

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 29/05/2027.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Sarah Antunes da Silva

Mecanismos envolvidos na ingestão de água e NaCl 0,3 M em ratas com hipertensão renovascular e ovariectomia com ou sem reposição de estrógeno

Araraquara
2025



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Sarah Antunes da Silva

Mecanismos envolvidos na ingestão de água e NaCl 0,3 M em ratas com hipertensão renovascular e ovariectomia com ou sem reposição de estrógeno

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Débora Simões de Almeida Colombari

Araraquara
2025

S586m Silva, Sarah Antunes da
Mecanismos envolvidos na ingestão de água e NaCl 0,3M em ratas com hipertensão renovascular e ovariectomia com ou sem reposição de estrógeno / Sarah Antunes da Silva. -- Araraquara, 2025
40 f. : il., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientadora: Débora Simões de Almeida Colombari

1. Hipertensão renovascular. 2. Angiotensina II. 3. Sede. 4. Menopausa. 5. Estrogênios. I. Título.

Sarah Antunes da Silva

Mecanismos envolvidos na ingestão de água e NaCl 0,3 M em ratas com hipertensão renovascular e ovariectomia com ou sem reposição de estrógeno

Comissão Julgadora

Banca para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas

Presidente e orientadora: Profa. Dra. Débora Simões Almeida Colombari

2º Examinador: Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari

3º Examinador: Profa. Dra. Sandra Lia do Amaral Cardoso

4º Examinador: Prof. Dr. Richard Boarato David

5º Examinador: Profa. Dra. Patrícia Maria De Paula

Araraquara, 29 de maio de 2025

DADOS CURRICULARES

Sarah Antunes da Silva

NASCIMENTO: 27/06/1999 – Leme – São Paulo

FILIAÇÃO: Eitel Dix Antunes da Silva e Angela Maria Sabadin Antunes da Silva

2018/2024 – Graduação em Farmácia
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil

2023/2025 – Mestrado em Ciências Fisiológicas
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me apoiaram e incentivaram a não desistir dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Eitel Dix e Angela Maria que sempre foram meu alicerce de vida, me apoiando financeira, espiritual e emocionalmente, sem eles não teria chegado até aqui.

Aos meus tios, César e Giovani, minhas tias Tais e Viviane, minha afilhada Isabella e meu afilhado Noah, que sempre me apoiaram e deram forças nessa caminhada.

A minha orientadora, Professora Dra. Débora Simões Almeida Colombari, por toda paciência e orientação, que me acolheu e acreditou no meu potencial durante essa jornada, me aconselhando e guiando com seu conhecimento.

Aos professores do Departamento de Fisiologia e Patologia, professores Dr. José Vanderlei Menani, Dr. Laurival De Luca Jr., Dr. Eduardo Colombari, Dr. Daniel Zoccal, as professoras Dra. Carina A. Fabricio de Andrade e Dra. Patrícia Maria de Paula, pelos ensinamentos e pelo acolhimento durante essa jornada.

Anna Rebeka e Maiara Vanuza por todos os conselhos, amizade, apoio e companheirismo.

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia e Patologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara, em especial, Carla Molina e Luiz Fernando Galvão, por toda assistência e suporte.

Aos meus amigos e colegas do laboratório e do Programa de Pós-graduação, em especial, Aline Sperandio, Milede, Rayanelle, Fernanda, Pedro Adriano e Beatriz, pelas conversas, conselhos e suporte que tornaram os anos de trabalho mais leves e fáceis.

Aqueles que de maneira direta ou indiretamente cruzaram meu caminho e ajudam no desenvolvimento deste trabalho.

À CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil– Código de financiamento 001.

Silva SA. Mecanismos envolvidos na ingestão de água e NaCl 0,3 M de ratas com hipertensão renovascular e ovariectomia com ou sem reposição de estrógeno [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2025.

RESUMO

A hipertensão renovascular 2-rins-1-clipe (2K1C) é um modelo dependente da hiperativação do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e um aumento da ingestão de água e uma ingestão transitória de solução hipertônica de sódio durante o desenvolvimento da doença. Estudos mostraram que mulheres estão mais susceptíveis aos efeitos hipertensores do sódio, em modelo animais SHR (spontaneously hypertensive rats) mostraram que fêmeas na ausência de hormônios gonadais tem uma maior ingestão de água e sódio, sendo essa resposta diminuída pela reposição de estradiol. A privação hídrica (PH) acarreta numa desidratação dupla, devido a uma hipovolemia e uma hiperosmolaridade, ratos 2R1C tem uma maior ingestão de água e sódio em relação a ratos normotensos SHAM, quando induzidos pela PH. Deste modo, o presente trabalho buscou elucidar o comportamento de ingestão de água e solução hipertônica sódio em ratas normotensas e 2R1C, verificando se há uma relação de hormônios ovarianos; também buscou identificar se há uma relação do estradiol na ingestão quando induzida por privação hídrica e averiguar se existe uma relação dos receptores centrais de AT1 e estradiol no comportamento ingestivo de água e NaCl 0,3 M induzido por privação hídrica. Para isso, foram utilizadas ratas Holtzman (180-200 g) para indução da hipertensão renovascular (2R1C) e cirurgia fictícia (NT), ao final da terceira semana foram separadas aleatoriamente para cirurgia de ovariectomia (OVX). O implante da cânula guia no ventrículo lateral (VL) foi feito ao final da sexta semana. Quando aplicável, a reposição hormonal foi realizada do início da sétima semana até o final dos experimentos (11-12 dias). Foi observado que a OVX aumentou a ingestão diária de água e sódio em ratas NT e 2K1C. A privação hídrica induziu ingestão de água e sódio nas ratas NT-SHAM e 2K1C-SHAM, as quais foram aumentadas nas ratas NT-OVX e 2K1C-OVX, sendo este aumento muito maior em ratas 2K1C. A reposição com estrógeno (E2) reduziu a ingestão de água em ratas NT-OVX, mas não a ingestão de sódio, enquanto nas ratas 2K1C-OVX tratadas com E2, as respostas potencializadas de sede e apetite ao sódio foram completamente revertidas. Finalmente, mostramos que nas ratas 2K1C parece haver uma modulação angiotensinérgica central e pela ação do estrógeno para a ingestão de água na privação hídrica, mas não na ingestão de sódio. Em conclusão, os resultados demonstram que o estrógeno é um hormônio que inibe a ingestão diária e induzida pela PH em NT e 2K1C, e essa inibição parece ser maior em ratas 2K1C. Além disso, em ratas 2K1C há uma somatória entre o estrógeno e receptores do tipo AT1 centrais para ingestão de água, o que não parece ter correlação para ingestão de sódio. Finalmente, a reposição com estrógeno reduz os valores pressóricos aumentados nas ratas 2K1C-OVX, que simula menopausa na mulher. Nossos estudos são pioneiros a mostrar que ratas com hipertensão renovascular tem a ingestão de água e sódio ad libitum e induzida por privação hídrica particularmente afetada pela redução de estrógeno, o que poderá acarretar, caso não haja reposição deste hormônio, efeitos deletérios no organismo.

Palavras-chave: Hipertensão renovascular. Angiotensina II. Sede. Menopausa. Estrogênios.

Silva SA. Mechanisms involved in water and 0.3 M NaCl intake in rats with renovascular hypertension and ovariectomy with or without estrogen replacement therapy [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2025.

ABSTRACT

The two-kidney-one-clip (2K1C) model of renovascular hypertension is characterised by hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), increased water intake during the development of hypertension, and transient sodium intake following disease establishment. Epidemiological and experimental evidence suggests that females are more susceptible to the hypertensive effects of sodium throughout their lifespan. Furthermore, studies using spontaneously hypertensive rats (SHR) have shown that females lacking gonadal hormones exhibit increased water and sodium intake, an effect attenuated by estradiol replacement. Water deprivation induces a state of combined dehydration marked by both hypovolemia and hyperosmolality. Experimental data indicate that 2K1C rats display greater water and sodium intake following water deprivation compared to normotensive SHAM controls. Accordingly, the present study aimed to investigate the patterns of water and sodium intake in normotensive and hypertensive female rats, with a focus on the role of ovarian hormones in these conditions. Additionally, the study evaluated whether estradiol modulates intake behaviour following water deprivation and examined the involvement of central AT1 and estrogen receptors in water and 0.3 M NaCl intake under dehydrated conditions. Female Holtzman rats (180–200 g) were used to induce renovascular hypertension (2K1C) or underwent sham surgery (SHAM). At the end of the third week, animals were randomly assigned to ovariectomy. Guide cannulas were implanted into the lateral ventricle (LV) at the end of the sixth week. Hormone replacement in ovariectomized rats was maintained for 11–12 days. The results revealed that hypertensive females exhibited decreased daily water and sodium intake in the absence of gonadal hormones. Moreover, during water deprivation, both normotensive and hypertensive females receiving estradiol replacement showed a reduction in water intake during the thirst test. Sodium intake (0.3 M NaCl) was not inhibited by estradiol in normotensive females; however, a significant reduction was observed in hypertensive females receiving hormone replacement. Under conditions of water deprivation combined with central AT1 receptor blockade, estradiol-treated hypertensive rats exhibited an increase in water intake. In contrast, sodium intake during the sodium appetite test was similarly reduced in hypertensive rats both without hormone replacement and in those with combined AT1 receptor blockade and estradiol treatment, suggesting no additive effect. These results suggest that water intake induced by water deprivation is mediated by AT1 receptor activation, and that estrogen receptors may also play a role in regulating fluid intake.

Keywords: Hypertension, renovascular. Angiotensin II. Thirst. Menopause. Estrogens.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 PROPOSIÇÃO	11
2.1 Hipótese	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
4 MATERIAL E MÉTODOS	16
4.1 Animais	16
4.2 Anestesia e Eutanásia.....	16
4.3 Cirurgia para Desenvolvimento da Hipertensão 2K1C.....	16
4.4 Ovariectomia e Reposição de Estrógeno.....	17
4.5 Privação Hídrica: Teste da Sede e do Apetite ao Sódio.....	17
4.6 Medidas da Pressão Arterial (PA) e da Frequência Cardíaca (FC).....	17
4.7 Implante de Cânulas no Ventrículo Lateral (VL)	18
4.8 Injeções Centrais e Drogas	18
4.9 Coleta de Tecidos	18
4.10 Análise Estatística.....	19
4.11 Protocolos Experimentais	19
4.11.1 Privação hídrica em ratas normotensas e 2K1C: efeito da OVX e do tratamento com E2	19
4.11.2 Privação hídrica em ratas normotensas e 2K1C: efeito da OVX e do tratamento com E2 e da associação com losartan icv.....	20
5 RESULTADOS.....	21
5.1 Valores de Pressão Arterial Média (MAP), Relação Rim Esquerdo e Rim Direito (LK/RK) e Peso Uterino em Ratas Normotensas e 2K1C com ou sem Ovariectomia, com ou sem Reposição com 17-β-estradiol (E2)	21

5.2 Ingestão Diária de Água e NaCl 0,3M em Ratas Normotensas e 2K1C com ou sem Ovariectomia	22
5.3 Ingestão de Água e NaCl 0,3M Induzida Pela Privação Hídrica em Ratas Normotensas e 2K1C com ou sem Ovariectomia, com ou sem Reposição com 17- β -estradiol (E2).....	24
5.4 Ingestão de Água e NaCl 0,3M Induzidas pela Privação Hídrica em Ratas com Hipertensão Renovascular Ovariectomizadas com ou sem Reposição de E2, Após Injeção Central de Losartana no Ventrículo Lateral (VL)	27
5.5 Histologia da Injeção no Ventrículo Lateral.....	30
6 DISCUSSÃO.....	31
7 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a hipertensão atinge mais de 1 bilhão de pessoas em todo mundo, sendo um problema de saúde pública uma vez que afeta 1 a cada 3 adultos¹. Estudos realizados entre 1990 e 2019, demonstraram que a maior prevalência da hipertensão é na idade adulta, entre 30-79 anos, sendo 32% em mulheres e 34% em homens¹. Uma pressão arterial é tida como normal quando a pressão arterial sistólica; PAS < 120-129 mmHg e a pressão arterial diastólica; PAD < 80-84 mmHg, quando tem-se um quadro de PAS 130-139 mmHg e PAD 85-89 mmHg é uma situação de pré-hipertensão e quando PAS > 140 mmHg e PAD > 90 mmHg o quadro passa para hipertensão^{2,3}. Durante a vida adulta os homens têm uma pressão arterial média naturalmente mais alta que as mulheres, no entanto esse panorama muda quando as mulheres se aproximam da idade da menopausa, após a menopausa as mulheres tem um cenário, ao qual, a pressão arterial se eleva ao ponto de atingir os mesmos níveis de pressão arterial que os homens⁴.

O ciclo menstrual ou mensal é caracterizado pelas alterações hormonais que ocorrem num período aproximado de um mês, podendo variar de mulher para mulher. Na idade fértil da mulher regularmente há ciclagem hormonal, tendo a produção de hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) pelas gônadas com ações importantes para o organismo além da função reprodutiva, incluindo ações no encéfalo e no sistema cardiovascular⁵. A menopausa é um sinal do fim da idade reprodutiva da mulher, não havendo mais maturação dos folículos por consequência há uma diminuição quase que finita da produção dos hormônios ovarianos e o aumento das gonadotrofinas⁶. As oscilações de estrógeno ocasionam num aumento da vasoconstrição e como consequência acarreta na ativação do SRAA, ao desencadear fatores que levam ao aumento da pressão arterial, como hiperativação do sistema nervoso simpático⁷ e um aumento na sensibilidade aos efeitos do sal⁸. A sensibilidade ao sal também é elevada em quadros hipertensivos, sendo, portanto, um fator de risco para tal doença, uma vez que há uma maior atividade simpática e um descontrole do SRAA⁹. Estudos apontam que E2 é capaz de alterar SRAA, a função vascular e assim controlar a natriurese^{10,11}.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, nossos resultados demonstram o estrógeno é um hormônio que inibe a ingestão diária e induzida pela privação hídrica em NT e 2K1C, sendo que essa inibição parece ser maior em ratas 2K1C. Além disso, em ratas 2K1C há uma somatória entre o estrógeno e receptores do tipo AT1 centrais para ingestão de água, o que não parece ter correlação para ingestão de sódio. Finalmente, a reposição com estrógeno reduz os valores pressóricos aumentados nas ratas 2K1C-OVX, que simula menopausa na mulher. Nossos estudos são pioneiros a mostrar que ratas com hipertensão renovascular tem a ingestão de água e sódio ad libitum e induzida por privação hídrica particularmente afetada pela redução de estrógeno, o que poderá acarretar, caso não haja reposição, efeitos deletérios no organismo.

REFERÊNCIAS*

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304): 957-80.
2. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3): 516-658.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020; 38(6): 982-1004.
4. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001; 37(5): 1199-208.
5. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142(25): e506-e32.
6. Rees M, Abernethy K, Bachmann G, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: a European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2022; 158: 70-7.
7. Visniauskas B, Kilanowski-Doroh I, Ogola BO, McNally AB, Horton AC, Imulinde Sugi A et al. Estrogen-mediated mechanisms in hypertension and other cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2023; 37(8): 609-18.
8. Mill JG, Baldo MP, Molina M, Schmidt MI, Barreto SM, Chor D et al. Sex-specific patterns in the association between salt intake and blood pressure: the ELSA-Brasil study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(4): 502-9.
9. Ghazi L, Bello NA. Hypertension in women across the lifespan. *Curr Atheroscl Rep*. 2021; 23(8): 43.
10. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derkx FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation*. 1997; 95(1): 39-45.
11. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14(3): 254-60.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023; 41(12): 1874-2071.
13. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014; 35(19): 1245-54.
14. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. *Hhgh blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2020; 27(6): 547-60.
15. Sarathy H, Salman LA, Lee C, Cohen JB. Evaluation and management of secondary hypertension. *Med Clin North Am*. 2022; 106(2): 269-83.
16. Textor SC. Renal arterial disease and hypertension. *Med Clin North Am*. 2017; 101(1): 65-79.
17. Garovic VD, Kane GC, Schwartz GL. Renovascular hypertension: balancing the controversies in diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic J. Med.*. 2005; 72(12): 1135-44, 46-7.
18. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *progress in cardiovascular diseases*. 2009; 52(3): 184-95.
19. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen S-C, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney International*. 2005; 68(1): 293-301.
20. Merla S, Simoni R, Tedeschi S, Ferrari M, Passeri G, Marcato C, et al. High renin hypertension in focal renal fibromuscular dysplasia: turn off of renin system angiotensin overactivation by renal angioplasty cured high blood pressure and quickly reversed myocardial hypertrophy. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2021; 92(S1): e2021162.
21. Pedrinelli R, Arzilli F, Sassano P, Salvetti A. The effect of phentolamine on active and inactive renin release in human renovascular hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1983; 10(1): 53-62.
22. Basso N, Terragno NA. History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2001; 38(6): 1246-9.
23. Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM. The substance causing renal hypertension. *J Physiol*. 1940; 98(3): 283-98.
24. Page IH, Helmer OM. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator. *J Exp Med*. 1940; 71(1): 29-42.
25. Triebel H, Castrop H. The renin angiotensin aldosterone system. *pflügers archiv - European J Physiol*. 2024; 476(5): 705-13.

26. Johansson M, Elam M, Rundqvist B, Eisenhofer G, Herlitz H, Lambert G, et al. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation*. 1999; 99(19): 2537-42.
27. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension : I. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934; 59(3): 347-79.
28. Okuniewski R, Davis EA, Jarrott B, Widdop RE. A comparison of the development of renal hypertension in male and female rats. *Clin Sci (Lond)*. 1998; 95(4): 445-51.
29. Leenen FH, De JW. Plasma renin and sodium balance during development of moderate and severe renal hypertension in rats. *CircRes*. 1975; 36(6 Suppl 1): 179-86.
30. Roncari CF, Barbosa RM, Vendramini RC, De Luca Jr LA, Menani JV, Colombari E, et al. Enhanced angiotensin II induced sodium appetite in renovascular hypertensive rats. *Peptides*. 2018;101:82-8.
31. DeForrest JM, Knappenberger RC, Antonaccio MJ, Ferrone RA, Creekmore JS. Angiotensin II is a necessary component for the development of hypertension in the two kidney, one clip rat. *Am J Cardiol*. 1982; 49(6): 1515-7.
32. Melo MR, Gasparini S, Speretta GF, Silva EF, Rodrigues Pedrino G, Menani JV, et al. Importance of the commissural nucleus of the solitary tract in renovascular hypertension. *Hypertension Research*. 2019; 42(5): 11.
33. Fernandes MV, Rosso Melo M, Mowry FE, Lucera GM, Lauar MR, Frigieri G, et al. Intracranial pressure during the development of renovascular hypertension. *Hypertension*. 2021; 77(4): 1311-22.
34. de Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Boim MA, Dolnikoff MS, Bergamaschi CT, Campos RR. Upregulation of AT1R and iNOS in the rostral ventrolateral medulla (RVLM) is essential for the sympathetic hyperactivity and hypertension in the 2K-1C Wistar rat model. *AmJHypertens*. 2010; 23(7): 708-15.
35. Lincevicius GS, Shimoura CG, Nishi EE, Perry JC, Casarini DE, Gomes GN, et al. Aldosterone contributes to sympathoexcitation in renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2015; 28(9): 1083-90.
36. Mohring J, Petri M, Mohring B. Salt appetite during the early phase of renal hypertension in rats. *Pflugers Arch*. 1975; 356(2): 153-8.
37. De Luca LA, Jr., Laurin M, Menani JV. Control of fluid intake in dehydrated rats and evolution of sodium appetite. *Physiology & behavior*. 2024; 284: 114642.
38. Cheuvront SN, Kenefick RW. Dehydration: Physiology, Assessment, and performance Effects. *Comprehensive Physiology*. 2014; 257-85.
39. Fuller A, Mitchell D, Maloney SK, Hetem RS, Fonsêca VFC, Meyer LCR, et al. How dryland mammals will respond to climate change: the effects of body size, heat load and a lack of food and water. *Journal of Experimental Biology*. 2021; 224(Suppl_1).

40. Matsubayashi H, Lagan P, Majalap N, Tangah J, Sukor JRA, Kitayama K. Importance of natural licks for the mammals in Bornean inland tropical rain forests. *Ecological Research*. 2007; 22(5):7 42-8.
41. Paula Santos U, Zanetta DMT, Terra-Filho M, Burdmann EA. Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney International*. 2015; 87(4): 792-9.
42. Miller HJ. Dehydration in the Older Adult. *Journal of gerontological nursing*. 2015; 41(9): 8-13.
43. Takei Y, Bartolo RC, Fujihara H, Ueta Y, Donald JA. Water deprivation induces appetite and alters metabolic strategy in *Notomys alexis*: unique mechanisms for water production in the desert. *Proc Biol Sci*. 2012; 279(1738): 2599-608.
44. Watso JC, Farquhar WB. Hydration Status and Cardiovascular Function. *Nutrients*. 2019;11(8).
45. McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid Intake. *News PhysiolSci*. 2004;19(1):1-6.
46. Lucera GM, Menani JV, Colombari E, Colombari DSA. ANG II and aldosterone acting centrally participate in the enhanced sodium intake in water-deprived renovascular hypertensive rats. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12(1223): 10.
47. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(4): 223-37.
48. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-sodium Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*. 2001; 344(1): 3-10.
49. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*. 1996; 27(3 Pt 2): 481-90.
50. DeLalio LJ, Hahn S, Katayama PL, Wenner MM, Farquhar WB, Straub AC, et al. Excessive dietary salt promotes aortic stiffness in murine renovascular hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 318(5): H1346-h55.
51. Simone Gd, Devereux RB, Camargo MJ, Wallerson DC, Laragh JH. Influence of sodium intake on in vivo left ventricular anatomy in experimental renovascular hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1993; 264(6): H2103-H10.
52. Liu DT, Birchall I, Kincaid-Smith P, Whitworth JA. Effect of dietary sodium chloride on the development of renal glomerular and vascular lesions in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993; 20(12): 763-72.
53. Menendez-Castro C, Cordasic N, Dambietz T, Veelken R, Amann K, Hartner A, et al. Correlations between interleukin-11 expression and hypertensive kidney injury in a rat model of renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2020; 33(4): 331-40.

54. Olson JL, Wilson SK, Heptinstall RH. Relation of glomerular injury to preglomerular resistance in experimental hypertension. *Kidney Int.* 1986; 29(4): 849-5
55. Morgan T, Aubert J-F, Brunner H. Interaction between sodium intake, angiotensin II, and blood pressure as a cause of cardiac hypertrophy*. *American Journal of Hypertension.* 2001;14(9): 914-20.
56. Kaufman S. A comparison of the dipsogenic responses of male and female rats to a variety of stimuli. *Canadian journal of physiology and pharmacology.* 1980; 58(10): 1180-3.
57. Santollo J, Daniels D, Leshem M, Schulkin J. Sex differences in salt appetite: perspectives from animal models and human studies. *Nutrients.* 2023; 15(1).
58. Kisley LR, Sakai RR, Ma LY, Fluharty SJ. Ovarian steroid regulation of angiotensin II-induced water intake in the rat. *Am J Physiol.* 1999; 276(1): R90-6.
59. Krause EG, Curtis KS, Davis LM, Stowe JR, Contreras RJ. Estrogen influences stimulated water intake by ovariectomized female rats. *Physiology & behavior.* 2003; 79(2): 267-74.
60. Findlay AL, Fitzsimons JT, Kucharczyk J. Dependence of spontaneous and angiotensin-induced drinking in the rat upon the oestrous cycle and ovarian hormones. *J Endocrinol.* 1979; 82(2): 215-25.
61. Pereira ED, Dantas RM, Andrade-Franzé GMF, De Luca LA, Menani JV, Andrade CAF. Estradiol modulates the palatability of 0.3 M NaCl in female rats during sodium appetite. *Appetite.* 2019; 133: 252-61.
62. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovascular research.* 2000; 46(1): 28-49.
63. Schulman IH, Aranda P, Raji L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension.* 2006; 47(6): 1168-74.
64. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiology.* 2020; 5(3): 255-62.
65. Santollo J, Marshall A, Curtis KS, Speth RC, Clark SD, Daniels D. Divergent effects of ER α and ER β on fluid intake by female rats are not dependent on concomitant changes in AT1R expression or body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 311(1): R14-R23.
66. Mecawi AS, Lepletier A, Araujo IG, Fonseca FV, Reis LC. Oestrogenic influence on brain AT1 receptor signalling on the thirst and sodium appetite in osmotically stimulated and sodium-depleted female rats. *Exp Physiol.* 2008; 93(8): 1002-10.
67. Ribeiro RA, Raineke C, Goncalves O, Franci CR, Lucion AB, Sanvitto GL. Reproductive dysfunction in female rats with renovascular hypertension. *Am J Hypertens.* 2013; 26(1): 104-10.

68. Sá JM, Fernandes MV, Pontes RB, Colombari E, Menani JV, Colombari DSA. Mechanisms involved in cardiovascular and hydroelectrolytic changes in dehydrated high-fat-diet-fed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2025; 328(4): R481-r91.
69. Sa JM, Barbosa RM, Menani JV, De Luca LA, Jr., Colombari E, Almeida Colombari DS. Cardiovascular and hidroelectrolytic changes in rats fed with high-fat diet. *Behav Brain Res*. 2019; 373.
70. Pereira ED, Jr., Oliveira LM, Coletto-Nunes G, Souza PPC, Menani JV, De Luca LA, Jr., et al. Central angiotensinergic mechanisms in female spontaneously hypertensive rats treated with estradiol. *Appetite*. 2022; 174: 106012.
71. Barbosa RM, Speretta GF, Dias DPM, Ruchaya PJ, Li H, Menani JV, et al. Increased expression of macrophage migration inhibitory factor in the nucleus of the solitary tract attenuates renovascular hypertension in rats. *American Journal of Hypertension*. 2017; 30(4): 435-43.
72. Barp J, Sartório CL, Campos C, Llesuy SF, Araujo AS, Belló-Klein A. Influence of ovariectomy on cardiac oxidative stress in a renovascular hypertension model. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2012; 90(9): 1229-34.
73. Grundt A, Grundt C, Knoth K, Lemmer B. Rhythmic supplementation of 17beta-estradiol according to the physiological estrous cycle: effect on blood pressure in female ovariectomized rats. *Horm Metab Res*. 2010; 42(2): 130-6.
74. Lee SH, Lee YH, Jung SW, Kim DJ, Park SH, Song SJ, et al. Sex-related differences in the intratubular renin-angiotensin system in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *American journal of physiology Renal physiology*. 2019; 317(3): F670-f82.
75. Danielsen J, Buggy J. Depression of ad lib and angiotensin-induced sodium intake at oestrus. *Brain Res Bull*. 1980; 5(5): 501-4.
76. Santollo J, Daniels D. Control of fluid intake by estrogens in the female rat: role of the hypothalamus. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2015; 9.
77. Kisley LR, Sakai RR, Fluharty SJ. Estrogen decreases hypothalamic angiotensin II AT1 receptor binding and mRNA in the female rat. *Brain Res*. 1999; 844(1-2):34-42.
78. Whelton, PK, Carey, RM, Aronow, WS; Casey, DE et al. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *JACC*, 2018; 71, n. 19, p. e127-e248.