	75	291	99
56	40	7	31	25	351	47
57	46	6	37	19	360	52
59	8	46	35	22	338	54
60	32	23	34	27	365	55
61	24	42	37	27	366	66
64	32	20	37	24	360	52

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	60	36	53	34	379	96
34	55	6	43	25	312	61
36	89	3	42	47	387	92
55	11	88	25	81	296	99
56	40	16	32	30	361	56
57	34	3	32	21	362	37
59	10	52	32	26	351	62
60	32	31	37	24	375	63
61	43	21	38	32	375	64
64	47	6	30	27	368	53

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	38	16	30	22	378	54
34	67	15	50	28	317	82
36	86	1	43	48	394	87
55	9	87	30	74	307	96
56	55	11	36	25	374	66
57	46	11	33	20	382	57
59	25	40	38	22	362	65
60	38	27	37	23	389	65
61	40	37	40	26	383	77
64	51	2	34	22	377	53

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	54	5	38	20	393	59
34	56	3	35	30	296	59
36	84	2	41	47	366	86
55	25	6	22	10	300	31
56	55	3	33	8	383	58
57	55	4	35	15	391	59
59	34	24	35	13	364	58
60	90	61	34	37	355	151
61	55	15	34	18	395	70
64	52	3	30	18	384	55

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	48	7	31	20	390	55
34	56	6	42	27	300	62
36	89	1	45	48	371	90
55	16	13	22	15	294	29
56	60	6	38	34	384	66
57	59	3	39	33	393	62
59	36	13	36	22	362	49
60	87	30	33	73	371	117
61	58	1	38	33	391	59
64	57	3	37	35	385	60

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	64	6	36	30	400	70
34	64	1	39	25	286	65
36	72	0	42	32	347	72
55	21	5	29	11	289	26
56	68	5	40	31	386	73
57	59	6	37	34	397	65
59	45	16	38	17	365	61
60	56	1	41	20	381	57
61	67	1	44	31	398	68
64	63	3	38	24	386	66

4ª e 5ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	58	2	36	27	407	60
34	67	5	35	25	285	72
36	88	1	40	41	352	89
55	23	0	19	5	291	23
56	49	1	29	15	386	50
57	50	0	39	20	396	50
59	50	7	38	20	367	57
60	49	0	42	20	382	49
61	67	3	32	29	398	70
64	60	1	34	25	387	61

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	75	2	50	35	480	77
32	71	34	46	62	411	105
33	23	35	39	21	439	58
35	39	42	36	39	508	81
37	64	1	34	35	497	65

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	77	1	53	41	486	78
32	68	2	34	35	395	70
33	29	29	32	33	434	58
35	36	54	42	54	507	90
37	56	12	34	48	496	68

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	62	1	46	27	485	63
32	68	25	39	57	400	93
33	57	25	42	53	440	82
35	72	22	49	51	507	94
37	56	21	31	61	494	77

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	67	1	47	34	483	68
32	83	12	47	59	393	95
33	42	20	39	25	436	62
35	82	3	49	46	508	85
37	72	6	15	44	500	78

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	54	16	43	39	486	70
32	90	8	46	65	414	98
33	58	2	44	30	456	60
35	89	5	43	65	516	94
37	90	6	39	68	509	96

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,15 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaHCO ₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	80	1	46	43	477	81
32	91	14	48	65	415	105
33	52	8	44	32	463	60
35	79	1	51	38	519	80
37	78	6	45	48	514	84

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,23 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaHCO ₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	59	3	46	24	479	62
32	74	8	53	41	417	82
33	58	4	44	27	467	62
35	72	8	48	33	523	80
37	77	7	49	44	513	84

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,23 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaHCO ₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	66	5	49	33	474	71
32	86	8	41	52	417	94
33	47	2	46	23	463	49
35	73	1	49	27	525	74
37	82	3	39	55	510	85

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	72	2	52	33	478	74
32	85	1	51	42	430	86
33	46	4	40	19	472	50
35	73	2	48	31	528	75
37	74	1	40	31	524	75

8ª e 9ª Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	67	0	41	35	469	67
32	88	5	61	49	425	93
33	51	2	46	27	470	53
35	86	1	46	49	531	87
37	66	4	36	43	520	70

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	63	1	33	25	441	64
39	61	20	40	36	456	81
40	48	24	45	29	453	72
62	44	20	33	25	488	64
63	41	4	29	18	497	45
65	35	32	27	47	434	67

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	69	7	29	34	434	76
39	46	13	32	31	447	59
40	53	16	42	32	452	69
62	55	14	36	34	490	69
63	37	7	27	23	499	44
65	36	38	29	53	438	74

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	60	7	34	47	437	67
39	62	25	40	45	450	87
40	52	18	45	34	453	70
62	57	19	43	38	482	76
63	23	38	37	37	495	61
65	58	22	33	58	428	80

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	62	16	38	47	436	78
39	32	48	44	39	448	80
40	46	10	46	26	450	56
62	58	17	35	43	486	75
63	35	20	28	33	501	55
65	47	44	30	67	438	91

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	66	8	35	51	449	74
39	61	18	38	53	461	79
40	62	5	47	36	466	67
62	62	6	45	28	473	68
63	30	21	32	31	485	51
65	57	7	31	51	424	64

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	88	7	40	58	459	95
39	82	5	42	51	468	87
40	65	1	47	32	465	66
62	53	9	40	29	482	62
63	40	18	32	30	493	58
65	63	9	26	53	427	72

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	60	4	34	33	449	64
39	72	3	45	37	458	75
40	58	4	49	24	470	62
62	48	3	32	26	459	51
63	36	9	28	23	470	45
65	52	5	28	34	411	57

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	72	2	39	42	456	74
39	81	3	48	36	473	84
40	62	3	48	30	469	65
62	62	10	39	37	459	72
63	39	20	33	34	473	59
65	66	6	31	52	419	72

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	65	3	37	35	468	68
39	81	5	45	43	479	86
40	59	1	46	24	481	60
62	69	3	36	40	448	72
63	45	11	34	33	463	56
65	56	10	29	52	406	66

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	60	3	36	33	473	63
39	68	3	40	41	483	71
40	65	5	41	34	482	70
62	68	4	37	35	463	72
63	38	9	30	23	470	47
65	52	8	28	37	415	60

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	72	9	42	45	470	81
34	60	32	40	48	389	92
36	81	14	39	56	500	95
55	18	17	27	16	406	35
56	59	1	30	37	474	60
57	36	12	31	20	494	48
59	39	5	31	19	447	44
60	50	6	29	32	471	56
61	12	89	32	74	445	101
64	40	36	34	33	495	76

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	29	27	28	20	456	56
34	66	18	31	50	382	84
36	82	10	36	54	497	92
55	39	1	25	20	409	40
56	57	4	31	43	474	61
57	49	3	31	28	497	52
59	34	17	31	21	448	51
60	62	5	34	36	474	67
61	4	92	33	60	451	96
64	64	3	30	47	492	67

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaHCO ₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	58	1	35	32	466	59
34	60	50	39	78	383	110
36	82	20	39	76	494	102
55	38	1	28	21	399	39
56	74	10	36	54	470	84
57	42	13	32	36	486	55
59	42	23	36	40	443	65
60	56	21	31	48	464	77
61	69	92	34	139	443	161
64	57	1	34	38	480	58

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaHCO ₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	65	0	39	35	459	65
34	61	30	43	54	385	91
36	89	32	41	61	498	121
55	38	1	24	20	405	39
56	88	5	29	77	466	93
57	39	18	32	37	490	57
59	35	22	35	25	450	57
60	55	19	31	45	472	74
61	45	92	33	115	440	137
64	53	7	29	35	486	60

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	52	3	43	27	476	55
34	86	17	50	72	400	103
36	90	6	41	68	509	96
55	39	1	28	23	397	40
56	76	1	29	54	453	77
57	49	2	29	33	480	51
59	39	14	30	36	433	53
60	44	19	33	39	452	63
61	72	3	34	46	444	75
64	52	3	29	40	468	55

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	61	5	27	29	459	66
34	89	15	45	71	401	104
36	88	15	39	76	508	103
55	40	1	28	25	400	41
56	57	7	28	44	453	64
57	49	9	31	31	486	58
59	52	11	36	19	441	63
60	56	12	33	34	462	68
61	68	12	32	53	443	80
64	51	10	33	33	475	61

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	59	2	39	24	459	61
34	67	8	34	58	392	75
36	79	1	42	44	510	80
55	38	1	28	20	381	39
56	37	3	25	36	438	40
57	40	5	30	24	461	45
59	46	2	29	24	424	48
60	53	8	33	30	448	61
61	54	43	27	69	424	97
64	52	1	29	33	459	53

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	65	1	46	25	463	66
34	86	8	51	49	405	94
36	87	1	47	43	515	88
55	42	1	30	21	387	43
56	60	1	30	38	446	61
57	46	6	29	30	467	52
59	46	1	35	18	428	47
60	57	12	36	36	450	69
61	57	14	37	34	439	71
64	61	1	32	34	463	62

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaHCO ₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	58	3	40	27	457	61
34	89	11	44	62	411	100
36	88	1	43	48	522	89
55	39	1	28	20	370	40
56	63	4	27	41	438	67
57	46	2	31	24	452	48
59	49	2	36	19	417	51
60	58	7	42	26	445	65
61	80	20	33	69	430	100
64	51	3	35	33	453	54

8ª e 9ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,3 M

Animal	H ₂ O filtrada (ml)	NaHCO ₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	59	2	39	30	455	61
34	91	21	42	83	411	112
36	89	2	45	61	522	91
55	41	1	29	18	382	42
56	48	2	31	26	443	50
57	47	3	33	22	465	50
59	48	3	35	16	426	51
60	52	3	34	28	451	55
61	85	27	30	82	433	112
64	49	2	32	23	461	51

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	74	12	52	36	502	86
32	89	5	33	61	458	94
33	70	6	27	42	505	76
35	88	6	39	64	580	94
37	91	1	37	64	576	92

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	60	0	45	38	500	60
32	90	7	44	73	450	97
33	81	3	34	48	512	84
35	65	16	42	48	580	81
37	81	2	42	57	570	83

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	48	23	48	40	503	71
32	89	18	36	72	456	107
33	63	5	36	37	501	68
35	88	1	40	56	573	89
37	73	3	38	41	566	76

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	57	10	42	38	510	67
32	90	27	38	98	447	117
33	57	1	43	29	501	58
35	82	0	41	51	562	82
37	84	0	37	66	554	84

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	50	2	33	29	512	52
32	88	3	42	76	447	91
33	58	1	69	42	492	59
35	75	1	41	61	559	76
37	56	1	40	42	559	57

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	63	3	48	50	506	66
32	88	21	38	79	447	109
33	62	3	35	38	498	65
35	89	1	45	50	570	90
37	62	2	38	40	560	64

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	74	2	47	38	508	76
32	92	6	52	69	441	98
33	54	1	44	30	482	55
35	90	5	46	61	552	95
37	54	2	45	37	534	56

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	68	2	42	38	516	70
32	92	14	41	77	436	106
33	57	1	44	20	483	58
35	91	2	47	60	555	93
37	65	1	46	37	544	66

12^a e 13^a Semana - Grupo Sham

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	71	1	46	43	516	72
32	90	3	34	58	446	93
33	56	4	42	22	490	60
35	81	3	39	31	561	84
37	50	7	35	23	550	57

12ª e 13ª Semana - Grupo Sham

Dia 2 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
26	80	9	39	63	511	89
32	86	9	45	51	445	95
33	52	1	33	23	484	53
35	70	1	41	44	556	71
37	43	1	35	17	545	44

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 1 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	66	3	30	32	500	69
39	86	4	27	57	517	90
40	84	5	34	51	528	89
62	55	23	45	45	514	78
63	23	30	34	31	522	53
65	69	9	32	54	466	78

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	73	2	38	47	500	75
39	83	1	35	50	514	84
40	87	2	49	48	522	89
62	37	15	26	20	526	52
63	22	8	24	11	531	30
65	61	3	20	38	471	64

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	77	1	37	43	504	78
39	89	11	48	63	516	100
40	69	23	19	57	523	92
62	57	13	36	39	527	70
63	21	43	27	42	528	64
65	55	20	25	35	474	75

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	72	2	35	48	491	74
39	70	2	32	44	506	72
40	73	12	40	56	513	85
62	47	12	35	33	528	59
63	39	13	31	29	534	52
65	55	23	31	32	472	78

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	72	2	35	40	492	74
39	67	2	36	54	499	69
40	77	4	41	50	510	81
62	56	13	33	36	535	69
63	24	37	27	42	538	61
65	47	19	26	49	482	66

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	62	1	38	31	496	63
39	71	2	39	43	510	73
40	74	6	36	47	518	80
62	56	13	35	37	530	69
63	29	31	33	33	544	60
65	58	16	31	53	484	74

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	75	2	40	50	481	77
39	82	11	43	62	497	93
40	90	0	51	61	506	90
62	64	5	35	38	536	69
63	40	3	30	24	544	43
65	65	3	27	46	485	68

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,23 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	80	4	44	47	479	84
39	77	7	42	50	497	84
40	92	2	47	55	504	94
62	56	2	33	28	538	58
63	27	19	32	23	543	46
65	66	6	27	53	485	72

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 1 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	78	5	42	45	478	83
39	88	6	41	57	491	94
40	75	2	46	45	508	77
62	55	8	39	28	550	63
63	40	16	28	34	550	56
65	72	2	29	45	491	74

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-N**Dia 2 – 0,3 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
31	63	1	31	37	485	64
39	76	1	36	45	496	77
40	76	2	40	44	502	78
62	56	5	36	36	546	61
63	35	5	29	22	550	40
65	55	4	28	48	486	59

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	51	43	45	51	487	94
34	90	93	33	182	341	183
36	91	27	42	81	580	118
55	58	16	26	33	400	74
56	77	2	41	51	500	79
57	46	13	39	34	527	59
59	48	14	45	26	463	62
60	63	5	41	44	493	68
61	41	74	39	87	461	115
64	50	12	35	38	513	62

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	H₂O destilada (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	33	41	36	47	482	74
34	91	92	50	152	341	183
36	89	14	45	82	579	103
55	58	2	21	23	417	60
56	51	1	25	29	503	52
57	45	2	27	18	536	47
59	36	11	39	13	476	47
60	46	7	23	27	494	53
61	32	91	23	67	467	123
64	44	5	25	21	526	49

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,08 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	63	23	44	57	486	86
34	92	91	31	155	336	183
36	88	7	46	64	570	95
55	41	31	24	44	418	72
56	59	1	31	38	502	60
57	41	8	29	24	536	49
59	30	30	32	37	472	60
60	32	32	30	41	496	64
61	66	93	29	135	465	159
64	59	3	28	42	528	62

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 2 – 0,08 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,08 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	63	10	39	46	482	73
34	90	92	46	198	358	182
36	90	16	42	80	555	106
55	32	21	29	28	429	53
56	54	5	31	38	503	59
57	45	5	35	28	544	50
59	25	35	33	34	473	60
60	29	41	32	46	497	70
61	27	89	32	88	469	116
64	50	5	29	37	527	55

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H**Dia 1 – 0,15 M**

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	41	6	28	25	491	47
34	93	92	30	164	347	185
36	90	3	44	68	554	93
55	53	1	26	28	432	54
56	48	7	29	41	508	55
57	47	6	29	30	547	53
59	32	25	32	28	480	57
60	38	46	31	60	497	84
61	89	89	31	165	466	178
64	57	6	32	35	537	63

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,15 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,15 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	58	2	49	32	492	60
34	90	91	23	153	347	181
36	89	14	44	73	568	103
55	42	3	25	34	421	45
56	50	7	31	37	508	57
57	36	17	32	36	547	53
59	40	12	32	29	478	52
60	40	56	29	72	497	96
61	93	92	31	155	468	185
64	64	4	35	45	541	68

12^a e 13^a Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	54	18	43	43	499	72
34	90	75	41	130	361	165
36	93	0	48	73	543	93
55	53	35	24	64	423	88
56	53	7	33	37	516	60
57	47	2	29	28	552	49
59	36	15	35	28	486	51
60	57	67	28	92	497	124
61	86	53	32	103	476	139
64	54	1	29	32	543	55

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 2 – 0,23 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,23 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	61	2	36	33	499	63
34	89	90	35	145	355	179
36	93	1	46	62	548	94
55	70	34	24	76	423	104
56	75	1	31	50	515	76
57	53	1	28	32	549	54
59	40	9	28	28	487	49
60	53	73	31	85	499	126
61	70	49	35	78	478	119
64	53	1	31	31	543	54

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H

Dia 1 – 0,3 M

Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	64	1	43	31	502	65
34	95	60	22	129	370	155
36	90	0	51	56	548	90
55	61	4	30	44	435	65
56	66	2	27	48	517	68
57	45	3	26	28	555	48
59	46	4	27	23	491	50
60	62	45	32	79	503	107
61	86	43	32	103	479	129
64	53	1	28	30	551	54

12ª e 13ª Semana - Grupo 2R1C-H						
Dia 2 – 0,3 M						
Animal	H₂O filtrada (ml)	NaHCO₃ 0,3 M (ml)	Ração (g)	Urina (ml)	Peso (g)	Ing. total de líquidos (ml)
27	79	4	42	57	597	83
34	90	28	21	88	363	118
36	93	1	41	62	554	94
55	47	1	27	31	428	48
56	62	1	32	30	510	63
57	52	1	28	32	550	53
59	48	3	31	26	494	51
60	63	55	29	90	502	118
61	89	60	33	135	466	149
64	59	1	28	22	548	60

Animal	Grupo	PAM (mmHg)	FC (bpm)	Relação renal (g)
26	Sham	119	316	0,9
32	Sham	104	327	0,9
33	Sham	119	329	1,0
35	Sham	111	326	1,1
37	Sham	94	342	1,0
31	2R1C-N	93	272	0,1
39	2R1C-N	125	333	0,7
40	2R1C-N	95	377	0,1
62	2R1C-N	117	358	0,1
63	2R1C-N	109	335	0,9
65	2R1C-N	117	355	0,1
27	2R1C-H	160	350	0,8
34	2R1C-H	194	335	0,5
36	2R1C-H	157	313	0,4
55	2R1C-H	143	297	0,8
56	2R1C-H	164	362	0,7
57	2R1C-H	136	343	0,9
59	2R1C-H	144	417	0,9
60	2R1C-H	182	354	0,8
61	2R1C-H	171	369	0,6
64	2R1C-H	146	336	0,8

Animal	Grupo	Semana	PAS (mmHg)
26	Sham	2	140
32	Sham	2	129
33	Sham	2	136
35	Sham	2	131
37	Sham	2	126
31	2R1C-N	2	129
39	2R1C-N	2	167
40	2R1C-N	2	136
62	2R1C-N	2	131
63	2R1C-N	2	130
65	2R1C-N	2	139
27	2R1C-H	2	140
34	2R1C-H	2	139
36	2R1C-H	2	174
55	2R1C-H	2	163
56	2R1C-H	2	144
57	2R1C-H	2	153
59	2R1C-H	2	138
60	2R1C-H	2	176
61	2R1C-H	2	144
64	2R1C-H	2	156
26	Sham	3	135
32	Sham	3	121
33	Sham	3	131
35	Sham	3	133
37	Sham	3	125
31	2R1C-N	3	122
39	2R1C-N	3	156
40	2R1C-N	3	138
62	2R1C-N	3	136
63	2R1C-N	3	130
65	2R1C-N	3	171
27	2R1C-H	3	151
34	2R1C-H	3	152
36	2R1C-H	3	183
55	2R1C-H	3	237
56	2R1C-H	3	156
57	2R1C-H	3	156
59	2R1C-H	3	145
60	2R1C-H	3	187
61	2R1C-H	3	152

Animal	Grupo	Semana	PAS (mmHg)
64	2R1C-H	3	144
26	Sham	4	141
32	Sham	4	122
33	Sham	4	132
35	Sham	4	142
37	Sham	4	116
31	2R1C-N	4	131
39	2R1C-N	4	157
40	2R1C-N	4	127
62	2R1C-N	4	138
63	2R1C-N	4	131
65	2R1C-N	4	170
27	2R1C-H	4	162
34	2R1C-H	4	167
36	2R1C-H	4	185
55	2R1C-H	4	224
56	2R1C-H	4	160
57	2R1C-H	4	151
59	2R1C-H	4	151
60	2R1C-H	4	180
61	2R1C-H	4	174
64	2R1C-H	4	167
26	Sham	5	135
32	Sham	5	127
33	Sham	5	136
35	Sham	5	136
37	Sham	5	123
31	2R1C-N	5	133
39	2R1C-N	5	174
40	2R1C-N	5	136
62	2R1C-N	5	156
63	2R1C-N	5	149
65	2R1C-N	5	132
27	2R1C-H	5	178
34	2R1C-H	5	169
36	2R1C-H	5	180
55	2R1C-H	5	240
56	2R1C-H	5	161
57	2R1C-H	5	146
59	2R1C-H	5	189
60	2R1C-H	5	207

Animal	Grupo	Semana	PAS (mmHg)
61	2R1C-H	5	212
64	2R1C-H	5	173
26	Sham	6	136
32	Sham	6	116
33	Sham	6	129
35	Sham	6	128
37	Sham	6	124
31	2R1C-N	6	124
39	2R1C-N	6	160
40	2R1C-N	6	130
62	2R1C-N	6	161
63	2R1C-N	6	142
65	2R1C-N	6	136
27	2R1C-H	6	174
34	2R1C-H	6	176
36	2R1C-H	6	195
55	2R1C-H	6	227
56	2R1C-H	6	173
57	2R1C-H	6	146
59	2R1C-H	6	184
60	2R1C-H	6	209
61	2R1C-H	6	204
64	2R1C-H	6	173
26	Sham	7	144
32	Sham	7	146
33	Sham	7	138
35	Sham	7	137
37	Sham	7	125
31	2R1C-N	7	124
39	2R1C-N	7	163
40	2R1C-N	7	156
62	2R1C-N	7	146
63	2R1C-N	7	150
65	2R1C-N	7	142
27	2R1C-H	7	176
34	2R1C-H	7	199
36	2R1C-H	7	212
55	2R1C-H	7	222
56	2R1C-H	7	190
57	2R1C-H	7	162
59	2R1C-H	7	157

Animal	Grupo	Semana	PAS (mmHg)
60	2R1C-H	7	215
61	2R1C-H	7	230
64	2R1C-H	7	169
26	Sham	8	133
32	Sham	8	133
33	Sham	8	141
35	Sham	8	138
37	Sham	8	123
31	2R1C-N	8	135
39	2R1C-N	8	160
40	2R1C-N	8	135
62	2R1C-N	8	167
63	2R1C-N	8	151
65	2R1C-N	8	152
27	2R1C-H	8	177
34	2R1C-H	8	213
36	2R1C-H	8	197
55	2R1C-H	8	264
56	2R1C-H	8	193
57	2R1C-H	8	164
59	2R1C-H	8	178
60	2R1C-H	8	227
61	2R1C-H	8	240
64	2R1C-H	8	168
26	Sham	9	125
32	Sham	9	135
33	Sham	9	138
35	Sham	9	138
37	Sham	9	140
31	2R1C-N	9	130
39	2R1C-N	9	148
40	2R1C-N	9	137
62	2R1C-N	9	153
63	2R1C-N	9	157
65	2R1C-N	9	142
27	2R1C-H	9	167
34	2R1C-H	9	223
36	2R1C-H	9	202
55	2R1C-H	9	248
56	2R1C-H	9	191
57	2R1C-H	9	160

Animal	Grupo	Semana	PAS (mmHg)
59	2R1C-H	9	177
60	2R1C-H	9	234
61	2R1C-H	9	256
64	2R1C-H	9	175
26	Sham	10	134
32	Sham	10	140
33	Sham	10	130
35	Sham	10	139
37	Sham	10	139
31	2R1C-N	10	139
39	2R1C-N	10	160
40	2R1C-N	10	140
62	2R1C-N	10	158
63	2R1C-N	10	147
65	2R1C-N	10	153
27	2R1C-H	10	200
34	2R1C-H	10	229
36	2R1C-H	10	203
55	2R1C-H	10	267
56	2R1C-H	10	195
57	2R1C-H	10	176
59	2R1C-H	10	184
60	2R1C-H	10	229
61	2R1C-H	10	251
64	2R1C-H	10	185
26	Sham	11	125
32	Sham	11	138
33	Sham	11	130
35	Sham	11	135
37	Sham	11	134
31	2R1C-N	11	139
39	2R1C-N	11	155
40	2R1C-N	11	151
62	2R1C-N	11	161
63	2R1C-N	11	159
65	2R1C-N	11	148
27	2R1C-H	11	186
34	2R1C-H	11	251
36	2R1C-H	11	208
55	2R1C-H	11	267
56	2R1C-H	11	216

Animal	Grupo	Semana	PAS (mmHg)
57	2R1C-H	11	182
59	2R1C-H	11	184
60	2R1C-H	11	240
61	2R1C-H	11	252
64	2R1C-H	11	192
26	Sham	12	134
32	Sham	12	138
33	Sham	12	140
35	Sham	12	132
37	Sham	12	136
31	2R1C-N	12	148
39	2R1C-N	12	164
40	2R1C-N	12	159
62	2R1C-N	12	162
63	2R1C-N	12	153
65	2R1C-N	12	152
27	2R1C-H	12	171
34	2R1C-H	12	219
36	2R1C-H	12	225
55	2R1C-H	12	249
56	2R1C-H	12	206
57	2R1C-H	12	173
59	2R1C-H	12	201
60	2R1C-H	12	248
61	2R1C-H	12	239
64	2R1C-H	12	168
26	Sham	13	133
32	Sham	13	141
33	Sham	13	143
35	Sham	13	140
37	Sham	13	130
31	2R1C-N	13	149
39	2R1C-N	13	169
40	2R1C-N	13	157
62	2R1C-N	13	158
63	2R1C-N	13	150
65	2R1C-N	13	146
27	2R1C-H	13	178
34	2R1C-H	13	229
36	2R1C-H	13	232
55	2R1C-H	13	249

Animal	Grupo	Semana	PAS (mmHg)
56	2R1C-H	13	204
57	2R1C-H	13	174
59	2R1C-H	13	169
60	2R1C-H	13	260
61	2R1C-H	13	252
64	2R1C-H	13	172
26	Sham	14	136
32	Sham	14	142
33	Sham	14	159
35	Sham	14	152
37	Sham	14	144
31	2R1C-N	14	158
39	2R1C-N	14	157

Animal	Grupo	Semana	PAS (mmHg)
40	2R1C-N	14	164
62	2R1C-N	14	174
63	2R1C-N	14	164
65	2R1C-N	14	158
27	2R1C-H	14	178
34	2R1C-H	14	230
36	2R1C-H	14	236
55	2R1C-H	14	259
56	2R1C-H	14	194
57	2R1C-H	14	184
59	2R1C-H	14	179
60	2R1C-H	14	280
61	2R1C-H	14	244
64	2R1C-H	14	195

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
26	Sham	0	182
32	Sham	0	158
33	Sham	0	162
35	Sham	0	184
37	Sham	0	184
31	2R1C-N	0	168
39	2R1C-N	0	172
40	2R1C-N	0	184
62	2R1C-N	0	179
63	2R1C-N	0	186
65	2R1C-N	0	169
27	2R1C-H	0	190
34	2R1C-H	0	168
36	2R1C-H	0	172
55	2R1C-H	0	172
56	2R1C-H	0	176
57	2R1C-H	0	180
59	2R1C-H	0	171
60	2R1C-H	0	189
61	2R1C-H	0	181
64	2R1C-H	0	180
26	Sham	1	243

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
32	Sham	1	194
33	Sham	1	203
35	Sham	1	246
37	Sham	1	249
31	2R1C-N	1	227
39	2R1C-N	1	227
40	2R1C-N	1	232
62	2R1C-N	1	222
63	2R1C-N	1	230
65	2R1C-N	1	206
27	2R1C-H	1	255
34	2R1C-H	1	185
36	2R1C-H	1	224
55	2R1C-H	1	201
56	2R1C-H	1	216
57	2R1C-H	1	217
59	2R1C-H	1	208
60	2R1C-H	1	231
61	2R1C-H	1	214
64	2R1C-H	1	220
26	Sham	2	330
32	Sham	2	244

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
33	Sham	2	270
35	Sham	2	326
37	Sham	2	319
31	2R1C-N	2	291
39	2R1C-N	2	291
40	2R1C-N	2	300
62	2R1C-N	2	274
63	2R1C-N	2	292
65	2R1C-N	2	266
27	2R1C-H	2	306
34	2R1C-H	2	251
36	2R1C-H	2	301
55	2R1C-H	2	256
56	2R1C-H	2	280
57	2R1C-H	2	280
59	2R1C-H	2	268
60	2R1C-H	2	295
61	2R1C-H	2	281
64	2R1C-H	2	279
26	Sham	3	347
32	Sham	3	168
33	Sham	3	289
35	Sham	3	350
37	Sham	3	337
31	2R1C-N	3	307
39	2R1C-N	3	314
40	2R1C-N	3	326
62	2R1C-N	3	327
63	2R1C-N	3	334
65	2R1C-N	3	216
27	2R1C-H	3	336
34	2R1C-H	3	260
36	2R1C-H	3	325
55	2R1C-H	3	234
56	2R1C-H	3	319
57	2R1C-H	3	324
59	2R1C-H	3	319
60	2R1C-H	3	341
61	2R1C-H	3	331
64	2R1C-H	3	293
26	Sham	4	380

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
32	Sham	4	282
33	Sham	4	309
35	Sham	4	376
37	Sham	4	360
31	2R1C-N	4	320
39	2R1C-N	4	330
40	2R1C-N	4	344
62	2R1C-N	4	335
63	2R1C-N	4	340
65	2R1C-N	4	246
27	2R1C-H	4	379
34	2R1C-H	4	277
36	2R1C-H	4	341
55	2R1C-H	4	255
56	2R1C-H	4	325
57	2R1C-H	4	335
59	2R1C-H	4	323
60	2R1C-H	4	351
61	2R1C-H	4	341
64	2R1C-H	4	324
26	Sham	5	405
32	Sham	5	317
33	Sham	5	346
35	Sham	5	416
37	Sham	5	407
31	2R1C-N	5	359
39	2R1C-N	5	360
40	2R1C-N	5	371
62	2R1C-N	5	374
63	2R1C-N	5	380
65	2R1C-N	5	318
27	2R1C-H	5	407
34	2R1C-H	5	312
36	2R1C-H	5	387
55	2R1C-H	5	296
56	2R1C-H	5	361
57	2R1C-H	5	362
59	2R1C-H	5	351
60	2R1C-H	5	375
61	2R1C-H	5	375
64	2R1C-H	5	368

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
26	Sham	6	430
32	Sham	6	347
33	Sham	6	380
35	Sham	6	462
37	Sham	6	442
31	2R1C-N	6	388
39	2R1C-N	6	399
40	2R1C-N	6	401
62	2R1C-N	6	394
63	2R1C-N	6	406
65	2R1C-N	6	343
27	2R1C-H	6	424
34	2R1C-H	6	340
36	2R1C-H	6	430
55	2R1C-H	6	291
56	2R1C-H	6	386
57	2R1C-H	6	396
59	2R1C-H	6	367
60	2R1C-H	6	382
61	2R1C-H	6	398
64	2R1C-H	6	387
26	Sham	7	446
32	Sham	7	360
33	Sham	7	407
35	Sham	7	480
37	Sham	7	461
31	2R1C-N	7	401
39	2R1C-N	7	428
40	2R1C-N	7	427
62	2R1C-N	7	415
63	2R1C-N	7	430
65	2R1C-N	7	374
27	2R1C-H	7	442
34	2R1C-H	7	357
36	2R1C-H	7	452
55	2R1C-H	7	330
56	2R1C-H	7	411
57	2R1C-H	7	420
59	2R1C-H	7	385
60	2R1C-H	7	407
61	2R1C-H	7	414

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
64	2R1C-H	7	419
26	Sham	8	475
32	Sham	8	381
33	Sham	8	423
35	Sham	8	497
37	Sham	8	487
31	2R1C-N	8	426
39	2R1C-N	8	441
40	2R1C-N	8	442
62	2R1C-N	8	443
63	2R1C-N	8	462
65	2R1C-N	8	408
27	2R1C-H	8	466
34	2R1C-H	8	370
36	2R1C-H	8	483
55	2R1C-H	8	375
56	2R1C-H	8	433
57	2R1C-H	8	454
59	2R1C-H	8	416
60	2R1C-H	8	435
61	2R1C-H	8	430
64	2R1C-H	8	451
26	Sham	9	486
32	Sham	9	414
33	Sham	9	456
35	Sham	9	516
37	Sham	9	509
31	2R1C-N	9	449
39	2R1C-N	9	461
40	2R1C-N	9	466
62	2R1C-N	9	473
63	2R1C-N	9	485
65	2R1C-N	9	424
27	2R1C-H	9	476
34	2R1C-H	9	400
36	2R1C-H	9	509
55	2R1C-H	9	397
56	2R1C-H	9	453
57	2R1C-H	9	480
59	2R1C-H	9	433
60	2R1C-H	9	452

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
61	2R1C-H	9	444
64	2R1C-H	9	468
26	Sham	10	486
32	Sham	10	425
33	Sham	10	470
35	Sham	10	531
37	Sham	10	520
31	2R1C-N	10	473
39	2R1C-N	10	483
40	2R1C-N	10	482
62	2R1C-N	10	490
63	2R1C-N	10	499
65	2R1C-N	10	438
27	2R1C-H	10	456
34	2R1C-H	10	411
36	2R1C-H	10	522
55	2R1C-H	10	409
56	2R1C-H	10	474
57	2R1C-H	10	497
59	2R1C-H	10	448
60	2R1C-H	10	474
61	2R1C-H	10	451
64	2R1C-H	10	492
26	Sham	11	493
32	Sham	11	444
33	Sham	11	467
35	Sham	11	548
37	Sham	11	533
31	2R1C-N	11	476
39	2R1C-N	11	489
40	2R1C-N	11	490
62	2R1C-N	11	513
63	2R1C-N	11	532
65	2R1C-N	11	465
27	2R1C-H	11	471
34	2R1C-H	11	399
36	2R1C-H	11	530
55	2R1C-H	11	428
56	2R1C-H	11	499
57	2R1C-H	11	533
59	2R1C-H	11	471

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
60	2R1C-H	11	488
61	2R1C-H	11	474
64	2R1C-H	11	522
26	Sham	12	501
32	Sham	12	451
33	Sham	12	488
35	Sham	12	560
37	Sham	12	544
31	2R1C-N	12	480
39	2R1C-N	12	494
40	2R1C-N	12	506
62	2R1C-N	12	505
63	2R1C-N	12	523
65	2R1C-N	12	468
27	2R1C-H	12	477
34	2R1C-H	12	382
36	2R1C-H	12	549
55	2R1C-H	12	414
56	2R1C-H	12	496
57	2R1C-H	12	533
59	2R1C-H	12	470
60	2R1C-H	12	491
61	2R1C-H	12	467
64	2R1C-H	12	523
26	Sham	13	512
32	Sham	13	447
33	Sham	13	492
35	Sham	13	559
37	Sham	13	559
31	2R1C-N	13	492
39	2R1C-N	13	499
40	2R1C-N	13	510
62	2R1C-N	13	535
63	2R1C-N	13	538
65	2R1C-N	13	482
27	2R1C-H	13	491
34	2R1C-H	13	347
36	2R1C-H	13	554
55	2R1C-H	13	432
56	2R1C-H	13	508
57	2R1C-H	13	547

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
59	2R1C-H	13	480
60	2R1C-H	13	497
61	2R1C-H	13	466
64	2R1C-H	13	537
26	Sham	14	511
32	Sham	14	450
33	Sham	14	512
35	Sham	14	580
37	Sham	14	570
31	2R1C-N	14	500
39	2R1C-N	14	514
40	2R1C-N	14	522

Animal	Grupo	Semana	Peso (g)
62	2R1C-N	14	556
63	2R1C-N	14	549
65	2R1C-N	14	500
27	2R1C-H	14	497
34	2R1C-H	14	341
36	2R1C-H	14	579
55	2R1C-H	14	436
56	2R1C-H	14	525
57	2R1C-H	14	570
59	2R1C-H	14	500
60	2R1C-H	14	516
61	2R1C-H	14	486
64	2R1C-H	14	562

APÊNDICE C: Valores individuais dos registros de ingestão de água e NaCl 0,23 M durante o Experimento 3

Ingestão cumulativa de água (180 min) na 4ª semana de hipertensão			
Animal	Grupo	volume (ml) em 0 min	volume (ml) em 180 min
72	Sham	0,9	2
79	Sham	1,2	3,3
88	Sham	0	0,8
91	Sham	1	8,6
93	Sham	0	0,3
94	Sham	0,2	7,2
69	2R1C-N	0	0,3
71	2R1C-N	1,6	5,5
82	2R1C-N	0	5,9
83	2R1C-N	0,3	6,9
85	2R1C-N	0	4,7
86	2R1C-N	1,7	5,5
90	2R1C-N	0,1	0,5
96	2R1C-N	4	15,6
76	2R1C-H	1,4	2,7
81	2R1C-H	0,3	2,3
98	2R1C-H	3,6	10,4
99	2R1C-H	0,2	2,3
101	2R1C-H	0,9	1,1
104	2R1C-H	0	7,7
105	2R1C-H	0,2	5
107	2R1C-H	0,5	3,4

Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (180 min) na 4ª semana de hipertensão			
Animal	Grupo	volume (ml) em 0 min	volume (ml) em 180 min
72	Sham	0,4	12,8
79	Sham	0,1	19,9
88	Sham	0	10
91	Sham	1	11,5
93	Sham	1,0	12,8
94	Sham	2,3	12,9
69	2R1C-N	0,4	20,1
71	2R1C-N	1,2	28,2
82	2R1C-N	0,1	18,5
83	2R1C-N	0,2	21,9

Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (180 min) na 4ª semana de hipertensão			
Animal	Grupo	volume (ml) em 0 min	volume (ml) em 180 min
85	2R1C-N	2	13,9
86	2R1C-N	1	18,5
90	2R1C-N	0,6	15,5
96	2R1C-N	1,8	17,4
76	2R1C-H	0,3	20,6
81	2R1C-H	0,3	17,5
98	2R1C-H	0,5	16
99	2R1C-H	0,1	11,7
101	2R1C-H	0,9	21
104	2R1C-H	0,3	24,2
105	2R1C-H	0,7	17,8
107	2R1C-H	0,5	22,4

Ingestão cumulativa de água (180 min) na 8ª semana de hipertensão			
Animal	Grupo	volume (ml) em 0 min	volume (ml) em 180 min
72	Sham	0,4	0,5
79	Sham	0,6	2,1
88	Sham	0,1	0,5
91	Sham	0,4	0,5
93	Sham	0	6,2
94	Sham	0,9	11,6
69	2R1C-N	0,4	0,4
71	2R1C-N	0,5	0,5
82	2R1C-N	0,4	4
83	2R1C-N	0,1	7,2
85	2R1C-N	0,5	3,7
86	2R1C-N	0,2	3,9
90	2R1C-N	0	0,2
96	2R1C-N	0	8,3
76	2R1C-H	1,5	2,2
81	2R1C-H	0	0,5
98	2R1C-H	0,5	2,1
99	2R1C-H	0,1	0,5
101	2R1C-H	0	0,3
104	2R1C-H	0	11,6
105	2R1C-H	0	1,4
107	2R1C-H	0,3	3,4

Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (180 min) na 8ª semana de hipertensão			
Animal	Grupo	volume (ml) em 0 min	volume (ml) em 180 min
72	Sham	1,5	17,1
79	Sham	0,6	19
88	Sham	0,9	11,9
91	Sham	0,2	20,3
93	Sham	9,5	20,6
94	Sham	1,5	24,8
69	2R1C-N	1,2	23,3
71	2R1C-N	0,4	26
82	2R1C-N	0,8	29,3
83	2R1C-N	0,9	19,9
85	2R1C-N	1,5	11,7
86	2R1C-N	2,4	30,4
90	2R1C-N	1	20,2
96	2R1C-N	1,1	27,7
76	2R1C-H	3	34,2
81	2R1C-H	1	22,1
98	2R1C-H	0,9	31,6
99	2R1C-H	0,6	34,7
101	2R1C-H	0,7	27,4
104	2R1C-H	0	24,5
105	2R1C-H	0,1	26,6
107	2R1C-H	0,3	24,7

Ingestão cumulativa de água (180 min) na 12ª semana de hipertensão			
Animal	Grupo	volume (ml) em 0 min	volume (ml) em 180 min
72	Sham	0,5	0,5
79	Sham	0,3	0,5
88	Sham	0	0,2
91	Sham	0,5	7,7
93	Sham	0,5	2,2
94	Sham	0,3	4,0
69	2R1C-N	0,3	0,4
71	2R1C-N	0,1	0,1
82	2R1C-N	0,1	1,5
83	2R1C-N	0,1	3,8
85	2R1C-N	1,1	1,8

Ingestão cumulativa de água (180 min) na 12^a semana de hipertensão			
Animal	Grupo	volume (ml) em 0 min	volume (ml) em 180 min
86	2R1C-N	0,3	6,9
90	2R1C-N	0,1	1,2
96	2R1C-N	0,5	0,7
76	2R1C-H	0,4	23,2
81	2R1C-H	0,2	0,4
98	2R1C-H	0	0,1
99	2R1C-H	0	0,2
101	2R1C-H	0,4	0,5
104	2R1C-H	0,2	6
105	2R1C-H	0,1	6,7
107	2R1C-H	0,0	1,2

Ingestão cumulativa de NaCl 0,23 M (180 min) na 12^a semana de hipertensão			
Animal	Grupo	volume (ml) em 0 min	volume (ml) em 180 min
72	Sham	0,9	22,7
79	Sham	0,9	19,1
88	Sham	1	12
91	Sham	1,4	18
93	Sham	9,3	24,1
94	Sham	2,3	19,4
69	2R1C-N	0,6	23,4
71	2R1C-N	0,4	25,5
82	2R1C-N	1,5	26,4
83	2R1C-N	1,2	18,2
85	2R1C-N	1,7	13,8
86	2R1C-N	1,2	28,9
90	2R1C-N	1,1	18,5
96	2R1C-N	1,4	26,1
76	2R1C-H	0,8	50,3
81	2R1C-H	0,3	28,5
98	2R1C-H	0,3	25,8
99	2R1C-H	0,8	29,1
101	2R1C-H	0,8	26,2
104	2R1C-H	0,5	29,3
105	2R1C-H	3,1	32,6
107	2R1C-H	5,5	33,8

Animal	Grupo	PAM	FC	RE/RD
72	Sham	104,1	375,5	1,0
79	Sham	108,8	351,3	1,0
88	Sham	101,4	279,8	1,0
91	Sham	98,9	322,4	1,0
93	Sham	108,8	335,2	1,1
94	Sham	108,7	335,7	0,9
69	2R1C-N	106,8	335,1	0,9
71	2R1C-N	107,6	337,5	0,1
82	2R1C-N	119,8	343,2	0,8
83	2R1C-N	105,8	323,0	0,7
85	2R1C-N	110,4	274,6	0,9
86	2R1C-N	112,6	350,2	0,6
90	2R1C-N	105,1	335,6	0,7
96	2R1C-N	126,7	325,1	0,4
76	2R1C-H	160,2	393,2	0,4
81	2R1C-H	147,5	319,3	0,7
98	2R1C-H	164,7	333,2	0,6
99	2R1C-H	188,9	388,1	0,5
101	2R1C-H	130,1	355,1	0,3
104	2R1C-H	159,8	448,6	0,6
105	2R1C-H	130,3	334,1	0,7
107	2R1C-H	130,6	349,9	0,8