

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS – UFSCar**

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**EFEITOS DA LESÃO DO NÚCLEO SEPTAL INTERMEDIÁRIO SOBRE  
A INGESTÃO DE ÁGUA E PARÂMETROS CARDIOVASCULARES EM  
RATOS INDUZIDAS POR DIFERENTES PROTOCOLOS**

**André Henrique Freiria-Oliveira**

SÃO CARLOS

2006

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS – UFSCar**

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**EFEITOS DA LESÃO DO NÚCLEO SEPTAL INTERMEDIÁRIO SOBRE  
A INGESTÃO DE ÁGUA E PARÂMETROS CARDIOVASCULARES EM  
RATOS INDUZIDAS POR DIFERENTES PROTOCOLOS**

**André Henrique Freiria-Oliveira**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos como requisito para obtenção do grau de mestre em Ciências Fisiológicas, área de concentração Fisiologia.

**SÃO CARLOS**

**2006**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

F866eL

Freiria-Oliveira, André Henrique.

Efeitos da lesão do núcleo septal intermediário sobre a ingestão de água e parâmetros cardiovasculares em ratos induzidas por diferentes protocolos / André Henrique Freiria-Oliveira. -- São Carlos : UFSCar, 2006.

82 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2006.

1. Medicina experimental - rato. 2. Área septal. 3. Ingestão de água. 4. Desidratação celular e extracelular. 5. Equilíbrio hidro-eletrolítico (Fisiologia). I. Título.

CDD: 619.93 (20<sup>a</sup>)

## **AGRADECIMENTOS**

- Ao Prof Dr. Wilson Abrão Saad, pela oportunidade de ingressar em uma pós-graduação e pela sua orientação.
- Aos professores do departamento, Vanderlei, Laurival, Débora, José Eduardo, Eduardo, Patrícia, Luis e Renzi, pela paciência e confiança depositados em mim e por suas sugestões no decorrer do trabalho.
- A minha mulher, Graziela, que está ao meu lado em todos os momentos não deixando esmorecer.
- A meus pais que sempre me apoiaram nessa jornada acadêmica. Pelos conselhos e apoio nos momentos em que mais precisei deles. Muito obrigado por vocês estarem presentes em minha vida.
- Aos meus irmãos por fazerem parte da minha história e por me ajudarem em minhas tentativas de crescimento.
- Aos amigos do Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara pela amizade e por todo o conhecimento adquirido com cada um em especial.
- A todos os funcionários do laboratório de Fisiologia, Ana Victor, Silas P. Barbosa, Reginaldo C. Queiroz, Sílvia Fógliã e Silvana Malavolta por terem me auxiliado na realização dessa dissertação.

- A todos os outros professores de programa de pós-graduação em ciências fisiológicas da Universidade Federal de São Carlos.
  
- A FAPESP e CNPq, pelo apoio financeiro para a realização deste trabalho.
  
- A todos que contribuíram meus sinceros agradecimentos.

## PENSAMENTO

“Se conheces o inimigo e te conheces a ti mesmo,  
não precisas de temer o resultado de cem batalhas.  
Se te conheces a ti mesmo, mas não conheces o inimigo,  
por cada vitória sofrerás também uma derrota.  
Se não te conheces a ti mesmo nem conheces o inimigo,  
perderás todas as batalhas”.

*(Sun Tzu)*

## **RESUMO**

Estudos têm mostrado a participação da área septal em mecanismos importantes de regulação da ingestão de água e também em mecanismos que interferem em alterações cardiovasculares. A fim de se estudar a participação de uma subdivisão da área septal lateral nos mecanismos dipsogênicos e de regulação cardiovascular, estudamos os efeitos da lesão eletrolítica bilateral do núcleo septal intermediário (ASLi) sobre a ingestão de água induzida pelos protocolos: injeção de angiotensina II ou de carbacol no ventrículo lateral; privação hídrica por vinte e quatro horas; gavagem de solução hipertônica de NaCl e injeção subcutânea de isoproterenol; e também sobre as alterações cardiovasculares induzidas pela injeção de angiotensina II ou de carbacol no ventrículo lateral. Nossos resultados mostraram que a lesão eletrolítica do núcleo septal intermediário não alterou o ganho de peso e também não alterou a ingestão diária de água quando comparados aos animais com lesão fictícia. A lesão da ASLi diminuiu os efeitos dipsogênicos da angiotensina II ( $7,6 \pm 1,15$  vs LF:  $17,01 \pm 1,07$  ml/60 min) e do carbacol ( $9,58 \pm 1,51$  vs LF:  $13,62 \pm 1,96$  ml/60 min) injetados no ventrículo lateral, além de prejudicar o efeito pressor produzido pela ANG II ( $\Delta 21,3 \pm 1,5$  vs LF:  $\Delta 30,1 \pm 2,5$  mmHg) ou pelo carbacol ( $\Delta 39,0 \pm 2,6$  mmHg vs LF:  $\Delta 49,9 \pm 3,2$  mmHg) injetados no ventrículo lateral. Também, a lesão ASLi diminuiu as respostas dipsogênicas induzidas pela privação hídrica por 24 horas ( $18,18 \pm 0,81$  vs LF:  $21,78 \pm 1,23$  ml/120 min) e pela injeção subcutânea de isoproterenol ( $5,4 \pm 0,4$  vs LF:  $8,4 \pm 0,6$  ml/120 min), mas não diminuiu a ingestão de água induzida pela sobrecarga intragástrica de NaCl 2 M ( $10,5 \pm 0,47$  vs LF:  $11,56 \pm 1,24$  ml/120 min). Com isso, nossos resultados sugerem a participação da ASLi, por meio de mecanismos colinérgicos e angiotensinérgicos, e a ativação de osmorreceptores centrais cuja atuação seria a de modular a atividade de núcleos hipotalâmicos, tanto para a ingestão de água, quanto para ajustes cardiovasculares.

**Palavras chave:** núcleo septal intermediário, ingestão de água, alterações cardiovasculares, vias angiotensinérgicas e colinérgicas.

## **ABSTRACT**

The involvement of the septal area in important regulatory mechanisms of water intake and cardiovascular adjustments has been shown by several studies. The aim of this work is to study the involvement of a subdivision of the lateral septal area on dipsogenic and cardiovascular adjustments. The effects of lateral septal intermediate nucleus lesions (LSI) on the water intake induced by different protocols, like angiotensin II and carbachol microinjected into the lateral ventricle, water deprivation by twenty four hours, intragastric hypertonic load and subcutaneous isoproterenol were investigated. We also studied the role of the LSI in cardiovascular changes induced by angiotensin II and carbachol microinjections into the lateral ventricle. Our results showed that the LSI rats did not alter body weight and did not alter the daily water intake when compared to the sham group. The LSI lesions affected the water intake induced by angiotensin II ( $7.6 \pm 1.15$  vs Sham:  $17.01 \pm 1.07$  ml/60 min) and that induced by carbachol ( $9.58 \pm 1.51$  vs Sham:  $13.62 \pm 1.96$  ml/60 min), as well as affected the pressor response produced by angiotensin II ( $\Delta 21.3 \pm 1.5$  vs Sham:  $\Delta 30.1 \pm 2.5$  mmHg) or induced by carbachol ( $\Delta 39.0 \pm 2.6$  mmHg vs Sham:  $\Delta 49.9 \pm 3.2$  mmHg) into the lateral ventricle. The LSI lesions decreased dipsogenic responses after water deprivation ( $18.18 \pm 0.81$  vs Sham:  $21.78 \pm 1.23$  ml/120 min) and after subcutaneous isoproterenol ( $5.4 \pm 0.4$  vs Sham:  $8.4 \pm 0.6$  ml/120 min), but they did not decrease the water intake after intragastric hypertonic NaCl load ( $10.5 \pm 0.47$  vs Sham:  $11.56 \pm 1.24$  ml/120 min). Thus, our results suggest the involvement of LSI through cholinergic and angiotensinergic mechanisms, as well as the central osmoreceptors activation, which possibly act by modulating the hypothalamic nucleus activity in both water intake and cardiovascular adjustments.

**Key words:** lateral septal intermediate nucleus, water intake, cardiovascular change, angiotensinergic and cholinergic pathways.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura-texto 1:** Esquema de seções frontais em sentido rostro – caudal mostrando a localização das subdivisões da área septal. ASLd: núcleo dorsal da área septal lateral; ASLi: núcleo intermediário da área septal lateral; ASLv: núcleo ventral da área septal lateral; ASM: área septal medial; BNET: *bed nucleus* da estria terminal; cc: corpo caloso; CPF: córtex pré-frontal; F: fórnix; POMn: núcleo preóptico mediano; SF: núcleo septofimbrial; SH: núcleo septohipocampal; VBD: parte vertical da banda diagonal; VL: ventrículo lateral; ZL: zona limitante. Modificado de Paxinos & Watson (Paxinos et al., 1986).

**Figura 1:** Fotomicrografia mostrando a lesão da ASLi em um animal representativo do grupo. ca: comissura anterior, setas: lesão do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi), VL: ventrículo lateral.

**Figura 2:** Fotomicrografia demonstrativa do local de injeção no VL em um animal representativo do grupo. CA: comissura anterior, seta: trajeto da cânula inserida no ventrículo lateral (VL).

**Figura 3:** Ingestão diária de água relativa ao basal em ratos com lesão do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF). Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. A seta representa o dia da lesão. \* diferente dos outros dias,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

**Figura 4:** Variação do peso corporal em ratos com lesão do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF). Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. Seta representa o dia da lesão. (ANOVA associado ao Newman Keuls).

**Figura 5:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF), que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$  nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM.

† diferente do LF + ANG II,  $p < 0,05$ ; \* diferente de Sal,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

**Figura 6:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (7 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF), que receberam injeção de carbacol (4 nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + carbacol,  $p < 0,05$ ; \* diferente de Sal,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

**Figura 7:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF), que foram submetidos ao protocolo de privação hídrica de 24 horas. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + privação hídrica de 24 horas,  $p < 0,05$ ; \* diferente de privação hídrica de 0 horas,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

**Figura 8:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (7 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF), que receberam sobrecarga intragástrica de NaCl 0,15 M ou 2M. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de isotônica,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

**Figura 9:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF), que receberam injeção subcutânea de isoproterenol. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de LF + isoproterenol, salina,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

**Figura 10:** Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF). Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM (teste  $t$  de Student).

**Figura 11:** Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF) após a infusão intravenosa (iv) de fenilefreina. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM (teste  $t$  de Student).

**Figura 12:** Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF) após a infusão intravenosa (iv) de nitroprussiato de sódio. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).

**Figura 13:** Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF) após a infusão intravenosa (iv) de cianeto de potássio. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).

**Figura 14:** Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF), que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$  nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + ANG II; \* diferente de Salina,  $p < 0,05$  (teste *t* de Student).

**Figura 15:** Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF), que receberam injeção carbacol (4 nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + carbacol; \* diferente de Salina,  $p < 0,05$  (teste *t* de Student).

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....  | <b>16</b> |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....   | <b>23</b> |
| <b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....   | <b>24</b> |
| <b>3.1. Animais</b> .....   | <b>24</b> |
| <b>3.2. Lesão eletrolítica bilateral do Núcleo Septal Intermediário (ASLi) e<br/>        implante de cânula no Ventrículo Lateral (VL)</b> .....              | <b>24</b> |
| <b>3.3. Medidas de ingestão de água em diferentes protocolos</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>3.4. Registro da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) em<br/>        animais não anestesiados</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>3.5. Drogas utilizadas</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>3.6. Histologia</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>3.7. Análise Estatística</b> .....   | <b>26</b> |
| <b>4. PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS</b> .....  | <b>27</b> |
| <b>4.1. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão diária de água<br/>        e peso corporal</b> .....   | <b>27</b> |
| <b>4.2. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água<br/>        induzida pela injeção de ANG II e de carbacol no VL</b> .....              | <b>27</b> |
| <b>4.3. Efeitos da lesão da ASLi sobre a ingestão de água induzida por 24 h<br/>        de privação hídrica</b> .....   | <b>27</b> |
| <b>4.4. Estudo do efeito da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de<br/>        água induzida por sobrecarga intragástrica de NaCl 2 M</b> .....       | <b>28</b> |
| <b>4.5. Estudo do efeito da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de<br/>        água induzida por isoproterenol administrado subcutaneamente</b> ..... | <b>28</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.6. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre o quimio e o baroreflexo.....   | 28        |
| 4.7. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações<br>cardiovasculares induzidas pela injeção de ANG II ou de carbacol<br>no VL..... | 29        |
| <b>5. RESULTADOS.....</b>  | <b>30</b> |
| 5.1. Histologia.....   | 30        |
| 5.2. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre variação da ingestão de<br>diária de água e peso corporal.....                                  | 32        |
| 5.3. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água<br>induzida pela injeção de ANG II ( $4 \cdot 10^{-2}$ nmol) no VL.....      | 34        |
| 5.4. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água<br>induzida pela injeção de carbacol (4 nmol) no VL.....                     | 35        |
| 5.5. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água<br>induzida pela privação hídrica de 24 horas.....                           | 36        |
| 5.6. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água<br>induzida pela sobrecarga intragástrica de NaCl 2 M.....                   | 37        |
| 5.7. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água<br>induzida pela injeção subcutânea de isoproterenol (30 $\mu$ g/ml/Kg)..... | 38        |
| 5.8. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre os valores basais de<br>pressão arterial e frequência cardíaca.....                             | 39        |
| 5.9. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações de pressão<br>arterial e frequência cardíaca no teste de barorreflexo.....        | 40        |
| 5.10. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações de pressão<br>arterial e frequência cardíaca no teste de quimiorreflexo.....     | 42        |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.11. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações cardiovasculares induzidas pela injeção de ANG II ( $4 \cdot 10^{-2}$ nmol) no VL.....  | 43        |
| 5.12. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações cardiovasculares induzidas pela injeção de carbacol (4 nmol) no VL.....   | 44        |
| <b>6. DISCUSSÃO .....</b>   | <b>45</b> |
| <b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>   | <b>51</b> |
| <b>8. ANEXOS.....</b>   | <b>61</b> |
| 8.1. <b>Tabela 1:</b> Ingestão diária de água em ratos com lesão fictícia (LF).....   | 62        |
| 8.2. <b>Tabela 2:</b> Ingestão diária de água em ratos com lesão do núcleo septal intermediário (ASLi).....   | 63        |
| 8.3. <b>Tabela 3:</b> Variação do peso corporal em ratos com lesão do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF).....  | 64        |
| 8.4. <b>Tabela 4:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$ nmol)..... | 65        |
| 8.5. <b>Tabela 5:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$ nmol).....   | 66        |
| 8.6. <b>Tabela 6:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção de carbacol (4 nmol).....                         | 67        |
| 8.7. <b>Tabela 7:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção de carbacol (4 nmol).....   | 68        |
| 8.8. <b>Tabela 8:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que foram submetidos ao protocolo de privação hídrica de 24 horas.....  | 69        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>8.9. Tabela 9:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que foram submetidos ao protocolo de privação hídrica de 24 horas .....   | <b>70</b> |
| <b>8.10. Tabela 10:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (7 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam sobrecarga intragástrica de NaCl 0,15 M ou 2 M.....               | <b>71</b> |
| <b>8.11. Tabela 11:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (7 dias) fictícia (LF) que receberam sobrecarga intragástrica de NaCl 0,15 M ou 2 M.....   | <b>72</b> |
| <b>8.12. Tabela 12:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção subcutânea de isoproterenol.....                          | <b>73</b> |
| <b>8.13. Tabela 13:</b> Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção subcutânea de isoproterenol.....  | <b>74</b> |
| <b>8.14. Tabela 14:</b> Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF).....       | <b>75</b> |
| <b>8.15. Tabela 15:</b> Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF) após a infusão intravenosa (iv) de fenilefrina.....             | <b>76</b> |
| <b>8.16. Tabela 16:</b> Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF) após a infusão intravenosa (iv) de nitroprussiato de sódio..... | <b>77</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>8.17. Tabela 17:</b> Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF) após a infusão intravenosa (iv) de cianeto de potássio.....                                     | <b>78</b> |
| <b>8.18. Tabela 18:</b> Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$ nmol)..... | <b>79</b> |
| <b>8.19. Tabela 19:</b> Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$ nmol).....   | <b>80</b> |
| <b>8.20. Tabela 20:</b> Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção de carbacol (4 nmol).....                         | <b>81</b> |
| <b>8.21. Tabela 21:</b> Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção de carbacol (4 nmol).....   | <b>82</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

É muito importante para a manutenção da vida de um organismo o controle do volume de água e das quantidades de eletrólitos no meio interno. Para tanto é necessária à existência de mecanismos principais que controlem tanto a ingestão como a excreção de água e eletrólitos.

Os rins têm grande poder de controle, por meio da formação de urina, sobre a quantidade de água e eletrólitos corporais. Entretanto, os rins funcionam mais eficientemente em face de haver um excesso de água e eletrólitos do que quando os eletrólitos e a água estão em falta. Nesta situação, para a homeostase, o animal tem de buscar no meio ambiente a água e os eletrólitos.

A falta de água e eletrólitos é detectada por sensores, periféricos ou centrais que ao ser ativados dão início à sensação de sede e por seguinte, do comportamento de ingestão de água. Esses sensores ativam também mecanismos de controle da pressão arterial.

Além de mecanismos locais em cada tecido, o sistema nervoso tem uma participação muito importante neste controle. O mais importante mecanismo de controle central é a ativação simpática em que ao ser detectada pelos sensores uma diminuição da pressão arterial, ocorre uma maior ativação do sistema nervoso simpático, aumentando o tônus simpático para os vasos sanguíneos promovendo vaso constrição e para as glândulas suprarrenais, aumentando a liberação de adrenalina e noradrenalina, eventos esses envolvidos no restabelecimento da pressão arterial.

Áreas do cérebro, especificamente do hipotálamo lateral, promovem a sede ou dipsia quando estimuladas experimentalmente por desidratação celular ou por estimulação elétrica (Gilman, 1937).

O núcleo paraventricular do hipotálamo é um importante núcleo que controla a composição e o volume do líquido extracelular e as alterações da pressão arterial. O sistema nervoso central tem papel fundamental na regulação e integração dos mecanismos dipsogênicos (Stricker; Sved, 2000). A sede intracelular, ou seja, aquela decorrente de efeitos hiperosmóticos produzidos por injeções de salina hipertônica ou sacarose, foi descrita por BLASS & EPSTEIN (1971) como relacionada a uma pequena região da área pré-óptica lateral. A sede extracelular, estimulada pela injeção de angiotensina II (ANG II) em ventrículos cerebrais (Thunhorst; Johnson, 1993) (Camargo; Menani; Saad; Saad, 1984) (Saad et al., 2000) (Saad et al., 2002) e alguns outros locais como o órgão subfornical e área septal medial (Covian; Gentil; Antunes-Rodrigues, 1972) (Antunes et al., 1998) (Camargo; Saad, 2001) (Saad et al., 2002) (Camargo; Saad; Simões; Santos; Saad, 2002) (Saad; Camargo, 2003) promove a restauração do volume do líquido extracelular, ativando mecanismos de ingestão juntamente com mecanismos renais de diminuição da excreção de líquidos.

A sede extracelular também pode ser estimulada por uma diminuição do volume do líquido extracelular (hipovolemia) e também pela diminuição da pressão arterial, que ativa extensões neurais a partir de sinais provenientes de barorreceptores cardiopulmonares e sistêmicos (Fitzsimons, 1972; Fitzsimons, 1985). Esses sinais gerados são enviados ao SNC e, dentre os mecanismos compensatórios há a ingestão de água, e muitas vezes, de sódio, que ocorrem para auxiliar no restabelecimento do volume do líquido extracelular.

A sede intracelular e a sede extracelular são controladas em diferentes locais do sistema nervoso central. Segundo SIMPSON & ROTTENBERG (1973), a área pré-óptica lateral é essencial para ingestão de água induzida por desidratação intracelular e o órgão subfornical é o tecido alvo do efeito dipsogênico da angiotensina, que simula a sede extracelular.

Trabalho de SAAD & CAMARGO (1980) corrobora a hipótese que a área pré-óptica lateral e o órgão subfornical têm importante papel na sede mediada por hipovolemia, aumento da osmolaridade plasmática e por angiotensina II. Esses autores mostraram que a lesão combinada das duas áreas diminuiu a sede provocada pela privação hídrica e, em outro grupo experimental, a sede induzida por hipotensão foi completamente bloqueada.

A lesão eletrolítica do órgão subfornical de ratos reduziu ou até aboliu a ingestão de água induzida por angiotensina II injetada na área pré-óptica medial ou no ventrículo lateral (Camargo et al., 1984).

Observação feita durante um mês por COVIAN (1966) em ratas com lesão septal bilateral mostrou que a ingestão diária de água era diminuída em todo esse período, enquanto que a ingestão de sódio nesses mesmos animais estava aumentada, revelando a grande importância dessa área no controle da ingestão de água e sódio. Sabendo da grande importância das áreas prosencefálicas no controle hidroeletrolítico, a área septal tem sido muito estudada no controle da ingestão de água e sódio (Covian et al., 1975).

Vários trabalhos têm demonstrado que manobras experimentais para a indução da ingestão de água também alteram a pressão arterial, como a injeção central de ANG II (Camargo et al., 1984; Saad; Camargo; Menani; Renzi ; Saad, 1987; Colombari et al., 1994; Barbosa et al., 1995; Camargo et al., 2001; Saad et al., 2004; Thunhorst et al., 1993; Simpson, 1981) ou de carbacol (Luiz et al., 1991; Colombari et al., 1994; Barbosa et al., 1995; Kubo et al., 2003; Kanaya et al., 2003).

Além da participação efetiva em mecanismos dipsogênicos (Covian, 1966), a área septal também tem papel importante no controle cardiovascular, trabalhos mostraram que a estimulação elétrica da área septal promove aumento da pressão arterial (Calaresu; Ciriello ; Mogenson, 1976; Covian, 1966; Covian; Lico ; Antunes-Rodrigues, 1966).

Em termos anatômicos, a área septal, uma pequena estrutura do sistema límbico, que se conecta por fibras aferentes e eferentes com o hipotálamo, amígdala (Covian et al., 1975) e outras estruturas mesencefálicas, é dividida em área septal medial (ASM) e área septal lateral (ASL).

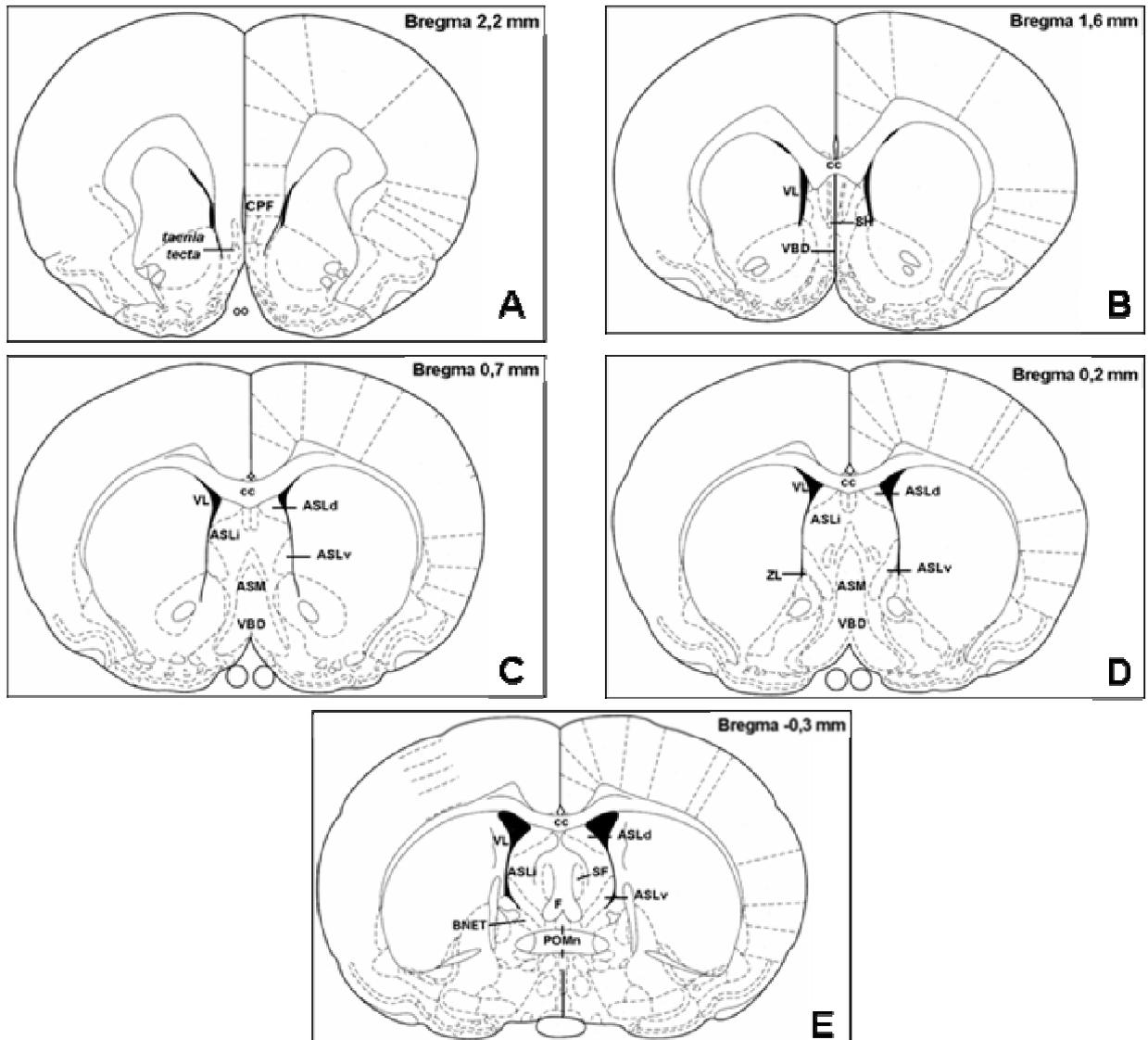
A ASL é então subdividida em dorsal (ASLd), intermediária (ASLi), e ventral (ASLv). A ASLd, em seção transversal, tem uma forma triangular, situa-se ventralmente ao corpo caloso (cc) e lateralmente ao ventrículo lateral (VL). A ASLi é a maior subdivisão da ASL, sendo que rostralmente há a formação hipocampal anterior rudimentar (*taenia tecta*) e a parte medial do córtex préfrontal (CPF) e caudalmente há o núcleo septofimbrial (SF). A ASLi na porção médio – rostral está ao lado da ASM e já na sua parte mais caudal está entre o VL e o núcleo SF. E, por fim, a ASLv é separada ventrolateralmente pelo *bed nucleus* da estria terminal (BNET) (Swanson ; Cowan, 1979) (Figura 1).

A ASM tem limite rostral com o núcleo vertical da banda diagonal (VBD) e o núcleo septohipocampal (SH), e limite caudal com o fórnix (F) e o núcleo preóptico mediano (POMn). Em uma seção frontal, está situado entre a zona limitante (ZL) e a ASLv; em uma posição médio – rostral, logo abaixo da ASLi e acima do núcleo VDB, e em uma posição mais caudal, abaixo do F e acima do POMn (Paxinos et al., 1986) (Figura 1).

Fibras da ASM cursam pela banda diagonal (BD) passando pela área preóptica medial (APM), área preóptica lateral (APL) e pela área hipotalâmica lateral (AHL) atingem a área tegmental ventral (ATV). Além disso, projetam-se também para áreas corticais como giro denteado e região hilar (Swanson et al., 1979; Garris, 1979).

A ASLd se projeta para ASM, ASLi e ASLv e também para BD. Já na ASLi existe um grande número de projeções para a ASM e também para a BD. Um pequeno número de fibras continua no sentido caudal projetando-se através da APL para áreas hipotalâmicas como a

AHL. A ASLv, como as outras partes da ASL, também se projeta maciçamente para ASM e BD (Swanson et al., 1979; Garris, 1979).



**Figura-texto 1:** Esquema de seções frontais em sentido rostro – caudal mostrando a localização das subdivisões da área septal. ASLd: núcleo dorsal da área septal lateral; ASLi: núcleo intermediário da área septal lateral; ASLv: núcleo ventral da área septal lateral; ASM: área septal medial; BNET: *bed nucleus* da estria terminal; cc: corpo caloso; CPF: córtex pré-frontal; F: fórnix; POMn: núcleo preóptico mediano; SF: núcleo septofimbrial; SH: núcleo septohipocampal; VBD: parte vertical da banda diagonal; VL: ventrículo lateral; ZL: zona limitante. Modificado de Paxinos & Watson (Paxinos ; Watson, 1986).

Trabalho de LUIZ *et al.* (1991) mostrou que a lesão eletrolítica aguda da área septal medial prejudica tanto o efeito dipsogênico como o efeito pressor em resposta ao carbacol no ventrículo lateral e sugeriu a existência de vias excitatórias na área septal medial importantes

no mecanismo de ativação colinérgica central em ratos. COLOMBARI *et al.* (1994) mostraram também um prejuízo da resposta pressora induzida por carbacol injetado no órgão subfornical de ratos, além de uma diminuição das respostas pressora e dipsogênica induzidas por ANG II injetada no ventrículo lateral.

SAAD *et al* (1998) mostraram que animais com lesão eletrolítica bilateral da área septal bebem mais água que animais com lesão fictícia e que a lesão apenas de corpos celulares da área septal causa diminuição da ingestão de água. Esses autores sugeriram que corpos celulares da área septal exercem diretamente um papel facilitatório na regulação da ingestão de água.

Papel importante da área septal em ajustes cardiovasculares tem sido mostrado por muitos trabalhos (Barbosa *et al.*, 1995; Colombari *et al.*, 1994; Covian *et al.*, 1966; Kanaya *et al.*, 2003; Kubo *et al.*, 2003; Luiz *et al.*, 1991; Saad *et al.*, 2004). Trabalhos mais recentes (Kanaya *et al.*, 2003; Kubo *et al.*, 2003) mostraram que antagonistas de receptores colinérgicos muscarínicos bloqueiam tanto a ativação farmacológica produzida por carbacol, na ASL ou no VL, como também bloqueia o efeito pressor produzido pelo estresse. Esses resultados evidenciam uma efetiva de vias colinérgicas da ASL em ajustes cardiovasculares.

A vasopressina é um importante hormônio poupador de água no organismo em função de seu efeito vasoconstritor sobre arteríolas aferentes dos glomérulos e de seu efeito hidrosmótico no túbulo distal e nos ductos coletores renais diminuindo a excreção de água. TAVARES *et al* (2005) mostraram que a ASL está envolvida na liberação de vasopressina pelo núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH). Esse trabalho mostrou que não há conexões diretas da ASL para PVH, mas que existem conexões recíprocas da ASL para BD e que a BD tem conexões com o PVH. Desta forma, a ASL poderia modular a liberação de vasopressina pelo PVH por meio da ativação da BD.

Os dados da literatura disponíveis até o presente momento a respeito de experimentos em que a área septal foi lesada foram conduzidos em animais nos quais houve uma lesão

ampla e quase completa da área septal lateral. Assim, MORITA *et al.* (1978) obtiveram um aumento da ingestão de água induzida por diferentes tratamentos que estimularam a sede por mecanismos dependentes da ação da ANG II e também por ativação de osmorreceptores em animais com lesão da área septal.

Em trabalhos que estudam a área septal lateral (Kubo *et al.*, 2003; Saad *et al.*, 2004; Covian, 1966; Mima; Andrade; Camargo; Saad, 2004; Huang ; Mogenson, 1972; Calaresu *et al.*, 1976; Luiten; Kuipers ; Schuitmaker, 1982; Covian *et al.*, 1966) foi observado um alcance maior e relativamente constante dos efeitos quando resultantes de manipulações no subnúcleo intermediário da área septal lateral tanto para estimulações elétricas como para microinjeções centrais.

Não se conhece, até o momento, os efeitos que uma lesão menor da área septal, mais especificamente do subnúcleo intermediário da área septal lateral, poderiam ter sobre o equilíbrio hidroeletrólítico e alterações cardiovasculares.

## 2. OBJETIVOS

Tendo em vista a importância da área septal no controle hidroeletrolítico e sua participação em mecanismos cardiovasculares, o objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos da lesão eletrolítica bilateral do núcleo septal intermediário sobre:

- ◆ A ingestão de água induzida pela injeção no VL de angiotensina II ou carbacol; por privação hídrica por vinte e quatro horas, pela sobrecarga intragástrica de solução salina hipertônica e pela injeção subcutânea de isoproterenol.
- ◆ As alterações nas respostas cardiovasculares induzidas por injeções de angiotensina II ou carbacol no VL.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. Animais**

Foram utilizados ratos Holtzman, pesando entre 280 - 320 g, fornecidos pelo Biotério das Faculdades de Odontologia e de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, campus de Araraquara. Os animais foram mantidos com água de torneira e ração granulada (Purina) *ad libitum* em gaiolas individuais, com temperatura controlada e com ciclo claro-escuro de 12/12 horas. Todos os experimentos foram realizados com aprovação pelo comitê de ética em experimentação animal da Faculdade de Odontologia de Araraquara (CEEA – FOAR) – UNESP (protocolo nº 06/2004).

#### **3.2. Lesão eletrolítica bilateral do Núcleo Septal Intermediário (ASLi) e implante de cânula no Ventrículo Lateral (VL)**

Os animais foram anestesiados por quetamina (80 mg/kg de peso corporal)/ xilazina (7 mg/kg de peso corporal) administrada intraperitonealmente para a realização da lesão eletrolítica da ASLi. Após estarem anestesiados, os animais foram fixados em um aparelho estereotáxico (modelo Kopf 900). O crânio foi nivelado entre as estruturas bregma e lambda. Utilizando-se o bregma, foi determinado o ponto de introdução do eletrodo de acordo com as seguintes coordenadas: 0,4 mm anterior ao bregma; 0,8 mm lateral à linha mediana (bilateralmente) e 4,2 mm abaixo da dura-máter, sendo realizada a lesão eletrolítica por meio de corrente elétrica de 1 mA por 20 s. Foi também realizada lesão fictícia (LF) em que todos os procedimentos acima descritos foram realizados, exceto a passagem da corrente elétrica. Após a lesão, os dois grupos de animais receberam implante de cânula de aço inoxidável (10 x 0,7 mm d.i.) no VL. Essas cânulas foram fixadas nas cabeças dos ratos com parafusos e resina acrílica.

### **3.3. Medidas de ingestão de água em diferentes protocolos**

O volume ingerido de água nos diferentes protocolos experimentais foi quantificado por meio de buretas de vidro graduadas em 0,1 ml. Durante os experimentos os animais não tiveram acesso à ração.

### **3.4. Registro da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) em animais não anestesiados**

No dia anterior ao experimento os animais foram novamente anestesiados por uma solução de quetamina (80 mg/kg de peso corporal) e xilazina (7 mg/kg de peso corporal) administrada intraperitonealmente, para a canulação da artéria e veia femorais, para o registro da pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) e para a injeção de drogas, respectivamente. No dia seguinte, a cânula para registro da pressão arterial foi conectada a um transdutor de pressão (Stathan Gould), o qual foi acoplado a um amplificador (ETH-200, CB SCIENCES INC) e a um sistema de aquisição e análise de dados (PowerLab, ADInstruments). A pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC) foram registradas simultaneamente. A PAM foi calculada a partir do sinal de PAP, sendo a FC calculada como a frequência instantânea do sinal de PAP. No final da canulação da artéria e veia femorais as cânulas foram exteriorizadas no dorso do animal e suturadas na pele. As cânulas foram então preenchidas com uma solução de heparina 2% (Liquemine, Roche, 500 U.I.).

### **3.5. Drogas utilizadas**

As drogas utilizadas foram: angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$  nmol) (Ohman ; Johnson, 1989), carbacol (4 nmol) (Menani; Barbosa; De Luca Jr; De Gobbi, 2002), isoproterenol (30  $\mu$ g/ml/kg)(Rettig; Ganten ; Johnson, 1981). Angiotensina II e carbacol foram injetados no VL

utilizando-se de uma seringa Hamilton (10  $\mu$ L) conectada por meio de um tubo de polietileno (PE 10) a uma cânula injetora de aço inoxidável com 2 mm de comprimento maior que a cânula guia.

As drogas foram dissolvidas em solução fisiológica e o volume injetado no VL foi de 1  $\mu$ l. Isoproterenol foi injetado subcutaneamente.

### **3.6. Histologia**

Ao final dos experimentos e sob anestesia profunda, o coração dos animais era exposto cirurgicamente e, por meio de uma bomba de perfusão, era realizada uma perfusão com solução de formaldeído a 10% (20 ml). A seguir os cérebros eram retirados e fixados na mesma solução por pelo menos 72h. Posteriormente os cérebros eram seccionados (50  $\mu$ m) e, após serem montados em lâminas, corados pelo método de Nissl, usando o corante Giemsa. A análise foi feita em microscópio óptico para verificação do sítio da lesão na ASLi e do implante da cânula no VL.

### **3.7. Análise Estatística**

Os dados são expressos como média  $\pm$  EPM, sendo a diferença entre as médias testada pelo teste *t* de Student ou por análise de variância de duas vias para medidas repetidas (ANOVA), sendo que os parâmetros analisados foram os tratamentos e os tempos após o início dos tratamentos, associada ao teste Student-Newman-Keuls, assumindo-se  $p < 0,05$ .

#### **4. PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS**

##### **4.1. Estudo dos efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão diária de água e peso corporal.**

A ingestão diária de água e o ganho de peso foram acompanhadas sempre no período da manhã (8:00 – 10:00 horas) em dias aleatórios em ratos com lesão eletrolítica da ASLi ou com LF.

##### **4.2. Estudo dos efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água induzida pela injeção de ANG II ou de carbacol no VL.**

Em ratos com lesão eletrolítica da ASLi ou com LF, a ingestão de água foi induzida pela injeção no VL de ANG II ( $4 \cdot 10^{-2}$  nmol, 1  $\mu$ l) aos cinco dias após a lesão, ou de carbacol (4 nmol, 1  $\mu$ l) aos sete dias após a lesão. Imediatamente após a injeção do agente dipsogênico, buretas graduadas contendo água foram oferecidas aos animais, sendo a medida da ingestão de água feita a cada quinze minutos durante uma hora (15, 30, 45 e 60 min). O mesmo grupo de animais foi utilizado para os experimentos controles, nos quais, uma hora antes do experimento, foi injetada solução fisiológica no VL ao invés do agente dipsogênico.

##### **4.3. Efeitos da lesão da ASLi sobre a ingestão de água induzida por 24 h de privação hídrica.**

Em outro grupo experimental, em ratos com lesão eletrolítica bilateral da ASLi ou com LF, aos cinco dias após a lesão, foram submetidos à privação hídrica por 24 h, mantendo-se apenas o acesso à ração. Após esse período, buretas graduadas contendo água foram oferecidas aos animais, sendo acompanhada a ingestão de água por duas horas (nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 min). Os mesmos animais foram utilizados para realização do

experimento controle. Para isto, no dia anterior ao experimento, as buretas foram oferecidas aos animais saciados (“privação hídrica de 0 horas”), sendo a ingestão de água acompanhada por duas horas.

#### 4.4. Estudo do efeito da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água induzida por sobrecarga intragástrica de NaCl 2 M.

Num terceiro grupo de animais, em ratos com lesão eletrolítica do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), após cinco dias da cirurgia, a ingestão de água foi induzida pela gavagem de 2 ml de NaCl 0,15 M ou de NaCl 2 M. Imediatamente após esses tratamentos com NaCl 0,15 M ou 2 M, os ratos foram mantidos sem água por 1 h. Ao final desse período a água foi oferecida aos animais e a medida de sua ingestão foi feita aos 15, 30, 60, 90 e 120 min.

#### 4.5. Estudo do efeito da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água induzida por isoproterenol administrado subcutaneamente.

Os mesmos animais do protocolo anterior foram utilizados neste procedimento, em que ratos com lesão eletrolítica do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), após sete dias da cirurgia tiveram a ingestão de água induzida pela injeção subcutânea de isoproterenol (30 µg/ml/Kg). Imediatamente após a injeção de solução salina ou de isoproterenol sc, água foi oferecida aos animais e a medida de ingestão de água foi feita aos 15, 30, 60, 90 e 120 min.

#### 4.6. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre o quimio e o baroreflexo.

No período da manhã (8:00 – 12:00 horas) os animais com lesão da ASLi ou com LF foram submetidos à canulação da artéria e veia femorais, para o registro das variáveis

cardiovasculares (PAP, PAM e FC) e para infusão de drogas, respectivamente. No dia seguinte à cirurgia, em animais não anestesiados, após um período basal de registro (20 min), o barorreflexo foi testado com uma dose pressora de fenilefrina (2,5 µg/kg de peso corporal, iv) e com uma dose hipotensora de nitroprussiato de sódio (30 µg/kg de peso corporal, iv). O quimiorreflexo foi testado com uma injeção intravenosa de cianeto de potássio (KCN, 40 µg/rato). O intervalo entre o teste de cada reflexo foi de pelo menos 5 min.

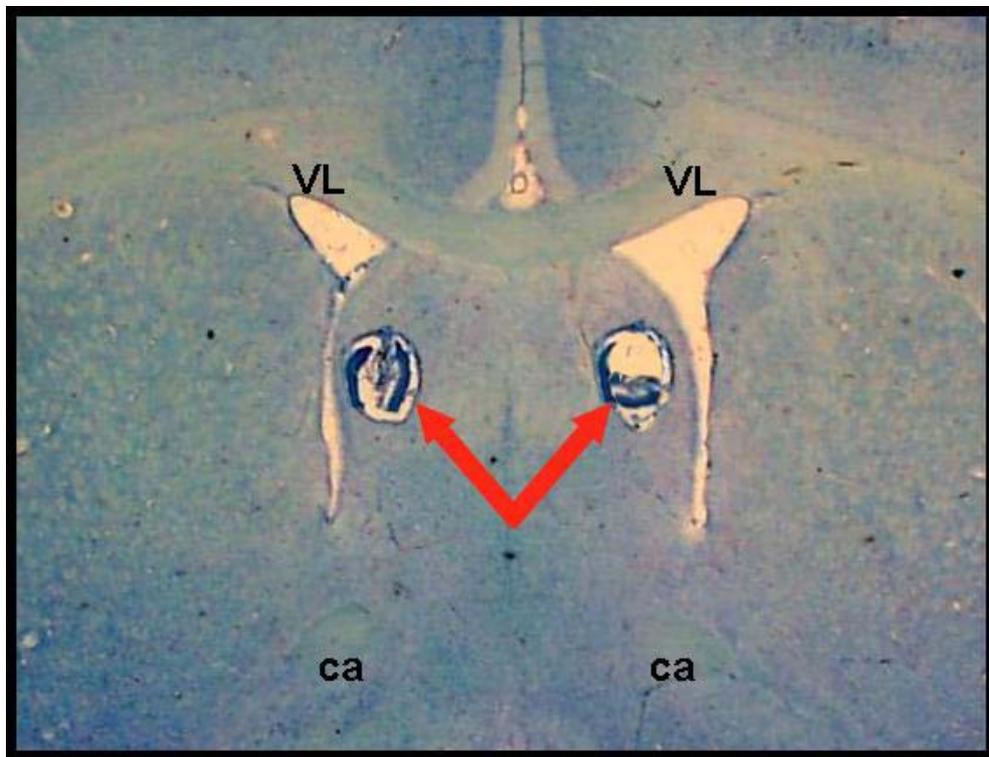
#### 4.7. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações cardiovasculares induzidas pela injeção de ANG II ou de carbacol no VL.

Logo após os animais com lesão da ASLi ou com LF serem submetidos ao teste de baro e quimiorreflexo, era aguardado um período de recuperação e realizado um registro basal (10 min), após o que era feita a injeção de salina isotônica no VL (1 µl). Após vinte minutos era feita uma segunda injeção no VL, agora de ANG II ( $4 \cdot 10^{-2}$  nmol, 1 µl) e o registro seguia-se por trinta minutos. No período da tarde (14:00 – 18:00 horas) os animais eram novamente conectados ao sistema de aquisição de dados e um novo período de registro basal (20 min) era feito. Após esse registro basal, era então injetada salina isotônica no VL (1 µl) dos animais e o registro se dava por vinte minutos, após o que uma segunda injeção no VL destes animais, agora de carbacol (4nmol, 1 µl) era feita, sendo o registro acompanhado por 30 minutos.

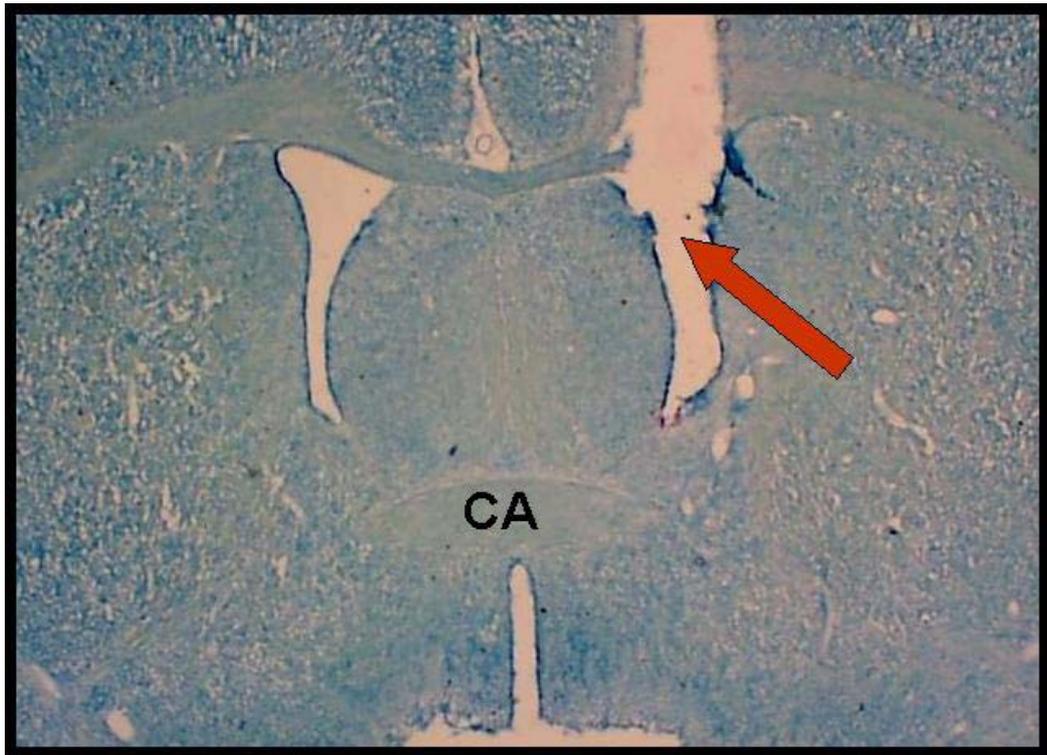
## 5. RESULTADOS

### 5.1. Histologia

A figura 1 e figura 2 mostram fotomicrografias representativa de um animal com lesão eletrolítica da ASLi e com implante de cânula no VL, respectivamente.



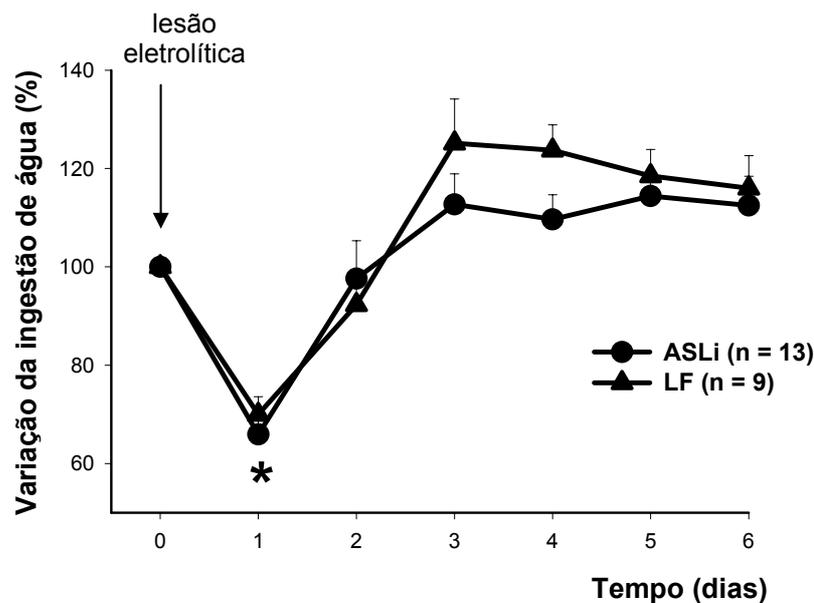
**Figura 1:** Fotomicrografia mostrando a lesão da ASLi em um animal representativo do grupo. ca: comissura anterior, setas: lesão do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi), VL: ventrículo lateral.



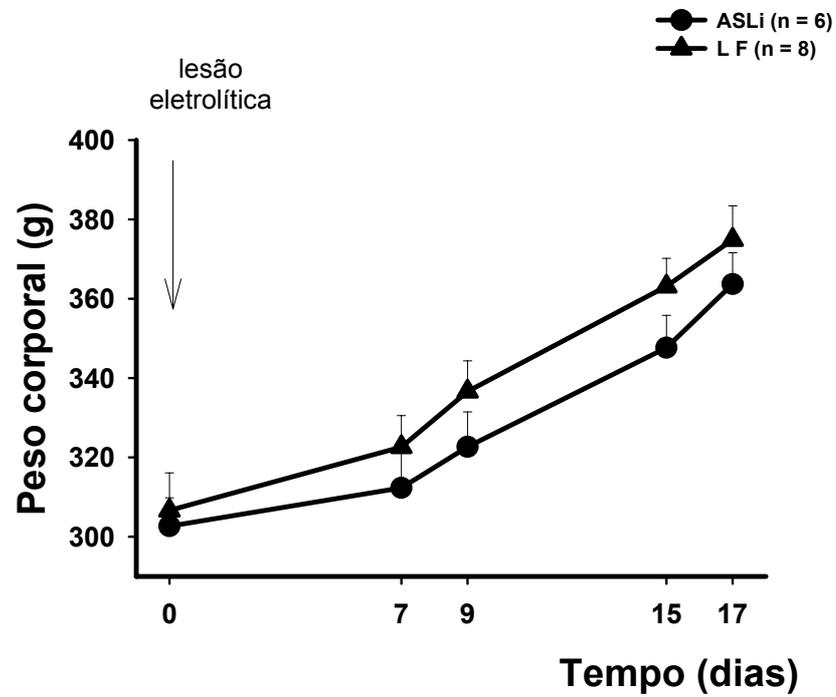
**Figura 2:** Fotomicrografia demonstrativa do local de injeção no VL em um animal representativo do grupo. CA: comissura anterior, seta: trajeto da cânula inserida no ventrículo lateral (VL).

**5.2. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a variação da ingestão de diária de água e peso corporal.**

A figura 3 e as tabelas 1 e 2 mostram que a variação da ingestão diária de água não foi alterada pela lesão da ASLi quando comparada à dos animais com LF, [ $F(1, 140) = 0,941; p > 0,05$ ]. Os dois grupos apresentaram uma diminuição da ingestão de água no primeiro dia após a cirurgia (figura 3 e tabelas 1 e 2). A figura 4 e a tabela 3 mostram que a lesão da ASLi não altera o ganho de peso dos animais, quando comparado com o dos animais LF, [ $F(1, 60) = 4,246; p > 0,05$ ].



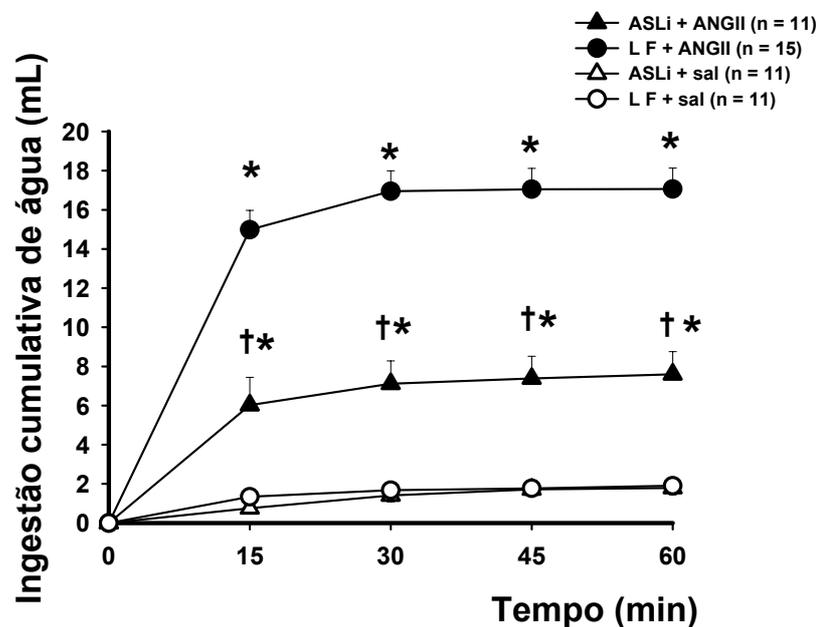
**Figura 3:** Ingestão diária de água em ratos com lesão do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF). Valores normalizados em relação à ingestão basal de água em cada grupo. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. A seta representa o dia da lesão. \* diferente dos outros dias,  $p < 0,05$  (ANOVA associada ao Newman Keuls).



**Figura 4:** Variação do peso corporal em ratos com lesão do núcleo com lesão do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF). Os resultados são foram expressos como média  $\pm$  EPM. Seta representa o dia da lesão. (ANOVA associada ao Newman Keuls).

**5.3. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água induzida pela injeção de ANG II no VL**

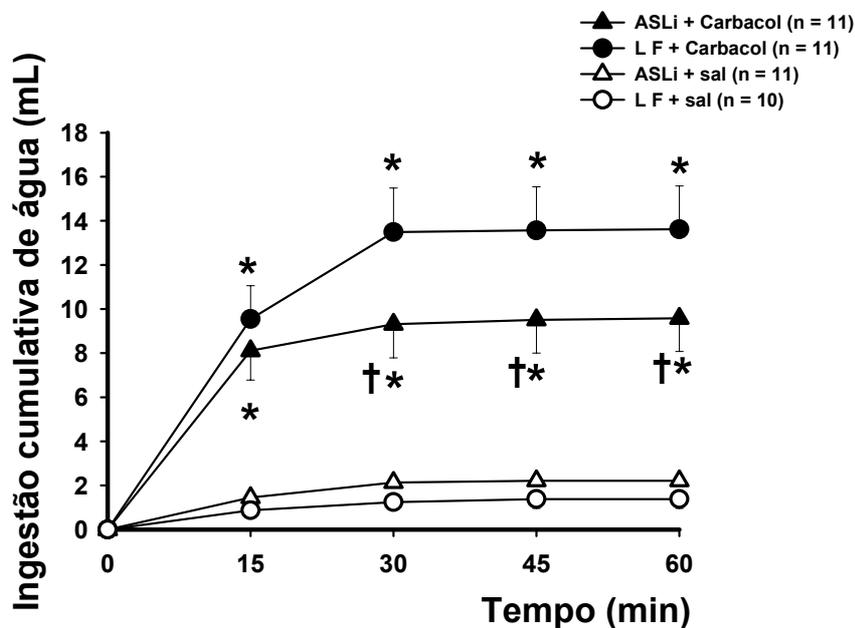
A figura 5 e as tabelas 4 e 5 mostram que a ingestão de água induzida pela injeção de ANG II no VL foi reduzida pela lesão da ASLi ( $7,6 \pm 1,15$  ml/60 min) quando comparada à dos animais com LF ( $17,01 \pm 1,07$  ml/60 min), [ $F(3,176) = 281,513$ ;  $p < 0,05$ ].



**Figura 5:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$  nmol) ou solução fisiológica, no VL. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + ANG II,  $p < 0,05$ ; \* diferente de Sal,  $p < 0,05$  (ANOVA associada ao Newman Keuls).

**5.4. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água induzida pela injeção de carbacol no VL.**

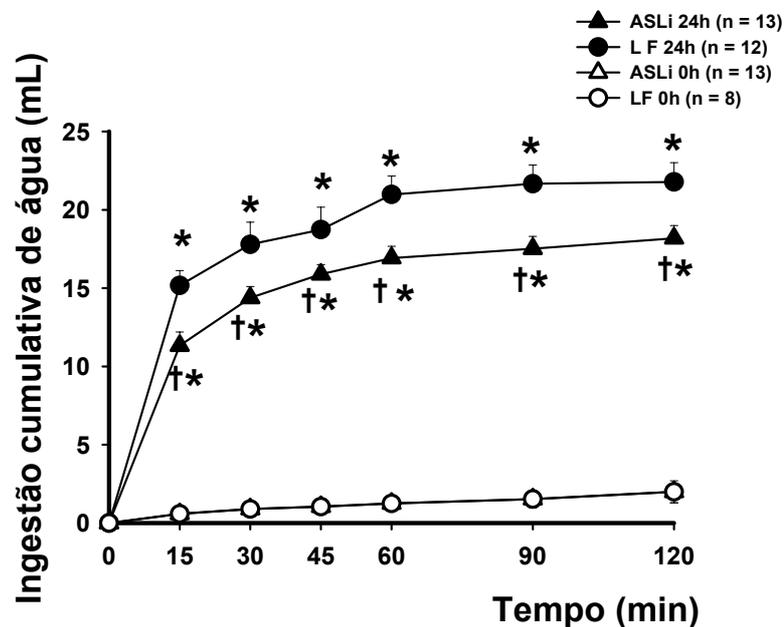
A injeção de carbacol no VL provocou um aumento da ingestão de água nos animais com LF (13,62 ± 1,96 ml/60 min vs. injeção de solução fisiológica 1,38 ± 0,42 ml/60 min), que foi reduzida pela lesão da ASLi (9,58 ± 1,51 ml/60 min), [ $F(3,156) = 79,104; p < 0,05$ ] (figura 6 e tabelas 6 e 7).



**Figura 6:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (7 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), que receberam injeção de carbacol (4 nmol) ou solução fisiológica, no VL. Os resultados são expressos como média ± EPM. † diferente do LF + carbacol,  $p < 0,05$ ; \* diferente de Sal,  $p < 0,05$  (ANOVA associada ao Newman Keuls).

**5.5. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água induzida pela privação hídrica por 24 horas.**

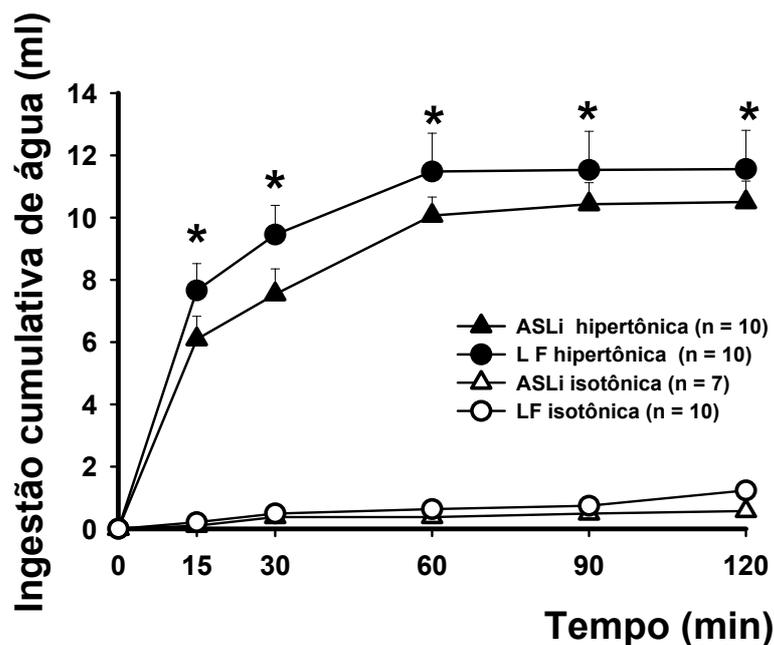
A lesão da ASLi diminuiu a ingestão de água provocada pela privação hídrica por 24 horas, quando comparada à dos animais com LF ( $21,78 \pm 1,23$  vs lesão ASLi:  $18,18 \pm 0,81$  ml/120 min) [ $F(3,252) = 747,510$ ;  $p < 0,05$ ] (figura 7 e tabelas 8 e 9).



**Figura 7:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), que foram submetidos ao protocolo de privação hídrica por 24 horas. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + privação hídrica por 24 horas,  $p < 0,05$ ; \* diferente de privação hídrica de 0 horas,  $p < 0,05$  (ANOVA associada ao Newman Keuls).

**5.6. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água induzida pela sobrecarga intragástrica de NaCl 2 M.**

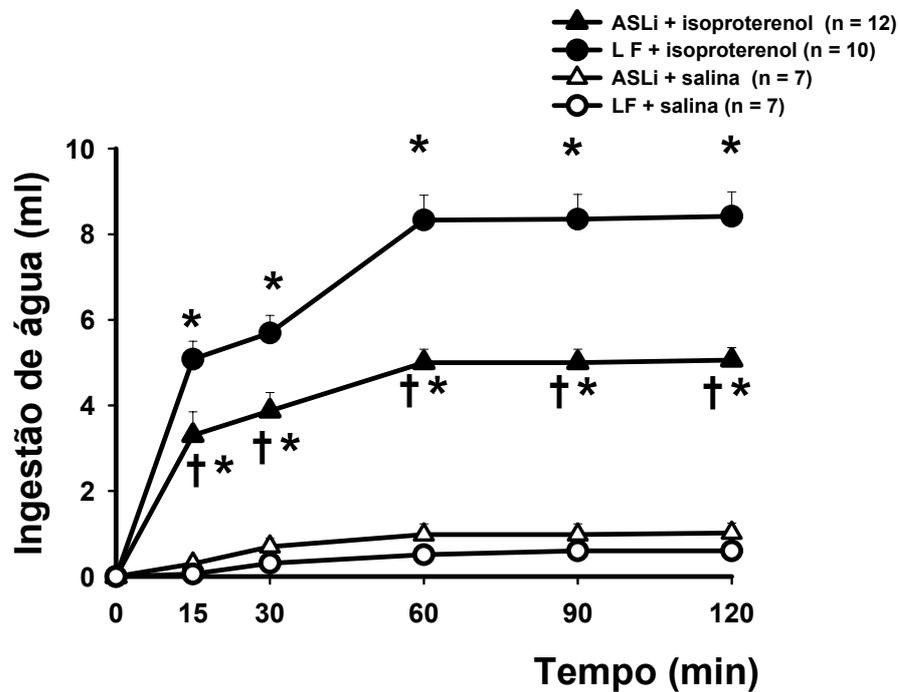
A figura 8 e as tabelas 10 e 11 mostram que a ingestão de água induzida pela sobrecarga intragástrica de NaCl 2 M não foi reduzida pela lesão da ASLi ( $10,5 \pm 0,47$  ml/120 min) quando comparada à dos animais com LF ( $11,56 \pm 1,24$  ml/120 min), [ $F(3, 165) = 277,937$ ;  $p < 0,05$ ].



**Figura 8:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (7 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), que receberam sobrecarga intragástrica de NaCl 0,15 M ou 2M. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de isotônica,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

**5.7. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre a ingestão de água induzida pela injeção subcutânea de isoproterenol.**

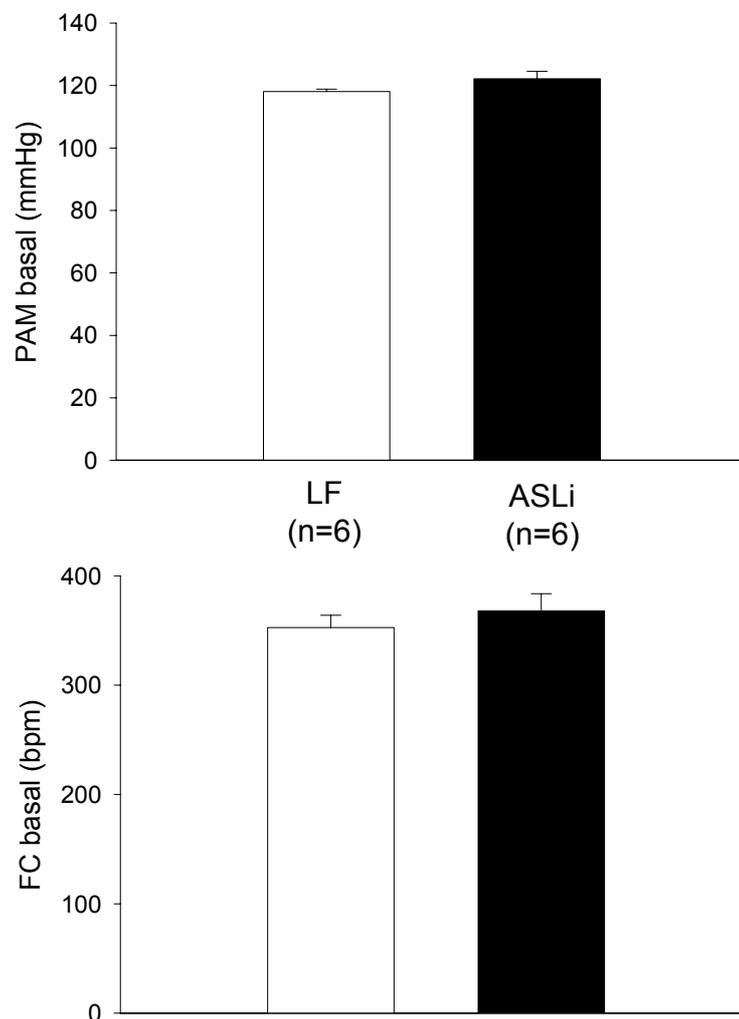
A figura 9 e as tabelas 12 e 13 mostram que a ingestão de água induzida por isoproterenol se foi reduzida pela lesão da ASLi ( $5,4 \pm 0,4$  ml/120 min) quando comparada à dos animais com LF ( $8,4 \pm 0,6$  ml/120 min),  $[F(3, 175) = 341,187; p < 0,05]$ .



**Figura 9:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF) que receberam injeção subcutânea de isoproterenol. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente de LF + isoproterenol,  $p < 0,05$ ; \* diferente de salina,  $p < 0,05$  (ANOVA associada ao Newman Keuls).

**5.8. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre os valores basais de pressão arterial e frequência cardíaca.**

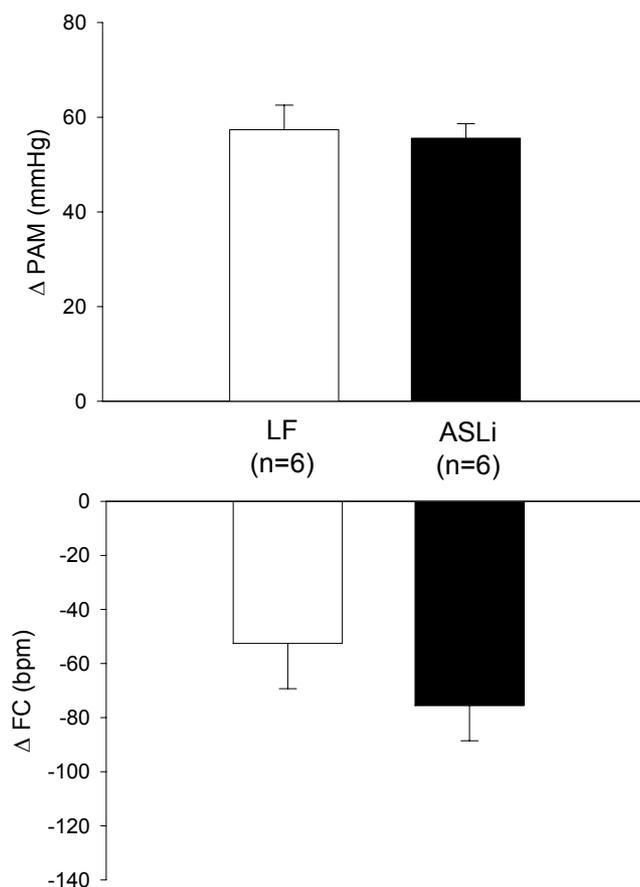
A figura 10 e a tabela 14 mostram que a lesão da ASLi não alterou os valores basais de pressão arterial média (PAM) ( $122,1 \pm 2,4$  mmHg vs. LF:  $118,1 \pm 0,8$  mmHg) e frequência cardíaca (FC) ( $367,9 \pm 15,8$  bpm vs. LF:  $352,6 \pm 11,4$  bpm) quando comparados aos dos animais com LF.



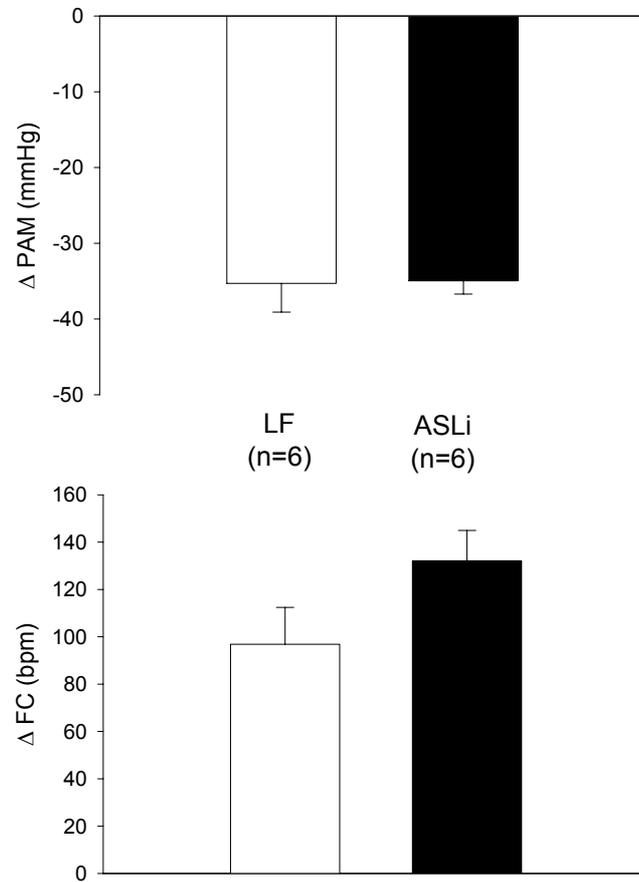
**Figura 10:** Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF). Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).

**5.9. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações de pressão arterial e frequência cardíaca no teste de barorreflexo.**

A figura 11 e a tabela 15 mostram que não houve diferença na resposta bradicárdica reflexa ao efeito pressor da fenilefrina (2,5 µg/kg de peso corporal) nos animais com lesão ASLi ( $\Delta -72,1 \pm 14,1$  mmHg vs LF:  $\Delta -52,6 \pm 16,7$ ). Não houve diferença também na taquicardia reflexa ao efeito hipotensor do nitroprussiato de sódio (30 µg/kg de peso corporal) ( $\Delta 126,6 \pm 13,8$  bpm) quando comparada à dos animais com LF ( $\Delta 96,9 \pm 15,6$  bpm) (figura 12 e tabela 16).



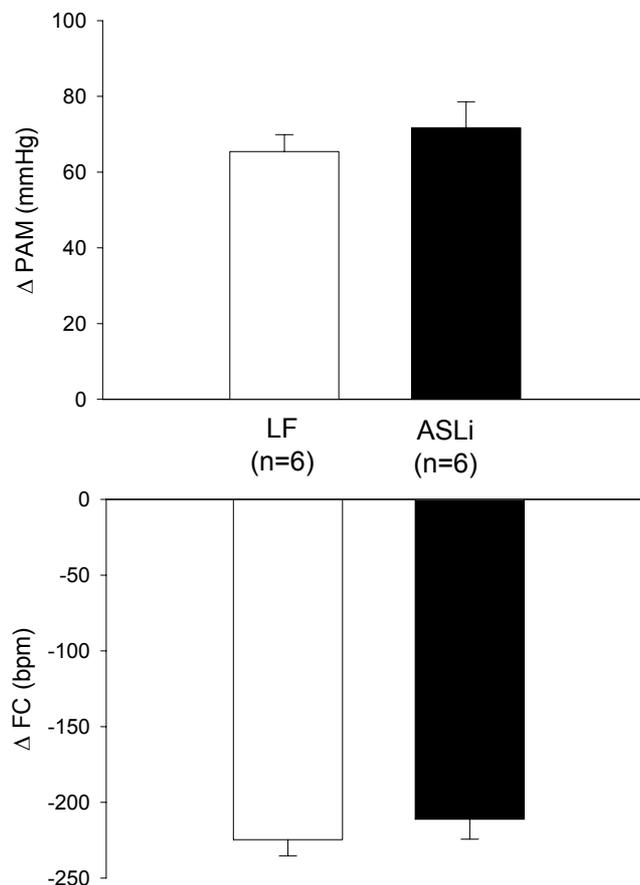
**Figura 11:** Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), após a infusão intravenosa (iv) de fenilefrina. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).



**Figura 12:** Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), após a infusão intravenosa (iv) de nitroprussiato de sódio. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).

**5.10. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações de pressão arterial e frequência cardíaca no teste de quimiorreflexo.**

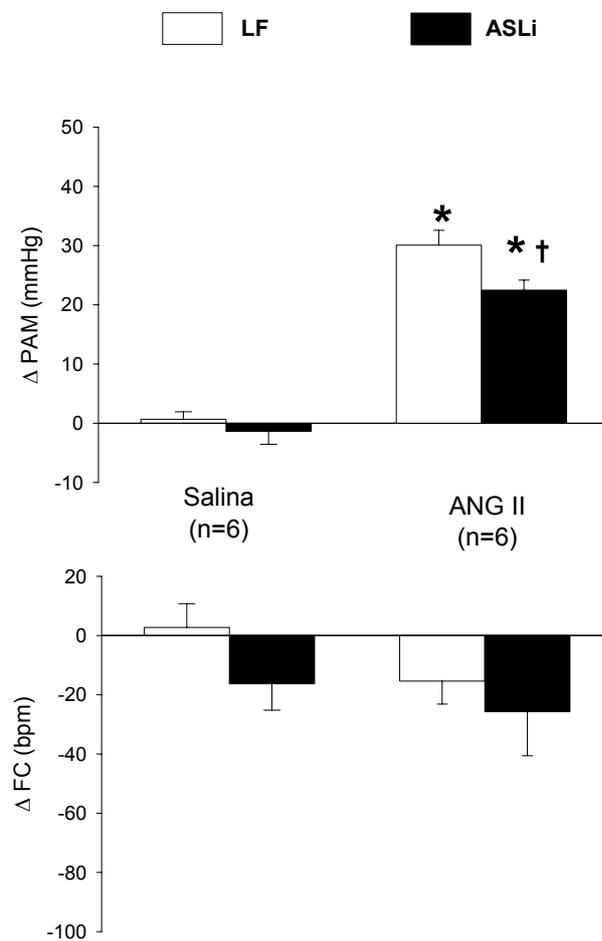
Não houve diferença na resposta pressora do cianeto de potássio em animais com lesão ASLi ( $\Delta 72,0 \pm 6,7$  mmHg) quando comparada à dos animais com LF ( $\Delta 65,4 \pm 4,5$  mmHg) (figura 13 e tabela 17). A lesão da ASLi também não alterou a bradicardia provocada pela infusão iv de cianeto de potássio em relação aos animais com LF ( $\Delta -216,6 \pm 16,2$  bpm vs LF:  $\Delta -224,6 \pm 10,6$  bpm) (figura 13 e tabela 17).



**Figura 13:** Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), após a infusão intravenosa (iv) de cianeto de potássio. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).

**5.11. Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações cardiovasculares induzidas pela injeção de ANG II no VL.**

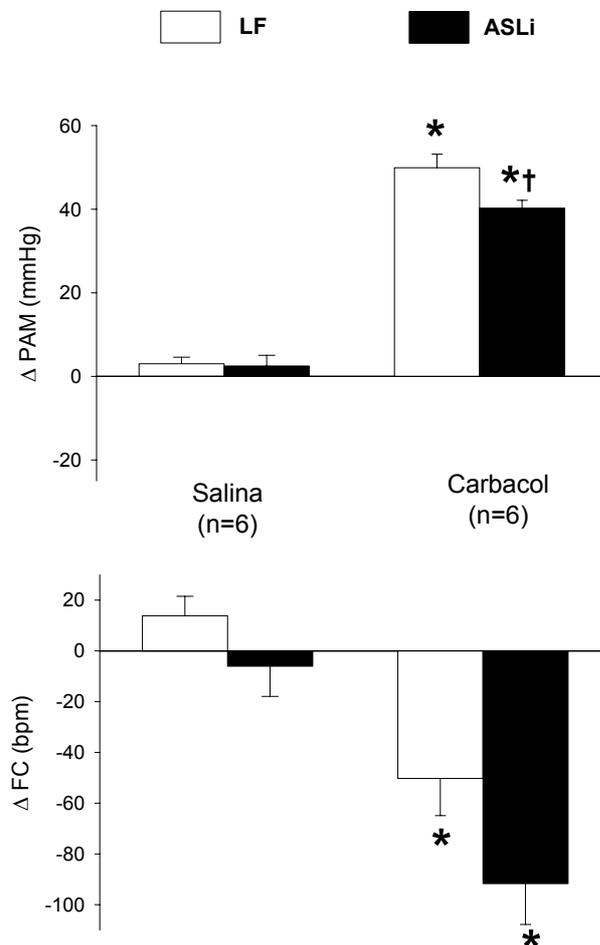
A figura 14 e as tabelas 18 e 19 mostram que a injeção intracerebroventricular de ANG II promoveu um aumento da PAM (LF:  $\Delta 30,1 \pm 2,5$  mmHg vs salina LF:  $\Delta 0,7 \pm 1,3$  mmHg). Esse aumento da PAM foi menor nos animais com lesão ASLi ( $\Delta 21,3 \pm 1,5$  mmHg) (tabelas 18 e 19). A ANG II icv não promoveu alterações na FC nos dois grupos como mostra também a figura 14 e as tabelas 18 e 19.



**Figura 14:** Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$  nmol) ou solução fisiológica, no VL. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + ANG II; \* diferente de Salina,  $p < 0,05$  (teste  $t$  de Student).

5.12. *Efeitos da lesão eletrolítica da ASLi sobre as alterações cardiovasculares induzidas pela injeção de carbacol (4 nmol) no VL.*

A figura 15 e as tabelas 20 e 21 mostram que a injeção intracerebroventricular de carbacol promoveu um aumento da PAM (LF:  $\Delta 49,9 \pm 3,2$  mmHg vs salina LF:  $\Delta 3,0 \pm 1,6$  mmHg). Esse aumento da PAM foi menor nos animais com lesão ASLi ( $\Delta 39,0 \pm 2,6$  mmHg). O carbacol icv promoveu uma queda na FC nos dois grupos como mostra também a figura 15 e as tabelas 20 e 21.



**Figura 15:** Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou com lesão fictícia (LF), que receberam injeção carbacol (4 nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + carbacol; \* diferente de Salina,  $p < 0,05$  (teste  $t$  de Student).

## 6. DISCUSSÃO

Os nossos resultados mostraram que a lesão da ASLi não alterou o ganho de peso dos animais e também não alterou a ingestão diária de água. A lesão da ASLi diminuiu a ingestão de água provocada pela injeção central de ANG II e carbacol no VL, bem como a ingestão de água induzida pela privação hídrica e isoproterenol. No entanto, a lesão do núcleo ASLi não reduziu a resposta dipsogênica provocada pelo tratamento com NaCl 2 M i.g.

Os valores basais de pressão arterial média e frequência cardíaca não foram modificados pela lesão da ASLi. Da mesma forma, a lesão da ASLi não provocou interferência nas variáveis cardiovasculares após os testes de baro e quimiorreflexo. Entretanto, a lesão da ASLi diminuiu o efeito pressor produzido pela injeção icv de ANG II e carbacol, sem influenciar as alterações de frequência cardíaca.

A lesão da ASLi não alterou o ganho de peso dos animais e também não alterou a ingestão diária de água quando comparados com os valores obtidos em animais com LF, diferentemente do que observou COVIAN (1966) em trabalho no qual ratas com uma lesão extensa da ASL apresentaram redução da ingestão diária de água. A redução da ingestão diária de água verificada no dia seguinte à cirurgia foi devida, provavelmente, ao trauma cirúrgico e ao estresse, uma vez que foi observada tanto nos animais com lesão da ASLi como naqueles com LF.

A área septal é um sítio onde estão presentes receptores colinérgicos (Colombari et al., 1992; Kubo et al., 2003; Tanaka, 2003; Kanaya et al., 2003) e que tem papel importante no efeito dipsogênico causado pela ANG II porquê a injeção de ANG II na área septal promove um aumento na ingestão de água (Camargo et al., 2001; Camargo et al., 2002; Saad et al., 2003; Saad et al., 2004).

É sabido que o órgão subfornical (OSF) possui receptores para ANG II que promovem dipsia (Simpson, 1981; Colombari et al., 1994). COLOMBARI *et al.* (1994) mostraram que animais com lesão eletrolítica da área septal medial apresentaram menores respostas dipsogênica, pressora e natriurética induzidas pela ativação angiotensinérgica no OSF tanto aguda como cronicamente. Após a ativação colinérgica também do OSF, esses autores observaram apenas a redução das respostas pressora, natriurética e caliurética agudamente. Nossos resultados também mostraram uma redução da ingestão de água e uma menor resposta pressora induzida pela estimulação angiotensinérgica central em animais com lesão da ASLi, evidenciando o envolvimento da área septal com mecanismos angiotensinérgicos centrais.

LUIZ *et al.* (1991) mostraram que a lesão da área septal medial diminui a resposta pressora, a ingestão de água e a natriurese induzidas pela injeção icv de carbacol. Nossos resultados mostram também a diminuição da ingestão de água e diminuição da resposta pressora induzida pelo estímulo colinérgico central em ratos com lesão da ASLi, sugerindo a participação de mecanismos colinérgicos da área septal lateral (ASL). Resultados semelhantes foram obtidos por KUBO *et al.* (2003) que mostraram que o bloqueio colinérgico na ASL reduz os efeitos cardiovasculares causados pelo carbacol. Nesse mesmo trabalho (Kubo et al., 2003) foi demonstrado que o bloqueio colinérgico da área septal lateral reduz a resposta pressora causada pelo estresse de contenção, sugerindo a participação de vias colinérgicas da área septal lateral em reações de defesa.

A privação hídrica por vinte e quatro horas causa hipovolemia e aumento significativo da osmolaridade plasmática (Fitzsimons, 1972), ativando osmorreceptores centrais situados em regiões prosencefálicas (McKinley, 1991), como o OSF e a região antero-ventral do terceiro ventrículo (Fitzsimons, 1985; Johnson; Edwards, 1990) por meio de mecanismos colinérgicos centrais. Esse protocolo (privação hídrica por vinte e quatro horas) também provoca aumento da atividade da renina plasmática promovendo aumento das concentrações

de ANG II, resultando em grande aumento da ingestão de água. Nossos resultados mostraram que a diminuição da ingestão de água observada em animais com lesão da ASLi com o protocolo de privação hídrica foi menos intensa do que a verificada nos animais com lesão da ASLi que sofreram injeção central de ANG II, sugerindo que a ASLi modularia apenas mecanismos dependentes de vias angiotensinérgicas e colinérgicas centrais, enquanto que outros mecanismos, como os dependentes de osmorreceptores periféricos, não estariam envolvidos com a ASLi. Esta sugestão da falta de participação da ASLi nessa resposta decorre do fato de que não há diferenças no volume de água ingerido pelos animais quando a resposta dipsogênica é induzida por salina hipertônica i.g..

LEVITT & FISCHER (1967) mostraram que a administração central de atropina (um antagonista colinérgico) não reduziu a sede induzida pela privação hídrica. Mas BLOCK & FISCHER, 1970 mostraram que a sede induzida por privação hídrica foi parcialmente reduzida pela atropina.

HOFFMAN *et al* (1978) mostraram que ocorre diminuição da sede induzida pela privação hídrica em animais intactos quando foram infundidas simultaneamente a saralazina (antagonista angiotensinérgico) e a atropina, mas não conseguiram reduzir o efeito dipsogênico da privação hídrica em animais nefrectomizados, sugerindo que ocorra um sinergismo devido à alta concentração de ANG II circulante, o que não ocorreria em animais nefrectomizados. Estes resultados vêm corroborar nossos achados, pois, apesar dos animais com lesão da ASLi não terem baixos níveis de ANG II circulante, eles apresentam um prejuízo da ativação angiotensinérgica central, como foi demonstrado no protocolo em que a indução da ingestão de água foi feita pela injeção de ANG II no VL.

A injeção subcutânea de isoproterenol, agonista  $\beta$ -adrenérgico, produziu menor resposta dipsogênica em animais com lesão ASLi. Uma vez que o isoproterenol causa intensa vasodilatação, ocorre, como conseqüência, grande liberação de renina pelo aparelho justa

glomerular, provocando aumento dos níveis plasmáticos de ANG II, excitando receptores angiotensinérgicos centrais que promovem o comportamento de busca pela água (Rettig et al., 1981). Então, a redução na ingestão de água após o tratamento com isoproterenol pode ter sido devida ao prejuízo da ativação angiotensinérgica central, pois mostramos que a ativação central com ANG II icv foi diminuída em animais com lesão da ASLi. Por outro lado, MORITA *et al* (1978) mostraram que uma lesão extensa da ASL aumenta a ingestão de água induzida por isoproterenol sc. Isto vem corroborar com a hipótese de que a subdivisão intermediária da área septal tem grande importância na modulação das vias angiotensinérgicas centrais.

Vários trabalhos (Kraly; Kim; Tribuzio, 1995; Stricker; Callahan; Huang; Sved, 2002) mostraram a participação de osmorreceptores hepáticos que contribuem para o aumento da ingestão de água induzida por salina hipertônica i.g., além da participação de osmorreceptores centrais situados em regiões prosencefálicas (McKinley, 1991). Por outro lado, foi observado (Kraly et al., 1995; Stricker et al., 2002) que a ingestão de água induzida por salina hipertônica i.g. ocorre antes do aumento da osmolaridade plasmática, que, por sua vez, ativaria osmorreceptores situados nos órgãos circumventriculares (McKinley, 1991). Nossos resultados mostram que as vias responsáveis pelo efeito dipsogênico do tratamento com salina hipertônica i.g. não passam pelo núcleo ASLi, uma vez que a lesão deste núcleo não interferiu na resposta dipsogênica.

Talvez a ASLi não module as respostas referentes a ativação de osmorreceptores, uma vez que após a sobrecarga intragástrica não houve diminuição da resposta dipsogênica em animais com lesão da ASLi. Nossos resultados permitem a sugestão de que a menor redução da ingestão de água em animais com lesão da ASLi, observada no protocolo de privação hídrica quando comparada à redução da ingestão de água induzida pela ANG II icv é, provavelmente, devida à ativação tanto de receptores para a ANG II como de osmorreceptores

centrais, de forma que a lesão da ASLi estaria interferindo apenas na ativação angiotensinérgica central. Mas não sabemos em que extensão ocorre a interferência da ASLi na ativação dos osmorreceptores centrais, uma vez que nenhum dos nossos protocolos provocou ativação apenas os osmorreceptores centrais.

A lesão da ASLi não alterou as variáveis cardiovasculares basais, nem modificou as respostas reflexas da ativação dos barorreceptores periféricos e quimiorreceptores, mostrando que a ASLi, assim como estruturas prosencefálicas, não faz parte das vias envolvidas no baro e quimiorreflexo, que são reflexos estritamente bulbares (Campagnole-Santos; Haibara, 2001; Irigoyen; Consolin-Colombo; Krieger, 2001; Machado, 2001; Cravo; Morrison ; Reis, 1991; Jeske; Morrison; Cravo; Reis, 1993; Sved ; Gordon, 1994).

Vários trabalhos têm mostrado um papel importante da área septal na modulação de alterações cardiovasculares (Barbosa et al., 1995; Calaresu et al., 1976; Colombari et al., 1994; Covian et al., 1966; Covian, 1966; Kanaya et al., 2003; Kubo et al., 2003; Luiz et al., 1991; Saad et al., 2003; Tanaka, 2003; Tavares et al., 2005), de forma que a nossa observação de que ocorre uma diminuição da resposta pressora em animais com lesão da ASLi após a injeção central de ANG II e carbacol vêm ao encontro desses trabalhos.

Existe uma participação efetiva da área septal com o núcleo paraventricular do hipotálamo (NPV), mostrando uma interação da área septal com vias adrenérgicas (Camargo et al., 2001), e angiotensinérgicas (Saad et al., 2003) do NPV. Trabalhos têm demonstrado a existência de conexões recíprocas da ASL para banda diagonal de Broca (BD) (Tavares et al., 2005; Swanson et al., 1979; Garris, 1979) e também que há projeções da BD para o NPV hipotalâmico. TAVARES et al. (2005) sugeriram uma ligação indireta da ASL com o NPV, por meio da BD. Desta forma, a ASLi modularia a atividade do NPV por meio de mecanismos angiotensinérgicos. Com isso, a lesão ASLi prejudicaria a resposta final do NPV a ativações angiotensinérgicas centrais para a liberação de vasopressina.

Nossos resultados sugerem uma importante participação da ASLi no controle da ingestão de água e na regulação das respostas cardiovasculares induzidas por mecanismos angiotensinérgicos e colinérgicos centrais, além da verificada no protocolo em que os osmorreceptores centrais são ativados, como ocorre na privação hídrica por 24 horas. Na situação de ativação dos osmorreceptores pelo procedimento com salina hipertônica intragástrica, a lesão da ASLi não alterou a resposta dipsogênica desse protocolo, sugerindo que a sede induzida por esse protocolo experimental não deve ter aumentado os níveis de ANG II.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANTUNES, V. R.; CAMARGO, G. M. P. A.; SAAD, R.; SAAD, W. A.; LUIZ, A. C.; CAMARGO, L. A. A. Role of angiotensin II and vasopressin receptors within the supraoptic nucleus in water and sodium intake induced by the injection of angiotensin II into the medial septal area. **Brazilian Journal Medical Biology Research**, v. 31, p. 1597-1600, 1998.
2. BARBOSA, S. P.; DE GOBBI, J. I. F.; ZILIOLI, L.; CAMARGO, L. A. A.; SAAD, W. A.; RENZI, A. Role of Cholinergic and Adrenergic Pathways of the Medial Septal Area in the Water Intake and Pressor Response to Central Angiotensin II and Carbachol in Rats. **Brain Research Bulletin**, v. 37, n. 5, p. 463-466, 1995.
3. BLASS, E. M. & EPSTEIN, A. N. The lateral preoptic osmosensitive zone for thirst in the rat. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v. 76, p. 378-394, 1971.
4. BLOCK, M. L.; FISCHER, A. E. Anticholinergic central blockade of salt-aroused and deprivation-induced drinking. **Physiology and Behavior**, v. 5, p. 525-527, 1970.
5. CALARESU, F. R.; CIRIELO, J.; MOGENSEN, G. J. Identification of pathways mediating cardiovascular responses elicited by stimulation of the septum in the rat. **Journal Physiology**, v. 260, p. 515-530, 1976.

6. CAMARGO, L. A. A.; MENANI, J. V.; SAAD, W. A.; SAAD, W. A. Interaction between areas of the Central Nervous System in the Control of Water Intake and Arterial Pressure in Rats. **Journal Physiology**, v. 350, p. 1-8, 1984.
7. CAMARGO, L. A. A.; SAAD, W. A. Role of the alpha1 and alpha2 adrenoceptors of the paraventricular nucleus on the water and salt intake, renal excretion, and arterial pressure induced by angiotensin II injection into the medial septal area. **Brain Research Bulletin**, v. 54, n. 6, p. 595-602, 2001.
8. CAMARGO, L. A. A.; SAAD, W. A.; SIMÕES, S.; SANTOS, T. A. F. B.; SAAD, W. A. Interaction between paraventricular nucleus and septal area in the control of physiological responses induced by angiotensin II. **Brazilian Journal Medical Biology Research**, v. 35, p. 1017-1023, 2002.
9. CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; HAIBARA, A. S. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 30-40, 2001.
10. COLOMBARI, D. S. A.; HAIBARA, A. S.; CAMARGO, L. A. A.; SAAD, W. A.; RENZI, A.; DE LUCA JR, L. A. Role of the Medial Septal Area on the Cardiovascular, Fluid and Electrolytic Responses to Angiotensin II and Cholinergic Activation into the Subfornical Organ in Rats. **Brain Research Bulletin**, v. 33, p. 249-254, 1994.
11. COLOMBARI, E.; SAAD, W. A.; CAMARGO, L. A. A.; RENZI, A.; DE LUCA JR, L. A.; MENANI, J. V. AV3V lesion suppresses the pressor, dipsogenic and natriuretic

- responses to cholinergic activation of the septal area in rats. **Brain Research.**, v. 572, p. 172-175, 1992.
12. COVIAN, M. R. Fisiologia del area septal. **Acta Physiologica Latinoamericana**, v. 16, p. 119-152, 1966.
  13. COVIAN, M. R.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; GENTIL, C. G.; SAAD, W. A.; CAMARGO, L. A. A.; SILVA-NETTO, C. R. Central control of salt balance. In: G.J.MOGENSON ; F. R. CALARESU (Eds.). **Neural Integration of Physiological Mechanisms and Behaviour**. Toronto: University of Toronto Press, 1975. p. 267-282.
  14. COVIAN, M. R.; GENTIL, C. G.;ANTUNES-RODRIGUES, J. Water and sodium chloride intake following microinjection of angiotensin II into the septal area of the rat brain. **Physiology and Behavior**, v. 9, p. 373-377, 1972.
  15. COVIAN, M. R.; LICO, M. C.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Blood pressure and respiratory changes by stimulation of brain septal area in rats. **Acta Physiologica Latinoamericana**, v. 16, p. 99-105, 1966.
  16. CRAVO, S. L.; MORRISON, S. F.; REIS, D. J. Differentiation of two cardiovascular regions within caudal ventrolateral medulla. **American Journal Physiology and Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 261, p. R985-R994, 1991.
  17. FITZSIMONS, J. T. Thirst. **Physiological Reviews**, v. 52, p. 469-561, 1972.

18. FITZSIMONS, J. T. Physiology and Pathology of Thirst and Sodium Appetite. In: D.W.SELDIN ; G. GIEBISCH (Eds.). **The Kidney: Physiology and Pathophysiology**. New York: Raven Press, 1985. Cap. 37 , p. 885-901.
19. GARRIS, D. R. Direct septo-hypothalamic projections in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 13, p. 83-90, 1979.
20. GILMAN, A. The relation between blood osmotic pressure, fluid distribution and voluntary water intake. **American Journal of Physiology**, v. 120, p. 323-328, 1937.
21. HOFFMAN, W. E.; GANTEN, U.; PHILLIPS, M. I.; SCHMID, P. G.; SCHELLING, P.;GANTEN, D. Inhibition of drinking in water-deprived rats by combined central angiotensin II and cholinergic receptor blockade. **American Journal Physiology**, v. 234, n. 1, p. F41-F47, 1978.
22. HUANG, Y. H. & MOGENSEN, G. J. Neural pathways mediating drinking and feeding in rats. **Experimental Neurology**, v. 37, p. 269-286, 1972.
23. IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIN-COLOMBO, F. M.; KRIEGER, E. M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 55-62, 2001.
24. JESKE, I.; MORRISON, S. F.; CRAVO, S. L.;REIS, D. J. Baroreceptor inhibition of sympathoexcitatory neurons in the rostral ventrolateral medulla. **American Journal of Physiology**, v. 264, p. R169-R178, 1993.

25. JOHNSON, A. K. & EDWARDS, G. L. Neuroendocrinology of thirst: afferent signalling and mechanisms of central integration. In: D.GANTEN ; D. PFAFF (Eds.). **Current topics in Neuroendocrinology**. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1990. p. 149-190.
26. KANAYA, T.; OKATANI, H.; HAGIWARA, Y.; FUKUMORI, R.; GOSHIMA, Y.;KUBO, T. Projections from the caudal part to the rostral part of lateral septal area mediate blood pressure increase. **Brain Research Bulletin**, v. 61, p. 505-510, 2003.
27. KRALY, F. C.; KIM, Y. M.;TRIBUZIO, R. A. Renal nerve transection inhibits drinking elicited by eating and by intragastric osmotic loads in rats. **Physiology & Behavior**, v. 58, p. 1129-1136, 1995.
28. KUBO, T.; OKATANI, H.; KANAYA, T.; HAGIWARA, Y.; FUKUMORI, R.;GOSHIMA, Y. Cholinergic mechanism in the lateral septal area is involved in the stress-induced blood pressure increase in rats. **Brain Research Bulletin**, v. 59, n. 5, p. 359-364, 2003.
29. LEVITT, R. A. & FISCHER, A. E. Failure of central anticholinergic brain stimulation to block natural thirst. **Physiology and Behavior**, v. 2, p. 425-428, 1967.
30. LUITEN, P. G. M.; KUIPERS, F.;SCHUITMAKER, H. Organization of diencephalic and brainstem afferent projections to the lateral septum in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 30, p. 211-216, 1982.

31. LUIZ, A. C.; SAAD, W. A.; CAMARGO, L. A. A.; RENZI, A.; DE LUCA JR, L. A.; MENANI, J. V. Pressor, dipsogenic, natriuretic and kaliuretic responses to central carbachol in rats with lesion of the medial septal area. **Neuroscience Letters**, v. 132, p. 195-198, 1991.
32. MACHADO, B. H. Neurotransmission of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii of awake rats. **Annals of the New York Academic Science**, v. 940, p. 179-196, 2001.
33. MCKINLEY, M. J. Osmoreceptors for thirst. In: D.M.RAMSAY & D. A. BOOTH (Eds.). **Thirst: physiology and psychological aspects**. London: Springer-Verlag, 1991. p. 77-92.
34. MENANI, J. V.; BARBOSA, S. P.; DE LUCA JR, L. A.; DE GOBBI, J. I. F. Serotonergic mechanisms of the lateral parabrachial nucleus and cholinergic-induced sodium appetite. **American Journal of Physiology**, v. 282, p. R837-R841, 2002.
35. MIMA, E. G. O.; ANDRADE, R. R.; CAMARGO, L. A. A.; SAAD, W. A. Effects of angiotensin and vasopressin V1 receptors on water and sodium intake induced by injection of vasopressin into lateral septal area. **Regulatory Peptides**, v. 118, p. 159-164, 2004.
36. MORITA, N.; SAAD, W. A.; CAMARGO, L. A. A.; SILVA-NETTO, C. R.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; COVIAN, M. R. Interaction between the septal area and the subfornical organ in the control of water intake induced by thirst-eliciting procedures. **Physiology and Behavior**, v. 24, p. 243-249, 1978.

37. OHMAN, L. E. & JOHNSON, A. K. Brain stem mechanisms and the inhibition of angiotensin-induced drinking. **American Journal of Physiology**, v. 256, n. 25, p. R264-R269, 1989.
38. PAXINOS, G. & WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. 2nd. San Diego: Academic Press, Inc., 1986.
39. RETTIG, R.; GANTEN, D.; JOHNSON, A. K. Isoproterenol-induced thirst: renal and extrarenal mechanisms. **American Journal Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology**, v. 241, n. 10, p. R152-R157, 1981.
40. SAAD, W. A. & CAMARGO, L. A. A. Interaction between the Lateral Preoptic Area and the Subfornical Organ in the Control of Water Intake Caused by Cellular Dehydration, Hypotension, Hypovolemia, and Deprivation. **Behavioral and Neural Biology**, v. 28, p. 138-149, 1980.
41. SAAD, W. A. & CAMARGO, L. A. A. Influence of Angiotensin II Receptor Subtypes of the Paraventricular Nucleus of the Physiological Responses Induced by Angiotensin II Injection into the Medial Septal Area. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 80, n. 4, p. 401-403, 2003.
42. SAAD, W. A.; CAMARGO, L. A. A.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; SIMÕES, S. Effect of electrolytic and chemical lesion by ibotenic acid of the septal area on water and salt intake. **Brain Research Bulletin**, v. 47, n. 2, p. 163-169, 1998.

43. SAAD, W. A.; CAMARGO, L. A. A.; GUARDA, I. F. M. S.; SANTOS, T. A. F. B.; GUARDA, R. S.; SAAD, W. A. et al. Interaction between supraoptic nucleus and septal area in the control of water, sodium intake and arterial blood pressure induced by injection of angiotensin II. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 77, p. 667-674, 2004.
44. SAAD, W. A.; CAMARGO, L. A. A.; MENANI, J. V.; RENZI, A.; SAAD, W. A. Integration between the Lateral Preoptic Area and Subfornical Organ in the Regulation of Water Intake and Hemodynamics in the Rat. **Brazilian Journal Medical Biology Research**, v. 20, p. 369-381, 1987.
45. SAAD, W. A.; GUARDA, I. F. M. S.; CAMARGO, L. A. A.; SANTOS, T. A. F. B.; SIMÕES, S.; SAAD, W. A. Adrenoceptors of the medial septal area modulate water intake and renal excretory function induced by central administration of angiotensin II. **Brazilian Journal Medical Biology Research**, v. 35, p. 951-959, 2002.
46. SAAD, W. A.; GUARDA, I. F. M. S.; FERREIRA, A. C.; CAMARGO, L. A. A.; SAAD-NETO, A. F.; SANTOS, T. A. F. B. et al. Participation of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors of the lateral hypothalamic area in the water intake, and renal sodium, potassium and urinary volume excretion induced by central administration of angiotensin II. **Brain Research Bulletin**, v. 52, n. 6, p. 491-497, 2000.
47. SIMPSON, J. B. The circumventricular Organs and the Central Actions of Angiotensin. **Neuroendocrinology**, v. 32, p. 248-256, 1981.

48. SIMPSON, J. B. & ROTTENBERG, A. Subfornical organ: site of drinking elicitation by angiotensin. **Science**, v. 181, p. 1172-1175, 1973.
49. STRICKER, E. M.; CALLAHAN, J. B.; HUANG, W.; SVED, A. F. Early osmoregulatory stimulation of neurohypophyseal hormone secretion and thirst after gastric NaCl loads. **American Journal Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology**, v. 282, p. R1710-R1717, 2002.
50. STRICKER, E. M. & SVED, A. F. Thirst. **Nutrition**, v. 16, p. 821-826, 2000.
51. SVED, A. F. & GORDON, F. J. Amino acids as central neurotransmitters in the baroreceptor reflex pathway. **News in Physiological Sciences**, v. 9, p. 243-246, 1994.
52. SWANSON, L. W. & COWAN, W. M. The connections of the septal region in the rat. **Journal Comparative Neurology**, v. 186, p. 621-656, 1979.
53. TANAKA, J. Activation of cholinergic pathways from the septum to the subfornical organ under hypovolemic condition in rat. **Brain Research Bulletin**, v. 61, p. 497-504, 2003.
54. TAVARES, R. F.; FERNANDES, K. B. P.; PAJOLLA, G. P.; NASCIMENTO, I. A.; CORRÊA, F. M. A. Neural connections between prosencephalic structures involved in vasopressin release. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 25, n. 3/4, p. 663-672, 2005.

55. THUNHORST, R. L. & JOHNSON, A. K. Effects of arterial pressure on drinking and urinary responses to intracerebroventricular angiotensin II. **American Journal of Physiology**, v. 264, n. Regulatory Integrative Comparative Physiology, 33, p. R211-R217, 1993.

**8. ANEXOS**

**8.1. Tabela 1:** Ingestão diária de água expressa em mL em ratos com lesão fictícia (LF) (5 dias). Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente dos outros dias;  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Student-Newman-Keuls).

| Ingestão diária de água em animais com LF |                |                |                 |                |                |                |                |                |
|---|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Ratos                                     | -1             | 0              | 1               | 2              | 3              | 4              | 5              | 6              |
| <b>106</b>                                | 36             | 37             | 32              | 32             | 46             | 54             | 54             | 43             |
| <b>107</b>                                | 44             | 42             | 30              | 43             | 60             | 55             | 57             | 49             |
| <b>115</b>                                | 40             | 44             | 28              | 48             | 75             | 61             | 53             | 68             |
| <b>186</b>                                | 50             | 51             | 31              | 37             | 45             | 66             | 48             | 52             |
| <b>187</b>                                | 46             | 41             | 31              | 35             | 47             | 46             | 47             | 55             |
| <b>202</b>                                | 39             | 36             | 21              | 28             | 42             | 42             | 41             | 35             |
| <b>203</b>                                | 42             | 46             | 38              | 40             | 44             | 47             | 49             | 47             |
| <b>220</b>                                | 35             | 37             | 25              | 43             | 52             | 42             | 46             | 42             |
| <b>221</b>                                | 48             | 50             | 30              | 44             | 63             | 59             | 53             | 51             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>         | 42,2 $\pm$ 1,7 | 42,6 $\pm$ 1,9 | 29,6 $\pm$ 1,6* | 38,9 $\pm$ 2,1 | 52,7 $\pm$ 3,7 | 52,4 $\pm$ 2,9 | 49,8 $\pm$ 1,6 | 49,1 $\pm$ 3,1 |

**8.2. Tabela 2:** Ingestão diária de água expressa em mL em ratos com lesão do núcleo septal intermediário (ASLi) (5 dias). Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente dos outros dias;  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Student-Newman-Keuls).

| Ingestão diária de água em animais com ASLi |                |              |                 |                |                |                |                |                |
|---|----------------|--------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Ratos                                       | -1             | 0            | 1               | 2              | 3              | 4              | 5              | 6              |
| 100   | 41             | 43           | 40              | 42             | 49             | 53             | 54             | 52             |
| 105   | 51             | 48           | 28              | 35             | 47             | 50             | 43             | 51             |
| 108   | 26             | 27           | 19              | 42             | 46             | 37             | 40             | 45             |
| 112   | 32             | 37           | 14              | 41             | 45             | 30             | 39             | 28             |
| 113   | 35             | 42           | 19              | 42             | 43             | 42             | 47             | 43             |
| 180   | 36             | 39           | 24              | 31             | 38             | 53             | 44             | 40             |
| 181   | 52             | 46           | 28              | 27             | 41             | 50             | 51             | 57             |
| 197   | 38             | 42           | 27              | 38             | 40             | 42             | 40             | 39             |
| 199   | 25             | 29           | 13              | 36             | 33             | 29             | 31             | 34             |
| 201   | 34             | 33           | 27              | 34             | 41             | 42             | 45             | 36             |
| 214   | 39             | 41           | 27              | 29             | 41             | 35             | 42             | 36             |
| 216   | 49             | 45           | 27              | 42             | 49             | 46             | 46             | 56             |
| 218   | 38             | 35           | 33              | 30             | 37             | 35             | 41             | 40             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>           | 38,2 $\pm$ 2,4 | 39 $\pm$ 1,8 | 25,1 $\pm$ 2,1* | 36,1 $\pm$ 1,5 | 42,3 $\pm$ 1,3 | 41,8 $\pm$ 2,3 | 43,3 $\pm$ 1,6 | 42,8 $\pm$ 2,5 |

**8.3. Tabela 3:** Variação do peso corporal em ratos com lesão do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF). Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. Seta representa o dia da lesão. (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Peso Corporal em animais com ASLi</b> |                 |                 |                 |                 |                 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Ratos</b>                             | <b>0</b>        | <b>5</b>        | <b>7</b>        | <b>13</b>       | <b>15</b>       |
| <b>132</b>                               | 290             | 300             | 313             | 357             | 369             |
| <b>141</b>                               | 337             | 360             | 366             | 384             | 394             |
| <b>142</b>                               | 290             | 306             | 313             | 334             | 347             |
| <b>148</b>                               | 299             | 306             | 313             | 341             | 350             |
| <b>149</b>                               | 300             | 302             | 310             | 338             | 376             |
| <b>151</b>                               | 300             | 300             | 321             | 332             | 346             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>        | 302,7 $\pm$ 7,1 | 312,3 $\pm$ 9,6 | 322,7 $\pm$ 8,8 | 347,7 $\pm$ 8,1 | 363,7 $\pm$ 7,9 |

| <b>Peso Corporal em animais com LF</b> |                 |                 |                 |               |                 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|
| <b>Ratos</b>                           | <b>0</b>        | <b>5</b>        | <b>7</b>        | <b>13</b>     | <b>15</b>       |
| <b>138</b>                             | 290             | 297             | 320             | 363           | 369             |
| <b>139</b>                             | 280             | 304             | 317             | 355           | 367             |
| <b>146</b>                             | 340             | 350             | 360             | 383           | 399             |
| <b>147</b>                             | 350             | 355             | 363             | 383           | 400             |
| <b>154</b>                             | 304             | 325             | 338             | 350           | 355             |
| <b>155</b>                             | 318             | 335             | 351             | 380           | 397             |
| <b>162</b>                             | 286             | 300             | 302             | 325           | 332             |
| <b>163</b>                             | 285             | 315             | 342             | 366           | 380             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>      | 306,6 $\pm$ 9,5 | 322,6 $\pm$ 7,9 | 336,6 $\pm$ 7,7 | 363,1 $\pm$ 7 | 374,9 $\pm$ 8,5 |

**8.4. Tabela 4:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$  nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + ANG II,  $p < 0,05$  (tabela 5); \* diferente de Sal,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com ASLi após ANG II no VL</b> |                                   |                                   |                                   |                                   |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>                        | <b>30'</b>                        | <b>45'</b>                        | <b>60'</b>                        |
| 49  | 7,4                               | 7,5                               | 7,5                               | 7,5                               |
| 58  | 10,3                              | 10,7                              | 10,7                              | 10,7                              |
| 61  | 12,6                              | 13,0                              | 13,0                              | 13,0                              |
| 64  | 11,6                              | 11,6                              | 11,6                              | 11,6                              |
| 67  | 0,2                               | 1,3                               | 1,8                               | 1,8                               |
| 71  | 3,2                               | 4,0                               | 4,4                               | 4,7                               |
| 83  | 9,6                               | 9,6                               | 9,6                               | 9,6                               |
| 88  | 1,3                               | 3,8                               | 4,1                               | 4,1                               |
| 91  | 2,7                               | 2,7                               | 2,7                               | 2,7                               |
| 94  | 7,3                               | 8,2                               | 9,4                               | 10,3                              |
| 95  | 0,0                               | 5,8                               | 6,4                               | 7,6                               |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                             | <b>6,0 <math>\pm</math> 1,4*†</b> | <b>7,1 <math>\pm</math> 1,2*†</b> | <b>7,4 <math>\pm</math> 1,1*†</b> | <b>7,6 <math>\pm</math> 1,1*†</b> |

| <b>Ingestão de água em animais com ASLi após salina isotônica no VL</b> |                                 |                                 |                                 |                                 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>                      | <b>30'</b>                      | <b>45'</b>                      | <b>60'</b>                      |
| 49  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             |
| 58  | 1,4                             | 1,6                             | 1,6                             | 1,6                             |
| 61  | 0,1                             | 0,1                             | 0,8                             | 0,8                             |
| 64  | 0,1                             | 1,2                             | 1,6                             | 1,6                             |
| 67  | 1,6                             | 1,6                             | 1,6                             | 1,6                             |
| 71  | 2,2                             | 3,0                             | 3,5                             | 4,3                             |
| 83  | 1,8                             | 1,8                             | 1,9                             | 1,9                             |
| 88  | 0,3                             | 2,0                             | 2,0                             | 2,0                             |
| 91  | 0,0                             | 0,4                             | 1,9                             | 1,9                             |
| 94  | 0,6                             | 0,6                             | 0,8                             | 0,8                             |
| 95  | 0,1                             | 3,2                             | 3,2                             | 3,2                             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                                       | <b>0,8 <math>\pm</math> 0,3</b> | <b>1,4 <math>\pm</math> 0,3</b> | <b>1,7 <math>\pm</math> 0,3</b> | <b>1,8 <math>\pm</math> 0,4</b> |

**8.5. Tabela 5:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção de angiotensina II ( $4 \cdot 10^{-2}$  nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de Sal,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com LF após ANG II no VL</b> |                 |                 |                 |                 |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>      | <b>30'</b>      | <b>45'</b>      | <b>60'</b>      |
| <b>3</b>  | 14,2            | 15,7            | 15,8            | 15,8            |
| <b>4</b>  | 8,6             | 9,4             | 9,4             | 9,4             |
| <b>18</b>   | 12,8            | 16,5            | 16,6            | 16,6            |
| <b>36</b>   | 13,4            | 14,8            | 14,8            | 14,8            |
| <b>53</b>   | 18,2            | 19,0            | 19,0            | 19,0            |
| <b>57</b>   | 18,0            | 19,0            | 19,0            | 19,0            |
| <b>62</b>   | 10,9            | 11,1            | 11,1            | 11,1            |
| <b>63</b>   | 21,5            | 21,8            | 21,8            | 21,8            |
| <b>68</b>   | 18,1            | 20,7            | 21,1            | 21,2            |
| <b>69</b>   | 19,5            | 21,5            | 21,6            | 21,7            |
| <b>74</b>   | 12,3            | 12,3            | 12,3            | 12,3            |
| <b>87</b>   | 10,0            | 12,8            | 12,8            | 12,8            |
| <b>92</b>   | 18,8            | 20,6            | 20,6            | 20,6            |
| <b>93</b>   | 14,6            | 19,4            | 19,4            | 19,4            |
| <b>98</b>   | 13,8            | 19,6            | 20,4            | 20,4            |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                           | 14,9 $\pm$ 1,0* | 16,9 $\pm$ 1,1* | 17,1 $\pm$ 1,1* | 17,1 $\pm$ 1,1* |

| <b>Ingestão de água em animais com LF após salina isotônica no VL</b> |               |               |               |               |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>    | <b>30'</b>    | <b>45'</b>    | <b>60'</b>    |
| <b>53</b>   | 1,3           | 1,3           | 1,3           | 2,3           |
| <b>57</b>   | 1,0           | 2,3           | 2,3           | 2,3           |
| <b>62</b>   | 0,6           | 0,8           | 0,8           | 0,8           |
| <b>63</b>   | 2,5           | 2,5           | 2,5           | 2,5           |
| <b>68</b>   | 2,9           | 3,5           | 3,6           | 3,6           |
| <b>69</b>   | 1,6           | 1,6           | 1,6           | 1,6           |
| <b>74</b>   | 0,9           | 2,5           | 3,3           | 3,7           |
| <b>87</b>   | 0,1           | 0,1           | 0,1           | 0,1           |
| <b>92</b>   | 1,0           | 1,0           | 1,0           | 1,0           |
| <b>93</b>   | 0,1           | 0,1           | 0,1           | 0,1           |
| <b>98</b>   | 2,7           | 2,7           | 2,9           | 2,9           |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                                     | 1,3 $\pm$ 0,3 | 1,7 $\pm$ 0,3 | 1,8 $\pm$ 0,4 | 1,9 $\pm$ 0,4 |

**8.6. Tabela 6:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção de carbacol (4 nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + carbacol,  $p < 0,05$  (tabela 7); \* diferente de Sal,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com ASLi após carbacol no VL</b> |                                  |                                   |                                   |                                   |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>                       | <b>30'</b>                        | <b>45'</b>                        | <b>60'</b>                        |
| 49  | 0,5                              | 0,5                               | 0,5                               | 0,5                               |
| 58  | 9,7                              | 9,9                               | 9,9                               | 9,9                               |
| 61  | 8,1                              | 13,6                              | 13,6                              | 13,6                              |
| 64  | 11,1                             | 11,1                              | 11,2                              | 11,2                              |
| 67  | 9,5                              | 13,8                              | 13,9                              | 13,9                              |
| 71  | 6,4                              | 7,1                               | 8,9                               | 9,7                               |
| 83  | 14,7                             | 15,0                              | 15,0                              | 15,0                              |
| 88  | 0,0                              | 0,1                               | 0,1                               | 0,1                               |
| 91  | 10,8                             | 12,7                              | 12,7                              | 12,7                              |
| 94  | 8,3                              | 8,4                               | 8,4                               | 8,4                               |
| 95  | 10,1                             | 10,2                              | 10,4                              | 10,4                              |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                               | <b>8,1 <math>\pm</math> 1,3*</b> | <b>9,3 <math>\pm</math> 1,5*†</b> | <b>9,5 <math>\pm</math> 1,5*†</b> | <b>9,5 <math>\pm</math> 1,5*†</b> |

| <b>Ingestão de água em animais com LF após salina isotônica no VL</b> |                                 |                                 |                                 |                                 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>                      | <b>30'</b>                      | <b>45'</b>                      | <b>60'</b>                      |
| 49  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             |
| 58  | 1,1                             | 1,5                             | 1,7                             | 1,7                             |
| 61  | 0,2                             | 2,7                             | 3,0                             | 3,0                             |
| 64  | 2,6                             | 2,6                             | 2,6                             | 2,6                             |
| 67  | 2,1                             | 2,3                             | 2,3                             | 2,3                             |
| 71  | 2,0                             | 2,6                             | 2,9                             | 2,9                             |
| 83  | 0,6                             | 1,9                             | 1,9                             | 1,9                             |
| 88  | 0,5                             | 2,2                             | 2,2                             | 2,2                             |
| 91  | 2,7                             | 2,7                             | 2,7                             | 2,7                             |
| 94  | 2,3                             | 2,3                             | 2,4                             | 2,4                             |
| 95  | 1,9                             | 2,6                             | 2,6                             | 2,6                             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                                     | <b>1,5 <math>\pm</math> 0,3</b> | <b>2,1 <math>\pm</math> 0,2</b> | <b>2,2 <math>\pm</math> 0,3</b> | <b>2,2 <math>\pm</math> 0,3</b> |

**8.7. Tabela 7:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção de carbacol (4 nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de Sal,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com LF após carbacol no VL</b> |                |               |               |               |
|---|----------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>     | <b>30'</b>    | <b>45'</b>    | <b>60'</b>    |
| <b>36</b>   | 0,0            | 3,6           | 3,7           | 4,2           |
| <b>53</b>   | 10,6           | 12,2          | 12,2          | 12,2          |
| <b>62</b>   | 7,6            | 8,3           | 8,3           | 8,3           |
| <b>63</b>   | 14,3           | 14,3          | 14,3          | 14,3          |
| <b>68</b>   | 11,9           | 15,5          | 15,5          | 15,5          |
| <b>69</b>   | 4,4            | 10,0          | 10,8          | 10,8          |
| <b>74</b>   | 12,1           | 16,1          | 16,1          | 16,1          |
| <b>87</b>   | 7,0            | 21,3          | 21,3          | 21,3          |
| <b>92</b>   | 11,3           | 12,3          | 12,3          | 12,3          |
| <b>93</b>   | 7,4            | 7,5           | 7,5           | 7,5           |
| <b>98</b>   | 18,5           | 27,3          | 27,3          | 27,3          |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                             | 9,6 $\pm$ 1,5* | 13,5 $\pm$ 2* | 13,6 $\pm$ 2* | 13,6 $\pm$ 2* |

| <b>Ingestão de água em animais com LF após salina isotônica no VL</b> |               |               |               |               |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>    | <b>30'</b>    | <b>45'</b>    | <b>60'</b>    |
| <b>53</b>   | 0,8           | 2,3           | 2,4           | 2,4           |
| <b>62</b>   | 0,4           | 0,4           | 0,5           | 0,5           |
| <b>63</b>   | 0,1           | 0,1           | 0,1           | 0,1           |
| <b>68</b>   | 1,1           | 1,1           | 1,1           | 1,1           |
| <b>69</b>   | 0,4           | 1,1           | 1,1           | 1,1           |
| <b>74</b>   | 3,4           | 3,6           | 4,5           | 4,5           |
| <b>87</b>   | 0,9           | 1,8           | 1,8           | 1,8           |
| <b>92</b>   | 1,0           | 1,4           | 1,4           | 1,4           |
| <b>93</b>   | 0,0           | 0,0           | 0,0           | 0,0           |
| <b>98</b>   | 0,6           | 0,6           | 0,9           | 0,9           |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                                     | 0,9 $\pm$ 0,3 | 1,2 $\pm$ 0,4 | 1,4 $\pm$ 0,4 | 1,4 $\pm$ 0,4 |

**8.8. Tabela 8:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que foram submetidos ao protocolo de privação hídrica de 24 horas. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + privação hídrica de 24 horas (tabela 9),  $p < 0,05$ ; \* diferente de privação hídrica de 0 horas,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com ASLi após privação de água por 24 horas</b> |                                    |                                    |                                    |                                    |                                    |                                    |
|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Ratos</b>   | <b>15'</b>                         | <b>30'</b>                         | <b>45'</b>                         | <b>60'</b>                         | <b>90'</b>                         | <b>120'</b>                        |
| <b>100</b>   | 10,6                               | 18,8                               | 21,0                               | 22,6                               | 23,5                               | 23,5                               |
| <b>102</b>   | 13,9                               | 14,0                               | 16,3                               | 17,8                               | 19,8                               | 20,6                               |
| <b>104</b>   | 9,7                                | 13,0                               | 13,5                               | 13,5                               | 14,8                               | 17,0                               |
| <b>105</b>   | 11,7                               | 13,6                               | 15,9                               | 18,3                               | 19,8                               | 21,5                               |
| <b>108</b>   | 5,8                                | 11,0                               | 13,2                               | 15,0                               | 15,9                               | 15,9                               |
| <b>112</b>   | 14,8                               | 16,2                               | 16,2                               | 16,2                               | 16,2                               | 16,7                               |
| <b>113</b>   | 16,0                               | 17,6                               | 18,3                               | 18,3                               | 18,4                               | 19,1                               |
| <b>116</b>   | 8,3                                | 13,1                               | 15,6                               | 15,7                               | 15,7                               | 15,7                               |
| <b>124</b>   | 13,3                               | 15,9                               | 17,2                               | 17,5                               | 17,5                               | 19,3                               |
| <b>125</b>   | 8,6                                | 9,8                                | 13,6                               | 14,0                               | 14,0                               | 14,0                               |
| <b>126</b>   | 15,3                               | 15,6                               | 15,6                               | 15,6                               | 16,6                               | 17,6                               |
| <b>128</b>   | 9,3                                | 12,0                               | 14,0                               | 14,4                               | 14,5                               | 14,5                               |
| <b>129</b>   | 9,9                                | 16,3                               | 16,1                               | 21,0                               | 21,0                               | 21,0                               |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | <b>11,3 <math>\pm</math> 0,9*†</b> | <b>14,4 <math>\pm</math> 0,7*†</b> | <b>15,9 <math>\pm</math> 0,6*†</b> | <b>16,9 <math>\pm</math> 0,8*†</b> | <b>17,5 <math>\pm</math> 0,8*†</b> | <b>18,2 <math>\pm</math> 0,8*†</b> |

| <b>Ingestão de água em animais com ASLi após privação de água por 0 horas</b> |                                 |                                 |                                 |                                 |                                 |                               |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>                      | <b>30'</b>                      | <b>45'</b>                      | <b>60'</b>                      | <b>90'</b>                      | <b>120'</b>                   |
| <b>100</b>  | 3,1                             | 4,0                             | 4,5                             | 5,0                             | 7,0                             | 9,4                           |
| <b>102</b>  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 2,9                           |
| <b>104</b>  | 0,0                             | 0,1                             | 0,1                             | 0,1                             | 0,6                             | 1,0                           |
| <b>105</b>  | 0,5                             | 0,9                             | 0,9                             | 1,4                             | 1,4                             | 1,4                           |
| <b>108</b>  | 0,0                             | 0,0                             | 0,3                             | 0,3                             | 0,3                             | 0,3                           |
| <b>112</b>  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                           |
| <b>113</b>  | 0,6                             | 0,6                             | 0,6                             | 1,0                             | 1,0                             | 1,0                           |
| <b>116</b>  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                           |
| <b>124</b>  | 1,2                             | 1,3                             | 1,5                             | 1,5                             | 1,5                             | 1,5                           |
| <b>125</b>  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                           |
| <b>126</b>  | 1,2                             | 1,9                             | 2,8                             | 2,8                             | 3,4                             | 3,4                           |
| <b>128</b>  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 1,0                             | 1,5                             | 1,5                           |
| <b>129</b>  | 1,0                             | 2,8                             | 2,8                             | 3,1                             | 3,1                             | 3,5                           |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>   | <b>0,6 <math>\pm</math> 0,2</b> | <b>0,9 <math>\pm</math> 0,4</b> | <b>1,1 <math>\pm</math> 0,4</b> | <b>1,2 <math>\pm</math> 0,4</b> | <b>1,5 <math>\pm</math> 0,6</b> | <b>2 <math>\pm</math> 0,7</b> |

**8.9. Tabela 9:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que foram submetidos ao protocolo de privação hídrica de 24 horas. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de privação hídrica de 0 horas,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com LF após privação de água por 24 horas</b> |               |                 |                 |                 |                 |                 |
|--|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Ratos</b>   | <b>15'</b>    | <b>30'</b>      | <b>45'</b>      | <b>60'</b>      | <b>90'</b>      | <b>120'</b>     |
| <b>11</b>  | 11,9          | 11,9            | 11,9            | 19,8            | 19,8            | 19,8            |
| <b>18</b>  | 12,2          | 12,2            | 12,2            | 19,5            | 22,7            | 22,7            |
| <b>29</b>  | 16,0          | 21,8            | 21,8            | 25,5            | 28,0            | 28,3            |
| <b>30</b>  | 15,4          | 17,5            | 17,5            | 21,0            | 21,2            | 21,8            |
| <b>106</b>   | 15,0          | 16,3            | 17,9            | 19,4            | 19,6            | 19,6            |
| <b>107</b>   | 19,4          | 24,5            | 25,0            | 25,6            | 25,6            | 26,0            |
| <b>114</b>   | 10,5          | 12,0            | 13,8            | 14,2            | 15,7            | 15,7            |
| <b>115</b>   | 18,6          | 19,2            | 22,1            | 23,4            | 23,4            | 23,4            |
| <b>122</b>   | 16,2          | 16,7            | 16,7            | 16,7            | 16,7            | 16,7            |
| <b>123</b>   | 14,1          | 20,0            | 21,9            | 22,6            | 23,2            | 23,2            |
| <b>130</b>   | 11,7          | 14,5            | 16,5            | 16,5            | 16,5            | 16,5            |
| <b>131</b>   | 21,0          | 26,9            | 27,5            | 27,5            | 27,5            | 27,6            |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 15,2 $\pm$ 1* | 17,8 $\pm$ 1,4* | 18,7 $\pm$ 1,4* | 20,9 $\pm$ 1,2* | 21,6 $\pm$ 1,2* | 21,8 $\pm$ 1,2* |

| <b>Ingestão de água em animais com LF após privação de água por 0 horas</b> |               |               |               |               |               |               |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>    | <b>30'</b>    | <b>45'</b>    | <b>60'</b>    | <b>90'</b>    | <b>120'</b>   |
| <b>106</b>  | 2,2           | 3,0           | 3,2           | 3,2           | 3,2           | 3,2           |
| <b>107</b>  | 3,0           | 3,0           | 3,1           | 3,1           | 3,1           | 3,1           |
| <b>114</b>  | 0,7           | 0,7           | 0,7           | 0,7           | 0,7           | 0,7           |
| <b>115</b>  | 0,0           | 0,5           | 0,5           | 0,9           | 1,2           | 1,2           |
| <b>122</b>  | 0,0           | 0,0           | 1,8           | 1,8           | 2,2           | 2,2           |
| <b>123</b>  | 0,9           | 0,9           | 0,9           | 3,5           | 3,6           | 3,6           |
| <b>130</b>  | 1,8           | 2,1           | 2,1           | 2,1           | 2,1           | 2,1           |
| <b>131</b>  | 0,0           | 0,0           | 0,0           | 0,0           | 0,0           | 0,0           |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>   | 1,8 $\pm$ 0,4 | 1,3 $\pm$ 0,4 | 1,5 $\pm$ 0,4 | 1,9 $\pm$ 0,5 | 2,0 $\pm$ 0,5 | 2,0 $\pm$ 0,5 |

**8.10. Tabela 10:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (7 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam sobrecarga intragástrica de NaCl 0,15 M ou 2M. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de isotônica,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com ASLi após sobrecarga de NaCl 2 M</b> |                                  |                                |                                   |                                   |                                   |
|---|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>                       | <b>30'</b>                     | <b>60'</b>                        | <b>90'</b>                        | <b>120'</b>                       |
| <b>132</b>  | 8,0                              | 8,5                            | 11,8                              | 11,8                              | 11,8                              |
| <b>142</b>  | 8,9                              | 11,3                           | 11,5                              | 11,7                              | 11,7                              |
| <b>181</b>  | 5,7                              | 7,3                            | 8,8                               | 8,8                               | 8,8                               |
| <b>189</b>  | 3,9                              | 5,1                            | 8,6                               | 9,1                               | 9,6                               |
| <b>191</b>  | 4,5                              | 6,4                            | 10,8                              | 12,7                              | 12,7                              |
| <b>197</b>  | 7,2                              | 8,7                            | 11,0                              | 11,0                              | 11,0                              |
| <b>199</b>  | 4,4                              | 5,5                            | 7,9                               | 7,9                               | 7,9                               |
| <b>214</b>  | 6,4                              | 6,4                            | 7,0                               | 7,0                               | 7,0                               |
| <b>216</b>  | 7,0                              | 9,3                            | 9,7                               | 9,9                               | 9,9                               |
| <b>218</b>  | 8,4                              | 11,3                           | 14,2                              | 14,3                              | 14,3                              |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                                       | <b>6,4 <math>\pm</math> 0,6*</b> | <b>8 <math>\pm</math> 0,7*</b> | <b>10,1 <math>\pm</math> 0,7*</b> | <b>10,4 <math>\pm</math> 0,7*</b> | <b>10,4 <math>\pm</math> 0,7*</b> |

| <b>Ingestão de água em animais com ASLi após sobrecarga de NaCl 0,15 M</b> |                                 |                                 |                                 |                                 |                                 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Ratos</b>   | <b>15'</b>                      | <b>30'</b>                      | <b>60'</b>                      | <b>90'</b>                      | <b>120'</b>                     |
| <b>180</b>   | 0,0                             | 0,8                             | 0,8                             | 1,1                             | 1,2                             |
| <b>181</b>   | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             |
| <b>189</b>   | 0,0                             | 0,6                             | 0,6                             | 0,8                             | 1,2                             |
| <b>191</b>   | 0,0                             | 0,5                             | 0,5                             | 0,5                             | 0,5                             |
| <b>197</b>   | 0,1                             | 0,1                             | 0,1                             | 0,5                             | 0,5                             |
| <b>199</b>   | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,3                             |
| <b>201</b>   | 0,5                             | 0,6                             | 0,6                             | 0,8                             | 0,8                             |
| <b>214</b>   | 0,0                             | 0,2                             | 0,2                             | 0,2                             | 0,2                             |
| <b>216</b>   | 0,0                             | 0,1                             | 0,1                             | 0,1                             | 0,1                             |
| <b>218</b>   | 0,4                             | 0,9                             | 0,9                             | 0,9                             | 0,9                             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | <b>0,1 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,4 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,4 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,5 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,6 <math>\pm</math> 0,1</b> |

**8.11. Tabela 11:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (7 dias) fictícia (LF) que receberam sobrecarga intragástrica de NaCl 0,15 M ou 2M. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de isotônica,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com LF após sobrecarga de NaCl 2 M</b> |                                  |                                  |                                   |                                   |                                   |
|---|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>                       | <b>30'</b>                       | <b>60'</b>                        | <b>90'</b>                        | <b>120'</b>                       |
| 146   | 3,0                              | 4,8                              | 4,9                               | 4,9                               | 4,9                               |
| 147   | 11,3                             | 11,3                             | 16,5                              | 16,5                              | 16,5                              |
| 155   | 7,9                              | 8,1                              | 14,9                              | 15,1                              | 15,1                              |
| 170   | 11,6                             | 14,4                             | 14,4                              | 14,4                              | 14,4                              |
| 178   | 7,1                              | 8,1                              | 8,7                               | 8,7                               | 8,7                               |
| 179   | 9,3                              | 11,5                             | 11,5                              | 11,5                              | 11,5                              |
| 187   | 8,8                              | 12,6                             | 14,9                              | 14,9                              | 14,9                              |
| 194   | 4,7                              | 8,3                              | 11,4                              | 11,5                              | 11,8                              |
| 202   | 6,7                              | 9,2                              | 11,4                              | 11,6                              | 11,6                              |
| 203   | 6,2                              | 6,2                              | 6,2                               | 6,2                               | 6,2                               |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                                     | <b>7,7 <math>\pm</math> 0,9*</b> | <b>9,5 <math>\pm</math> 0,9*</b> | <b>11,5 <math>\pm</math> 1,2*</b> | <b>11,5 <math>\pm</math> 1,2*</b> | <b>11,6 <math>\pm</math> 1,2*</b> |

| <b>Ingestão de água em animais com LF após sobrecarga de NaCl 0,15 M</b> |                                 |                                 |                                 |                                 |                                 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Ratos</b>   | <b>15'</b>                      | <b>30'</b>                      | <b>60'</b>                      | <b>90'</b>                      | <b>120'</b>                     |
| 170  | 0,0                             | 0,3                             | 0,5                             | 0,5                             | 0,5                             |
| 178  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 1,4                             |
| 179  | 0,2                             | 1,0                             | 1,0                             | 1,6                             | 2,0                             |
| 187  | 0,2                             | 0,2                             | 0,2                             | 0,2                             | 1,4                             |
| 194  | 0,8                             | 1,2                             | 2,0                             | 2,0                             | 2,0                             |
| 202  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,2                             | 0,6                             |
| 203  | 0,3                             | 0,7                             | 0,7                             | 0,7                             | 0,7                             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | <b>0,2 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,5 <math>\pm</math> 0,2</b> | <b>0,6 <math>\pm</math> 0,3</b> | <b>0,7 <math>\pm</math> 0,3</b> | <b>1,2 <math>\pm</math> 0,2</b> |

**8.12. Tabela 12:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção subcutânea de isoproterenol. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. †\* diferente de LF + isoproterenol (tabela 13),  $p < 0,05$ ; \* diferente de salina,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com ASLi após injeção de isoproterenol sc</b> |                                   |                                   |                                   |                                   |                                   |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Ratos</b>   | <b>15'</b>                        | <b>30'</b>                        | <b>60'</b>                        | <b>90'</b>                        | <b>120'</b>                       |
| 132  | 3,3                               | 4,5                               | 4,7                               | 4,7                               | 4,7                               |
| 149  | 1,8                               | 1,8                               | 4,9                               | 4,9                               | 4,9                               |
| 180  | 5,3                               | 5,3                               | 5,3                               | 5,3                               | 5,3                               |
| 181  | 5,4                               | 5,4                               | 7,1                               | 7,1                               | 7,1                               |
| 189  | 0,1                               | 2,0                               | 4,3                               | 4,3                               | 4,8                               |
| 191  | 2,9                               | 4,5                               | 5,1                               | 5,1                               | 5,1                               |
| 197  | 3,7                               | 3,8                               | 3,8                               | 3,8                               | 3,8                               |
| 199  | 3,6                               | 3,9                               | 5,2                               | 5,2                               | 5,2                               |
| 201  | 3,6                               | 3,6                               | 4,6                               | 4,6                               | 4,6                               |
| 214  | 1,9                               | 1,9                               | 2,7                               | 4,7                               | 4,7                               |
| 216  | 2,9                               | 2,9                               | 4,0                               | 5,3                               | 5,3                               |
| 218  | 4,4                               | 4,4                               | 6,6                               | 9,0                               | 9,0                               |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | <b>3,2 <math>\pm</math> 0,4*†</b> | <b>3,7 <math>\pm</math> 0,4*†</b> | <b>4,9 <math>\pm</math> 0,3*†</b> | <b>5,3 <math>\pm</math> 0,4*†</b> | <b>5,4 <math>\pm</math> 0,4*†</b> |

| <b>Ingestão de água em animais com ASLi após injeção de salina sc</b> |                                 |                                 |                               |                               |                                 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>                      | <b>30'</b>                      | <b>60'</b>                    | <b>90'</b>                    | <b>120'</b>                     |
| 180   | 0,0                             | 1,3                             | 1,5                           | 1,5                           | 1,5                             |
| 181   | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                           | 0,0                           | 0,2                             |
| 189   | 0,7                             | 1,3                             | 1,3                           | 1,3                           | 1,3                             |
| 191   | 0,0                             | 0,3                             | 0,3                           | 0,3                           | 0,3                             |
| 197   | 0,0                             | 0,0                             | 0,6                           | 0,6                           | 0,6                             |
| 199   | 0,3                             | 1,4                             | 1,5                           | 1,5                           | 1,5                             |
| 201   | 0,6                             | 0,6                             | 0,6                           | 0,6                           | 0,8                             |
| 214   | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                           | 0,0                           | 0,0                             |
| 216   | 1,4                             | 1,4                             | 1,9                           | 1,9                           | 1,9                             |
| 218   | 0,0                             | 0,7                             | 2,1                           | 2,1                           | 2,1                             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                                     | <b>0,3 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,7 <math>\pm</math> 0,2</b> | <b>1 <math>\pm</math> 0,2</b> | <b>1 <math>\pm</math> 0,2</b> | <b>1,1 <math>\pm</math> 0,2</b> |

**8.13. Tabela 13:** Ingestão cumulativa de água em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção subcutânea de isoproterenol. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de salina,  $p < 0,05$  (ANOVA associado ao Newman Keuls).

| <b>Ingestão de água em animais com LF após injeção de isoproterenol sc</b> |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  |
|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Ratos</b>   | <b>15'</b>                       | <b>30'</b>                       | <b>60'</b>                       | <b>90'</b>                       | <b>120'</b>                      |
| <b>146</b>   | 6,7                              | 6,9                              | 6,9                              | 6,9                              | 6,9                              |
| <b>147</b>   | 4,9                              | 6,7                              | 12,3                             | 12,3                             | 12,3                             |
| <b>155</b>   | 6,2                              | 6,7                              | 7,0                              | 7,2                              | 7,2                              |
| <b>170</b>   | 3,9                              | 5,6                              | 10,3                             | 10,3                             | 10,5                             |
| <b>178</b>   | 5,1                              | 5,1                              | 9,4                              | 9,4                              | 9,4                              |
| <b>179</b>   | 3,5                              | 4,4                              | 7,9                              | 7,9                              | 7,9                              |
| <b>187</b>   | 7,0                              | 7,0                              | 8,5                              | 8,5                              | 8,5                              |
| <b>194</b>   | 6,0                              | 6,8                              | 7,3                              | 7,3                              | 7,3                              |
| <b>202</b>   | 3,6                              | 3,6                              | 6,7                              | 6,7                              | 7,0                              |
| <b>203</b>   | 3,9                              | 4,1                              | 7,0                              | 7,0                              | 7,2                              |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | <b>5,1 <math>\pm</math> 0,4*</b> | <b>5,7 <math>\pm</math> 0,4*</b> | <b>8,3 <math>\pm</math> 0,6*</b> | <b>8,4 <math>\pm</math> 0,6*</b> | <b>8,4 <math>\pm</math> 0,6*</b> |

| <b>Ingestão de água em animais com LF após injeção de salina sc</b> |                                 |                                 |                                 |                                 |                                 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Ratos</b>  | <b>15'</b>                      | <b>30'</b>                      | <b>60'</b>                      | <b>90'</b>                      | <b>120'</b>                     |
| <b>170</b>  | 0,0                             | 0,0                             | 0,3                             | 0,5                             | 0,5                             |
| <b>178</b>  | 0,2                             | 0,8                             | 1,0                             | 1,2                             | 1,2                             |
| <b>179</b>  | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             | 0,0                             |
| <b>187</b>  | 0,2                             | 0,2                             | 0,2                             | 0,4                             | 0,4                             |
| <b>194</b>  | 0,0                             | 0,7                             | 0,7                             | 0,7                             | 0,7                             |
| <b>202</b>  | 0,0                             | 0,0                             | 0,8                             | 0,8                             | 0,8                             |
| <b>203</b>  | 0,0                             | 0,5                             | 0,6                             | 0,6                             | 0,6                             |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>                                   | <b>0,1 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,3 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,5 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,6 <math>\pm</math> 0,1</b> | <b>0,6 <math>\pm</math> 0,1</b> |

**8.14. Tabela 14:** Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF). Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).

| <b>Valores basais de PAM e FC</b> |                 |                  |                                   |                 |                  |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------|
|                                   | <b>LF</b>       |                  |                                   | <b>ASLi</b>     |                  |
| <b>Rato</b>                       | <b>PA basal</b> | <b>FC basal</b>  | <b>Rato</b>                       | <b>PA basal</b> | <b>FC basal</b>  |
| <b>224</b>                        | 119,2           | 392,1            | <b>222</b>                        | 131,5           | 438,4            |
| <b>228</b>                        | 120,0           | 370,8            | <b>226</b>                        | 125,7           | 361,5            |
| <b>232</b>                        | 115,0           | 313,5            | <b>230</b>                        | 116,0           | 341,9            |
| <b>236</b>                        | 117,5           | 340,5            | <b>234</b>                        | 122,9           | 339,1            |
| <b>237</b>                        | 119,5           | 336,9            | <b>238</b>                        | 119,8           | 341,8            |
| <b>249</b>                        | 138,1           | 361,5            | <b>251</b>                        | 117,0           | 384,5            |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b> | 118,1 $\pm$ 0,8 | 352,6 $\pm$ 11,4 | <b>Média <math>\pm</math> EPM</b> | 122,2 $\pm$ 2,4 | 367,9 $\pm$ 15,8 |

**8.15. Tabela 15:** Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF) após a infusão intravenosa (iv) de fenilefrina. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).

| <b>Variação de PAM e FC em animais com ASLi após injeção iv de fenilefrina</b> |                 |                 |                                |                  |                  |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b>  | <b>FC final</b>  | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>222</b>   | 131,5           | 192,4           | 60,9                           | 438,4            | 339,5            | -98,9                         |
| <b>226</b>   | 125,7           | 182,2           | 56,5                           | 361,5            | 298,1            | -63,4                         |
| <b>230</b>   | 116,0           | 172,5           | 56,5                           | 341,9            | 282,2            | -59,7                         |
| <b>234</b>   | 122,9           | 169,8           | 46,9                           | 339,1            | 211,4            | -127,7                        |
| <b>238</b>   | 119,8           | 185,4           | 65,6                           | 341,8            | 301,4            | -40,4                         |
| <b>251</b>   | 117,0           | 161,0           | 44,0                           | 384,5            | 342,1            | -42,4                         |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 122,2 $\pm$ 2,4 | 177,2 $\pm$ 4,7 | 55,1 $\pm$ 3,4                 | 367,9 $\pm$ 15,8 | 295,8 $\pm$ 19,5 | -72,1 $\pm$ 14,1              |

| <b>Variação de PAM e FC em animais com LF após injeção iv de fenilefrina</b> |                 |                 |                                |                  |                   |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b>  | <b>FC final</b>   | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>224</b>   | 119,2           | 175,3           | 56,1                           | 392,1            | 281,5             | -110,6                        |
| <b>228</b>   | 120,0           | 176,0           | 56,0                           | 370,8            | 255,5             | -115,3                        |
| <b>232</b>   | 115,0           | 172,8           | 57,8                           | 313,5            | 273,4             | -40,1                         |
| <b>236</b>   | 117,5           | 158,2           | 40,7                           | 340,5            | 323,9             | -16,6                         |
| <b>237</b>   | 119,5           | 193,1           | 73,6                           | 336,9            | 298,7             | -38,2                         |
| <b>249</b>   | 138,1           | 196,7           | 58,6                           | 361,5            | 308,8             | -52,7                         |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 118,1 $\pm$ 0,8 | 179,36 $\pm$ 7  | 57,34 $\pm$ 5,2                | 352,6 $\pm$ 11,4 | 292,06 $\pm$ 12,3 | -52,6 $\pm$ 16,7              |

**8.16. Tabela 16:** Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF) após a infusão intravenosa (iv) de nitroprussiato de sódio. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).

| <b>Variação de PAM e FC em animais com ASLi após injeção iv de nitroprussiato de sódio</b> |                 |                 |                                |                  |                  |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b>  | <b>FC final</b>  | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>222</b>   | 130,1           | 93,7            | -36,4                          | 408,5            | 512,8            | 104,3                         |
| <b>226</b>   | 127,7           | 78,2            | -49,5                          | 359,2            | 493,6            | 134,4                         |
| <b>230</b>   | 117,4           | 89,1            | -28,3                          | 339,2            | 458,6            | 119,4                         |
| <b>234</b>   | 118,1           | 75,3            | -42,8                          | 326,6            | 517,5            | 190,9                         |
| <b>238</b>   | 120,9           | 92,3            | -28,6                          | 329,5            | 438,5            | 109,0                         |
| <b>251</b>   | 121,9           | 90,8            | -31,1                          | 385,7            | 487,4            | 101,7                         |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 122,7 $\pm$ 2,1 | 86,6 $\pm$ 3,2  | -36,1 $\pm$ 3,5                | 358,1 $\pm$ 13,5 | 484,7 $\pm$ 12,6 | 126,6 $\pm$ 13,8              |

| <b>Variação de PAM e FC em animais com LF após injeção iv de nitroprussiato de sódio</b> |                 |                 |                                |                 |                  |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b> | <b>FC final</b>  | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>224</b>   | 123,8           | 91,7            | -32,1                          | 362,1           | 452,6            | 90,5                          |
| <b>228</b>   | 123,2           | 84,1            | -39,1                          | 350,8           | 506,4            | 155,6                         |
| <b>232</b>   | 113,9           | 82,4            | -31,5                          | 348,4           | 430,7            | 82,3                          |
| <b>236</b>   | 115,8           | 84,8            | -31,0                          | 347,6           | 410,9            | 63,3                          |
| <b>237</b>   | 126,5           | 87,7            | -38,8                          | 352,5           | 446,4            | 93,9                          |
| <b>249</b>   | 139,5           | 105,1           | -34,4                          | 350,9           | 440,1            | 89,2                          |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 123,8 $\pm$ 4,6 | 88,8 $\pm$ 4,2  | -34,97 $\pm$ 1,7               | 350 $\pm$ 0,9   | 446,6 $\pm$ 16,0 | 96,9 $\pm$ 15,6               |

**8.17. Tabela 17:** Variação da PAM e FC em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) ou lesão fictícia (LF) após a infusão intravenosa (iv) de cianeto de potássio. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM (teste *t* de Student).

| <b>Variação de PAM e FC em animais com ASLi após injeção iv de cianeto de potássio</b> |                 |                 |                                |                  |                  |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b>  | <b>FC final</b>  | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>222</b>   | 135,6           | 214,7           | 79,1                           | 414,8            | 180,1            | -234,7                        |
| <b>226</b>   | 126,5           | 223,2           | 96,7                           | 359,1            | 120,5            | -238,6                        |
| <b>230</b>   | 118,2           | 191,8           | 73,6                           | 346,0            | 183,7            | -162,3                        |
| <b>234</b>   | 124,4           | 177,2           | 52,8                           | 305,6            | 96,9             | -208,7                        |
| <b>238</b>   | 125,4           | 200,6           | 75,2                           | 352,9            | 168,6            | -184,3                        |
| <b>251</b>   | 109,2           | 163,7           | 54,5                           | 379,0            | 107,9            | -271,1                        |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 123,2 $\pm$ 3,6 | 195,2 $\pm$ 9,2 | 72,0 $\pm$ 6,7                 | 359,6 $\pm$ 14,8 | 142,9 $\pm$ 15,9 | -216,6 $\pm$ 16,2             |

| <b>Variação de PAM e FC em animais com LF após injeção iv de cianeto de potássio</b> |                 |                 |                                |                 |                 |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b> | <b>FC final</b> | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>224</b>   | 121,5           | 187,9           | 66,4                           | 342,6           | 116,1           | -226,5                        |
| <b>228</b>   | 116,5           | 193,7           | 77,2                           | 333,9           | 93,7            | -240,2                        |
| <b>232</b>   | 114,2           | 185,7           | 71,5                           | 344,1           | 97,4            | -246,7                        |
| <b>236</b>   | 120,8           | 184,6           | 63,8                           | 334,8           | 141,0           | -193,8                        |
| <b>237</b>   | 132,0           | 182,7           | 50,7                           | 375,4           | 137,7           | -237,7                        |
| <b>249</b>   | 129,4           | 193,3           | 63,9                           | 326,8           | 122,0           | -204,8                        |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 122,6 $\pm$ 3,5 | 188,0 $\pm$ 2,3 | 65,4 $\pm$ 4,5                 | 343,0 $\pm$ 8,6 | 118,4 $\pm$ 9,9 | -224,6 $\pm$ 10,6             |

**8.18. Tabela 18:** Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção de angiotensina II ( $4.10^{-2}$  nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + ANG II (tabela 19); \* diferente de Salina,  $p < 0,05$  (teste  $t$  de Student).

**Variação de PAM e FC em animais com ASLi após injeção icv de angiotensina II**

| Rato                              | PA basal      | PA final        | $\Delta$ PAM     | FC basal         | FC final        | $\Delta$ FC    |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|----------------|
| 222                               | 129,3         | 146,2           | 16,9             | 396,9            | 375,0           | -21,9          |
| 226                               | 124,8         | 144,9           | 20,1             | 410,4            | 362,8           | -47,6          |
| 230                               | 126,4         | 146,1           | 19,7             | 336,5            | 382,4           | 45,9           |
| 234                               | 130,1         | 157,1           | 27,0             | 372,0            | 334,8           | -37,2          |
| 238                               | 133,9         | 158,0           | 24,1             | 387,9            | 341,9           | -46,0          |
| 251                               | 112,5         | 132,3           | 19,8             | 375,1            | 382,6           | 7,5            |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b> | 126,2 $\pm$ 3 | 147,4 $\pm$ 3,8 | 21,3 $\pm$ 1,5*† | 379,8 $\pm$ 10,4 | 363,3 $\pm$ 8,5 | -16,6 $\pm$ 15 |

**Variação de PAM e FC em animais com ASLi após injeção icv de salina**

| Rato                              | PA basal      | PA final        | $\Delta$ PAM | FC basal         | FC final         | $\Delta$ FC  |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|--------------|------------------|------------------|--------------|
| 222                               | 131,1         | 132,3           | 1,2          | 402,7            | 388,5            | -14,2        |
| 226                               | 127,7         | 124,2           | -3,5         | 408,9            | 365,7            | -43,2        |
| 230                               | 119,8         | 120,4           | 0,6          | 329,7            | 332,2            | 2,5          |
| 234                               | 130,9         | 124,1           | -6,8         | 324,0            | 321,3            | -2,7         |
| 238                               | 131,6         | 138,6           | 7,0          | 339,5            | 342,5            | 3,0          |
| 251                               | 113,5         | 117,0           | 3,5          | 381,9            | 394,6            | 12,7         |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b> | 125,8 $\pm$ 3 | 126,1 $\pm$ 3,3 | 0,3 $\pm$ 2  | 364,5 $\pm$ 15,5 | 357,5 $\pm$ 12,4 | -7 $\pm$ 8,1 |

**8.19. Tabela 19:** Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção de angiotensina II ( $4.10^{-2}$  nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de Salina,  $p < 0,05$  (teste  $t$  de Student).

| <b>Variação de PAM e FC em animais com LF após injeção icv de angiotensina II</b> |                 |                 |                                |                 |                 |                               |
|---|-----------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>   | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b> | <b>FC final</b> | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>224</b>  | 131,9           | 156,2           | 24,3                           | 361,6           | 341,9           | -19,7                         |
| <b>228</b>  | 121,0           | 154,3           | 33,3                           | 343,3           | 315,0           | -28,3                         |
| <b>232</b>  | 115,5           | 154,8           | 39,3                           | 362,9           | 328,1           | -34,8                         |
| <b>236</b>  | 121,0           | 144,6           | 23,6                           | 334,2           | 330,9           | -3,3                          |
| <b>237</b>  | 113,8           | 146,9           | 33,1                           | 324,7           | 301,8           | -22,9                         |
| <b>249</b>  | 129,3           | 156,1           | 26,8                           | 317,3           | 334,1           | 16,8                          |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>   | 122,1 $\pm$ 3   | 152,2 $\pm$ 2,1 | 30,1 $\pm$ 2,5*                | 340,7 $\pm$ 7,7 | 325,3 $\pm$ 5,9 | -15,4 $\pm$ 7,7               |

| <b>Variação de PAM e FC em animais com LF após injeção icv de salina</b> |                 |                 |                                |                 |                 |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b> | <b>FC final</b> | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>224</b>   | 139,0           | 137,7           | -1,3                           | 370,4           | 350,5           | -19,9                         |
| <b>228</b>   | 117,8           | 117,6           | -0,2                           | 317,6           | 325,6           | 8,0                           |
| <b>232</b>   | 120,7           | 118,6           | -2,1                           | 335,4           | 334,6           | -0,8                          |
| <b>236</b>   | 125,7           | 132,2           | 6,5                            | 357,4           | 338,4           | -19,0                         |
| <b>237</b>   | 116,5           | 117,9           | 1,4                            | 318,4           | 342,2           | 23,8                          |
| <b>249</b>   | 132,8           | 132,6           | -0,2                           | 322,3           | 346,7           | 24,4                          |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 125,4 $\pm$ 3,6 | 126,1 $\pm$ 3,7 | 0,7 $\pm$ 1,3*                 | 336,9 $\pm$ 9,1 | 339,7 $\pm$ 3,6 | 2,8 $\pm$ 8                   |

**8.20. Tabela 20:** Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) do núcleo intermediário da área septal lateral (ASLi) que receberam injeção de carbacol (4 nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. † diferente do LF + ANG II (tabela 21); \* diferente de Salina,  $p < 0,05$  (teste  $t$  de Student).

| <b>Variação de PAM e FC em animais com ASLi após injeção icv de carbacol</b> |                 |                 |                                |                  |                 |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------|-----------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b>  | <b>FC final</b> | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>222</b>   | 137,6           | 186,4           | 48,8                           | 384,1            | 317,6           | -66,5                         |
| <b>226</b>   | 140,0           | 178,3           | 38,3                           | 403,6            | 290,8           | -112,8                        |
| <b>230</b>   | 116,8           | 154,2           | 37,4                           | 343,7            | 269,6           | -74,1                         |
| <b>234</b>   | 129,9           | 167,3           | 37,4                           | 326,9            | 289,6           | -37,3                         |
| <b>238</b>   | 128,3           | 170,6           | 42,3                           | 448,8            | 302,3           | -146,5                        |
| <b>251</b>   | 121,9           | 151,6           | 29,7                           | 424,8            | 331,0           | -93,8                         |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 129,1 $\pm$ 3,6 | 168,1 $\pm$ 5,5 | 39,0 $\pm$ 2,6*†               | 388,7 $\pm$ 19,2 | 300,2 $\pm$ 8,9 | -88,5 $\pm$ 15,6*             |

| <b>Variação de PAM e FC em animais com ASLi após injeção icv de salina</b> |                 |                 |                                |                  |                  |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b>  | <b>FC final</b>  | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>222</b>   | 141,6           | 139,2           | -2,4                           | 373,8            | 385,3            | 11,5                          |
| <b>226</b>   | 143,8           | 142,9           | -0,9                           | 414,2            | 425,0            | 10,8                          |
| <b>230</b>   | 115,7           | 113,2           | -2,5                           | 339,1            | 328,0            | -11,1                         |
| <b>234</b>   | 126,3           | 136,9           | 10,6                           | 318,0            | 255,2            | -62,8                         |
| <b>238</b>   | 130,0           | 129,4           | -0,6                           | 457,8            | 462,4            | 4,6                           |
| <b>251</b>   | 119,2           | 119,4           | 0,2                            | 450,3            | 452,3            | 2,0                           |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 129,4 $\pm$ 4,7 | 130,2 $\pm$ 4,8 | 0,7 $\pm$ 2,0                  | 392,2 $\pm$ 23,7 | 384,7 $\pm$ 32,8 | -7,5 $\pm$ 11,6               |

**8.21. Tabela 21:** Variação de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos com lesão (5 dias) fictícia (LF) que receberam injeção de carbacol (4 nmol), ou solução fisiológica, no VL. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  EPM. \* diferente de Salina,  $p < 0,05$  (teste  $t$  de Student).

| <b>Variação de PAM e FC em animais com LF após injeção icv de carbacol</b> |                 |                 |                                |                 |                  |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b> | <b>FC final</b>  | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>224</b>   | 136,1           | 181,6           | 45,5                           | 381,1           | 294,8            | -86,3                         |
| <b>228</b>   | 121,5           | 173,7           | 52,2                           | 359,1           | 264,0            | -95,1                         |
| <b>232</b>   | 120,2           | 163,3           | 43,1                           | 319,2           | 287,0            | -32,2                         |
| <b>236</b>   | 124,7           | 181,0           | 56,3                           | 340,0           | 333,6            | -6,4                          |
| <b>237</b>   | 120,6           | 161,8           | 41,2                           | 327,5           | 268,0            | -59,5                         |
| <b>249</b>   | 146,3           | 207,5           | 61,2                           | 338,7           | 316,9            | -21,8                         |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 128,2 $\pm$ 4,4 | 178,2 $\pm$ 6,8 | 49,9 $\pm$ 3,2                 | 344,3 $\pm$ 9,2 | 294,1 $\pm$ 11,1 | -50,2 $\pm$ 14,7*             |

| <b>Variação de PAM e FC em animais com LF após injeção icv de salina</b> |                 |                 |                                |                  |                  |                               |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| <b>Rato</b>  | <b>PA basal</b> | <b>PA final</b> | <b><math>\Delta</math> PAM</b> | <b>FC basal</b>  | <b>FC final</b>  | <b><math>\Delta</math> FC</b> |
| <b>224</b>   | 137,7           | 142,5           | 4,8                            | 395,4            | 411,3            | 15,9                          |
| <b>228</b>   | 116,8           | 123,6           | 6,8                            | 368,8            | 357,6            | -11,2                         |
| <b>232</b>   | 125,2           | 125,9           | 0,7                            | 327,2            | 331,1            | 3,9                           |
| <b>236</b>   | 125,9           | 122,6           | -3,3                           | 301,0            | 346,9            | 45,9                          |
| <b>237</b>   | 124,6           | 131,0           | 6,4                            | 333,6            | 349,6            | 16,0                          |
| <b>249</b>   | 137,9           | 140,7           | 2,8                            | 338,9            | 351,3            | 12,4                          |
| <b>Média <math>\pm</math> EPM</b>  | 128,0 $\pm$ 3,4 | 131,1 $\pm$ 3,5 | 3,0 $\pm$ 1,6                  | 344,2 $\pm$ 13,6 | 358,0 $\pm$ 11,3 | 13,8 $\pm$ 7,7                |