



# Efeitos de lesões mediais e médio-laterais da área septal do cérebro sobre a ingestão de água em ratos albinos

*The effects of a medial and of a large medial lateral lesion in the brain's septal area on the ingestion of water in albino rat.*

**Eleomar Ziglia Lopes-Machado**

Doutor em Ciências Médicas, Área Saúde Mental – USP e professor das Disciplinas de Anatomia e Fisiologia na FAI.

**Jorge Henrique Olivi de Paula**

Estagiário do Laboratório de Psicologia da FAI.

**Rodrigo Otoboni Molina**

Mestre em Odontologia – UNESP e professor das Disciplinas de Fisiologia e Clínica Integrada na FAI.

**Maria Luciana Pereira Manzoli Capaldi**

Bióloga e Técnica Laboratório Histopatologia da FAI.

**Rodrigo Renolfi Erler**

Estagiário Anatomia Veterinária da FAI.

**Flávio Roberto Navasconi**

Biólogo e Encarregado Laboratórios da FAI.

## Resumo

Estudou-se, neste trabalho, o efeito de lesões mediais e mediolaterais amplas da área septal do cérebro sobre o comportamento de ingestão de água em ratos albinos. Embora se tenha observado uma tendência a aumento de ingestão, a análise estatística dos resultados não mostrou diferenças significativas entre as curvas pré-e pós-operatórias de ingestão de água. Este estudo não afasta totalmente a hipótese de que possa existir, na área septal, uma heterogeneidade funcional quanto à ingestão de água, de modo a haver diferentes mecanismos situados em diferentes sítios septais, mas não dá suporte à idéia de que haja um forte mecanismo septal inibidor da ingestão de água em ratos.

## Palavras-chave

área septal do cérebro - ingestão de água - lesões eletrolíticas - ratos.

## Abstract

The effects of a medial and of a large medial lateral lesion in the brain's septal area on the ingestion of water in albino rats were studied. Although there was a trend of more ingestion, no significant difference was found between the pre- and post-operation values of the experimental and control groups. This study do not reject the idea that may exist, in the septal area, functional mechanisms of different types



in water regulation; they are probably situated in different septal sites, but do not support the idea of an great septal inhibitory mechanism on the water ingestion in rats.

### Key-words

brain's septal area - water ingestion - electrolytic lesions - rats.

### Introdução

Há várias décadas se observa relatos conflitantes, na literatura médico-biológica, no que refere ao efeito de lesões na área septal do cérebro (AS) sobre o comportamento de ingestão de água em ratos. Assim, um trabalho clássico (NEGRO VILAR; GENTIL; COVIAN, 1967) detectou, com lesões amplas da AS, redução de ingestão de água com aumento de ingestão de uma solução de cloreto de sódio a 2%, utilizando dois bebedouros na gaiola, mas ingerindo os animais, em valores absolutos, maior quantidade de líquidos após a lesão da AS. Nesta mesma década de 60 e inícios dos anos 70, resultados contraditórios são referidos. Lesões totais provocavam aumento da ingestão de água (HARVEY et al., 1965; DICKINSON, 1973), mas outro trabalho observou que tal aumento reduzia-se com o tempo, comparativamente aos controles, chegando a igualá-los na ingestão, ao final do experimento, 85 dias após a operação (LORENS & KONDO, 1969) e ainda outros divergiam quanto ao efeito de cada sub-região da AS lesada: para alguns, eram lesões na região mais posterior que provocavam maior ingestão de água (BESCH; VAN DYNE, 1969; HOLDSTOCK, 1971); para outros, porém, eram lesões na região septal anterior que provocavam tal efeito (CAREY, 1969). Este último autor citado chegou a sugerir que as lesões na região posterior da AS produziam menor sede nos animais pela ruptura de um circuito envolvendo colunas ventrais do fórnix e hipocampo dorsal. A seguir, outro experimento com lesões amplas da AS (LOPES-MACHADO

et al., 1976) referiu um aumento discreto de ingestão de água que, porém, não chegou à significância estatística.

Em 1979 um grupo de pesquisadores, liderados pelo Professor Miguel Rolando Covián, na USP de Ribeirão Preto, constatou a influência do órgão subfornicial, uma região situada acima do hipotálamo, sobre a ingestão de água induzida por lesões septais (SAAD et al., 1979). Neste experimento, ratos com lesões na AS, no órgão subfornicial (OSF) ou em ambas as estruturas eram submetidos a vários procedimentos para provocar sede (polietilenoglicol, isoproterenol, privação de água e ligando-se a veia cava inferior). Observaram, então, que o aumento de ingestão de água provocado por lesões septais era bloqueado após lesões no OSF. Nem a hipovolemia, nem a hipotensão, nem a privação de água podiam eliciar aumento de ingestão de água nos animais com lesão do OSF, mesmo após a destruição da AS. Em face destes resultados, sugeriram que o OSF seria a principal estrutura a agir na regulação da ingestão de água eliciada pela angiotensina com dois efeitos opostos: um, direto, facilitando a ingestão de água e outro indireto, inibindo a AS. Por sua vez, a AS teria um efeito inibitório sobre o OSF e sobre a ingestão de água. Já um trabalho recente (TANAKA, 2003), usando estimulação da AS medial e monitorando as concentrações extracelulares de acetilcolina no OSF, sob condições de hipovolemia, utilizando um método de micro diálise, sugere a existência de uma via colinérgica septal que **estimula** o OSF, que aumenta seus níveis extracelulares de acetilcolina. Já na década de 80, foi referido que: a) lesões totais ou parciais (mediais ou laterais) da AS induziam hiperdipsia e que a AS causava aversão à ingestão de NaCl provavelmente por inibir a área hipotalâmica lateral responsável pela ingestão de sal; e b) o carbacol e a angiotensina II injetados na AS medial e lateral produziam aumento da ingestão de água (VASUDEV; GENTIL; COVIAN,



1985; 1986).

Mesmo mais recentemente, a confusão persiste sobre o verdadeiro papel desempenhado pela AS sobre o comportamento de ingestão hídrica. Por um lado, o conhecimento avançou no que se refere ao efeito da angiotensina II, em condições de hipovolemia, sobre o OSF que inerva diretamente a área pré-óptica medial do hipotálamo a qual, por mecanismo ainda desconhecido, inicia o comportamento de ingestão de água. Também se sabe que, uma vez estimulado pela angiotensina II, em idênticas condições, o OSF igualmente inerva diretamente os núcleos supra-óptico e paraventricular para produzir o hormônio antidiurético, da mesma forma que o mesmo órgão inerva a área hipotalâmica lateral para produzir um estado de **alerta** que leva a um aumento geral da atividade somatomotora, levando ao comportamento de procura por água. Mas, por outro lado, continuam obscuras as vias neurais que integram a resposta de beber a estímulos cognitivos e emocionais.

O que se sabe é que o OSF influencia diretamente áreas telencefálicas do sistema límbico, no caso, a amígdala e a AS que desempenham importante papel na integração de respostas afetivas e cognitivas (CANTERAS, 1999). Também houve avanço no conhecimento sobre as conexões septo-hipotalâmicas e a ingestão de água e sal em ratos. Assim, trabalho da lavra do laboratório do professor Wilson Abraão Saad encontrou evidências, utilizando antagonistas alfa-adrenérgicos injetados no núcleo paraventricular do hipotálamo, de que havia dois tipos de receptores neste sítio hipotalâmico: um, alfa (1)-adrenoceptor, que influenciaria a AS medial (ASM) *excitando-a* no sentido de aumentar a ingestão de água e sódio (além de ativar a diurese, a natriurese e a resposta pressora) induzida pela estimulação de angiotensina II injetada na ASM; outro, alfa(2)-adrenoceptor, que influenciaria a ASM, *inibindo-a* e reduzindo a ingestão de sódio e água (além de reduzir a diurese, a natriurese e a resposta pressora) induzida pela mesma

estimulação angiotensinérgica na ASM. Mas os autores, neste experimento, não fazem referência à AS lateral que, como já visto, também aumenta a ingestão de água quando estimulada pela angiotensina II (CAMARGO & SAAD, 2001).

Porém, dois outros trabalhos do mesmo laboratório estimulam a AS lateral (ASL) diferentemente.

Em um estudo (SAAD et al., 2004), os autores estimulam a ASL de ratos (com cânula cronicamente implantada na ASL e no núcleo supra-óptico, unilateralmente) com angiotensina II (que provoca aumento de ingestão de água e de solução de cloreto de sódio a 3%, bem como aumento da pressão arterial) e observam os efeitos, sobre estas respostas septais, da injeção, no núcleo supra-óptico (NSO), de antagonistas de receptores AT(1) e AT(2) angiotensinérgicos e do receptor V(1) da arginina-vasopressina e de um doador e um inibidor de óxido nítrico. Concluem que os receptores AT(1)-angiotensinérgicos e V(1) da arginina-vasopressina e óxido nítrico, no interior do NSO (mas não os AT(2)-angiotensinérgicos) possam estar envolvidos nas respostas de ingestão de água e de solução salina induzidas pela ativação de receptores de angiotensina II dentro da ASL. Porém, todos os receptores citados e o óxido nítrico parecem participar da mediação da resposta septal de aumento da pressão arterial, nas condições referidas.

Em outro trabalho (CAMARGO; SAAD; CERRY, 2003) foi feita a administração, na ASL, de arginina(8)-vasopressina (AVP) que provocou aumento de ingestão de água tipo **dose-efeito**. Este estudo investigou a influência de um antagonista dos receptores V(1)-AVP e de dois ligantes seletivos dos receptores AT(1) e AT(2) da angiotensina II, injetados no núcleo paraventricular(NPV), sobre os efeitos de sede causados pela estimulação da AVP na ASL. Observaram que o antagonista V(1)-AVP,



injetado no NPV, produziu uma redução de resposta tipo **dose-efeito** na resposta de beber água eliciada pela administração de AVP na ASL. Também houve uma inibição da resposta de ingestão de água produzida pela estimulação da ASL com AVP, quando se administrou os dois ligantes AT(1) e AT(2) no NPV do hipotálamo. Concluíram os autores que o efeito dipsogênico induzido pela AVP junto à ASL poderia envolver a ativação de múltiplos receptores: V(1) receptores e subtipos de receptores angiotensinérgicos. Também sugeriram que os efeitos **excitadores** da AVP sobre a ingestão de água dentro da ASL seriam mediados por V(1)-receptores e que os efeitos **inibidores** requereriam V(2)-receptores.

Entretanto, mesmo com estes complexos avanços experimentais citados, tentando esclarecer a ação de receptores centrais e hormônios, os dados continuam controversos quando se observa simplesmente o efeito de lesões químicas ou eletrolíticas da AS (ou de partes dela) sobre o comportamento apetitivo hidro-salino no rato. Assim, um recente estudo (LIAO & YEH, 2000) referiu que lesões químicas produzidas pelo ácido kaínico na região medial-posterior da AS, produzia um significativo aumento de ingestão de água, mas não havia este efeito quando eram lesadas outras áreas do **septum**. Já outro trabalho (SAAD et al., 1998) obteve efeito contrário. Lesões da AS com ácido ibotênico produziam intensa redução da ingestão de água em ratos. Neste último estudo, também havia uma dicotomia, se as lesões eram eletrolíticas ou químicas. Lesões com ácido ibotênico produziam, como já referido, redução da ingestão de água, mas lesões eletrolíticas produziam aumento da ingestão hídrica. Por outro lado, ambos os tipos de lesão produziam aumento significativo de ingestão de uma solução de NaCl a 1,5%.

Para tentar esclarecer a possível heterogeneidade funcional de sub-regiões do **septum** no que se refere ao comportamento de ingestão de água no rato, resolveu-se fazer um trabalho com duas abordagens: numa primeira parte, observar-se o efeito de lesões amplas mé-

dio-laterais da AS; e, numa segunda, o efeito de lesões mais restritas à sub-região medial, citada recentemente como sendo a única responsável pela inibição do comportamento de beber (**drinking behaviour**).

## Material e Métodos

Foram utilizados, neste estudo, 44 ratos albinos **Wistar**, machos, assim distribuídos: 26 na primeira experiência, realizada no Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP; 18 com lesões médio-laterais e 8 controles **sham-lesioned** e 18 animais na segunda experiência, realizada na FAI, 9 com lesões mediais e 9 operados ficticiamente, realizadas no Laboratório de Pesquisa em Neurociências da FAI. Os animais pesavam entre 200 e 250 gramas no início dos experimentos. A metodologia comum aos dois experimentos foi a seguinte: ratos com lesões bilaterais na AS (nas duas regiões estudadas) ou com operação fictícia (**sham-lesioned**), com água e ração **ad libitum**, tiveram suas ingestões de água registradas nos últimos 7 dias antes da cirurgia e do 5° ao 11° dia após (1° experimento); e nos últimos 5 dias antes da operação e do 6° ao 10° dia após (2° experimento). Além das médias diárias de ingestão em cada grupo, aferiu-se um bloco de 5 dias *antes* (últimos 5 dias de registro pré-operatório) e *após* a operação (do 6° ao 10° dia pós-operatório). Os animais foram anestesiados com hidrato de cloral 4,2% (420 mg/Kg i.p.). Utilizando-se um aparelho estereotáxico tipo **Johnson**, utilizando a metodologia de Paxinos e Watson (1997), descia-se o eletródio até 5,5 mm desde o perióstio, com demais parâmetros variáveis descritos a seguir, de modo a se atingir os dois sítios septais. Este eletródio estava ligado a uma fonte de lesão\_ corrente anódica contínua\_ construída pelo Laboratório de Eletrônica da Faculdade de Medicina de



Ribeirão Preto-USP. Os parâmetros de lesão foram: corrente de 3 mA durante 10 segundos, com tempo de subida de 1 segundo, no primeiro experimento, e 5 mA no mesmo tempo no segundo \_ a corrente de lesão foi de 5 mA no segundo experimento porque a fonte de lesão usada em nosso laboratório veio com limitações técnicas no seletor de voltagem. O eletródio é do tipo monopolar de aço inoxidável, com 0,20 mm de diâmetro, isolado em toda a sua extensão com exceção da ponta, que tinha 0,5 mm de comprimento. Após os registros pós-operatórios, os animais foram sacrificados para se fazer o procedimento histológico de controle das lesões, perfundindo-se o cérebro com solução salina e formol a 10%. Os cérebros foram fixados em formol e posteriormente processados para análise histológica, no Serviço de Patologia e Diagnóstico da FAI, para comprovação do local da lesão.

### Procedimento experimental

**Experimento 1.** Neste experimento, procurou-se atingir, com lesões, a área septal médio-lateral (Fig.1). Os ratos foram distribuídos em dois grupos: a) **Lesão Médio-lateral** - com os seguintes parâmetros estereotáxicos: 0,5 e 1,5 mm à frente do bregma com 0,5 mm lateralmente à sutura sagital; 5,5 mm de profundidade em relação à superfície óssea; e b) **Sham-lesioned** - grupo com operação fictícia: a cirurgia ia até a exposição das meninges, não se introduzindo o eletródio no cérebro.

**Experimento 2.** Este experimento foi feito para se fazer uma lesão medial da AS, distribuídos em dois grupos de sujeitos: a) **Lesão Medial** - lesão eletrolítica da AS, com os seguintes parâmetros estereotáxicos: 0,4 mm lateralmente à sutura sagital; 0,5 e 1,5 mm anteriormente ao bregma; e 5,5 mm de profundidade em relação ao periósteo; e b) **Sham-lesioned** - grupo com operação fictícia.

### Análise Estatística

A análise dos resultados foi feita utilizando-se estatística de regressão e ANOVA. No primeiro experimento, foi usado o método de regressão linear da resposta sobre variáveis aparentes.

### Resultado

**Experimento 1.** Obtiveram-se os seguintes valores, em médias de ingestão de água, por blocos de 5 dias, nos grupos: a) **Lesão Médio-lateral** - De 159,05+/-49,2 ml/5 dias (pré-lesão) para 195,3+/-90,31 ml/5dias (pós-lesão); e b) **Sham-operated** - De 175,75+/-29,93 ml/5 dias (pré-operação fictícia) para 170,75+/-23,51 ml/5 dias (pós-operação).

**Experimento 2.** Os seguintes valores médios dos grupos, em termos de ingestão de água, em blocos de 5 dias antes e após a operação, foram: a) **Lesão Medial** - De 176,2+/-10,16 ml/5 dias (pré-lesão) para 195,23+/-14,12 ml/5 dias (pós-lesão); e b) **Sham-operated** - De 186,44+/-19,92 ml/5 dias (pré-operação fictícia) para 189,44+/-18,97 ml/5 dias (pós-operação).

A análise estatística dos resultados (estatística de regressão e ANOVA) não considerou significativos os resultados obtidos pelos grupos de ratos de ambos os experimentos (níveis de probabilidade 0,01 e 0,05), que não produziu, na maioria dos sujeitos lesados, um aumento considerável de ingestão de água, tanto considerando os níveis pré- e pós-operatórios dos animais lesados como na comparação, em paralelo, com os ratos submetidos à operação fictícia, conforme se vê nas tabelas I, II, III e IV. Portanto, nos dois tipos de lesões do **septum** efetuados nesta pesquisa, nenhum provocou um aumento significativo de ingestão de água, comparativamente aos controles e aos níveis pré-operatórios de ingestão. Apenas observou-se uma **tendência** de aumento de ingestão de água, porém, não significativa à luz da análise estatística.



**Tabela I.** Ingestão de água (em ml) em ratos com lesões mediolaterais da AS (Exp. 1)

Dias Rato	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	Lesão	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11
01	42	45	43	32	34	32	32		21	29	25	24	26	31	35
02	34	35	42	26	32	29	29		15	29	35	26	36	37	30
03	39	31	40	35	39	32	37		30	50	44	32	54	56	60
04	41	31	35	32	32	29	42		12	44	50	29	49	37	35
05	34	25	21	17	26	20	44		27	32	23	45	26	33	46
06	30	30	24	30	22	30	34		27	25	22	47	21	25	44
07	52	30	20	51	16	20	40		29	22	24	32	23	22	31
08	50	35	25	31	21	20	40		25	25	22	40	25	31	40
09	41	47	46	36	24	32	41		31	31	22	53	25	30	45
10	37	30	31	30	24	26	37		26	26	20	31	26	20	32
11	62	50	29	35	36	35	52		50	47	46	61	56	45	72
12	45	54	47	50	34	36	32		70	47	37	23	27	28	34
13	32,5	31	29	25	23	31	30		30	35	28,5	28	25	23	31
14	36	43,5	39	41	39	35,5	39		45	35	47	39,5	31	29	24
15	45	56	54	44,5	40,5	48	54		40	30	49	46	37	32	47
16	30	32	38	34	36	27,5	33		13	45	91	99,5	55,5	49,5	39
17	44	39	50	47	41	38	40		40	25	30,5	36	39	36	42
18	41	35	36	31,5	27	31	30,5		70	120	128	120	68	48,5	51
- X	40,9 +/- 8,2	37,7 +/- 9,2	36,0 +/- 10,1	34,9 +/- 8,9	30,4 +/- 7,6	30,7 +/- 6,9	38,1 +/- 7,0		33,4 +/- 16,8	38,7 +/- 22,1	41,3 +/- 27,6	45,1 +/- 25,9	36,1 +/- 14,3	34,0 +/- 10,1	41,0 +/- 11,7

**Tabela II.** Ingestão de água (em ml) em ratos controles com operação fictícia (Exp. 1)

Dias Rato	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	Ope- ração	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11
01	35	34	25	26	23	25	14		29	26	32	57	21	25	35
02	44	41	29	32	30	35	40		32	39	35	41	29	30	47
03	26	37	35	35	27	30	49		36	32	22	46	40	50	47
04	50	60	47	37	29	41	49		15	31	42	34	36	38	30
05	50	47	56	51	27	37	52		20	28	57	30	56	37	35
06	40	47	35	31	24	20	29		11	16	30	24	34	26	19
07	46	47	40	37	19	28	39		5	24	36	25	36	35	24
08	42	42	50	42	33	32	39		12	32	35	29	31	39	31
- X	41,6 +/- 8,1	44,4 +/- 8,0	39,6 +/- 10,7	36,4 +/- 7,6	26,5 +/- 4,4	31,1 +/- 6,8	42,2 +/- 7,4		20,0 +/- 11,2	28,5 +/- 6,8	36,1 +/- 10,2	35,7 +/- 11,5	35,4 +/- 10,1	35,0 +/- 8,1	33,5 +/- 9,9



Tabela III. Ingestão de água (ml) em ratos com lesões mediais da AS (experimento 2)

Dias Rato	-5	-4	-3	-2	-1	Lesão	+6	+7	+8	+9	+10
01	36	35	36	37	36		38	38	37	36	36
02	35	36	38	37	38		38	38	36	37	36
03	36	37	38	36	36		36	37	36	38	37
04	37	36	36	35	36		38	38	37	36	37
05	38	37	36	35	36		38	39	38	37	39
06	39	37	36	35	37		36	35	37	38	39
07	31	33	35	36	40		42	40	42	42	43
08	32	32	30	34	33		43	42	44	42	45
09	32	30	33	31	32		45	44	43	44	40
$\bar{X}$	35,1 +/- 2,8	34,7 +/- 2,7	35,3 +/- 2,5	35,1 +/- 1,8	36,0 +/- 2,4		39,3 +/- 3,2	39,0 +/- 2,7	38,9 +/- 3,2	38,9 +/- 3,0	39,1 +/- 3,1

Tabela IV . Ingestão de água (ml) em ratos controles, operados ficticiamente (experimento 2)

Dias Rato	-5	-4	-3	-2	-1	Ope- ração	+6	+7	+8	+9	+10
01	37	37	38	37	38		38	38	37	39	37
02	35	36	35	36	35		36	35	36	36	36
03	38	37	38	37	38		38	35	36	38	37
04	35	35	36	35	35		37	37	36	36	37
05	35	36	35	35	36		36	38	38	38	37
06	37	37	38	37	37		35	36	35	37	38
07	44	45	43	45	44		44	43	44	45	43
08	30	31	32	32	30		32	33	32	33	32
09	43	41	42	43	44		44	45	45	43	44
$\bar{X}$	36,9 +/- 4,3	37,2 +/- 3,9	37,4 +/- 3,5	37,4 +/- 4,1	37,4 +/- 4,4		37,8 +/- 4,0	37,8 +/- 3,9	37,7 +/- 4,2	38,3 +/- 3,7	37,9 +/- 3,6



**Análise microscópica.** No experimento 1, lesões mediolaterais, a análise histológica mostrou que as lesões começaram ao nível do genu do corpo caloso, rostralmente e se estenderam até as colunas do fórnix, caudalmente. Este último foi tipicamente atingido em maior ou menor extensão em quase todos os animais lesados. Dorsal e ventralmente, as lesões foram confinadas à área entre o corpo caloso e a comissura anterior. Eventualmente, a comissura anterior foi lesada. Já no experimento 2 as lesões atingiram mais especificamente os sítios mediais da AS.

### Discussão e Conclusão

Os resultados obtidos no experimento 1, não mostrando, em média, alterações significativas da ingestão de água **ad libitum** após lesões septais, não concordam com muitos trabalhos na literatura (BESH; VAN DYNE, 1969; HOLSTOCK, 1971; DICKINSON, 1973; SAAD et al., 1998). Entretanto, os picos de ingestão nitidamente evidenciados por dois animais, após a lesão mediolateral da AS, colocam a possibilidade de que as variações mostradas neste experimento sejam lesões-específicas. Ou seja, o tipo de lesão ampla feita no experimento 1 (duas lesões bilaterais anteriores e duas bilaterais posteriores) pode ter influenciado de maneira decisiva as diferenças aqui observadas em relação aos outros trabalhos referidos e que obtiveram resultados diferentes; isto é, uma sub-região pode inibir outra. Se esta for destruída por eletrocoagulação, a outra é **liberada**. Mas, se todas forem destruídas, como pode ter ocorrido no experimento 1, então tanto as porções controladoras como as controladas são lesadas e os efeitos poderiam ser imprevisíveis, podendo tanto não alterar, inibir ou excitar a ingestão de água, ou ambos, em verdadeiras **ondulações** da função, pela retirada de todo o mecanismo modulador septal da ingestão líquida e pela provável interferência de outros mecanismos neurais associados extra-septais. Isto indicaria a existência de vários **loci** septais com diferentes funções, inclusive antagonicas e até

relacionadas por **feedbacks** negativos, numa integração funcional. Como a importância do locus da lesão foi levantada por alguns autores, especialmente, mais recentemente, focando a sub-região medial-posterior da AS, única a produzir polidipsia após lesões químicas, efetuou-se o experimento 2, no qual lesões mediais não confirmaram, em média, os resultados obtidos por Liao e Yeh (2000). Mas, novamente aqui, três animais dos nove estudados, aumentaram razoavelmente a ingestão de água após lesões mediais da AS. Mas, em média, os resultados não foram considerados estatisticamente significativos.

Portanto, considerando que, nas duas regiões da AS lesadas neste estudo, nenhuma provocou um aumento considerado significativo de ingestão de água, replicando os resultados obtidos por Lopes-Machado et al. (1976) conclui-se que, pelos resultados obtidos neste experimento, nos parâmetros estereotáxicos estudados, nenhuma das áreas estudadas parece inibir o comportamento de ingestão de água em ratos saciados, com água e alimento **ad libitum**. Desta forma, nossos resultados não confirmam totalmente a hipótese de que a destruição por eletrocoagulação da AS (tida por alguns autores como área inibidora do comportamento estudado), **liberaria** tal função, dando um aumento de ingestão hídrica, o que poderia significar um “aumento da sede” por parte dos animais lesados (MACHADO, 2000). Porém, como houve uma **tendência** a aumento de ingestão, não significativa estatisticamente na média geral, como também um sensível aumento após as lesões, por parte de alguns animais, tal hipótese ainda não pode ser recusada à luz de nossos resultados, necessitando novos e mais controlados estudos posteriores para se ter uma melhor elucidação da verdadeira função septal na ingestão hídrica.

Também cabe salientar uma outra variável, na qual alguns animais podem aumentar sua ingestão de água (tanto os lesados como os **sham-lesioned**, operados **ficticiamente**). Um fator a ser considerado é que o experimento ocorreu no período de inverno e há evidências





de que o frio aumenta o metabolismo especialmente de ratos e faz com que aumentem sua ingestão líquida (SANES; DORNOVICK; BURRIGHT, 1975).

Cabe enfatizar que, embora um trabalho clássico já referido (NEGRO VILAR; GENTIL; COVIAN, 1967) tenha relatado um aumento de ingestão de solução salina e redução de água após lesões amplas septais em ratos, dois trabalhos deste laboratório (CUNHA-MORENO et al., 2003; LOPES-MACHADO et al., 2004), usando a mesma metodologia, não conseguiram reproduzir tais resultados, seja usando o procedimento de **apetite específico** (dois bebedouros, um com água e o outro com solução salina a 2%), seja colocando um só bebedouro com água na gaiola. Estes achados contraditórios em nosso laboratório, juntamente com a enorme variabilidade de resultados obtidos nas pesquisas com estimulação e lesão de partes da AS observadas na revisão da literatura, constituem evidência a favor da idéia de que as sub-regiões da AS apresentam grande heterogeneidade funcional.

Finalmente, considerando as **tendências** (não significativas) de aumento de ingestão de água por médias após lesões septais neste trabalho, além do fato de alguns poucos animais aumentarem muito a ingestão hídrica após lesões na AS, ainda se acredita que a área septal do cérebro, ou parte dela, possa interferir, pelo menos em alguns animais, em interação com outras estruturas centrais, como o órgão subfornicial e o hipotálamo, na regulação da ingestão de água, com função predominantemente inibitória sobre tal comportamento.

## Referências

BESCH, N.F.; VAN DYNE, G.C. Effects of locus and size of septal lesion on consummatory behavior in the rats. **Physiol. Behav.**, 4: 953-58, 1969.

CAMARGO, L.A.; SAAD, W.A. Role of the alpha (1) - and alpha (2) -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 Res. Bull.**, 54: 595-602, 2001.

CAMARGO, L.A.; SAAD, W.A.; CERRY, P.S. Effects of V1 and angiotensin receptor subtypes of the paraventricular nucleus on the water intake induced by vasopressin injected into the lateral septal area. **Brain Res. Bull.**, 61: 481-87, 2003.

CANTERAS, N.S. Sistema Límbico. In: Mello Aires, M. Ed. – **Fisiologia**. 2a. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 315-21, 1999.

CAREY, R.J. Contrasting effects of anterior and posterior septal injury on thirst motivated behavior. **Physiol. Behav.**, 4: 759-64, 1969.

CUNHA-MORENO, E; FERNANDES, C.V.D.R.; GIMENEZ, B.A.V.; CARVALHO, A.R.C.; SOARES, P.G.; PERNOMIAN, L.; IGARASHI, V.R.; GIMENEZ, L.R.; CAPALDI, M.L.P.M.; NAVASCONI, F.R.; De SOUZA, E.F.; LOPES-MACHADO, E.Z. Influência na ingestão hidro-salina de lesões extensas e parciais da área septal do cérebro de ratos: Resultados parciais. **Arq. Apadec**, 7 (Supl.): 65-6, 2003.

DICKINSON, A. Prandial drinking following septal lesions in rats. **Physiol. Behav.**, 10: 335-38, 1973.

HARVEY, J.A.; LINTS, C.E.; JACOBSON, L.E.; HUNT, H.F. Effects of lesions in the septal area on conditioned fear and discriminated instrumental punishment in the albino rat. **J. Comp. Physiol. Psychol.**, 59: 37-48, 1965.

HOLDSTOCK, T.L. Some aspects of drinking behavior in rats following lesions of the septal region of the forebrain. **Physiol. Behav.**, 7: 409-18, 1971.

LIAO, R.M.; YEH, C.C. Influences on water intake in the rat after lesions of the septal



subareas. **Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China B.**, 24: 26-32, 2000.

LOPES-MACHADO, E.Z.; NEVES EPIFÂNIO, I.T.; FAELLI Jr., D.O.; PORTIOLLI, C.Y.; LEMOS, B.B.; DUTRA, A.M.S.; MUSIELLO, A.M.; COVIAN, M.R. Efeitos da lesão da área septal sobre a ingestão de água e atividade espontânea. **Ciência e Cultura** (Supl.), Resumos da 28ª Reunião Anual da SBPC, Brasília, DF, 7-14 de julho, 1976.

LOPES-MACHADO, E.Z.; DE PAULA, J.H.O.; MATHEUS, M.T.G.; DELAI, V.A.; MARTINATTI, L.G.; NAVASCONI, F.R.; CAPALDI, M.L.P.M.; PESSARIN, M.C.L.; ZUTIN, A.C.; CAMPOS, M.V.; HASHIMOTO, E.T.; ERLER, R.R.; PRACIDELI, O.; MARCON, G.H.; TORRES, M.G.; OLIVEIRA, D.; FILLIPIN, C.C.; AUGOSTINELLI, T.S.; BELOTTO, V.P.; SANTOS, J.F.; BOVI, E.C.; OLIVEIRA, E.A.L.; CORVELLONI, A.; MARTINS, M.F.; SANTOS, C.R.; IGARASHI, V.R.; GIMENES, L.R.; PERNOMIAN, L.; REIS-FERNANDES, C.V.; WENDEL, C.S. Efeito de lesões extensas e parciais da área septal do cérebro sobre a ingestão de água no rato: resultados parciais. **Arquivos da Apadec**, 8 (Supl.1): 88-9, 2004.

LORENS, S.A.; KONDO, C.Y. Effects of septal lesions on food and water intake and operant responding for food. **Physiol. Behav.**, 4: 729-32, 1969.

MACHADO, A.B.M. **Neuroanatomia Funcional**. 2ª ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2000.

NEGRO-VILAR, A.; GENTIL, C.E.; COVIAN, M.R. Alterations in sodium chloride and water intake after septal lesions in the rat. **Physiol. Behav.**, 2: 167-70, 1967.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**. Sydney: Academic Press, 1997.

SAAD, W.A.; CAMARGO, L.A.; MORITA, N.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; COVIAN,

M.R. Influence of the subfornical organ on water intake induced by septal lesion. **Acta Physiol. Lat. Am.**, 29: 323-32, 1979.

SAAD, W.A.; CAMARGO, L.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 Res. Bull.**, 47: 163-69, 1998.

SAAD, W.A.; CAMARGO, L.A.; GUARDA, I.F.; DOS SANTOS, T.A.; GUARDA, R.S.; SAAD, W.A.; SIMÕES, S.; RODRIGUES, J.A. Interaction between supraoptic nucleus and septal area in the control of water, sodium intake and arterial blood pressure induced by injection of angiotensin II. **Pharmacol. biochem. Behav.**, 77: 667-74, 2004.

SANES, J.; DONOVICK, P.J.; BURRIGHT, R.G. Consummatory behavior as a function of ambient temperature in septal-lesioned and control rats. **J. Neurosci. Res.**, 1 (5-6): 333-41, 1975.

TANAKA, J. Activation of cholinergic pathways from the septum to the subfornical organ area under hypovolemic condition in rats. **Brain Res. Bull.**, 61: 497-504, 2003.

VASUDEV, R.; GENTIL, C.G.; COVIAN, M.R. Taste preferences in a free-choice situation following electrical stimulation and lesion of septal area in rats. **Physiol. Behav.**, 34: 619-24, 1985.

VASUDEV, R.; GENTIL, C.G.; COVIAN, M.R. Intraseptal microinjections of carbachol and angiotensin II in rats: effects on taste preferences. **Physiol. Behav.**, 36: 33-9, 1986.