



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

CAMILA MEIRELLES DE SOUZA SILVA

**EFEITO DAS MUDANÇAS POSTURAS PASSIVAS SOBRE A MOTILIDADE
GASTRINTESTINAL EM RATOS ACORDADOS**

FORTALEZA

2014

CAMILA MEIRELLES DE SOUZA SILVA

**EFEITO DAS MUDANÇAS POSTURAS PASSIVAS SOBRE A MOTILIDADE
GASTRINTESTINAL EM RATOS ACORDADOS**

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

**Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar
dos Santos**

FORTALEZA

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

S578e Silva, Camila Meirelles de Souza.

Efeito das mudanças posturais passivas sobre a motilidade gastrintestinal em ratos acordados / Camila Meirelles de Souza Silva. – 2014.

93 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Mestrado em Farmacologia, Fortaleza, 2014.

Área de Concentração: Ciências Biológicas II.

Orientação: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

1. Esvaziamento Gástrico. 2. Hemodinâmica. 3. Motilidade Gastrintestinal. I. Título.

CAMILA MEIRELLES DE SOUZA SILVA

**EFEITO DAS MUDANÇAS POSTURAS PASSIVAS SOBRE A MOTILIDADE
GASTRINTESTINAL EM RATOS ACORDADOS**

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

**Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar
dos Santos**

Aprovada em ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos (Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Raimundo Campos Palheta Junior

Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

Prof. Dr. Rodrigo José Bezerra de Siqueira

Universidade Federal do Ceará (UFC)

À toda minha família,

Que sempre confiou, me apoiou durante toda a minha trajetória, e me fez acreditar que eu nunca estaria sozinha.

Em especial, aos meus pais, Adenilde de Souza Amorim e Adaurian da Silva Oliveira; aos meus irmãos, Bárbara Souza, Tatiana Oliveira, Daniela Oliveira e Cyrlton Oliveira, e a minhas avós, Hildecy da Silva Oliveira e Ana Maria de Souza Amorim (In memoriam).

Oo Carlos Wagner,

Pelo amor, companheirismo, incentivo e apoio em todos os momentos. Por acreditar que eu poderia chegar onde cheguei. Você foi o grande incentivador para que tudo isso se tornasse realidade. Meu amor, meu melhor amigo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos, pela sua total dedicação a Universidade. Um orientador exemplar, de um coração imenso, que se dedica ao laboratório e aos seus alunos como ninguém o faz. Obrigado por além de professor e orientador, ser um guardião, preocupado não só com o meu desenvolvimento na universidade, mas com o meu amadurecimento como pessoa. Um grande Mestre, no qual sempre irei me inspirar.

Ao Prof. Dr. Raimundo Campos Palheta Junior, por me iniciar na pesquisa. Você foi um grande incentivador, me abriu uma porta e me mostrou até onde eu poderia chegar. Meu imenso obrigado.

Ao Prof. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva, pelo carinho, companheirismo e apoio desde quando cheguei a esta cidade e pela imensa ajuda durante todo o meu percurso no laboratório.

Ao Prof. Dr. Pedro Jorge Caldas Magalhães, pela dedicação e apoio desde o início da minha jornada no laboratório, e pelos conselhos, contribuindo muito para o meu amadurecimento acadêmico e pessoal.

Ao Prof. Dr. Marcus Raimundo Vale, por acreditar na proposta do meu trabalho e se dispor a construir a plataforma de inclinação do *tilt test*, muito obrigado.

Ao prof. Dr. Rodrigo José Bezerra de Siqueira, pelo carinho, atenção e incentivo durante o meu mestrado e pelas importantes contribuições ao meu trabalho durante a minha qualificação.

Ao Prof. Mohammed Saad Lahlou, por ser tão solícito, sempre tirando as minhas dúvidas e preocupado com meu desenvolvimento no laboratório.

Ao Prof. Dr. Antônio Aldo Melo Filho, pelas contribuições sugeridas durante o meu processo de qualificação.

Aos amigos e anjinhos, que fizeram os meus dias mais prazerosos e divertidos, Klingem Freitas (klinklin), Ana Karolina, Rômmulo Siqueira, Caio prado (Tutuba), Willy Okoba, Valdenor Feitosa (IC magia, perigosíssimo), Thais Zaranza, Thuliermes

Pamplona (Tchutchuco), Roberta Otoch, Natália Falcão (Naty IC magia), Reagan Nzundu e Eduardo Dantas (Jovem tormento).

Aos amigos do LAFARMULI, Franzé Batista, Helder Veras, Loeste Arruda, Dr. François Cosker, Tiago Brasileiro, Patrícia Magalhães, Terezinha e Aclerton, pela amizade e pela troca de conhecimentos científicos.

Aos Professores Ronaldo Ribeiro e Roberto César pela gentileza de sempre me receberem tão bem e pelos conselhos.

Às secretárias Aura, Célia e Laura pela paciência e gentileza com que sempre me receberam.

Aos funcionários do Instituto de Biomedicina e do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, em especial aos zeladores do bolsão que nos ajudam com o fundamental ao nosso trabalho, os animais.

Ao técnico Antônio Haroldo.

Ao CNPQ, CAPES, FUNCAP, INCT e UFC, pelo apoio financeiro.

RESUMO

Distúrbios cardiovasculares como a insuficiência cardíaca e síndrome coronariana aguda ocasionam com frequência desordens gastrintestinais, sugerindo a interveniência do sistema cardiovascular no trato gastrintestinal (TGI). Variações agudas da volemia alteram o comportamento motor do TGI, contudo, as intervenções utilizadas para investigar tal fenômeno, envolvem manobras invasivas. Assim, o objetivo deste trabalho consiste na avaliação das variações posturais passivas advindas do teste de inclinação como ferramenta não-invasiva para promover a redistribuição espontânea da volemia e analisar os ajustes fisiológicos advindos desta modificação hemodinâmica. Para tal, ratos foram anestesiados, dotando-os de cateteres e realização de gastrostomia para obtenção da monitoração hemodinâmica e análise da motilidade gastrintestinal. No oitavo dia após as cirurgias, os ratos foram submetidos por 75 min à monitoração contínua da Pressão Arterial Média (PAM, mmHg), Frequência Cardíaca (FC, b.p.m.), Pressão Venosa Central (PVC, mmHg) e Débito Cardíaco (DC, mL/min). Após os 30 min iniciais de monitoração (período basal), os ratos foram alimentados com a refeição teste (vermelho de fenol 0,75 mg/ml e glicose 5%), via sonda gástrica. Em seguida, foram submetidos à súbita mudança postural: Grupo aclave (*tilt up* +75°) ou Grupo declive (*tilt down* -75°), ou mantidos sob posição horizontal (Grupo controle). Decorridos 10, 20 ou 30 min, os animais foram eutanasiados para avaliação da recuperação fracional do corante no estômago. Em seguida foi avaliado o trânsito intestinal por infusão de refeição teste via sonda gástrica diretamente no intestino delgado 10 min pós prandial. Via manometria foi realizada a avaliação das contrações gástricas por meio de um balão inserido no estômago, para determinação da frequência e amplitude das contrações gástricas, e o índice de motilidade. O aclave (*tilt up* +75°) aumentou ($P<0,05$) a PAM, FC e o DC. A PVC apresentou uma resposta bifásica ($P<0,05$). No contexto do comportamento motor gastrintestinal, o aclave por sua vez acelerou ($P<0,05$) o esvaziamento gástrico de líquido e deslocou a linha de base da manometria, sugerindo o aumento no tônus gástrico. Já o súbito declive (*tilt down* -75°), aumentou ($P<0,05$) a PVC e o DC, bem como a FC e PAM. No TGI, o declive aumentou a ($P<0,05$) a retenção gástrica, enquanto reduziu a amplitude das contrações gástricas. Tanto o aclave quanto o declive não modificaram o trânsito intestinal de líquido. Desta forma, mudanças posturais passivas, seja mediante o súbito aclave (*tilt up* +75°) ou declive (*tilt down* -75°), além de ocasionar reajustes hemodinâmicos modificam o comportamento motor do TGI em ratos acordados.

Palavras-chave: Esvaziamento gástrico, Hemodinâmica, Motilidade gastrintestinal, *tilt table test*.

ABSTRACT

Effect of passive postural changes on gastrointestinal motility in awake rats

Cardiovascular disorders such as heart failure and acute coronary syndrome cause gastrointestinal disorders with frequency, suggesting the intervention of cardiovascular physiology in the gastrointestinal tract (GIT). Acute variations in blood volume change motor behavior of GIT, however, interventions used to investigate this phenomenon involve invasive procedures. Thus, postural changes resulting from passive tilt testing emerge as a noninvasive tool to promote spontaneous redistribution of blood volume and the analysis of the physiological role of this phenomenon. For such rats were anesthetized, endowing them with catheters and performing gastrotomy for obtaining hemodynamic monitoring and analysis of gastrointestinal motility. On the eighth day after surgery, the rats was submitted for 75 min to continuous monitoring of Mean Arterial Pressure (MAP, mmHg), Heart Rate (HR, b.p.m.), Central Venous Pressure (CVP, mmHg) and Cardiac Output (CO, mL / min). After the initial 30 minutes monitoring (baseline period), the rats were fed the test meal (phenol red 0.75 mg / ml and 5% glucose) via gastric tube. Then underwent sudden postural change: Group tilt up (+75 °) or tilt down group (-75 °), or kept in a horizontal position (control group). After 10, 20 or 30 min, animals were euthanized for evaluation of the fractional recovery of the dye in the stomach. Then we evaluated the intestinal transit by infusion of test meal via gastric tube directly into the small intestine 10 min postprandial. Manometry were performed via the evaluation of gastric contractions by a balloon inserted into the stomach to determine the frequency and amplitude of gastric contractions and motility index. The tilt up (+ 75 °) increased ($P < 0.05$) the MAP, HR and the CO. CVP showed a biphasic response ($P < 0.05$). In the context of gastrointestinal motor behavior, the tilt-up accelerated ($P < 0.05$) the gastric emptying of liquid and shifted baseline manometry, suggesting an increase in gastric tone. Have a sudden tilt down (-75°) increased ($P < 0.05$) the PVC and CO, as well as the HR and MAP. GIT in the tilt down increased ($P < 0.05$) gastric retention, while reducing the amplitude of gastric contractions. Both tilt up and tilt down not modify the intestinal transit liquid. Thus, passive position changes, either by sudden tilt up (+75°) or tilt down (-75°), and increases to cause hemodynamic changes the motor behavior of the gut in awake rats.

Keywords: Gastric emptying, Gastrointestinal motility, Hemodynamics, Tilt table test.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Plataforma móvel contendo tubo de PVC inclinável para realização de mudanças posturais passivas.	25
Figura 2. Distribuição temporal dos procedimentos experimentais.	29
Figura 3. Ilustração da avaliação do esvaziamento gástrico de líquido pela técnica de retenção fracional de corante.	31
Figura 4. Ilustração da metodologia de avaliação do trânsito intestinal pelo teste do centro geométrico.	33
Figura 5. Ilustração do método de avaliação da pressão intra-gástrica.	34
Figura 6. Trecho de um traçado de manometria gástrica utilizado para determinação dos valores de frequência e amplitude das contrações gástricas, bem como do índice de motilidade.	35
Figura 7. Súbito aclive (<i>tilt up +75°</i>) aumentou os índices de Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) em ratos acordados	41
Figura 8. Variação da Pressão Venosa Central (PVC, mmHg) e Débito Cardíaco (DC, mL/min) em ratos acordados frente ao súbito aclive (<i>tilt up +75°</i>)	43
Figura 9. Comparação da recuperação fracional de corante no estômago de ratos dos grupos controle e aclive (<i>tilt up +75°</i>)	45
Figura 10. O aclive (<i>tilt up +75°</i>) não alterou o trânsito intestinal.	46
Figura 11. O aclive (<i>tilt up +75°</i>) altera o tônus gástrico.	48
Figura 12. Elevação dos índices de Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) em ratos acordados frente ao súbito declive (<i>tilt down -75°</i>)	50
Figura 13. Aumento da Pressão Venosa Central (PVC) e do Débito Cardíaco (DC) em ratos acordados frente ao súbito declive (<i>tilt down -75°</i>)	52
Figura 14. O súbito declive (<i>tilt down -75°</i>), aumentou a percentagem (%) de retenção gástrica de corante.	54
Figura 15. O declive (<i>tilt down -75°</i>) não modifica o centro de massa do trânsito intestinal de ratos.	55
Figura 16. O declive (<i>tilt down -75°</i>) diminui a amplitude e aumenta a frequência das contrações gástricas	57

LISTA DE TABELA

- Tabela 1.** Comparação dos índices hemodinâmicos [Pressão Arterial Média (PAM, mmHg), Frequência Cardíaca (FC, b.p.m.), Pressão Venosa Central (PVC, mmHg) e Débito Cardíaco (DC, mL/min)] e de motilidade gástrica (Frequência e Amplitude das contrações gástricas) obtidos durante o período basal entre os animais dos grupos controle, aclone (*tilt up +75°*) e declive (*tilt down -75°*).....387
- Tabela 2.** Comparação dos índices hemodinâmicos [Pressão Arterial Média (PAM, mmHg), Frequência Cardíaca (FC, b.p.m.), Pressão Venosa Central (PVC, mmHg) e Débito Cardíaco (DC, mL/min)], e de motilidade gástrica (Frequência de contração, contrações/min e Amplitude das contrações, mmHg) obtidos durante o período basal e nos 30 min subsequentes, nos animais do grupo controle.....3938
- Tabela 3.** Resumo dos dados obtidos a partir das mudanças posturais passivas sobre os índices hemodinâmicos e de motilidade gastrointestinal..... 58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANP: Peptídeo Natriurético Atrial

AUT: Área sobre o Traçado Manométrico

b.p.m.: Batimentos Por Minuto

DC: Débito Cardíaco

ECG: Eletrocardiograma

FC: Frequência Cardíaca

mL: Mililitros

N: Normal

NaCl: Cloreto de Sódio

NANC: Não Adrenérgico Não Colinérgico

NaOH: Hidróxido de Sódio

PAM: Pressão Arterial Média

PVC: Pressão Venosa Central

rpm: Rotação Por Minuto

s: segundos

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SRO: Soro de Reidratação Oral

TCA: Ácido Tricloroacético

TGI: Trato Gastrintestinal

‰: Percentagem

°C: Graus Celsius

µL: Microlitros

E.P.M: Erro padrão da média

h: Horas

i.p.: Intraperitoneal

i.v.: Intravenoso

kg: Quilograma

mg: miligrama

min: minuto

mmHg: milímetros de mercúrio

PE-10: Tubo de Polietileno 10

PE-50: Tubo de Polietileno 50

PE-100: Tubo de Polietileno 100

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVO GERAL	21
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3. MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1 Aspectos éticos	23
3.2 Local de execução	23
3.3 Animais	23
3.4 Material e aparelhos utilizados	24
3.5 Soluções utilizadas	25
3.6 Confeção de instrumentos	25
3.6.1 Plataforma de inclinação (<i>Tilt table</i>)	25
3.6.2 Confeção dos cateteres para monitoramento de Pressão Arterial Média (PAM)	26
3.6.3 Termopar para aferição do débito cardíaco (DC)	27
3.6.4 Balão intra-gástrico para monitoramento do tônus gástrico	27
3.7 Procedimentos cirúrgicos e de adaptação	27
3.8 Avaliação hemodinâmica	29
3.9 Delineamento experimental	30
3.9.1 Protocolo experimental I - Avaliação do efeito das mudanças posturais passivas sobre o esvaziamento gástrico de líquido	30
3.9.1.1 Determinação da Retenção Fracional de Corante no estômago	31
3.9.2 Protocolo experimental II - Avaliação do efeito das mudanças posturais passivas sobre o trânsito intestinal	32

3.9.2.1 Determinação do trânsito intestinal	33
3.9.3 Protocolo experimental III - Avaliação do efeito das mudanças posturais passivas sob o tônus gástrico	34
3.9.3.1 Análise da Motilidade Gástrica	
4. Análise Estatística	
5. RESULTADOS	39
5.1 Efeito da mudança postural passiva (aclive - <i>tilt up</i> +75°) sob os índices hemodinâmicos e a motilidade gastrintestinal	41
5.1.1 A mudança postural passiva (aclive - <i>tilt up</i> +75°) induz o aumento sustentado da Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC)	41
5.1.2 Resposta bifásica da Pressão Venosa Central (PVC) com aumento do Débito Cardíaco (DC) após aclive (<i>tilt up</i> +75°)	43
5.1.3 O aclive (<i>tilt up</i> +75°) acelera o esvaziamento gástrico de líquido	46
5.1.4 A variação postural (aclive - <i>tilt up</i> +75°) não altera o trânsito intestinal de ratos	47
5.1.5 O aclive (<i>tilt up</i> +75°) modifica o tônus gástrico de ratos acordados	48
5.2 Efeito da variação postural (<i>tilt down</i> -75°) sob os índices hemodinâmicos e a motilidade gastrintestinal.....	50
5.2.1 O declive (<i>tilt down</i> -75°) aumenta Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) de ratos	50
5.2.2 O declive (<i>tilt down</i> -75°) provoca uma elevação da Pressão Venosa Central (PVC) e do Débito Cardíaco (DC)	52
5.2.3 A mudança postural passiva (declive - <i>tilt down</i> -75°) aumentou a retenção gástrica de líquido ao longo do tempo	55
5.2.4 A variação postural (declive - <i>tilt down</i> -75°), não altera o trânsito intestinal de ratos	56
5.2.5 O declive (<i>tilt down</i> -75°) modifica o comportamento motor gástrico de ratos acordados	57
6. DISCUSSÃO	62
7. CONCLUSÃO	72
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICE	82

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca são frequentemente associados com desordens gastrintestinais, como náuseas, vômitos, indigestão, constipação e diarreia em humanos (PASINI *et al.*, 1989; KRACK *et al.*, 2005; SAFDER *et al.*, 2009). Grupos de pesquisa tem procurado uma explicação fisiológica para estas observações e descreveram alguns mecanismos incluindo congestão venosa passiva no TGI (FIXA *et al.*, 1966) e possível reflexo quimiorreceptivo mediado pelo sistema nervoso central (JOHANNSEN *et al.*, 1981; CHIANCA *et al.*, 1997). Contudo, a descoberta e caracterização funcional dos hormônios cardíacos durante as últimas décadas conduziram ao reconhecimento de uma ligação direta humoral entre o coração e outros órgãos do sistema, inclusive uma conexão coração-TGI. (DIETZ *et al.*, 1984; 1995; 2001; ADDISU *et al.*, 2008; 2011; PALHETA *et al.*, 2010; 2013; BUGLIONI; BURNETT JR *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2013).

Os ajustes fisiológicos neste contexto podem ser analisados estudando efeitos da volemia ou da mera redistribuição sanguínea na atividade gastrintestinal. Nesse sentido, o grupo de pesquisa do Laboratório Escola Prof. Luiz Capelo tem estudado as interações entre os sistemas cardiovascular, renal e gastrintestinal quando de variações agudas do volume sanguíneo, em especial suas repercussões sobre o comportamento motor gastrintestinal. Em 1983, Capelo *et al.*, submeteram cães anestesiados a variações volêmicas consecutivas, observando que a hipervolemia ocasionada pela infusão de solução salina isotônica aumentava o tônus gástrico, enquanto a hipovolemia induzida por hemorragia tornava o estômago mais complacente. Posteriormente, Graça *et al.* (2002) estenderam esta observação para ratos anestesiados, nos quais a transfusão sanguínea também aumenta o tônus

gástrico, descartando, assim, o eventual efeito da hemodiluição, acidose e hipoxemia associado à infusão de solução salina.

Além da volemia, a mera redistribuição do volume sanguíneo afeta o comportamento motor gastrointestinal. Assim, a perda aguda da função renal, mediante nefrectomia bilateral, retarda o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados, de forma proporcional ao grau de hipervolemia (SILVA *et al.*, 2002). Mesmo em animais com função residual dos néfrons, pela remoção de 5/6 da massa renal, há retarde do esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados, passível de prevenção pela hemorragia (Manuscrito em Preparação). Já o infarto agudo do miocárdio, subsequente à oclusão do ramo descendente anterior da coronária esquerda, inibe a taxa de esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados, de forma proporcional à área necrosada (CAMURÇA *et al.* 2004). Silva *et al.* (2013) demonstraram que o estabelecimento de uma fístula aortocaval além de tornar a circulação sanguínea hiperkinética retarda o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados, fenômeno proporcional ao incremento no débito cardíaco e passível de prevenção pela hemorragia.

Este conjunto de dados originais indicam, portanto, que o comportamento motor gastrointestinal de cães e ratos (anestesiados ou acordados) se modifica frente à variações agudas da volemia, sejam totais ou associados à mera redistribuição sanguínea corporal. Porém, essas metodologias podem ser questionadas dada ao modo invasivo das intervenções para obtenção da variação volêmica e redistribuição sanguínea.

Neste contexto, o teste de inclinação (*tilt test*), inicialmente usado na medicina aeroespacial para avaliação fisiológica das respostas compensatórias ao estresse ortostático, demonstrou a sua utilidade para o diagnóstico de síncope neurocardiogênicas desde meados do século 20 com o primeiro relato clínico descrito por Kenny *et al.*, (1986). Este teste investiga a resposta do sistema nervoso autônomo (SNA) a um estresse gravitacional.

Achados clínicos mais comuns associados com intolerância ortostática incluem taquicardia excessiva e hipoperfusão cerebral em posição de ortostase (SANDRONI *et al.*, 1999; STEWART *et al.*, 2004, ANTIEL *et al.*, 2008). Outros sintomas comuns entre pacientes com disautonomias incluem, dor de cabeça, dor abdominal, náuseas, e fadiga (GHANDOUR *et al.*, 2004). A aparente correlação

entre a disfunção autonômica e a gastrointestinal pode ser devido a disfunção simpática que causa diretamente uma alteração da função gastrointestinal (ANTIEL *et al.*, 2008). A postura ortostática é reconhecidamente um estímulo para desencadear uma resposta vaso vagal, através da combinação da diminuição do volume cavitário com o aumento do tônus simpático sobre o coração (BLANC, 2013). Neste caso ainda podem surgir indiretamente sintomas gastrointestinais como consequência tardia da intolerância ortostática através hiperperfusão ou hipoperfusão do intestino (CHELIMSKY *et al.*, 2001).

Em 1986, Sjovall *et al.*, utilizaram esse teste para avaliação da permeabilidade intestinal de fluidos e eletrólitos em humanos e observou em voluntários saudáveis, que a ortostase maximiza a absorção jejunal de água e sal, enquanto que a posição de Trendelenburg favorece a secreção desses eletrólitos. Ademais, a técnica do “*tilting test*” de súbito declive ou acline empregada na avaliação cardiovascular de seres humanos foi adaptada para estudos hemodinâmicos em animais (de MOURA *et al.*, 2005), reconhecidamente capaz de induzir desafio ortostático em ratos anestesiados (OHLSTEIN *et al.*, 1992; HASHIMOTO *et al.*, 1999; de MOURA *et al.*, 2005) ou em ratos acordados sob monitoração hemodinâmica contínua (MARTEL *et al.*, 1996; BEDETTE; FONTES, 2005; ABE *et al.*, 2011), sendo bastante utilizada por diferentes grupos de pesquisa para avaliação fisiológica das respostas compensatórias cardíacas, uma vez que, este método é capaz de promover efetiva alteração do retorno venoso. Além de variações na Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC), eventos relacionados a ativação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA).

Desta forma, Considerando que o SNA também orchestra a atividade gastrointestinal, mudanças posturais passivas se constituem intervenção útil para avaliar de modo fisiológico a motilidade do TGI frente à redistribuição sanguínea. Basicamente, os ratos são treinados a se acomodarem no interior de um tubo de PVC montado sobre uma plataforma giratória, capaz de provocar súbitas elevações ou declinações, de forma gradativa. Assim sendo, decidimos investigar o efeito de mudanças posturais passivas (“*tilt up*” e “*tilt down*”) sobre a motilidade gastrointestinal de ratos acordados.

2. OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos das mudanças posturais passivas (aclive +75° e declive -75°) sobre a hemodinâmica e a motilidade gastrointestinal em ratos acordados.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar os efeitos da súbita inclinação desde a posição horizontal (0°) para cima (*aclive* +75°) ou para baixo (*declive* -75°) sobre a pressão arterial média (PAM), a frequência cardíaca (FC), a pressão venosa central (PVC) e o débito cardíaco (DC), bem como:
 - Sobre a retenção fracional no estômago da refeição teste aos 10, 20 ou 30 min pós-prandiais em ratos acordados.
 - Sobre o trânsito intestinal, pela técnica do centro geométrico, em ratos acordados.
 - Sobre a frequência e amplitude das contrações gástricas e o índice de motilidade, via manometria em ratos acordados.

Material e métodos

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

Todos os procedimentos com animais aqui descritos foram realizados após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da Universidade Federal do Ceará, sob número de protocolo (67/2013) anexo I, de acordo com o Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal.

3.2 Local de execução

Os experimentos foram desenvolvidos no Laboratório Escola Prof. Luiz Capelo (LELC) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (FAMED-UFC).

3.3 Animais

Foram utilizados ratos Wistar, machos, com peso variando entre 260 a 280g. Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central e acondicionados no Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, onde foram mantidos em gaiolas de polipropileno, medindo 41 cm de comprimento, 34 cm de largura e 17 cm de altura, forradas com raspa de madeira. Para a realização dos experimentos, os ratos foram alocados em gaiolas, medindo 30 cm de comprimento, 19 cm de largura e 13 cm de altura, 1 animal por caixa, em ambiente sob temperatura controlada, com exaustão de ar, com ciclos claro/escuro de 12h/12h, e livre acesso à ração e água. Os ratos foram alocados aleatoriamente em diferentes grupos experimentais (n = 6 a 8 animais por grupo).

3.4 Material e aparelhos utilizados

- Agitador Vortex – Cetomart MV®;
- Balança Analítica Ohaus AS2600®;
- Centrífuga;
- Espectrofotômetro de placas - ELISA ELX800, Biotek®;
- Homogeneizador de tecidos;
- Material cirúrgico;
- Micropipetas Gilson® de 100-1000 µL;
- Pipetas graduadas de 5 e 10 mL;
- Placa de 96 poços;
- Tubos Falcon 15 mL;
- Tubos de polietileno PE 10 (D.I. 0.28 mm D.E. 61 mm), PE 50 (D.I. 0.58 mm D.E. 99 mm) e PE 100 (D.I. 0.86 mm D.E. 1.32 mm), Scientific commodities Inc®, EUA;
- Sonda uretral n°6 Embramed®;
- MLT 844 e MLT 0380-D Transdutores de pressão, PowerLab® - ADInstruments, EUA;
- Fio de Cobre TFCEP-005-100 PFA Teflon, Omega Engineering®, Inc, EUA;
- Fio de Constantan TFCEI-005-100 PFA Teflon, Omega Engineering®, Inc, EUA;
- Fio inoxidável revestido de teflon (Stainless Steel Teflon Coated, A.M Systems® Inc, EUA d.e. 0,203 mm);
- ML 313 Cardiac Output Pod, PowerLab® - ADInstruments, EUA;
- ML 305 Pod Expander, PowerLab® - ADInstruments, EUA;
- ML 132 Bio Amp, PowerLab® - ADInstruments, EUA;

- Plataforma de inclinação (Tilt table);
- Conversor elétrico de 12 V, entrada 110/220 VAC 50/60 Hz e saída 12VDC - 2 Amp (modelo 1202, Hayama).

3.5 Soluções utilizadas

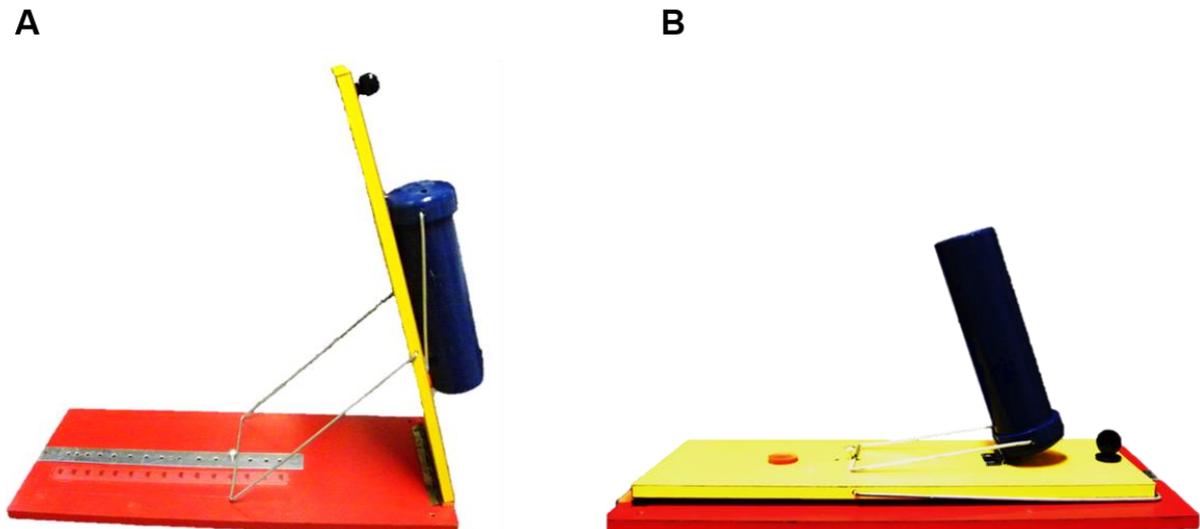
- Tribromoetanol (Sigma®) 250mg/kg;
- Ácido tricloroacético (Synth®) 20%;
- Hidróxido de sódio (Dinamica®) 0,1 e 0,5N;
- Cloreto de sódio (Dinamica®) 0,15M;
- Salina heparinizada 500U/mL;
- Refeição teste (glicose 5% [Synth®] e 0,5mg/mL vermelho de fenol [Synth®])
- Solução de reidratação oral (Na^+ 75; Cl^- 65; K^+ 20; glicose 75 e citrato 10 mmol.L^{-1} LAFEPE®).

3.6 Confecção de instrumentos

3.6.1 Plataforma de inclinação (Tilt table)

Tendo por princípio macas especiais “*tilt table*” usadas na investigação clínica de disautonomias, o Prof. Marcus Raimundo Vale, construiu na Seara das Ciências, órgão de divulgação científica da UFC, 10 plataformas móveis de inclinação, segundo modelo anteriormente descrito (KENNY *et al.*, 1986; MARTEL *et al.*, 1996; BEDETTE; FONTES, 2005). O equipamento consiste em uma prancha de madeira sobre a qual se fixa uma alavanca contendo tubo de PVC (25 mm de raio x 22 cm de comprimento), tendo na extremidade fixa furos para ventilação e na extremidade livre, alabara de contenção. Por meio da alavanca, o tubo de PVC pode ser inclinado em ângulos pré-definidos, como o declive - 75° (*tilt down*) e de forma oposta a esta, em um aclave + 75° (*tilt up*). A figura abaixo ilustra as angulações passíveis de serem obtidas por meio desse sistema.

Figura 1. Plataforma móvel contendo tubo de PVC inclinável para realização de mudanças posturais passivas em ratos adultos.



Os boxes A e B apresentam as inclinações a serem realizadas durante os experimentos, aclive de $+75^\circ$ (*tilt up*) e declive de -75° (*tilt down*), respectivamente. Protótipo desenvolvido pelo Prof. Dr. Marcus Vale, Professor Associado de Bioquímica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e Diretor Executivo da Seara da Ciência.

3.6.2 Cateter para monitoramento de pressão arterial média (PAM)

Mediante o auxílio de um fio guia e de um ferro de solda, unimos dois tubos de polietileno, um PE 10 com 3,3 cm de comprimento, a outro PE 50 com 12 cm de comprimento. Após o preenchimento com solução salina com heparina a 3% para conferência de eventuais vazamentos, os tubos foram destinados à monitoração da PAM.

3.6.3 Termopar para aferição do débito cardíaco (DC)

A avaliação do DC por termodiluição foi realizada utilizando um sensor termopar construído a partir da junção de dois fios metálicos, revestidos por teflon, um de cobre e outro de constantan, que podem suportar grandes variações de temperatura e transmiti-las com grande acurácia. Após serem inseridos juntos dentro de um cateter (PE 50), umas das extremidades dos fios metálicos foram fundidas com auxílio de um bastão de carvão, posicionado no pólo negativo de um conversor elétrico, enquanto que os fios metálicos foram posicionados juntos no pólo positivo da mesma fonte. As extremidades agora fundidas foram acomodadas dentro do cateter, selado com cola. Após 72 h, o sensor termopar era considerado pronto para utilização. Por ocasião dos registros, a extremidade livre dos fios no dorso dos animais foram acoplados ao Cardiac Output pod – ML 313 e ao Pod Expander – MLT 305, acoplados ao sistema de aquisição (Power lab, ADInstruments[®]).

3.6.4 Balão intra-gástrico para monitoramento do tônus gástrico

Para avaliação da pressão intragástrica, foram confeccionados cateteres-balão, a partir de uma sonda uretral nº 6. Na extremidade distal da sonda uretral um balão de látex (a partir do dedo médio de uma luva de procedimento, tamanho P), com 3,5 cm de comprimento e capacidade máxima de volume de 50 mL, foi fixado com o auxílio de um fio pilitetrafluoretileno (fio dental).

3.7 Procedimentos cirúrgicos e de adaptação

Inicialmente os ratos permaneceram por 18 h sob jejum, com livre acesso a soro de reidratação oral (SRO). Após anestesia com tribromoetanol (250 mg.kg⁻¹, i.p.), os ratos foram submetidos a assepsia com iodopovidine e laparotomia para inserção do cateter intra-gástrico (sonda uretral nº 6, preenchida com solução salina), via fístula no fundo gástrico, ali fixada mediante sutura em fundo de saco. A extremidade livre do cateter (devidamente ocluída com mandril) foi guiada com auxílio de trocater por via subcutânea, até a região inter-escapular onde foi exposta e fixada. Após receberem ampicilina (200 mg/kg, *i.m*), os ratos foram mantidos em gaiolas individuais com livre acesso à ração e SRO.

Após 24 h do procedimento cirúrgico, os ratos foram submetidos durante 5 dias à processo de condicionamento, a fim de adaptá-los, sob o mínimo de estresse possível, ao protocolo experimental de inclinação. Para tanto, os animais foram diariamente contidos ao longo de 75 min no tubo de PVC, mesmo período de tempo da realização dos experimentos, sob a posição horizontal. À rigor, observou-se no primeiro dia de adaptação, alguma resistência dos animais para entrar e permanecer no tubo, chegando até a urinar e defecar, comportamento típico de estresse (SHIMADA, *et al.*, 2012), fenômeno ausente nos dias seguintes.

Ao sétimo dia, os ratos foram anestesiados com tribromoetanol (250 mg.kg⁻¹, *i.p.*) para canulação de vasos das regiões cervical e femoral. Após dissecação local, inserimos na artéria femoral esquerda o cateter de polietileno (PE 10 fundido à cateter PE 50, preenchido com solução salina 0,9% e heparina 500U/mL), reservado para o registro da pressão arterial média (PAM, mmHg). Via veia jugular externa direita, introduzimos por 3 cm até o átrio direito um cateter de polietileno PE 100, devidamente preenchido com solução salina e heparina, no intuito de se registrar a pressão venosa central (PVC, mmHg) e estimar o débito cardíaco. Já na artéria carótida direita, inserimos por 3 cm um sensor termopar usado para monitoração da temperatura corporal e avaliação do débito cardíaco (DC, mL/min) pela técnica de termodiluição (KISSLING *et al.*, 1993; BENTO-SILVA *et al.*, 2008). Os cateteres e o termopar foram conduzidos, com o auxílio de um trocater por via subcutânea, até o dorso do animal, sendo ali fixados.

A seguir, foi fixada à musculatura dos animais três fios de aço inoxidável, revestidos de teflon (D.E. 0,203mm, Stainless Steel Teflon Coated, A.M Systems®). Dois deles foram fixados bilateralmente na musculatura peitoral (eletrodos negativo e positivo) utilizando a derivação padrão I ou simplesmente D1, e outro fixado junto à musculatura interna do quadríceps esquerdo (ponto neutro). Em seguida, os fios foram guiados por via subcutânea até a região inter- escapular, onde foram ali fixados a um conector de três pinos. Por ocasião dos experimentos, o conector foi acoplado ao sistema de registro digital permitindo a monitoração do sinal de eletrocardiograma e, partir daí, a definição da frequência cardíaca (FC, b.p.m.).

Após todos os procedimentos cirúrgicos, os ratos receberam ampicilina (200 mg/kg, *i.m.*), permanecendo então por 18 h sob jejum, mas com livre acesso ao SRO.

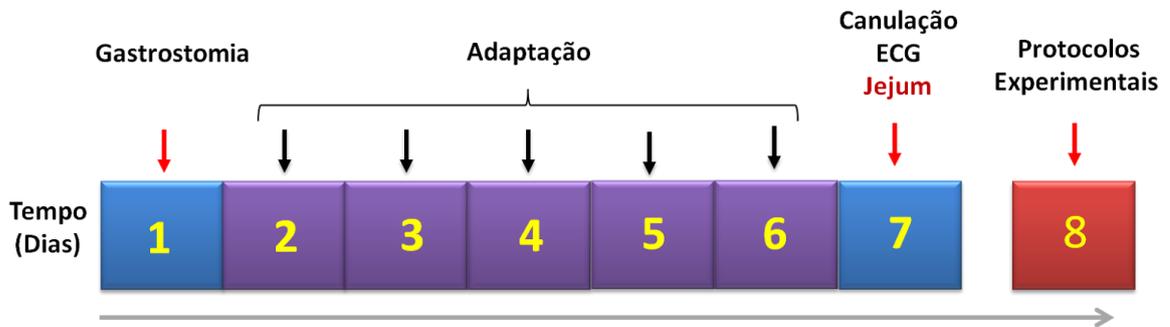
3.8 Avaliação hemodinâmica

Por ocasião dos estudos, os animais foram contidos no tubo de PVC e submetidos por até 75 min à monitoração contínua dos índices hemodinâmicos, via sistema digital de aquisição de sinais biológicos (PowerLab/8sp, AD Instruments[®]).

O registro da pressão arterial e pressão venosa central foi realizado através da conexão dos cateteres femoral e jugular aos transdutores mecanoelétrico de pressão MLT 844 e MLT 0380-D, acoplados ao sistema de aquisição (Power lab, ADInstruments[®]), cujo sinal foi amplificado e digitalizado através de uma interface analógica/digital em um computador com o *software* (Lab Chart Pro, ADInstruments[®]) a uma frequência de 1000 Hz, para análise posterior dos traçados. Inicialmente os transdutores foram calibrados utilizando valores de pressão exercidas sobre um manômetro de mercúrio mantido na mesma altura do transdutor. Como padrão, foram utilizadas pressões mínimas e máximas, como 0 e 10; 70 e 130 mmHg para PVC e PAM, respectivamente. A PAM foi derivada da pressão arterial pulsátil através do software pela monitoração da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), seguindo a fórmula: $(PAM) = 1/3 (PAS) + 2/3 (PAD)$. Tais transdutores estavam afixados à face externa do tubo contensor à mesma altura do ictus cordis, de modo a minimizar a influência postural sobre tais índices.

Por sua vez, a frequência cardíaca (FC, bpm) foi calculada a partir do registro do eletrocardiograma (ECG), utilizando a derivação padrão I (D1), obtido pela conexão dos fios metálicos ao bioamplificador (MLT 132 Bio Amp), acoplado ao sistema de aquisição (Power lab, ADInstruments[®]). O débito cardíaco (DC, mL/min) foi calculado por termodiluição a partir da aferição da temperatura sanguínea pela conexão do sensor termopar ao Cardiac Output pod – ML 313 e ao Pod Expander – MLT 305, acoplados ao sistema de aquisição (Power lab, ADInstruments[®]). Para tanto, 3 alíquotas de 0,1 mL de solução salina resfriada ($10 \pm 1^\circ\text{C}$) foram injetadas na circulação central via cateter da veia jugular externa (KISSLING *et al.*, 1993), durante o período basal de monitoramento hemodinâmico e após a mudança postural. Segundo o princípio de Fick, a área correspondente à variação de temperatura sanguínea é proporcional ao débito cardíaco (HOEPER *et al.*, 1999). Todos os registros obtidos foram gravados em computador para posterior análise mediante programa Lab Chart v 8.0 (ADInstruments[®]).

Figura 2. Distribuição temporal dos procedimentos experimentais.



3.9 Delineamento experimental

3.9.1 Protocolo experimental I - Avaliação do efeito das mudanças posturais passivas sobre o esvaziamento gástrico de líquido

Após os 30 min iniciais de monitoração hemodinâmica em posição horizontal, considerados como *período basal*, os ratos foram alimentados, via sonda intra-gástrica, com 1,5 mL de refeição teste (0,75 mg/ml de vermelho de fenol em solução glicosada à 5%), sendo a seguir aleatoriamente submetidos à mudanças posturais passivas. No *grupo controle* os animais foram mantidos na mesma posição horizontal; já no grupo *active* os ratos foram inclinados para cima (*tilt up +75°*) enquanto no grupo *declive* os ratos foram inclinados para baixo (*tilt down -75°*). A passagem da posição horizontal para *active* ou *declive* foi súbita, levando apenas 2 s. Cada subgrupo foi composto de 6 a 8 ratos. Decorridos 10, 20 ou 30 min os ratos foram eutanasiados com uma dose letal de anestésico (tiopental sódico 25 mg/Kg *i.v.*).

3.9.1.1 Determinação da Retenção Fracional de Corante no estômago

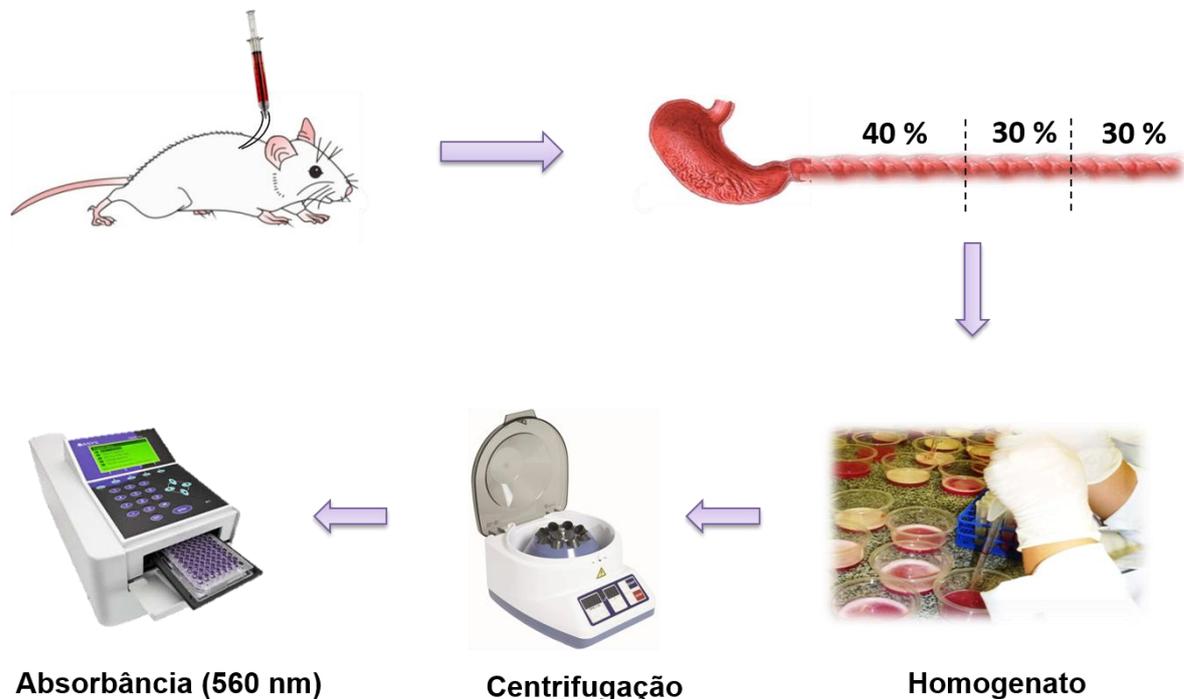
A técnica de diluição de corante, originalmente descrita por Reynell & Spray (1956) e adaptada pelo grupo, foi usada para a determinação da retenção fracional de corante no estômago. Inicialmente foi realizada laparotomia e exérese do TGI, desde o esôfago até o reto, fazendo ligaduras obstrutivas na região do piloro, cárdia e junção íleo-cecal, nesta ordem. A seguir, o trato gastrintestinal (TGI) foi removido e estendido delicadamente sobre uma mesa para se determinar sua extensão com o auxílio de uma fita métrica. O TGI foi então seccionado em estômago e três segmentos consecutivos do intestino delgado: *proximal*, 40% inicial do intestino; *medial*, 30% intermediário, e *distal*, 30% final.

Cada segmento foi imerso em proveta contendo 100 mL de NaOH a 0,1N; para mensurar o volume de cada segmento gastrintestinal. Com a ajuda de um triturador, os conteúdos foram homogeneizados, onde foi retirado 10 mL para centrifugação (2800 rpm durante 10 min). As proteínas presentes em 5 mL do homogeneizado foram precipitadas com 0,5 mL de ácido tricloroacético (20%), sendo a solução resultante novamente centrifugada por 20 min a 2800 rpm. Finalmente, 3 mL do sobrenadante foi adicionado a 4 mL de NaOH a 0,5N para a determinação por espectrofotometria (Spectronic 20 Genesis) da absorbância das amostras, sob 560 nm de comprimento de onda, figura 3. Com isto, a recuperação fracional do corante no estômago foi calculado pela equação:

$$\text{Retenção Fracional do Segmento X} = \frac{\text{Absorbância da víscera X } 100}{\text{Retenção Estômago} + \text{Retenção intestino}}$$

Ao final dos experimentos, foi conferido o posicionamento dos cateteres para eventual descarte do resultado daqueles ratos cujos cateteres se situavam fora do estômago e do coração.

Figura 3. Ilustração da avaliação do esvaziamento gástrico de líquido pela técnica de retenção fracional de corante.



3.9.2 Protocolo experimental II - Avaliação do efeito das mudanças posturais passivas sobre o trânsito intestinal

Os ratos alocados neste protocolo foram submetidos a procedimentos similares aos descritos no protocolo anterior, exceto pelo fato que na cirurgia inicial para implantação da sonda gástrica, a extremidade da mesma foi propelida até ultrapassar o piloro e atingir a porção inicial do duodeno, quando só então foi fixada.

Por ocasião da monitoração hemodinâmica e ao fim do período basal, os ratos receberam, ainda em posição horizontal, 1,5 mL da refeição teste (0,75 mg/ml de vermelho de fenol em solução glicosada à 5%), injetada diretamente na porção inicial do duodeno. A seguir, os animais foram aleatoriamente submetidos aos protocolos *controle*, grupo cujos animais permaneceram no tubo contensor sob posição horizontal; *active*, grupo cujos animais foram inclinados para cima (*tilt up +75°*) ou *declive*, grupo cujos animais foram inclinados para baixo (*tilt down -*

75°). As mudanças posturais foram realizadas em apenas 2 s. Cada subgrupo foi composto de 6 a 8 ratos. Após 10 min os ratos foram eutanasiados com dose letal de tiopental sódico (25 mg/Kg, *i.v.*).

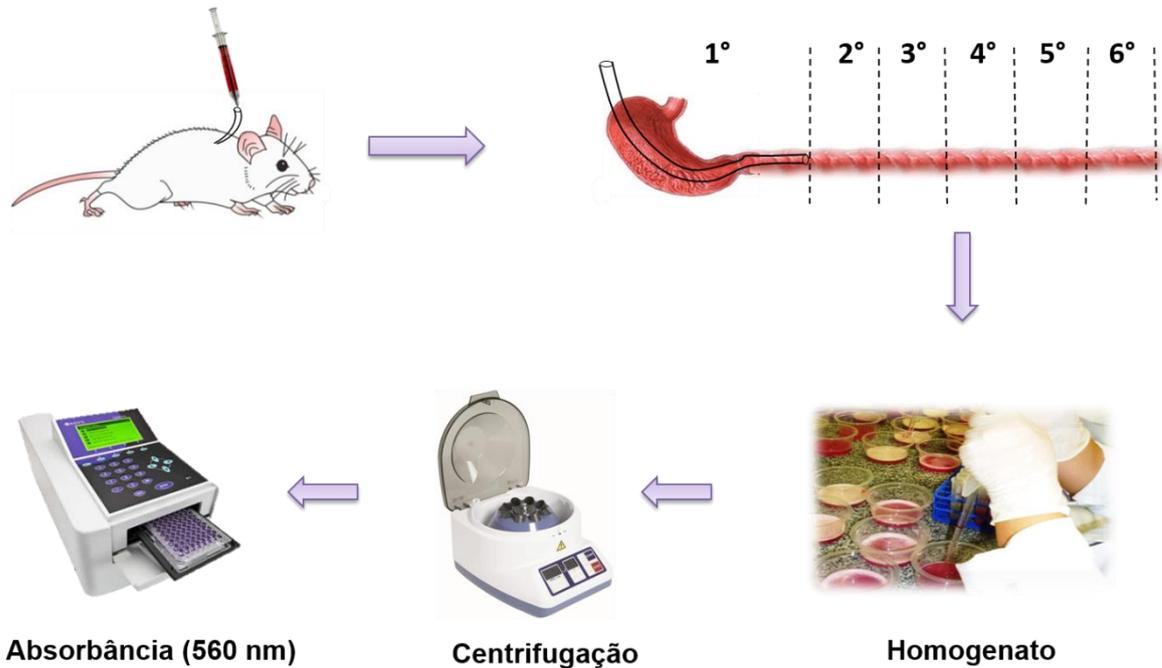
3.9.2.1 Determinação do trânsito intestinal

Após laparotomia, foram realizadas ligaduras obstrutivas ao nível do cárdia, do esfíncter pilórico e na região íleo-cecal para a exérese do TGI, o qual foi delicadamente estendido sobre uma mesa e dividido com auxílio de fita métrica em seis segmentos consecutivos: o estômago e o centímetro inicial do duodeno proximal (*segmento 1*), e cinco segmentos de intestino delgado divididos em tamanhos iguais (denominados *segmentos 2, 3, 4, 5 e 6*, nesta ordem).

Cada segmento foi então submetido ao mesmo procedimento descrito antes para determinação da absorbância das amostras por espectrofotometria (Spectronic 20 Genesis), sob 560 nm de comprimento de onda, figura 3.

Foi então estimado a contagem total do conteúdo gastrintestinal do corante, sendo a retenção fracional de cada segmento expressa como a percentagem deste total. Já o trânsito intestinal da refeição foi calculado segundo o método do “centro geométrico” (MILLER *et al.*, 1981), pelo qual o valor da retenção fracional obtida em cada segmento gastrintestinal foi multiplicada pelo dígito identificador do respectivo segmento (1, 2, 3, 4, 5 e 6, nesta ordem). A somatória destes resultados estima assim o centro geométrico da refeição propelida ao longo do intestino delgado, numa unidade adimensional, variando de 1 a 6.

Figura 4. Ilustração da metodologia de avaliação do trânsito intestinal pelo teste do centro geométrico em ratos.



3.9.3 Protocolo experimental III - Avaliação do efeito das mudanças posturais passivas sobre a pressão intra-gástrica.

Os ratos afeitos a este protocolo foram submetidos a procedimentos cirúrgicos similares aos descritos anteriormente, exceto pelo fato de termos implantado via fístula gástrica o balão intraluminal descrito anteriormente (item 3.6.4).

Por ocasião do estudo, preencheu-se com salina, via conector de três vias (*“three way”*), o cateter balão intra-gástrico, configurando um sistema de vasos comunicantes. A extremidade livre do cateter balão foi então conectada a um transdutor de pressão, permitindo a monitoração da motilidade gástrica, onde variações na pressão intraluminal eram captadas pelo transdutor e registradas continuamente pelo computador (YOUNG; DEUTSCH, 1980; RAYBOULD *et al.*, 1987; LU; OWYANG, 1995), figura 5.

Ao final do período basal de monitoração hemodinâmica e da motilidade gástrica, os ratos foram aleatoriamente submetidos aos protocolos

controle, grupo no qual os ratos permaneceram no tubo contensor sob posição horizontal; *active*, grupo no qual os ratos foram inclinados para cima (*tilt up +75°*); ou *declive*, grupo no qual os ratos foram inclinados para baixo (*tilt down -75°*). As mudanças posturais foram realizadas em apenas 2 s. Cada subgrupo foi composto de 6 a 8 ratos. Decorridos 30 min, os ratos foram eutanasiados com dose letal de tiopental sódico (25 mg/Kg, *i.v*), para conferência da posição do cateter balão.

Figura 5. Ilustração do método de avaliação da pressão intra-gástrica em ratos acordados.

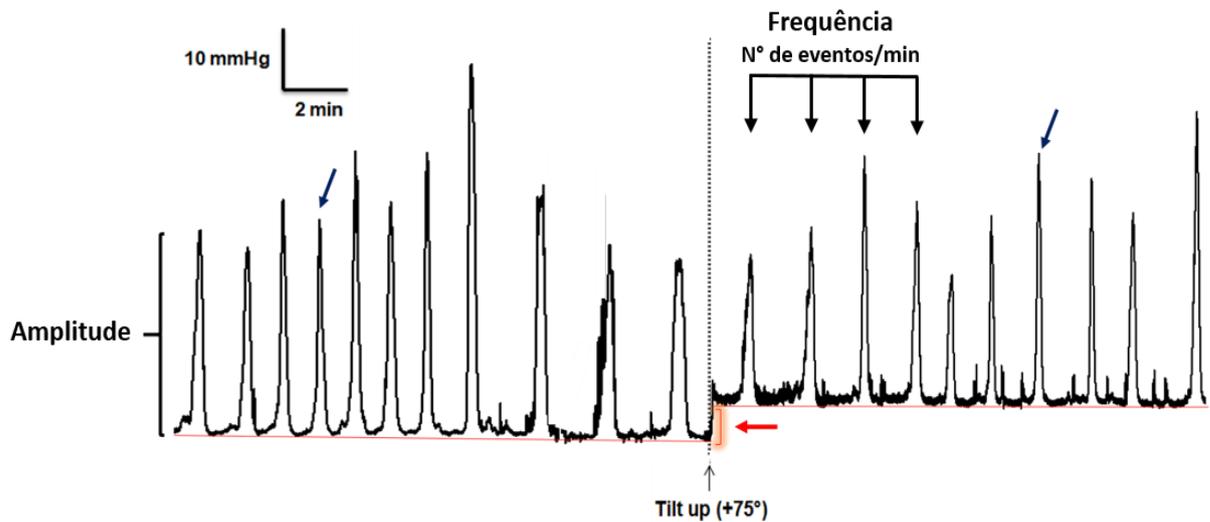


3.9.3.1 Análise da Motilidade Gástrica

A monitoração contínua da pressão intraluminal (em mmHg) permitiu o registro da manometria gástrica. Com o auxílio do *software* de aquisição de dados (LabChart v 8; ADInstruments), foi feita a análise do traçado de manometria, a partir do qual foi possível determinar os valores de frequência de contração (contrações gástricas por min) e amplitude das contrações (diferença entre o vale [contração tônica] e o pico de contração [contração fásica]), além de avaliar o índice de motilidade gástrica calculado a partir da área sob o traçado manométrico (AUT), figura 6; cálculo realizado pelo *software* LabChart v 8; ADInstruments. O índice de motilidade expresso em porcentagem (%) foi calculado através da seguinte fórmula: (AUT no período de 30 min após a mudança postural passiva) / (AUT no período de

30 min antes da mudança postural [período basal] X 100, de acordo com TSUCHIYA et al. (2012), NOZU et al., (2012; 2013; 2014).

Figura 6. Trecho de um traçado de manometria gástrica utilizado para determinação dos valores de frequência e amplitude das contrações gástricas, bem como do índice de motilidade.



O traçado indica as variações da pressão intraluminal, as setas azuis são representativas das contrações fásicas e a seta vermelha indica a variação de tônus ocasionada após mudança postural *tilt up* (+75°).

4. Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média. Os valores de PAM, FC, PVC obtidos nos registros contínuos da hemodinâmica foram agrupados em intervalos consecutivos, a saber: *pré (período basal)* e *pós mudança postural passiva*. No intuito de flagrar efeitos agudos do teste de inclinação, os índices hemodinâmicos registrados nos 10 segundos pós mudança postural foram agrupados em intervalos consecutivos de 2 segundos, denominados: *0,03, 0,06, 0,09, 0,12 e 0,15 min*. A partir disso, os índices hemodinâmicos foram agrupados minuto a minuto até 30 minutos pós mudança postural. Para efeito das comparações intergrupo, obteve-se os gradientes de PAM, PVC e FC, amplitude e frequência das contrações gástricas à partir da diferença entre todos os valores individuais e o respectivo valor médio encontrado no período basal. Foi utilizada análise de variância (“two way ANOVA”) seguida pelo teste de Bonferroni para comparação das diferenças entre as médias dos dados de PAM, FC, PVC, Amplitude e Frequência de contração gástrica. Já o teste “*t*” de *Student* - não-pareado foi utilizado para a comparação entre os resultados de retenção gástrica de corante, centro de massa, índice de motilidade e débito cardíaco encontrados no grupo controle *versus* grupo aclone ou declive.

Resultados

5. RESULTADOS

A tabela 1 traz a comparação dos valores médios dos índices hemodinâmicos (PAM, FC, PVC e DC) e de motilidade gástrica (Frequência e Amplitude das contrações gástricas) obtidos no período basal nos três grupos, controle, aclone (*tilt up +75°*) e declive (*tilt down -75°*). Como pode-se ver, tais valores não são diferentes estatisticamente.

Tabela 1. Comparação dos índices hemodinâmicos [Pressão Arterial Média (PAM, mmHg), Frequência Cardíaca (FC, b.p.m.), Pressão Venosa Central (PVC, mmHg) e Débito Cardíaco (DC, mL/min)] e de motilidade gástrica (Frequência e Amplitude das contrações gástricas) obtidos durante o período basal entre os animais dos grupos controle, aclone (*tilt up +75°*) e declive (*tilt down -75°*).

	Controle (Posição 0°)	Aclone (<i>tilt up +75°</i>)	Declive (<i>tilt down -75°</i>)
PAM	110,5 ± 0,3	109,7 ± 0,6	112,1 ± 0,8
FC	394,9 ± 0,4	391,1 ± 2,7	400,5 ± 0,6
PVC	1,9 ± 0,7	2,1 ± 0,2	1,7 ± 0,3
DC	102,8 ± 2,4	100,8 ± 2,7	102,2 ± 3,8
Amplitude	16,4 ± 1,4	17,9 ± 1,0	14,8 ± 1,5
Frequência	1,0 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,1

Os dados estão resumidos como média ± erro padrão da média. *Two away ANOVA* - Bonferroni foram os teste e pós-teste realizados para comparação das diferenças entre as médias.

Em comparação aos respectivos níveis basais, observa-se nos animais do grupo controle, variações espontâneas, mas sem significação estatística, nos valores médios dos índices hemodinâmicos (PAM, FC, PVC e DC) e de motilidade gástrica (Frequência e Amplitude das contrações gástricas) nos 30 min subsequentes (i.e. período de falsa mudança postural), tal como pode-se ver na tabela 2.

Tabela 2. Comparação dos índices hemodinâmicos [Pressão Arterial Média (PAM, mmHg), Frequência Cardíaca (FC, b.p.m.), Pressão Venosa Central (PVC, mmHg) e Débito Cardíaco (DC, mL/min)], e de motilidade gástrica (Frequência de contração, contrações/min e Amplitude das contrações, mmHg) obtidos durante o período basal e nos 30 min subsequentes, nos animais do grupo controle.

Controle (Posição 0°)				
	Período basal (PB)	10 min pós PB	20 min pós PB	30 min pós PB
PAM	110,5 ± 0,3	110,4 ± 0,2	111,6 ± 0,3	110,4 ± 0,6
FC	394,9 ± 0,4	392,6 ± 1,8	396,2 ± 1,7	398,5 ± 2,5
PVC	1,9 ± 0,7	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,5	1,8 ± 0,6
DC	102,8 ± 2,4	96,9 ± 4,2	107,2 ± 2,8	97,8 ± 2,9
Amplitude	16,4 ± 1,4	17,3 ± 1,0	15,9 ± 1,5	16,4 ± 1,7
Frequência	1,0 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,2

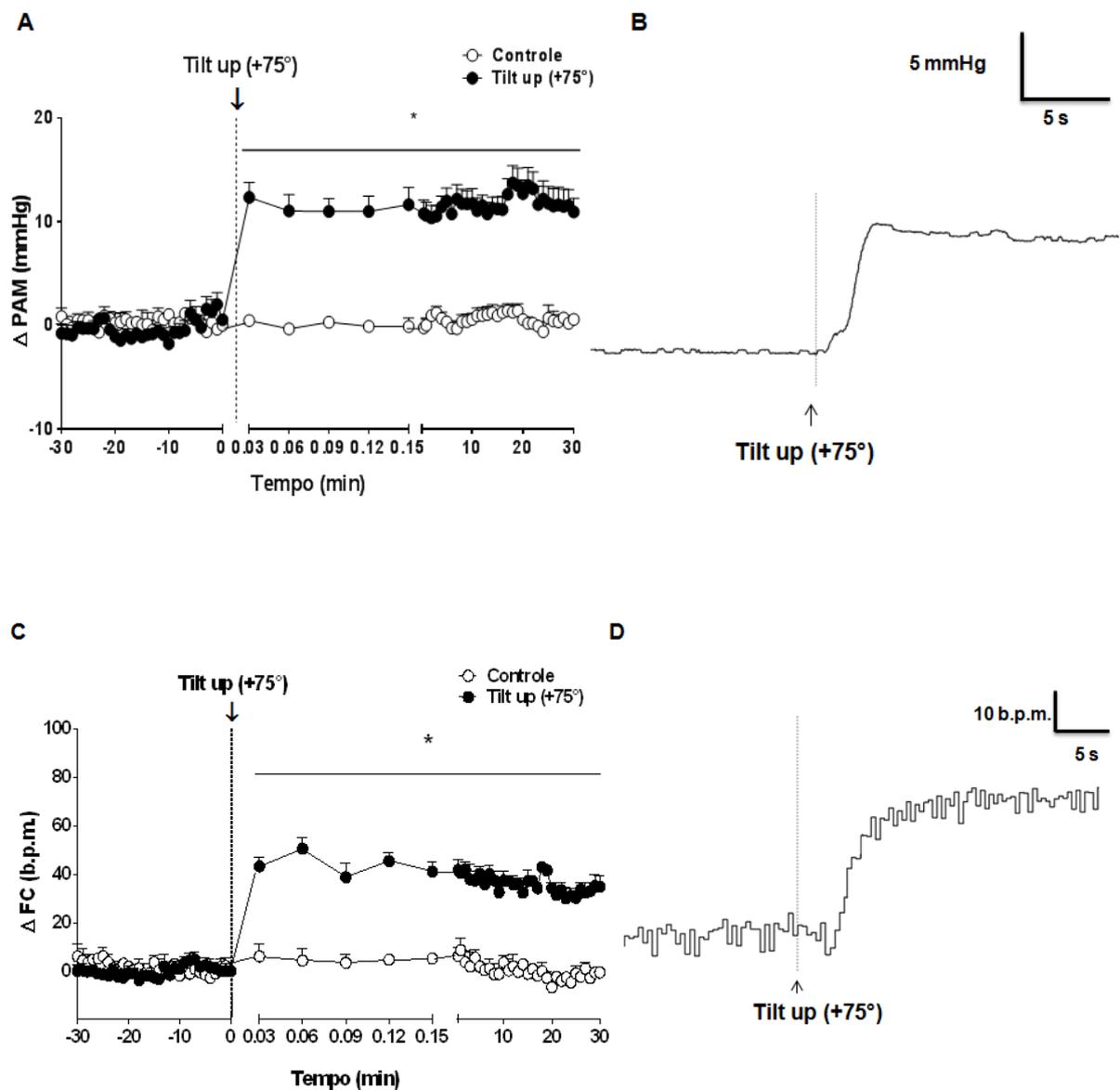
Os dados estão resumidos como média ± erro padrão da média. *Two away* ANOVA - Bonferroni foram os teste e pós-teste realizados para comparação das diferenças entre as médias.

5.1 Efeito da mudança postural passiva (aclone - *tilt up* +75°) sob os índices hemodinâmicos e a motilidade gastrintestinal.

5.1.1 A mudança postural passiva (aclone - *tilt up* +75°) induz uma elevação da Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC).

Na figura 7 boxes B e D, veem-se alterações típicas no registro contínuo da PAM e FC ocasionadas pela variação postural passiva em rato do grupo *tilt up* (+75°). Nos boxes A e C da mesma figura, vê-se que, em relação aos respectivos níveis do grupo controle, o súbito aclone elevou ($P < 0,05$) o gradiente dos valores médios da PAM e da FC, de forma instantânea (aos 0,03 min) e assim permanecendo nos 30 min pós-prandiais ($0,5 \pm 0,2$ vs. $12,3 \pm 1,4$ mmHg e $3,9 \pm 1,3$ vs. $43,3 \pm 3,9$ b.p.m.; $0,6 \pm 0,5$ vs. $10,9 \pm 1,3$ mmHg e $1,4 \pm 1,5$ vs. $34,8 \pm 4,5$ b.p.m., respectivamente).

Figura 7. Súbito acive (*tilt up +75°*) aumentou os índices de Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) em ratos acordados



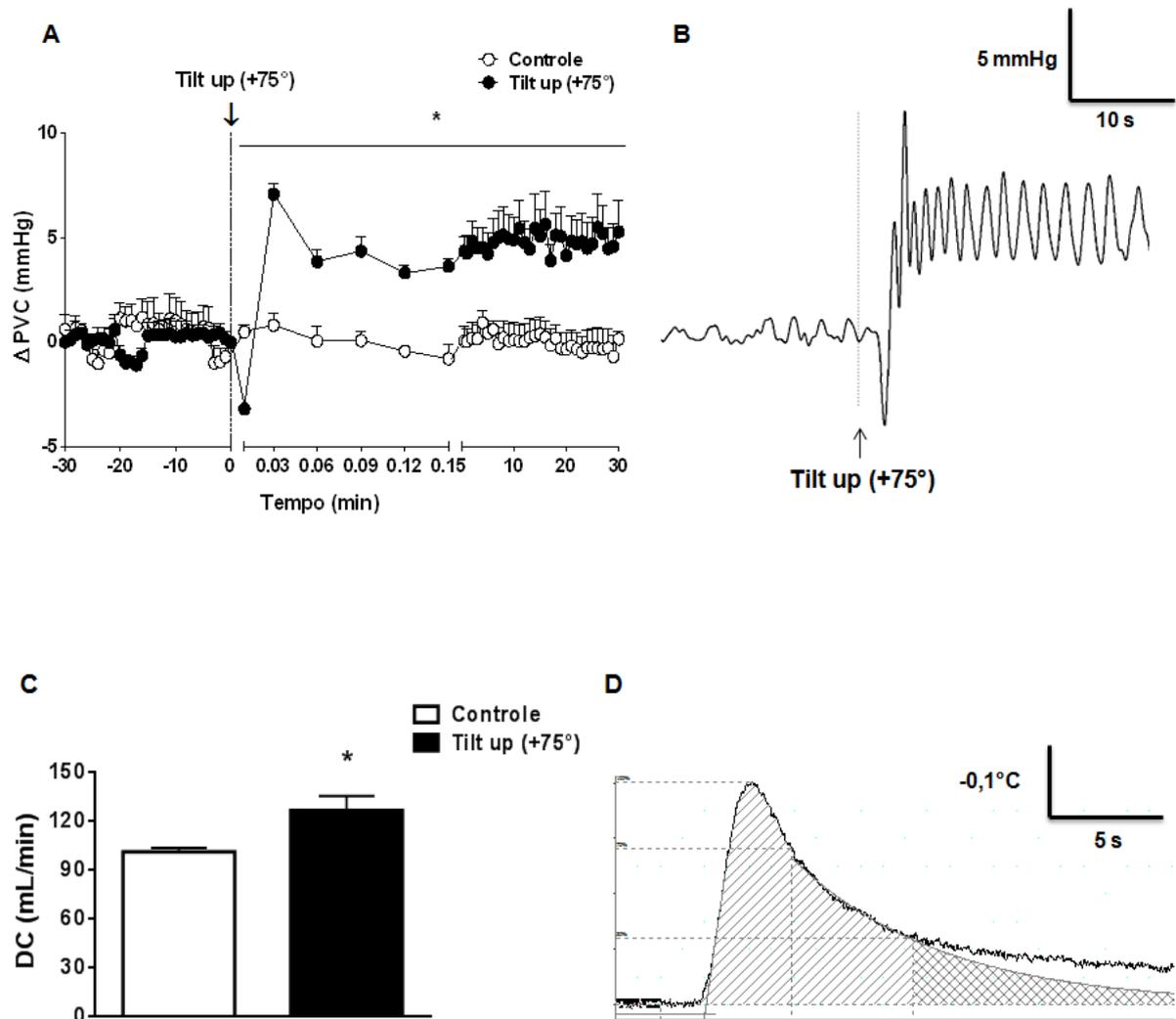
Os boxes B e D apresentam nesta ordem traçados típicos obtidos em um rato do grupo acive de registro contínuo de PAM (mmHg) e FC (b.p.m.). Nos boxes A e C veem-se as comparações dos gradientes entre valores médios da PAM e FC, nos

ratos do grupo aclone (círculo preto) e controle (círculo branco), observados nos períodos basal e após aclone ou falso aclone. A seta indica a ocasião onde logo após a refeição teste o animal foi submetido ou não à mudança postural passiva. Nos boxes A e C, os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados como círculos e barras verticais, enquanto a abscissa representa o tempo (min) após ou não a variação postural passiva. Os dados representam gradientes entre os valores médios individuais obtidos no período basal e o respectivo tempo estudado. *, $P < 0,05$ vs. respectivo gradiente controle após *Two way ANOVA*, seguido pelo teste de Bonferroni.

5.1.2 Resposta bifásica da Pressão Venosa Central (PVC) com aumento do Débito Cardíaco (DC) após aclone (*tilt up +75°*)

Na figura 8 box B, observa-se alterações típicas no registro contínuo da PVC ocasionada pela variação postural passiva em rato do grupo aclone *tilt up* (+75°). Na mesma figura, box A, observa-se que em relação aos respectivos níveis do grupo controle, a PVC após o súbito aclone apresentou uma resposta bifásica reduzindo ($P < 0,05$) de forma instantânea o gradiente dos valores médios ($0,5 \pm 0,3$ vs. $-3,1 \pm 0,2$ mmHg), para em seguida (aos 0,03 min) aumentá-los ($0,8 \pm 0,5$ vs. $7,0 \pm 0,4$ mmHg, $P < 0,05$) e assim permanecer durante os 30 min pós-prandiais ($0,1 \pm 0,7$ vs. $3,8 \pm 0,5$ mmHg, $P < 0,05$). Já o box D retrata um exemplo de área sob a curva da variação da temperatura sanguínea empregue no cálculo do DC, pela técnica de termodiluição. Em comparação aos respectivos níveis do grupo controle, vê-se no painel C que o súbito aclone eleva ($P < 0,05$) os valores médios de DC nos animais do grupo aclone ($102,8 \pm 2,4$ vs. $126,4 \pm 8,7$ mL/min).

Figura 8. Resposta bifásica da Pressão Venosa Central (PVC, mmHg) e Débito Cardíaco (DC, mL/min) em ratos acordados frente ao súbito aclone (*tilt up +75°*)



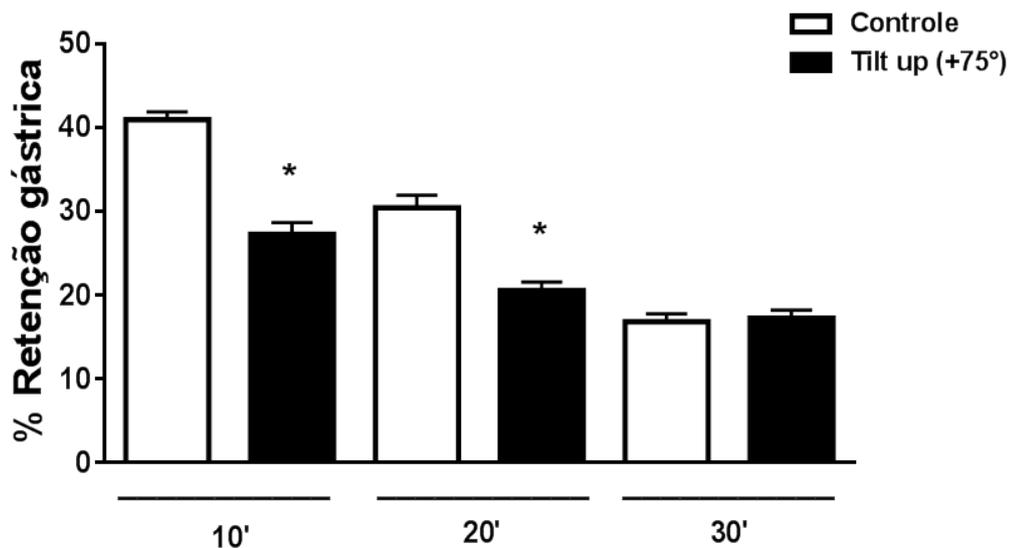
Os boxes B e D apresentam nesta ordem traçados típicos obtidos em um rato do grupo aclone com o registro contínuo de PVC (mmHg) e da área sob a curva da temperatura sanguínea permitindo o cálculo de DC (mL/min), por termodiluição. O box A compara gradientes entre valores médios da PVC, nos ratos do grupo aclone (círculo preto) e controle (círculo branco), observados nos períodos basal e após aclone ou falso aclone. A seta indica a ocasião onde logo após a refeição teste o animal foi submetido ou não à mudança postural passiva. Já o box C apresenta os valores de DC encontrados no grupo controle (histograma branco) e aclone (histograma preto). Os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados no box A, como círculos e barras verticais, enquanto a abscissa representa o tempo

(min) após ou não a variação postural passiva. Os dados representam gradientes entre os valores médios individuais obtidos no período basal e o respectivo tempo estudado. *, $P < 0,05$ vs. respectivo gradiente controle após *Two way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni. No box C, os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados como histograma e barra verticais. *, $P < 0,05$ vs. respectivo período basal após *t* de Student não pareado.

5.1.3 O aclave (*tilt up +75°*) acelera o esvaziamento gástrico de líquido

Na figura 9, vê-se que em comparação aos respectivos valores do grupo controle (posição horizontal), o súbito aclave (*tilt up +75°*) reduziu ($P < 0,05$) a recuperação fracional de corante no estômago de ratos estudados nos períodos pós-prandiais de 10 e 20 min ($40,9 \pm 0,9$ vs. $27,2 \pm 1,4\%$ e $30,4 \pm 1,5$ vs. $20,6 \pm 1\%$, nesta ordem). Já no período pós prandial de 30 min, não houve diferença estatística entre a retenção gástrica dos grupos controle e aclave ($16,8 \pm 0,9$ vs. $17,2 \pm 0,9\%$).

Figura 9. Comparação da recuperação fracional de corante no estômago de ratos dos grupos controle e aclave (*tilt up +75°*)

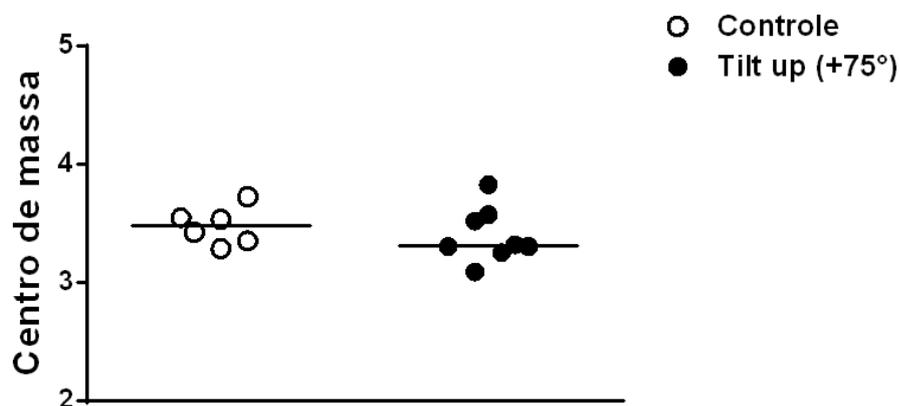


Retenção fracional de corante no estômago de ratos dos grupos controle (histograma branco) e aclave - *tilt up +75°* (histograma preto). Abscissa denota tempos pós-prandiais. Os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados como histograma e barra verticais. Cada grupo contém 8 ratos. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle após teste “*t*” de Student, não-pareado.

5.1.4 O aclave (*tilt up* +75°) não altera o índice de trânsito intestinal de ratos

Na figura 10, vê-se a inexistência de variação estatística entre os valores individuais de progressão do marcador ao longo do intestino delgado (índice de trânsito intestinal pelo método do centro geométrico) em ratos dos grupos controle e aclave (*tilt up* +75°) quando estudados aos 10 min pós-prandiais ($3,5 \pm 0,1$ vs. $3,4 \pm 0,1$).

Figura 10. O aclave (*tilt up* +75°) não alterou o trânsito intestinal.



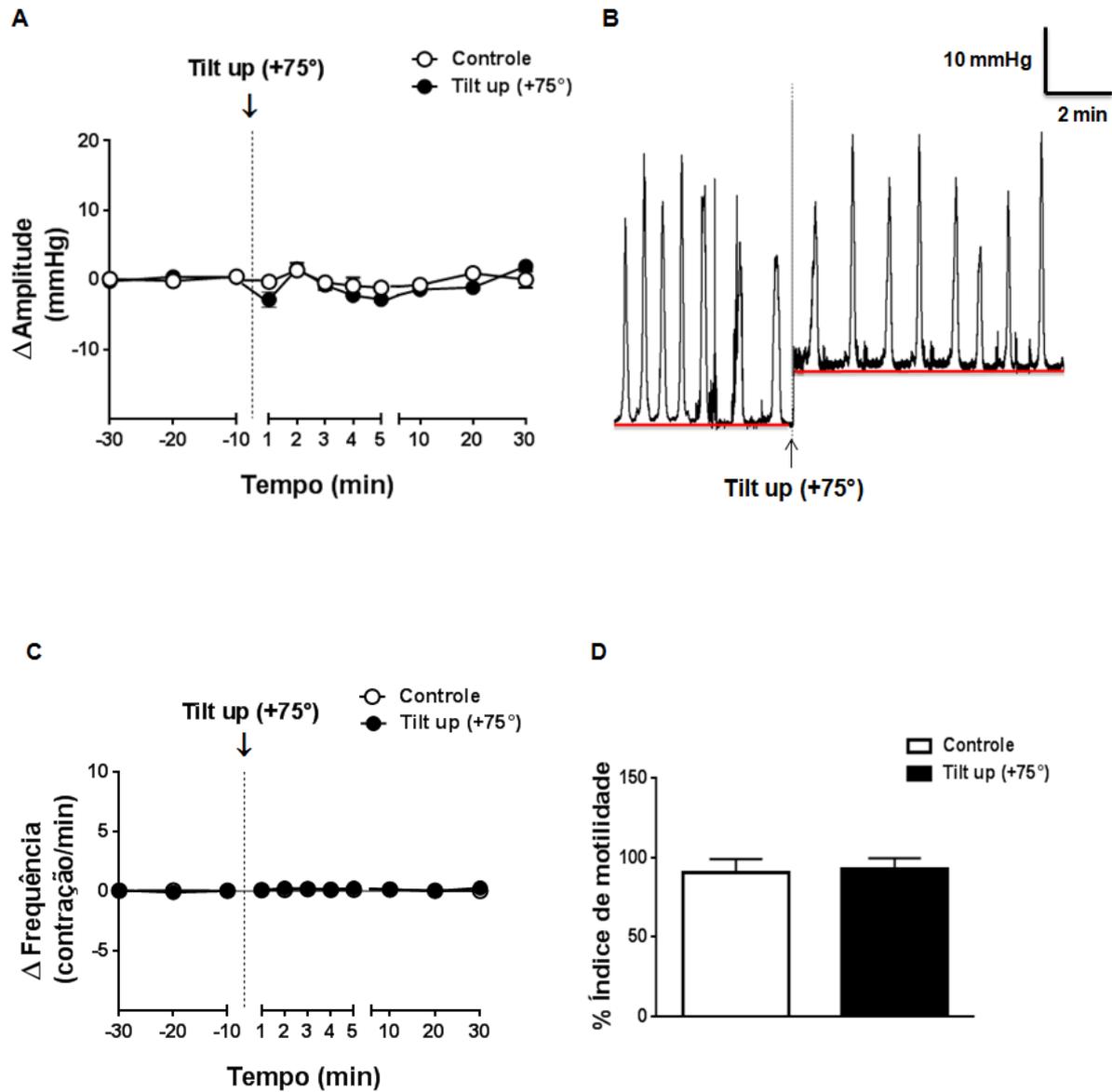
Comparação entre valores individuais dos índices de trânsito intestinal, definidos pela técnica do centro geométrico, em ratos acordados dos grupos controle e aclave (*tilt up* +75°). Cada grupo possui 6 a 10 animais. Os dados estão representados como círculos e as barras horizontais denotam as medianas. $P > 0,05$ vs. respectivo controle ao teste “*t*” de Student para médias não-pareadas.

5.1.5 O aclave (*tilt up* +75°) modifica o tônus gástrico em ratos acordados

Visto que a mudança postural passiva (*tilt up* +75°) modifica o esvaziamento gástrico e não altera o trânsito intestinal, buscou-se estudar o efeito do aclave (*tilt up* +75°) sob a motilidade gástrica, avaliando a Amplitude e Frequência das contrações gástricas. A partir do traçado obtido, pôde-se calcular a % índice de motilidade.

Na figura 11, boxes A, C e D veem-se respectivamente, que o súbito aclave (*tilt up* +75°) ocasionou alterações nos valores dos gradientes insignificantes seja imediata a (1 min) ou mais tardia (30 min) quer na frequência ($0,1 \pm 0,1$ vs. $0,1 \pm 0,1$ e $0,1 \pm 0,1$ vs. $0,3 \pm 0,1$ contrações/min) ou na amplitude das contrações gástricas ($0,2 \pm 1,0$ vs. $2,8 \pm 1,0$ e $0,0 \pm 1,2$ vs. $1,9 \pm 0,8$ mmHg), assim como no índice de motilidade ($90,4 \pm 8,4$ vs. $92,6 \pm 6,7\%$). Nota-se, todavia, que em todos os ratos submetidos ao aclave e a avaliação da pressão intragástrica (10) houve o aumento das contrações tônicas do estômago, tal como demonstrado no box B pelo o deslocamento da linha de base do registro de manometria ($6,8 \pm 1,0$ vs. $11,9 \pm 1,2$ mmHg, respectivamente no período basal e pós variação postural passiva).

Figura 11. O aclave (*tilt up* +75°) altera o tônus gástrico.



Comparação das variações na frequência (contrações/min, Box C) e amplitude (mmHg, Box A) das contrações gástricas e no índice de motilidade (Box D) definidos a partir do registro contínuo de manometria gástrica (Box B) em ratos acordados dos grupos aclave (*tilt up* +75°) e controle, submetidos ou não à mudança postural passiva, nesta ordem. A seta indica a ocasião em que o animal foi submetido ou não à mudança postural passiva. Já a linha vermelha denota no box B o deslocamento por ocasião do aclave na linha de base do registro de manometria gástrica, indicativo de contração tônica. Os gradientes entre os valores médios individuais obtidos no

período basal e o respectivo tempo estudado estão representados nos boxes A e C, como círculos e barras verticais, respectivamente média e erro padrão da média, enquanto a abcissa representa o tempo (min) antes, bem como, após a variação postural passiva ou mantendo-se em posição horizontal, grupo controle. $P > 0,05$ vs. respectivo gradiente controle após *Two way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni. Os índices de motilidade estão representados no Box B como histograma e barra verticais, respectivamente média e erro padrão da média. $P > 0,05$ vs. respectivo controle após *t* de Student não-pareado.

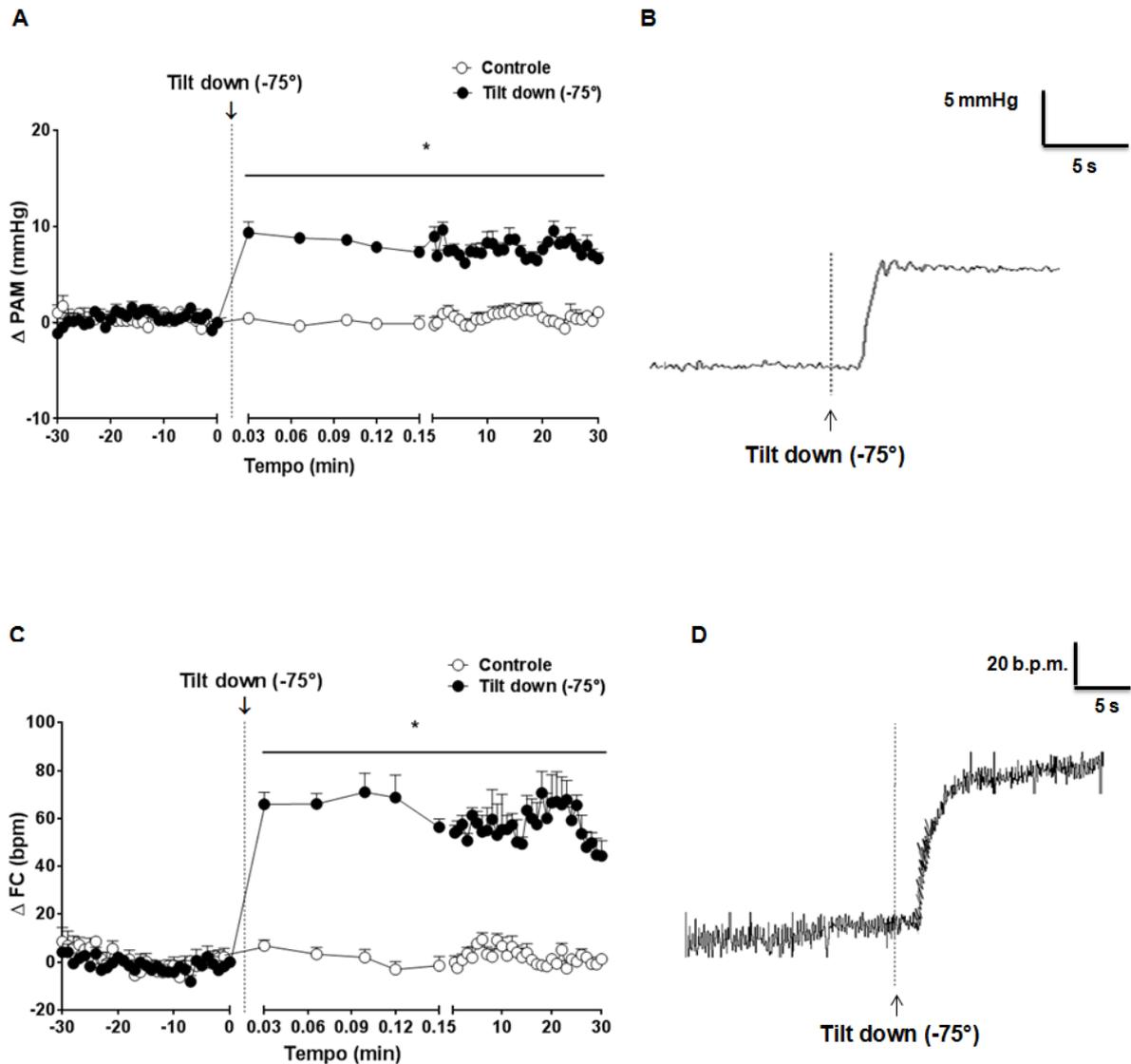
5.2 Efeito da variação postural (declive - *tilt down* -75°) sob os índices hemodinâmicos e a motilidade gastrintestinal

5.2.1 O declive (*tilt down* -75°) aumenta a Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) em ratos

Após avaliação dos índices hemodinâmicos e da motilidade gastrintestinal advindas do súbito aclone (*tilt up* +75°), decidiu-se avaliar os efeitos da mudança postural passiva declive (*tilt down* -75°), sob tais índices.

Na figura 12 boxes B e D, veem-se alterações típicas no registro contínuo da PAM e FC ocasionadas pela variação postural passiva em rato do grupo *declive* (-75°). Nos boxes A e C da mesma figura, vê-se que em relação aos respectivos níveis do grupo controle, o súbito declive elevou ($P < 0,05$) o gradiente dos valores médios da PAM e da FC, de forma instantânea (aos 0,03 min) e assim permanecendo nos 30 min pós-prandiais [(0,4 ± 0,2 vs. 9,4 ± 1,1 mmHg e 6,8 ± 2,4 vs. 65,9 ± 4,9 b.p.m.; 1,1 ± 0,2 vs. 6,7 ± 0,6 mmHg e 1,2 ± 1,2 vs. 44,4 ± 6,4 b.p.m.).

Figura 12. Elevação dos índices de Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) em ratos acordados frente ao súbito declive (*tilt down* -75°)



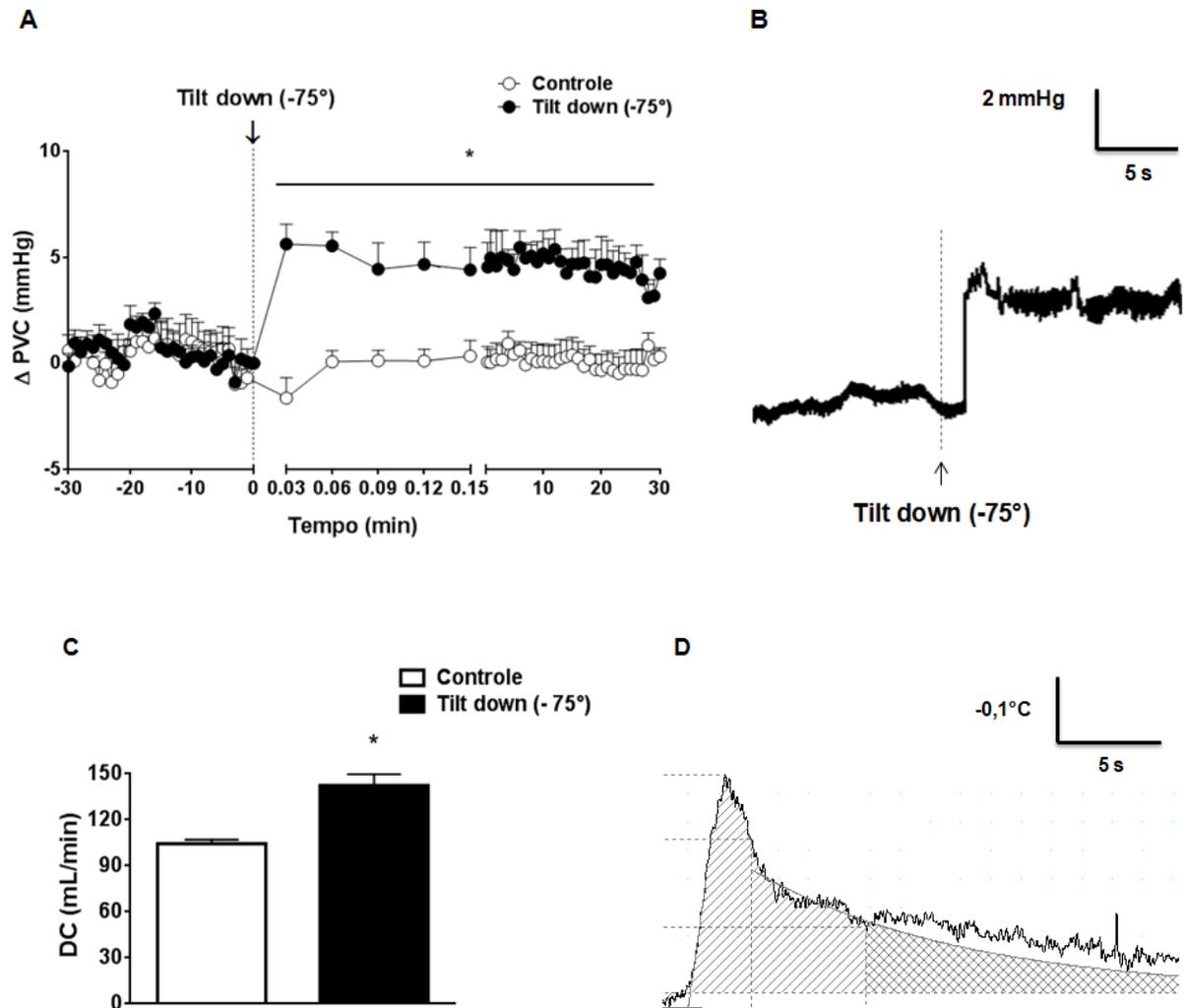
Os boxes B e D apresentam nesta ordem traçados típicos obtidos em um rato do grupo declive em um registro contínuo da PAM (mmHg) e FC (b.p.m.). Nos boxes A e C veem-se as comparações dos gradientes entre valores médios da PAM e FC, nos ratos do grupo declive (círculo preto) e controle (círculo branco), observados nos períodos basal e após a inclinação ou falso declive. A seta indica a ocasião onde logo após a refeição teste o animal foi submetido ou não à mudança postural passiva. Os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados nos painéis A e C, como círculos e barras verticais, e o eixo das abscissas representa o tempo (min) após a

variação postural passiva ou não. Os valores apresentados nos painéis A e C foram previamente normalizados a partir da diferença entre a média do período basal e todos os pontos estudados. As diferenças foram comparadas pelo *Two way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni, *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle.

5.2.2 O declive (*tilt down -75°*) provoca elevação da Pressão Venosa Central (PVC) e do Débito Cardíaco (DC)

Na figura 13 box B, observa-se alterações típicas no registro contínuo da PVC ocasionada pela variação postural passiva em rato do grupo declive (*tilt down -75°*). Já o box D retrata um exemplo de área sob a curva da variação da temperatura sanguínea empregue no cálculo do DC, pela técnica de termodiluição. Na mesma figura, box A, observa-se que em relação aos respectivos níveis do grupo controle, o súbito declive elevou ($P < 0,05$) de forma instantânea o gradiente dos valores médios da PVC, aos 0,03 min, ($-1,6 \pm 0,9$ vs. $5,6 \pm 0,9$ mmHg) e assim permanecer nos 30 min pós-prandiais ($0,3 \pm 0,4$ vs. $4,2 \pm 0,6$ mmHg). Já no box C, observa-se que o declive aumentou ($P < 0,05$) os valores médios do DC quando comparados com o grupo controle ($102,8 \pm 2,4$ vs. $142,1 \pm 14,9$ mL/min $P < 0,05$).

Figura 13. Aumento da Pressão Venosa Central (PVC) e do Débito Cardíaco (DC) em ratos acordados frente ao súbito declive (*tilt down -75°*)



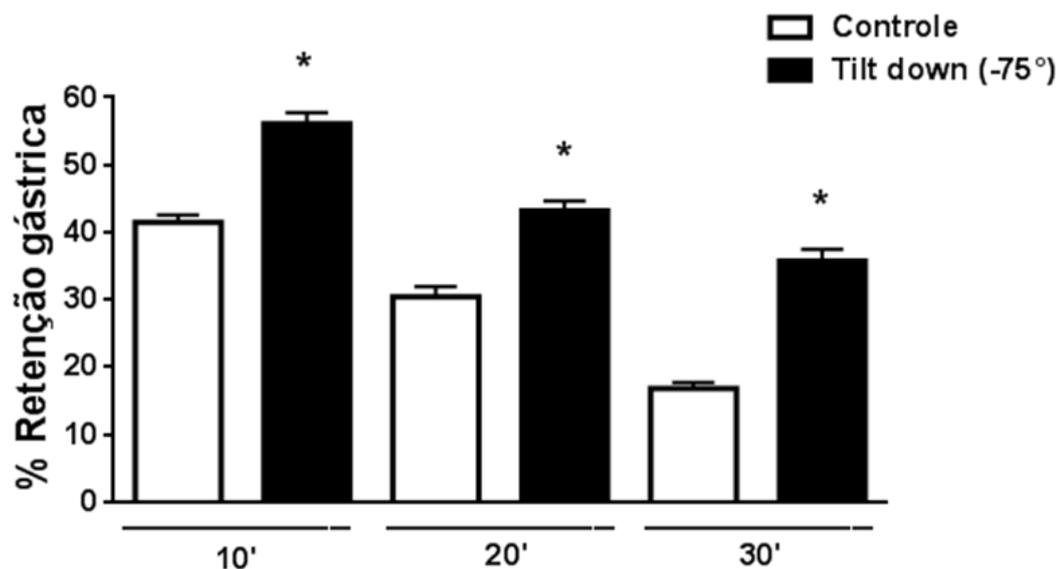
Os boxes B e D apresentam nesta ordem traçados típicos obtidos em um rato do grupo declive de registro contínuo de PVC (mmHg) e da área sob a curva da temperatura sanguínea permitindo o cálculo de DC (mL/min), por termodiluição. O box A compara gradientes entre valores médios da PVC, nos ratos do grupo declive (círculo preto) e controle (círculo branco), observados nos períodos basal e após a inclinação ou falso acentivo. A seta indica a ocasião onde logo após a refeição teste o animal foi submetido ou não à mudança postural passiva. Já o box C apresenta os valores de DC encontrados no grupo controle (histograma branco) e acentivo (histograma preto). Os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados no box A, como círculos e barras verticais, enquanto a abscissa representa o tempo

(min) após ou não a variação postural passiva. Os dados representam gradientes entre os valores médios individuais obtidos no período basal e o respectivo tempo estudado. *, $P < 0,05$ vs. respectivo gradiente controle após *Two way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni. No box C, os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados como histograma e barra verticais. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle após *t* de Student não pareado.

5.2.3 A mudança postural passiva (declive - tilt down -75°) aumentou a retenção gástrica de líquido ao longo do tempo

Na figura 14, vê-se que em comparação aos respectivos valores do grupo controle (posição horizontal), o súbito declive (*tilt down -75°*) aumentou ($P < 0,05$) a recuperação fracional de corante no estômago de ratos estudados nos períodos pós-prandiais de 10, 20 e 30 min ($40,9 \pm 0,9$ vs. $56,1 \pm 1,7$; $30,4 \pm 1,5$ vs. $43,2 \pm 1,4$; $16,8 \pm 0,9$ vs. $35,7 \pm 1,7\%$, nesta ordem).

Figura 14. O súbito declive (*tilt down -75°*), aumentou a percentagem (%) de retenção gástrica de corante

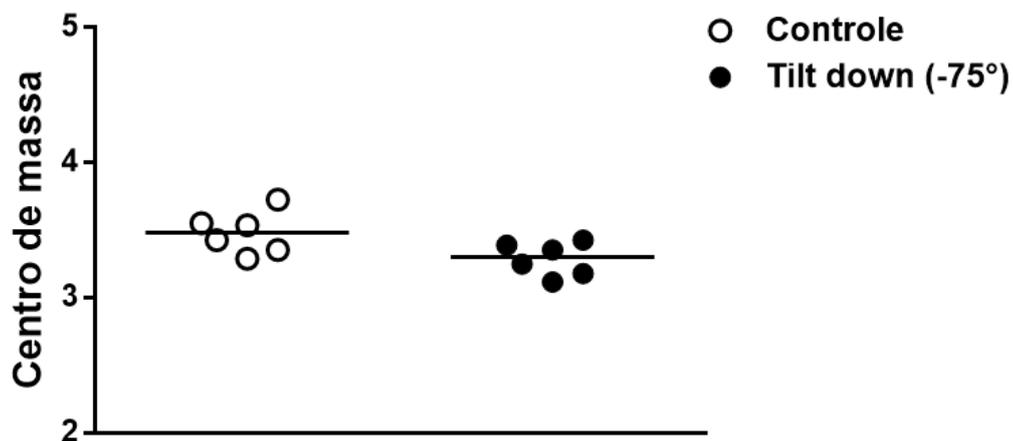


Comparação da recuperação fracional de corante no estômago de ratos dos grupos controle (barra branca) e aclive (*tilt up +75°*) (barra preta) estudados aos 10, 20 ou 30 min pós-prandiais. Abscissa denota tempos pós-prandiais. Os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados como histograma e barra verticais. Cada sub-grupo contém 8 ratos. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle após teste “*t*” de Student, não-pareado.

5.2.4 A variação postural (declive - tilt down -75°) não altera o trânsito intestinal de ratos

Na figura 9, vê-se a inexistência de variação estatística entre os valores individuais de progressão do marcador ao longo do intestino delgado (índice de trânsito intestinal pelo método do centro geométrico) em ratos dos grupos controle e declive (*tilt down* -75°) quando estudados aos 10 min pós-prandiais ($3,5 \pm 0,06$ vs. $3,3 \pm 0,05$).

Figura 15. O declive (*tilt down* -75°) não modifica o centro de massa do trânsito intestinal de ratos.

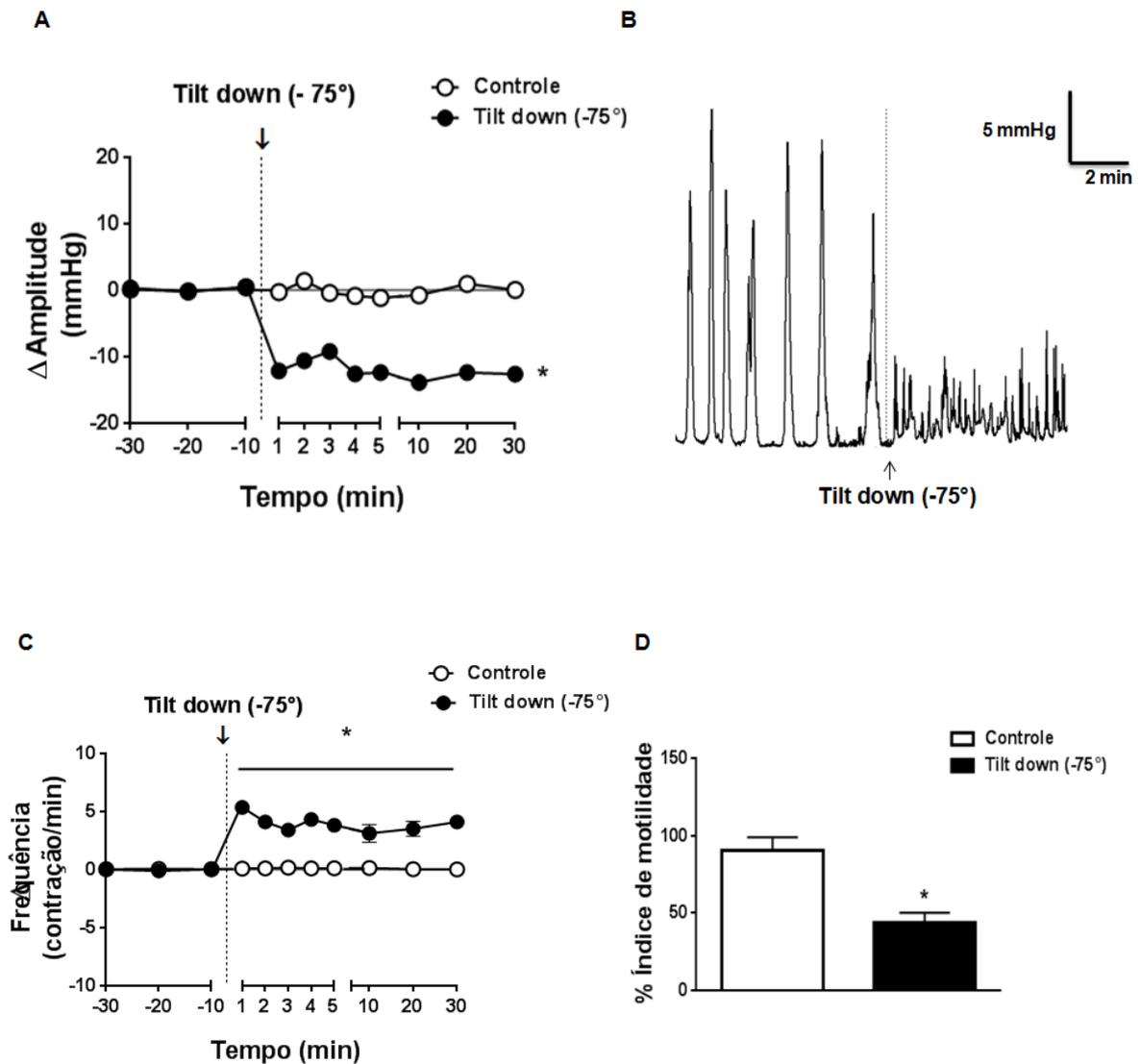


Comparação entre valores individuais dos índices de trânsito intestinal, definidos pela técnica do centro geométrico, em ratos acordados dos grupos controle (círculo branco) e declive (*tilt down* -75°) (círculo preto), estudados aos 10 min pós-prandiais. Cada sub-grupo possui 6 animais. Os dados estão representados como círculos e as barras horizontais denotam as medianas. $P > 0,05$ vs. respectivo controle após teste “t” de Student, não-pareado.

5.2.5 O súbito declive (*tilt down* -75°) modificou a frequência e a amplitude das contrações gástricas em ratos acordados

Na figura 16 box B, vê-se alterações típicas no registro contínuo da Amplitude e Frequência das contrações gástricas ocasionadas pela variação postural passiva em rato do grupo *tilt down* (-75°). Nos boxes A e C da mesma figura, vê-se que em relação aos respectivos níveis do grupo controle, o súbito declive reduziu ($P<0,05$) o gradiente dos valores médios da amplitude, e aumentou ($P<0,05$) os níveis da frequência gástrica a 1 min e assim permanecendo nos 30 min pós-prandiais ($-0,3 \pm 1,0$ vs. $-12,1 \pm 0,5$ mmHg e $0,08 \pm 0,07$ vs. $4,9 \pm 0,3$ contração/min; $0,03 \pm 1,2$ vs. $-12,6 \pm 0,9$ mmHg; $0,01 \pm 0,05$ vs. $4,1 \pm 0,4$ contração/min), respectivamente. Além disso, a variação postural reduziu ($P<0,05$) o índice de motilidade gástrica quando comparado as médias do grupo controle ($90,41 \pm 8,43$ vs. $43,73 \pm 6,29\%$), box D.

Figura 16. O declive (*tilt down* -75°) diminui a amplitude e aumenta a frequência das contrações gástricas



No box B, vê-se um traçado típico no registro contínuo da motilidade gástrica em um rato do grupo *tilt down* (-75°). Vê-se no box B a variação da amplitude e frequência das contrações gástricas durante o período basal e após o declive. Nos boxes A e C, observa-se que em relação aos respectivos valores médios do grupo controle (círculo branco), o súbito declive (círculo preto) alterou ($P < 0,05$) a amplitude e a frequência das contrações gástricas, assim como o índice de motilidade, representado no box D por barra branca (controle) e barra preta declive. A seta indica a ocasião em que o animal foi submetido ou não à mudança

postural passiva. Os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados nos boxes A e C, como círculos e barras verticais, enquanto a abscissa representa o tempo (min) após ou não a variação postural passiva. Os dados representam gradientes entre os valores médios individuais obtidos no período basal e o respectivo tempo estudado. *, $P < 0,05$ vs. respectivo gradiente controle após *Two way ANOVA* seguida pelo teste de Bonferroni. No box D, os dados (média \pm erro padrão da média) estão representados como histograma e barra verticais. *, $P < 0,05$ vs. controle após *t* de Student não-pareado. Cada grupo possui entre 8 a 10 animais.

Discussão

6. DISCUSSÃO

No presente trabalho, verificou-se que as mudanças posturais passivas, mediante súbito aclone (*tilt up +75°*) ou declive (*tilt down -75°*), modificam além dos índices hemodinâmicos, a motilidade gástrica em ratos acordados. O aclone aumenta a PAM, a FC e o DC, já a PVC, apresenta uma resposta bifásica. Além de tais alterações hemodinâmicas, o súbito aclone modifica o comportamento motor gastrointestinal, acelerando o esvaziamento gástrico de líquido além de aumentar a linha basal do tônus gástrico. Por outro lado, o súbito declive (*tilt down -75°*), aumenta a PVC e conseqüentemente o DC, além da FC e PAM, ocasionando no âmbito da motilidade gástrica o aumento da retenção gástrica de líquido e da frequência das contrações gástricas enquanto reduz a amplitude destas contrações, no entanto, sem alterações no trânsito intestinal em ambas mudanças de posturais.

As mudanças posturais passivas foram realizadas mediante a técnica de súbita inclinação (*tilt up +75°* ou *tilt down -75°*), metodologia originalmente desenvolvida para a avaliação clínica de disautonomias, e reconhecidamente capaz de induzir desafio ortostático, seja em ratos anestesiados (OHLSTEIN *et al.*, 1992; HASHIMOTO *et al.*, 1999; de MOURA *et al.*, 2005) ou acordados (MARTEL *et al.*, 1996; BEDETTE; FONTES, 2005; ABE *et al.*, 2011). É bastante utilizada por diferentes grupos de pesquisa para avaliação fisiológica das respostas compensatórias cardíacas, uma vez que é capaz de promover efetiva redistribuição sanguínea.

Para maior acurácia e refinamento do método, os animais foram inicialmente treinados durante 5 dias a permanecerem contidos no interior dos tubos de PVC instalados sobre as plataformas móveis, aparelho responsável pela mudança postural passiva. Neste curto período de adaptação, os ratos já exibiam comportamento quiescente no interior das plataformas, sem manifestação de sinais de estresse, como eliminação de fezes, urina e resistência para entrar nos tubos (SHIMADA *et al.*, 2012). A fim de minimizar os efeitos ocasionados pela anestesia e instrumentação cirúrgica, os ratos foram alocados em gaiolas individuais com bastante maravalha para facilitar a troca de calor do animal, além de livre acesso ao soro de reidratação oral durante os períodos de jejum, assegurando plena hidratação (PERSSON *et al.* 1996; JENSE *et al.*, 2013).

O efeito da redistribuição sanguínea advinda das mudanças posturais passivas sobre a hemodinâmica foi avaliada pelo monitoramento da PAM, FC, PVC e o DC, índices utilizados na literatura para tal fim (AKIYAMA *et al.* 2002; de MOURA *et al.*, 2005; RAFFAI *et al.*, 2005; 2009; BEDETTE *et al.*, 2008; BALUEVA; SERGEEV, 2010; de ANDRADE *et al.*, 2012). A PAM foi determinada por monitoração direta e derivada a partir da pressão pulsátil enquanto os valores de FC foram definidos através do registro eletrocardiográfico em ratos acordados. O valor da PVC, foi mensurado a partir de um cateter inserido na altura do átrio por meio da veia jugular externa, e o DC foi definido, em triplicata, mediante termodiluição, técnica considerada padrão de acordo com Cabrales *et al.*, 2003. No presente trabalho, (tabela 1), os valores médios de PAM, FC, PVC e DC obtidos nos 30 min de monitoração ao longo do período basal nos três grupos, controle, aclone (+75°) e declive (-75°) se mantiveram nos limites considerados como normais, segundo Raffai *et al.*, 2005; Raffai *et al.*, 2009; Abe *et al.*, 2011; Silva *et al.* 2013.

No presente estudo, a avaliação dos parâmetros hemodinâmicos foi realizada em duas fases: período basal (antes da mudança postural) e pós *tilt*. O período basal consistiu em 30 min de monitoração com o animal em posição horizontal dentro da plataforma, tempo suficiente para avaliação hemodinâmica aguda, visto que outros autores avaliaram o nível basal durante 30 min (de ANDRADE *et al.*, 2012; de MOURA *et al.*, 2005; RAFFAI *et al.*, 2005), ou 10 min (BEDETTE *et al.*, 2008). Alguns trabalhos utilizaram 48 horas de período basal (ABE *et al.*, 2011; RAFFAI *et al.*, 2009), com o objetivo de avaliar esses índices de forma crônica, para isto, a monitoração foi realizada por telemetria (*probe* inserida na aorta abdominal que transmite sinais por radiofrequência). Neste trabalho priorizou-se avaliar os efeitos agudos da variação postural utilizando a técnica de inserção de cateteres na artéria femoral e veia jugular externa, acoplados a um sistema de aquisição de dados que inviabilizariam longos períodos de estudo.

Em condições fisiológicas, mudanças no vetor gravitacional representam uma alternativa menos invasiva para estudar os distúrbios hemodinâmicos mais comuns (WATENPAUGH & HARGENS, 1996). Nesse trabalho observou-se que tanto o aclone como o declive, produziram uma rápida e sustentada resposta cardiovascular, elevando os índices hemodinâmicos (PAM, FC, PVC e DC). A regulação efetiva desses índices é o resultado da atividade de sistemas de retroalimentação que operam a curto e longo prazo e estão diretamente ligados a

reflexos neurais, que modificam as variáveis hemodinâmicas (CAMPAGNOLE-SANTOS *et al.* 2001; IRIGOYEN *et al.* 2001; BRENNER, 2003; MICHELINI, 2012). No momento do aclave (*tilt up* +75°) ou declive (*tilt down* -75°) há uma súbita elevação da PAM. Este fenômeno pode estar relacionado à ativação simpática em contrapartida aos mecanismos de controle da pressão arterial a curto prazo. O mecanismo desencadeado pelos reflexos que são originados nos pressorreceptores arteriais e nos receptores de estiramento da região cardiopulmonar mantém um controle efetivo da pressão arterial a curto prazo (BRENNER, 2003; MICHELINI, 2012).

O aclave (*tilt up* +75°) apresentou como resultado da variação súbita uma resposta bifásica na PVC, com diminuição do retorno venoso através da redução deste índice logo após a mudança postural. De acordo com Bedette *et al.*, (2008) esse fenômeno é ocasionado por uma série de reflexos neuro-humorais que alteram além do retorno venoso, a resistência periférica e a reatividade simpática. Esta alteração ao reduzir a pressão venosa central é detectada por mecanorreceptores cardiopulmonares, que desempenham um papel significativo na regulação hemodinâmica durante alterações na postura em seres humanos e animais (KETCH *et al.* 2002; SATO *et al.* 2002; FESSEL; ROBERTSON, 2006; ABE *et al.* 2011). Além disso, estudos experimentais demonstraram que a mobilização de sangue para a circulação central através da diminuição do retorno venoso, é provocada por venoconstrição simpática com liberação de norepinefrina, levando ao aumento da PVC (SALGADO *et al.* 2012).

Além disso, durante o aclave (*tilt up* +75°) foi observado uma elevação instantânea da PAM e FC que perdurou durante os 30 minutos estudados. Segundo Ogoh *et al.* (2003) e Addisu *et al.* (2011), durante o tilt, a pressão hidrostática diminui, e isto provoca vasoconstrição periférica mediada por barorreflexo carotídeo que após restauração parcial da pressão sinusal aumenta a pressão arterial durante a inclinação. Esse comportamento hemodinâmico observado durante o aclave é consistente com Raffai *et al.* (2005), que observaram semelhante alteração hemodinâmica em ratos acordados, advindas do aclave (*tilt up* +75°) com uma pequena, mas significativa hipertensão ortostática. Vários autores sugerem que a hipertensão não é devido a um aumento da contratilidade ou mudança na sensibilidade do barorreflexo, ou devido a stress, mas provavelmente, devido à

ativação simpática reflexa causada pela gravidade, o que aumenta a resistência periférica (RAFFAI *et al.*, 2006).

Em outros estudos, Bedette *et al.*, (2008) e de Andrade *et al.* (2012) demonstraram que a pressão arterial aumenta com o *tilt up* a $+75^\circ$, e que esse efeito está relacionado com a atividade do sistema nervoso autônomo, em particular do sistema nervoso simpático que desempenha um papel fundamental nos efeitos compensatórios cardiovasculares durante alterações na postura. Porém esses autores possuem resultados discrepantes quanto a FC. Bedette *et al.*, (2008) observaram uma bradicardia no momento da inclinação, já de Andrade *et al.* (2012) verificaram uma taquicardia. No estudo em questão, no momento do aclave a FC elevou-se, semelhante ao observado por de Andrade *et al.* (2012). As discrepâncias em relação a FC podem estar relacionadas aos diferentes estados de consciência dos animais, acordados (de ANDRADE *et al.*, 2012; ABE *et al.*, 2011; RAFFAI *et al.*, 2005), ou anestesiados (AKIYAMA *et al.*, 2002; de MOURA *et al.*, 2005), e até mesmo ao grau de inclinação submetida aos animais, (20, 45, 70, 75 e 90°). Apesar de muitos diferirem quanto ao período de duração da monitoração pós inclinação, em todos os trabalhos está bem caracterizado que o fenômeno hemodinâmico em resposta à variação postural é imediato.

Por outro lado, o declive (*tilt down* -75°) promoveu um aumento na pressão média de enchimento circulatório, aumentando o retorno venoso e conseqüentemente a PVC, provocando um aumento no DC, de acordo com a lei de Frank-Starling (LEVENS, 1985). Os barorreceptores arteriais de baixa pressão, encontram-se na parede das veias cavas e do átrio direito, e são disparados quando ocorre estiramento dos átrios e das grandes veias, comumente associado ao retorno venoso (MICHELINI, 2012). Martel *et al.* (1996) observaram que a posição de Tredelemburg (*tilt down* -20°) aumentou em duas vezes a PVC, além de causar taquicardia e elevação da PAM, isso poderia estar associado a resistências reduzidas no leito pós vascular do glomérulo com diminuição da reabsorção de sódio e água e aumento do volume sanguíneo central induzido pela inclinação. Nesse sentido, os resultados observados neste trabalho foram semelhantes aos de Martel *et al.* (1996) com o aumento da PVC e DC, além da elevação da PAM e FC logo após inclinação. Resultados de PAM semelhantes foram encontrados por Raffai *et al.* (2009) onde a mudança de posição do animal (*head down* -45°) induziu um aumento significativo da PAM, em contraste, não houve uma mudança substancial na FC.

Balueva e Sergeev (2010) observaram em ratos acordados que a PAM e o DC aumentaram após a antiortostase (*tilt down* -15° e -45°), a PAM elevou-se em média 10 mmHg, enquanto que o DC aumentou em média 12 mL/min. Resultados semelhantes aos observados neste trabalho. Diversos autores têm estudado as repercussões fisiológicas através de alterações de sobrecarga de volume sanguíneo, bradicardia ou taquicardia, mas os resultados parecem paradoxais. Nesse contexto, segundo Balueva e Sergeev (2010) pode ocorrer tanto hipotensão quanto hipertensão e o mesmo é válido para a FC (bradicardia e taquicardia), demonstrando a existência de uma dependência direta das respostas pressoras iniciais à ortostase e antiortostase. Estas variações nas respostas podem estar relacionadas à ativação de complexos mecanismos compensatórios cardiovasculares, até que seja atingido um novo estado estacionário. Além disso, a função do barorreflexo pode ser influenciada por outros efeitos sensoriais, por exemplo, a propriocepção, e a ativação de reflexos intrínsecos (RAFFAI *et al.*, 2009).

Está bem estabelecido que os barorreceptores se adaptam tanto na forma experimental como clínica. Dentro de 5 minutos de uma alteração de PAM, os pressorreceptores e barorreceptores desviam seu ponto de equilíbrio em direção a alteração em um processo de adaptação condicional (IRIGOYEN *et al.*, 2001; WEHRWEIN; JOYNER, 2013), fenômeno que pode explicar o aumento dos índices hemodinâmicos de forma sustentada ao longo dos 30 min estudados, em ambos grupos (aclive e declive). Além disso, a elevação dos índices hemodinâmicos de forma sustentada pode ser explicada pelo envolvimento de mecanismos de regulação a longo prazo. Estes mecanismos de regulação são hormonais e fundamentalmente ligados à volemia. Estudos têm demonstrado alterações na liberação de norepinefrina das terminações nervosas em decorrência de modificações da postura e manobra de Valsalva (SEALEY; LARAGH, 1995; MOCHEL *et al.* 2013).

O teste de inclinação é uma forma fisiológica de avaliar o aumento (*tilt down*) ou diminuição (*tilt up*) do retorno venoso, produzindo efeitos semelhantes aos modelos de hipovolemia ou hipovolemia. A literatura referencia que alterações hemodinâmicas repercutem em outros sistemas biológicos que concomitantemente respondem e contribuem para as manobras adaptativas orgânicas. Por exemplo, a hipovolemia aguda, ocasionada por sangria, desidratação ou redução na ingestão de sódio, altera as funções renais e do TGI, pois aumenta a absorção entérica ao sal e

água, fenômenos mediados por via simpática e ação hormonal do sistema renina-angiotensina (LEVENS, 1985). Já a hipervolemia, ocasionada por transfusão sanguínea, infusão de solução salina ou congestão venosa central (HIGGINS; BLAIR, 1971; HUMPHREYS; EARLEY, 1971; DUFFY *et al.*, 1978), aumenta a secreção de fluidos e eletrólitos pelo epitélio intestinal, fenômenos mediados por desequilíbrio nas forças de Starling e pela ação hormonal do sistema renina-angiotensina (LEVENS, 1985). A avaliação do papel funcional de mecanorreceptores cardiopulmonares é discutível por inexistir na literatura biomédica, até onde sabe-se, procedimentos atraumáticos e seletivos de sua ativação (LINDEN, 1979).

Receptores localizados no sistema cardiovascular além de serem sensíveis a alterações hemodinâmicas, também interferem através de substâncias neuroendócrinas na atividade do TGI, promovendo ajustes necessários para o balanço hídrico-eletrolítico do organismo (SJOVALL *et al.*, 1987; KAUFMAN; MONCKTON, 1988; FAHIM, 2003; PALHETA *et al.* 2013). Os barorreceptores carotídeos aumentam a excreção renal de sódio, enquanto a súbita oclusão da carótida aumenta a atividade simpática sistêmica, renal e intestinal (SJOVALL *et al.*, 1982; BEERS *et al.*, 1986). O funcionamento desses reflexos em situação de descompensação cardíaca têm sido exploradas levando em consideração outros sistemas principalmente o sistema renal (CAMPAGNOLE-SANTOS *et al.* 2001). Contudo pouco se sabe sobre o papel do TGI, especialmente da motilidade gastrintestinal neste contexto.

No que tange o comportamento motor gastrintestinal, foi avaliada a taxa de esvaziamento gástrico de líquido pela técnica de diluição de corante, contendo na refeição teste além da solução glicosada à 5%, o marcador vermelho fenol (não absorvido nem secretado pelo epitélio digestivo). Trata-se de uma metodologia simples mas acurada de determinação da retenção fracional do corante no estômago, com a qual o Laboratório Escola Prof. Luiz Capelo tem bastante experiência (REYNELL; SPRAY, 1956; GONDIM *et al.* 2001; CAMURÇA *et al.* 2004; GRAÇA *et al.* 2008; PALHETA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2013).

Dada a natureza isotônica da presente refeição teste, nessa metodologia, a regulação da taxa de esvaziamento gástrico independe da eventual ativação neurohumoral de quimiorreceptores da mucosa gastrintestinal, depende apenas do balanço de forças entre o impulso do tônus gástrico e a resistência oferecida pelo segmento antro-piloro-duodenal ao efluxo do conteúdo gástrico (GONDIM *et al.*,

1999; SOUZA *et al.*, 2009). Trabalhos anteriores com avaliação do efeito de alterações hemodinâmicas ou volêmicas sobre a motilidade gastrointestinal, do grupo de pesquisa em questão, indicam que a hipervolemia advinda da transfusão sanguínea aumenta o tônus gástrico e a resistência duodenal ao efluxo gástrico, enquanto a hipovolemia advinda da sangria diminui o tônus gástrico e a resistência duodenal ao efluxo gástrico (GRAÇA *et al.*, 2002).

Essas constatações iniciais conduziram a premissa de que alterações nos índices hemodinâmicos cardíacos transmitem uma sinalização a partir do coração para o TGI, capaz de modificar as funções básicas desse aparelho de forma adaptativa as diferentes condições hemodinâmicas. Sjovall *et al.*, (1986) já havia demonstrado que as mudanças posturais passivas alteram a absorção de água e eletrólito em humanos, o aclave (*tilt up*) aumenta a absorção de Na⁺ e Cl⁻, enquanto que o declive (*tilt down*) favorece a secreção, demonstrando a existência de uma comunicação entre as funções dos sistemas cardiovascular e gastrointestinal.

Nesse sentido, os resultados encontrados neste trabalho demonstraram que as mudanças posturais passivas provocam alterações cardiovasculares que cursam com modificações do comportamento motor do TGI. O súbito aclave acelerou o esvaziamento gástrico de líquido com o aumento do tônus gástrico, enquanto que o declive retardou o esvaziamento e diminuiu a amplitude de contração gástrica. Estes resultados estão de acordo com Silva *et al.* (2002) que demonstraram que a redistribuição sanguínea pode modificar o comportamento motor do TGI através da perda aguda da função renal, mediante nefrectomia bilateral, que retardou o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados, de forma proporcional ao grau de hipervolemia. Em outro estudo produzido pelo mesmo grupo, foi demonstrado que mesmo com a hipertensão provocada pela remoção de 5/6 da massa renal, foi observado um retardo do esvaziamento gástrico de líquido, e este efeito pôde ser prevenido pela hemorragia (Manuscrito em Preparação).

De maneira semelhante aos resultados obtidos neste trabalho, Camurça *et al.* (2004) observaram que o infarto agudo do miocárdio, subsequente à oclusão do ramo descendente anterior da coronária esquerda, um aumento da PVC e retardou o esvaziamento gástrico, resultado semelhante ao observado quando foi realizado o declive -75°, mimetizando uma hipervolemia, no entanto, com o infarto do miocárdio observou-se um aumento do trânsito intestinal em ratos acordados de forma proporcional à área necrosada, em contraste com a resposta encontrada com

o declive. Por sua vez, o estabelecimento da fístula arteriovenosa, considerada um modelo simples e viável para induzir insuficiência cardíaca congestiva, provocou uma circulação hipercinética que alterou a motilidade gastrointestinal de uma refeição teste líquida em ratos acordados, diminuindo o esvaziamento gástrico, fenômeno proporcional ao incremento no débito (SILVA et al., 2013), resultados semelhantes ao declive (*tilt down* -75°) com aumento de débito cardíaco.

A avaliação do trânsito intestinal não mostrou-se estatisticamente diferente do controle em ambos grupos, aclive (*tilt up* +75°) e declive (*tilt down* -75°), portanto, decidiu-se investigar se este fenômeno era ocasionado pela mudança no tônus gástrico. Para isso foi inserido um balão intra-gástrico no intuito de evidenciar alguma alteração na resposta motora gástrica durante as inclinações, que explicasse o fenômeno observado no esvaziamento gástrico. Diante disto, observou-se que o retarde do esvaziamento gástrico no declive ocorreu devido a uma diminuição da amplitude concomitante a um aumento de frequência de contração gástrica. No presente trabalho, constatou-se tanto no aclive (*tilt up* +75°) como no declive (*tilt down* -75°) que a pressão intra-gástrica foi um fator limitante na resposta do esvaziamento gástrico de líquido. No declive evidenciou-se uma diminuição da amplitude da contração gástrica.

O tônus motor gástrico é um importante fator de condução para o esvaziamento gástrico de líquido (TACK, 2006). A rapidez do aumento e diminuição da retenção gástrica ocasionadas respectivamente pelo súbito declive e aclive em ratos acordados, deve ser considerada pela interveniência no presente fenômeno de mecanismos neurais. Raffai e cols (2009), demonstraram que o sistema vestibular tem um papel importante na manutenção da pressão arterial durante a posição ortostática fornecendo *inputs* para reajustes cardiovasculares apropriados por várias horas. Este papel é refletido pelo desenvolvimento da elevação da pressão arterial sustentada devido ao estresse gravitacional a médio e longo prazo e taquicardia, neste último caso. Quanto ao TGI, trabalhos anteriores do grupo do Laboratório Escola Prof. Luiz Capelo já demonstraram através da distensão atrial direita que o retarde no esvaziamento gástrico de líquido é dependente dos neurônios aferentes cardíacos sensíveis à capsaicina e mediados pelos nervos vago e esplâncnico (parassimpático e simpático) através de circuitos neurais do tipo não-adrenérgico não-colinérgico (NANC) de natureza nitrérgica e serotoninérgica, tendo como alvo os

canais K⁺ ATP dependentes da musculatura gastrointestinal (PALHETA et al., 2013). Todavia, a hipótese de uma mediação humoral não pode ser descartada.

As diferentes respostas observadas entre o aclave e o declive no âmbito da motilidade gastrointestinal, podem estar relacionadas às diferentes respostas cardiovasculares agudas observadas logo após o desafio ortostático. A queda dos valores de PVC logo após o aclave pode ter sido a responsável pela produção e/ou liberação de mediadores capazes de regular positivamente a atividade motora do TGI que diferentemente do sistema cardiovascular não possui mecanismos rápidos de regulação de suas funções relacionados principalmente à velocidade de resposta adaptativa. Logo, o que foi observado no TGI foi provavelmente o efeito de um mecanismo compensatório específico do TGI que pode ser ativado por uma resposta cardiovascular de ação rápida e que não pode ser modificada pelas respostas compensatórias cardíacas subjacentes.

Neste sentido, é também de particular relevância, considerar a ação de hormônios e substâncias vasoativas não apenas em relação as suas clássicas ações nos órgãos alvo, mas também pela sua capacidade em modificar ações de outras substâncias e atuar em outros sistemas como TGI (SEALEY; LARAGH, 1995).

A presente evidência de que os efeitos compensatórios cardíacos alteram a motilidade gastrointestinal enseja o desenvolvimento de modelos animais que possam, tanto quanto possível, reproduzir a interação entre o sistema cardiovascular e gastrointestinal. Portanto, os desafios ortostáticos consistem em uma ferramenta útil para a investigação fisiológica desses fenômenos, porém ainda será necessário o desenvolvimento de maiores pesquisas para esclarecer os mecanismos envolvidos neste fenômeno e eventualmente fundamentar novas abordagens para o conceito de motilidade gastrointestinal, em animais ou seres humanos.

Em resumo, mudanças posturais passivas (*tilt up* e *tilt down*) além de alterar o retorno venoso a ponto de influenciar os índices hemodinâmicos, como pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão venosa central e débito cardíaco, afetam a motilidade gástrica em ratos acordados, onde a súbita inclinação da posição horizontal para -75° (*tilt down*) ocasionou retarde do esvaziamento gástrico de líquido com diminuição da amplitude e aumento da frequência de contrações gástricas, enquanto a súbita inclinação da posição horizontal para +75° (*tilt up*) acelera o esvaziamento gástrico e aumenta o seu tônus. Estudos adicionais,

devem ser realizados para avaliar quais os mecanismos neuro-humorais envolvidos estão envolvidos nestes fenômenos.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

- As mudanças posturais passivas, mediante súbito aclone (*tilt up +75°*) ou declive (*tilt down -75°*), modificaram os índices hemodinâmicos e o comportamento motor do TGI em ratos acordados, mostrando ser uma alternativa fisiológica para avaliar os efeitos compensatórios cardíacos sobre a motilidade gastrintestinal.
 - O súbito aclone (*tilt up +75°*) elevou os índices de PAM e FC, a PVC apresentou uma resposta bifásica e o DC elevou-se. As alterações hemodinâmicas provocadas pelo súbito aclone acelerou o esvaziamento gástrico de líquido e aumentou o tônus gástrico sem alteração do trânsito intestinal.
 - O súbito declive (*tilt down -75°*), aumentou a PVC e conseqüentemente o DC, além da FC e PAM. Essas alterações repercutiram no TGI, levando a um aumento da retenção gástrica de líquido e da frequência das contrações gástricas com redução da amplitude das contrações, sem alterações do trânsito intestinal.

REFERÊNCIAS

ABE, C., KAWADA, T., SUGIMACHI, M., & MORITA, H. Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. **J Appl Physiol** v. 111, n. 6, p. 1614-1621, 2011.

ADDISU, A., GOWER, W. R., LANDON, C. S., & DIETZ, J. R. B-type natriuretic peptide decreases gastric emptying and absorption. **Exp Biol Med** v. 233, n. 4, p. 475-482, 2008.

ADDISU, A., GOWER, W. R., SERRANO, M., VILLARREAL, D., & DIETZ, J. R. Heart failure mice exhibit decreased gastric emptying and intestinal absorption. **Exp Biol Med** v. 236, n. 12, p. 1454-1460, 2011.

ANTIÉL, R. M., RISMA, J. M., GROTHE, R. M., BRANDS, C. K., & FISCHER, P. R. Orthostatic intolerance and gastrointestinal motility in adolescents with nausea and abdominal pain. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** v. 46, n. 3, p. 285-288, 2008.

AKIYAMA, K., HORA, M., YAMAGISHI, R., & KITAZAWA, M. Effects of KMD-3213, a Uroselective. ALPHA. 1A-Adrenoceptor Antagonist, on the Tilt-Induced Blood Pressure Response in Normotensive Rats. **Jpn J Pharmacol** v. 90, n. 2, p. 131-137, 2002.

BALUEVA, T. V.; SERGEEV, I. V. Reactivity of Arterial Vessels during Antiorthostasis and Systemic Hypotension. **Bull Exp Biol Med** v. 149, n. 3, p. 298-302, 2010.

BEDETTE, D.; FONTES, M. A. P. Padronização de um método para avaliação das alterações cardiovasculares produzidas pela manobra de estresse ortostático em ratos acordados. **XIII Encontro de Pesquisa em Fisiologia e Farmacologia, MG, Brasil**. v. 119. P.G. Fisfar: Belo Horizonte, MG, Brazil, 2005.

BEDETTE, D.; SANTOS, R. A. S.; FONTES, M. A. P. Cardiovascular reactivity after blockade of angiotensin AT1 receptors in the experimental model of tilting test in conscious rats. **Br J Pharmacol** v. 153, n. 5, p. 966-971, 2008.

BEERS, E.T. *et al.* Effects of graded changes in reflex renal nerve activity on renal function. **Am J Physiol**. v. 250 n. 3, p. 559-65, 1986.

BENEDETTI, M., RORATO, R., CASTRO, M., MACHADO, B. H., ANTUNES-RODRIGUES, J., & ELIAS, L. L. Water deprivation increases Fos expression in hypothalamic corticotropin-releasing factor neurons induced by right atrial distension in awake rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** v. 295, n. 5, p. R1706-R1712, 2008.

BENTO-SILVA, M. T.; PALHETA JR, R. C.; SANTOS, A. A. Monitoração hemodinâmica em ratos acordados com sobrecarga de volume por fístula arteriovenosa. **Rev Pesq Méd.** v.2, n.3, p.28-36, 2008.

BLANC, J. Clinical laboratory testing: what is the role of tilt-table testing, active standing test, carotid massage, electrophysiological testing and ATP test in the syncope evaluation? **Prog Cardiovasc Dis** v. 55, n. 4, p. 418-424, 2013.

BRENNER, B. M. In: **Benner & Rector's the kidney**. V. 2 Saunders 7 ed., 2003.

BUGLIONI, A.; BURNETT JR, J. C. A gut-heart connection in cardiometabolic regulation. **Nat Med** v. 19, n. 5, p. 534-536, 2013.

CABRALES, P., ACERO, C., INTAGLIETTA, M., & TSAI, A. G. Measurement of the cardiac output in small animals by thermodilution. **Microvasc Res** v. 66, n. 2, p. 77-82, 2003.

CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; HAIBARA, A. S. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipert** v. 8, n. 1, p. 8-1, 2001.

CAMURÇA, F. D., DE QUEIROZ, D. A. F., LEAL, P. R. L., RODRIGUES, C. L., GONDIM, F. D. A. A., DA GRAÇA, J. R. V., *et al.* Gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats is delayed after acute myocardial infarction. **Dig Dis Sci** v. 49, n. 5, p. 757-762, 2004.

CAPELO, L. R., CAVALCANTE, D. M., LEITÃO, I. A., & DA-SILVA, E. A. Modifications of gastric compliance in dogs related to changes of extracellular fluid volume: a possible physiological role. **Braz J Med Biol Res** v. 16, n. 1, p. 73-76, 1983.

CHIANCA, D. A., BONAGAMBA, L. G.; MACHADO, B. H. Neurotransmission of the Bezold-Jarisch reflex in the nucleus tractus solitarii of sino-aortic deafferentated rats. **Brain Res** v. 756, n. 1, p. 46-51, 1997.

CHELIMSKY G, BOYLE JT, TUSING L, et al. Autonomic abnormalities in children with functional abdominal pain: coincidence or etiology? **J Pediatr Gastroenterol Nutr** v. 33, p. 47–53, 2001.

DAMPNEY, R. A., STELLA, A., GOLIN, R., ZANCHETTI, A. Vagal and sinoaortic reflexes in postural control of circulation and renin release. **Am J Physiol.** v. 237 p. H146–H152, 1979.

DARLINGTON, D. N.; JONES, R. O.; MAGNUSON, T. A. Role of intestinal fluid in restitution of blood-volume and plasma-protein after hemorrhage in awake rats. **Am J Physiol** v. 268 p. R715-R722, 1995.

de ANDRADE, O., AMARANTE, M. K., DA CUNHA, N. V., DE AGUIAR CORRÊA, F. M., et al. Involvement of the paraventricular nucleus (PVN) of hypothalamus in the cardiovascular alterations to head up tilt in conscious rats. **Neurosci Res** v. 72, n. 3, p. 270-274, 2012.

de MOURA, M. M.; SANTOS, R. A. S.; FONTES, M. A. P. Evidence for a functional cardiac interaction between losartan and angiotensin-(1–7) receptors revealed by orthostatic tilting test in rats. **Br J Pharmacol** v. 144, n. 6, p. 755-760, 2005.

DIETZ, J. R. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. **Am J Physiol**, v. 247, n. 6 Pt 2, p. R1093-R1096, 1984.

DIETZ, J. R., VESELY, D. L., WILLIAM JR, R. G., & NAZIAN, S. J. Secretion and renal effects of ANF prohormone peptides. **Clin Exp Pharmacol Physiol** v. 22, n. 2, p. 115-120, 1995.

DIETZ, J. R., SCOTT, D. Y., LANDON, C. S., & NAZIAN, S. J. Evidence supporting a physiological role for proANP-(1–30) in the regulation of renal excretion **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** v. 280, n. 5, p. R1510-R1517, 2001.

DUFY, P. A.; GRANGER, D. N.; TAYLOR, A. E. Intestinal secretion induced by volume expansion in the dog. **Gastroenterology**, v. 75, n. 3, p. 413, 1978.

FAHIM, M. Cardiovascular sensory receptors and their regulatory mechanisms. **Indian journal of physiology and pharmacology**, v. 47, n. 2, p. 124-146, 2003.

FESSEL, J.; ROBERTSON, D. Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate. **Nat Clin Pract Nephrol.** v. 2, n. 8, p. 424-431, 2006.

FIXA, B., KOMÁRKOVÁ, O., JURKOVIČ, V., & HEROUT, V. On so-called venostatic gastritis in congestive heart failure. **Cardiology** v. 48, n. 5, p. 471-478, 1966.

FRANCHINI, K. G. Hemodilution mediates changes in renal hemodynamics after acute volume expansion in rats. **Am J Physiol.** v. 274, n. 6, p. R1670-R1676, 1998.

FREEMAN, R.; CHAPLEAU, M. W. Testing the autonomic nervous system. **Handb Clin Neurol.** v. 115 p. 115-36, 2013.

GARCIA, R.; DIEBOLD, S. Simple, rapid, and effective method of producing aortocaval shunts in the rat. **Cardiovasc Res** v. 24, n. 5, p. 430-432, 1990.

GHANDOUR R. M.; OVERPECK M. D.; HUANG Z. J. et al. Headache, stomachache, backache, and morning fatigue among adolescent girls in the United States. **Arch Pediatr Adolesc Med**; v. 158, p.797 - 803, 2004.

GRAÇA, J. R. V., LEAL, P. R. L., GONDIM, F. A., ROLA, F. H., & SANTOS, A. A Variations in gastric compliance induced by acute blood volume changes in anesthetized rats. **Braz J Med Biol Res** v. 35, n. 3, p. 405-410, 2002.

GRAÇA, J. R. V., MACEDO, G. M., PALHETA JR, R. C., GONDIM, F., NOGUEIRA, R. O., CORREIA, J. M., et al. Sildenafil delays the intestinal transit of a liquid meal in awake rats. **Braz J Med Biol Res.** v. 41, n. 1, p. 78-81, 2008.

GONDIM, F. A.; OLIVEIRA, G. R.; GRAÇA, J. R.; GONDIM, R. B.; ALENCAR, H. M. et al. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. **Neurogastroenterol Motil** v. 11, n. 2, p. 93-100, 1999.

GONDIM, F.A.; RODRIGUES, C. L.; DA GRAÇA, J. R.; CAMURÇA, F. D.; de ALENCAR, H. M. et al. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid after thoracic spinal cord transection in awake rats. **Auton Neurosci** v. 87, n. 1, p. 52-58, 2001.

GUO, H. S.; CUI, X.; CUI, Y. G.; KIM, S. Z.; CHO, K. W. et al. Inhibitory effect of C-type natriuretic peptide on spontaneous contraction in gastric antral circular smooth muscle of rat. **Acta Pharmacol Sin** v. 24, n. 10, p. 1021-1026, 2003.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; **Tratado de fisiologia médica.** Elsevier Brasil, 2006.

HASHIMOTO, Y.; OHASHI, R.; MINAMI, K.; NARITA, H. Comparative study of TA-606, a novel angiotensin II receptor antagonist, with losartan in terms of species difference and orthostatic hypotension. **Jpn J Pharmacol** v. 81, n. 1, p. 63-72, 1999.

HENRY, J.P.; PEARCE, J.W. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. **J Physiol**. v.131, p.572-85, 1956.

HIGGINS JR, J. T.; BLAIR, N. P. Intestinal transport of water and electrolytes during extracellular volume expansion in dogs. **J Clin Invest** v. 50, n. 12, p. 2569, 1971.

HOEPER, M. M., MAIER, R., TONGERS, J., NIEDERMEYER, J., HOHLFELD, J. M., HAMM, M., & FABEL, H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med** v. 160, n. 2, p. 535-541, 1999.

HUMPHREYS, M. H.; EARLEY, L. E. The mechanism of decreased intestinal sodium and water absorption after acute volume expansion in the rat. **J Clin Invest** v. 50, n. 11, p. 2355, 1971.

INOUE, R. Y.; GONTIJO, J. A. R.; FRANCHINI, K. G. Hemodilution mediates hemodynamic changes during acute expansion in unanesthetized rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** v. 279, n. 6, p. R2243-R2251, 2000.

IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; KRIEGER, E. M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Rev Bras Hip** v. 8, p. 55-62, 2001.

JENSEN, T. L., KIERSGAARD, M. K., SØRENSEN, D. B., & MIKKELSEN, L. F. Fasting of mice: a review. **Laboratory animals**, v. 47, n. 4, p. 225-240, 2013.

JOHANNSEN, U. J. *et al.* Gastric dilation during stimulation of cardiac sensory receptors. **Circulation** v. 63 p. 960, 1981.

JOUGASAKI, M.; BURNETT, J. C. Continuing insights into the heart as an endocrine organ: adrenomedullin and cardiac fibroblasts. **Cardiovasc Res** v. 49, n. 4, p. 695-696, 2001.

KAUFMAN, S.; MONCKTON, E. Influence of right atrial stretch and atrial natriuretic factor on rat intestinal fluid content. **J Physiol** v. 402, n. 1, p. 1-8, 1988.

KENNY, R. A.; BAYLISS, J.; INGRAM, A.; SUTTON, R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. **Lancet** v.1 p.1352–1355, 1986.

KETCH, T., BIAGGIONI, I., ROBERTSON, R., & ROBERTSON, D. Four Faces of Baroreflex failure hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. **Circulation** v. 105, n. 21, p. 2518-2523, 2002.

KIM, M.; PLATT, M. J.; SHIBASAKI, T.; QUAGGIN, S. E.; BACKX, P. H.; et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. **Nat Med** v. 19, n. 5, p. 567-575, 2013.

KISSLING, G.; ROSS, C.; BRÄNDLE, M. Validity of thermal dilution technique for measurement of cardiac output in rats. **Am J Physiol** v. 265, p. H1007-H1007, 1993.

KRACK, A.; SHARMA, R.; FIGULLA, H. R.; ANKER, S. D. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. **Eur Heart J** v. 26, n. 22, p. 2368-2374, 2005.

KRIEGER, E. M. Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. **Am J Physiol**, v. 218, n. 2, p. 486-490, 1970.

LARAGH, J. H.; SEALEY, J. E. Renin–angiotensin–aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and blood pressure homeostasis. **Compr Physiol** 1992.

LEVENS, N. R. Control of intestinal absorption by the renin-angiotensin system. **Am J Physiol** v. 249, n. 1, p. G3-G15, 1985.

LI, C. H.; YANG, Z. W.; YIN, Z. R.; JIN, Z.; XING, D. G. et al. Relationship between atrial natriuretic peptide-immunoreactive cells and microvessels in rat gastric mucosa. **Acta Pharmacol Sin** v. 27, n. 2, p. 205-211, 2006.

LIU, Z.; HILBELINK, D. R.; CROCKETT, W. B.; GERDES, A. M. Regional changes in hemodynamics and cardiac myocyte size in rats with aortocaval fistulas. Developing and established hypertrophy. **Circ Res** v. 69, n. 1, p. 52-58, 1991.

LU, Y.; OWYANG, C. Secretin at physiological doses inhibits gastric motility via a vagal afferent pathway. **Am J Physiol** v. 31, n. 6, p. G1012, 1995.

MARTEL, E., CHAMPEROUX, P., LACOLLEY, P., RICHARD, S., SAFAR, M., & CUCHE, J. L. Central hypervolemia in the conscious rat: a model of cardiovascular deconditioning. **J Appl Physiol** v. 80, n. 4, p. 1390-1396, 1996.

MICHELINI, L. C. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. In: **Aires M. M. Fisiologia**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 571-93, 2012.

MICHELL, A. R. Diuresis and diarrhea: is the gut a misunderstood nephron? **Perspect Biol Med** v. 43, n. 3, p. 399-405, 2000.

MILLER, M. S.; GALLIGAN, J. J.; BURKS, T. F. Accurate measurement of intestinal transit in the rat. **J Pharmacol Methods** v. 6, n. 3, p. 211-217, 1981.

NAKAO, S.; COME, P. C.; MILLER, M. J.; MOMOMURA, S.; SAHAGIAN, P. *et al.* Effects of supine and lateral positions on cardiac output and intracardiac pressures: an experimental study. **Circulation** v. 73, n. 3, p. 579-585, 1986.

NOZU, T.; TUCHIYA, Y.; KUMEI, S.; TAKAKUSAKI, K.; ATAKA, K. *et al.* Endogenous orexin-A in the brain mediates 2-deoxy-d-glucose-induced stimulation of gastric motility in freely moving conscious rats. **J Gastroenterol** v. 47, n. 4, p. 404-411, 2012.

NOZU, T.; TSUCHIYA, Y.; KUMEI, S.; TAKAKUSAKI, K.; OKUMURA, T. Peripheral corticotropin-releasing factor (CRF) induces stimulation of gastric contractions in freely moving conscious rats: role of CRF receptor types 1 and 2. **Neurogastroenterol Motil** v. 25, n. 2, p. 190-197, 2013.

NOZU, T.; KUMEI, S.; TAKAKUSAKI, K.; OKUMURA, T. Water-avoidance stress enhances gastric contractions in freely moving conscious rats: role of peripheral CRF receptors. **J Gastroenterol** v. 49, n. 5, p. 799-805, 2014.

OGOHO, S.; VOLIANITIS, S.; NISSEN, P.; WRAY, D. W.; SECHER, N. H.; RAVEN, P. B. Carotid baroreflex responsiveness to head-up tilt-induced central hypovolaemia: effect of aerobic fitness. **J Physiol** v. 551, n. 2, p. 601-608, 2003.

OHLSTEIN, E. H.; GELLAI, M.; BROOKS, D. P.; VICKERY, L. J.; JUGUS, J.; SULPIZIO, A. The antihypertensive effect of the angiotensin II receptor antagonist DuP 753 may not be due solely to angiotensin II receptor antagonism. **J Pharmacol Exp Ther** v. 262, n. 2, p. 595-601, 1992.

PALHETA JR, R. C.; ROLA, F. H.; LIRA, G. H. S.; GOMES, D. A.; CARVALHO, F. M.; ELIAS, L. L. K. *et al.* Atrial stretch increases the gastric tonus of anesthetized rats. **Life Sci** v. 86, n. 11, p. 441-447, 2010.

PALHETA JR, R. C.; SILVA, M. T. B.; BARBOSA, H. L. G.; PINHEIRO, A. D. N.; CARDOSO, K. V. V.; GRAÇA, J. R. V. *et al.* Atrial stretch delays gastric emptying of liquids in awake rats. **Life Sci** v. 92, n. 10, p. 569-575, 2013.

PASINI, G. F.; MELCHIORETTI, R.; MORA, A.; BUIZZA, M. A.; ALMICI, C. A.; DAVOLI, C. Dyspeptic syndrome in heart diseases. **G Clin Med** v.70 p.101–4, 1989.

PERSSON, P. B. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. **Physiol Rev** v. 76, n. 1, p. 193-244, 1996.

RAFFAI, G., MÉSZÁROS, M., KOLLAI, M., MONOS, E., & DÉZSI, L. Experimental orthostasis elicits sustained hypertension, which can be prevented by sympathetic blockade in the rat. **J Cardiovasc Pharmacol** v. 45, n. 4, p. 354-361, 2005.

RAFFAI, G., KOCSIS, L., MÉSZÁROS, M., MONOS, E., & DÉZSI, L. Inverse-orthostasis may induce elevation of blood pressure due to sympathetic activation. **J Cardiovasc Pharmacol** v. 47, n. 2, p. 287-294, 2006.

RAFFAI, G.; CSEKO, C.; KOCSIS, L.; DEZSI, L.; MONOS, E. Does long-term experimental antiorthostasis lead to cardiovascular deconditioning in the rat? **Physiol Res** v. 58, n. 1, p. 57, 2009.

RAFFAI, G.; CSEKŐ, C.; NÁDASY, G.; MONOS, E. Vestibular control of intermediate-and long-term cardiovascular responses to experimental orthostasis. **Physiol Res** v. 59, n. 1, 2010.

RAYBOULD, H. E.; ROBERTS, M. E.; DOCKRAY, G. J. Reflex decreases in intragastric pressure in response to cholecystokinin in rats. **Am J Physiol** v. 253, n. 2, p. G165-G170, 1987.

REYNELL, P. C.; SPRAY, G. H. The simultaneous measurement of absorption and transit in the gastro-intestinal tract of the rat. **J Physiol** v. 131, n. 2, p. 452-462, 1956.

SAFDER, S.; CHELIMSKY, T. C.; O'RIORDAN, M. A.; CHELIMSKY, G. Autonomic testing in functional gastrointestinal disorders: implications of reproducible gastrointestinal complaints during tilt table testing. **Gastroenterol Res Pract.**, 2009.

SALGADO, H. S.; FAZAN-JUNIOR, R.; SILVA, V. J. D. As veias e o Retorno venoso. **Ayres MM. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan**, p. 524-531, 2012.

SAMSEL, R. W.; SCHMIDT, G. A.; HALL, J. B.; WOOD, L. D.; SHROFF, S. G.; SCHUMACKER, P. T. Cardiovascular physiology teaching: computer simulations vs. animal demonstrations. **Am J Physiol.** v. 266 n. 6 p.36-46, 1994.

SANDRONI P.; OPFER-GERHRKING T. L.; MCPHEE B. R.; et al. Postural tachycardia syndrome: clinical features and follow-up study. **Mayo Clin Proc** v.74, p. 1106 - 10, 1999.

SANTOS, A. A. Motilidade gastrointestinal. In: **Curi, R. Procopio, J. Fisiologia Básica. Guanabara Koogan**, 1ª ed. p. 609-24, 2009.

SATO T. Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. **Circulation** 106: 730–734, 2002.

SILVA, A. P.; FREIRE, C. C.; GONDIM, F. D. A.; LACERDA, R. P.; GRAÇA, J. R.; ROLA, F. H.; SANTOS, A. A. Bilateral nephrectomy delays gastric emptying of a liquid meal in awake rats. **Ren Fail.** v.24, p.275-84, 2002.

SILVA, M. T.; PALHETA JR, R. C.; OLIVEIRA, F. G.; de LIMA, J. B.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; OLIVEIRA, R. B. et al. Aorticaval fistula delays gastric emptying of liquid test meal in awake rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** v. 304, n. 10, p. 1397-1405, 2013.

SJÖVALL, H.; JODAL, M.; REDFORS, S.; LUNDGREN, O. The effect of carotid occlusion on the rate of net fluid absorption in the small intestine of rats and cats. **Acta Physiol Scand.** v. 115 suppl. 4, p. 447-53, 1982.

SJÖVALL, H.; ABRAHAMSSON, H.; WESTLANDER, G.; GILLBERG, R.; REDFORS, S.; JODAL, M.; LUNDGREN, O. Intestinal fluid and electrolyte transport in man during reduced circulating blood volume. **Gut** 27:913–8, 1986.

SLEIGHT P. Cardiac vomiting. **Br Heart J.** 46:5–7, 1981.

SOUZA, M. A. N.; SOUZA, M. H. L. P.; PALHETA JR, R. C.; CRUZ, P. R. M.; MEDEIROS, B. A.; ROLA, F. H. et al. Evaluation of gastrointestinal motility in awake rats: a learning exercise for undergraduate biomedical students. **Adv Physiol Educ** v. 33, n. 4, p. 343-348, 2009.

SUTTON, R.; BRIGNOLE, M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. **Eur Heart J.** p. 255, 2014.

STEWART JM. Chronic orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome. **J Pediatr** v. 145, p.725–30, 2004.

TACK J. Neurophysiologic mechanisms of gastric reservoir function. In: Johnson LR, editor. **Physiology of the gastrointestinal tract.** 4 ed. Amsterdam: Elsevier; p. 927-34, 2006.

TSUCHIYA, Y. I. IL-1 Receptor Antagonist Blocks the Lipopolysaccharide-Induced Inhibition of Gastric Motility in Freely Moving Conscious Rats. **Dig Dis Sci.** v. 57, n. 10, p. 2555-2561, 2012.

VOITKEVICH, V. I. Polyethylene cannula with an attachment device for insertion into animal blood vessels. **Biull Eksp Biol Med.** v. 68 n.10 p.121-3, 1969.

WATENPAUGH, D. E.; HARGENS, A. R. The cardiovascular system in microgravity. In: Handbook of Physiology. **Environmental Physiology.** Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., sect. 4, vol. I, chapt. 29, p. 631–674, 1996.

WEHRWEIN, E. A.; JOYNER, M. J. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. **Handbook of Clinical Neurology.** v. 117, p. 89–102, 2013.

YOUNG, W. G.; DEUTSCH, J. A. Intra-gastric pressure and receptive relaxation in the rat. **Physiol Behav** v. 25, n. 6, p. 973-975, 1980.

APÊNDICE

Apêndice A – Demonstração da % de retenção fracional de corante no trato gastrintestinal do grupo declive (*tilt down -75°*)

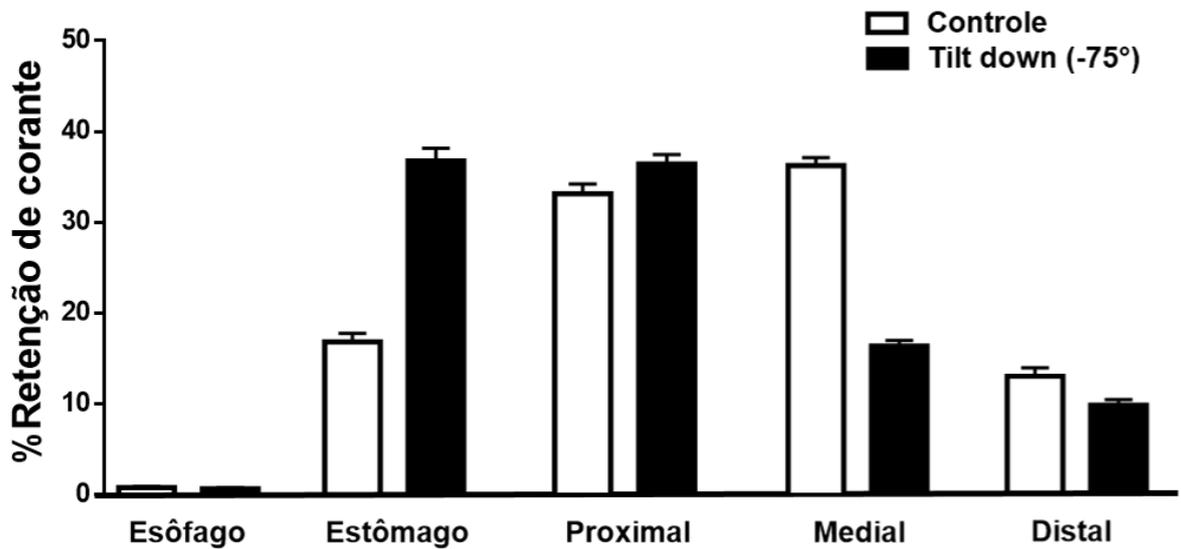


Figura demonstrando a % de retenção fracional de corante no trato gastrintestinal em um grupo de animais (declive - *tilt down -75°*) na avaliação do esvaziamento gástrico 30 min pós prandial. Neste grupo, além da avaliação da % da retenção de corante no estômago e intestino delgado, avaliamos o esôfago a fim de comprovar se o aumento de retenção gástrica neste grupo poderia ser devido a refluxo de corante pelo esôfago. Observamos que a presença de corante no esôfago é insignificante e semelhante ao grupo controle.

Apêndice B: Valores de percentagem de Retenção Gástrica aos 10 min pós prandial nos animais do grupo controle, aclone (*tilt up +75°*), declive (*tilt down -75°*) e os valores absolutos dos índices hemodinâmicos de PAM, FC, PVC e DC durante o período basal e após a inclinação.

Esvaziamento Gástrico 10 min pós prandial (% Retenção Gástrica)			
Ratos	Grupo Controle	Grupo Aclone (<i>tilt up +75°</i>)	Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)
R1	45	26,3	51,7
R2	36,9	32	62,8
R3	40,9	28,3	57,3
R4	39,1	30	57,5
R5	44,5	24,2	50,4
R6	42,9	22,8	60,7
R7	41,2		43,7
R8			59

Pressão Arterial Média (PAM, mmHg)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Aclone (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	107,6	109,7	111,8	121,7	106,3	117,2
R2	113,8	108,9	113,9	119,8	110,05	120,6
R3	109,6	108,6	112,5	120,2	113,95	120,1
R4	112,0	108,2	101,7	111,4	111,0	118,8
R5	109,2	107,7	109,8	123,3	115,01	122,9
R6	110,8	106,2	106,5	118,9	106,86	121,1
R7	111,5	107,0			114,5	123,5
R8					110,2	120,5

Frequência cardíaca (FC, b.p.m.)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Active (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	386,3	396,1	404,4	443,4	400,1	463,2
R2	402,6	395,6	397,1	454,9	404,5	466,8
R3	418,5	428,4	414,3	449,1	398,6	465,0
R4	406,7	390,1	401,7	445,2	377,5	451,5
R5	410,4	397,5	399,6	446,5	367,9	446,6
R6	390,5	402,1	368,5	422,0	396,5	439,6
R7	401,6	392,7			408,5	440,5
R8					412,6	455,2

Pressão Venosa Central (PVC, mmHg)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Active (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	1,8	2,2	2,0	8,1	2,7	10,7
R2	1,9	2,4	2,5	6,9	2,5	9,1
R3	2,0	1,7	3,0	8,1	2,8	9,1
R4	2,0	1,9	2,5	7,0	2,7	9,3
R5	1,8	2,2	3,6	9,5	2,8	10,8
R6	2,1	1,9	3,5	10,2	2,5	8,9
R7	1,6	2,0			1,7	7,5
R8					2,9	11,9

Débito Cardíaco (mL/min)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Active (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	98,6	104,7	100,6	116,9	102,6	142,6
R2	103,3	109,9	109,8	138,4	109,8	147,0

R3	109,8	102,5	106,9	121,4	109,1	150,6
R4	104,7	106,2	90,0	112,0	95,8	146,4
R5	112,5	109,1	103,3	132,3	109,9	139,5
R6	100,8	91,1	88,8	138,3	89,5	132,5
R7	90,1	113,0	106,2	124,5	98,6	136,4

Apêndice C: Valores de percentagem de Retenção Gástrica aos 20 min pós prandiais nos animais do grupo controle, active (*tilt up +75°*), declive (*tilt down -75°*) e os valores absolutos dos índices hemodinâmicos de PAM, FC e PVC durante o período basal e após a inclinação.

Esvaziamento Gástrico 20 min pós prandial (% Retenção Gástrica)			
Ratos	Grupo Controle	Grupo Active (<i>tilt up +75°</i>)	Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)
R1	23,9	19,3	40,7
R2	28,2	16,4	40,4
R3	35,1	22,7	39,2
R4	25,9	21,8	41,8
R5	34,8	18,3	40,7
R6	30,3	21,7	44,3
R7	34,3	23,9	49,3
R8	31,1		49,1

Pressão Arterial Média (PAM, mmHg)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Active (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	115,5	113,9	108,2	117,5	107,6	120,9
R2	112,6	109,9	113,9	126,2	111,6	121,4
R3	108,8	111,0	106,1	115,2	113,7	120,1
R4	113,3	109,1	112,6	124,1	100,9	109,0
R5	111,3	108,7	106,2	112,9	110,9	120,6
R6	114,6	112,3	112,6	120,8	102,7	112,9
R7	109,7	112,8	114,5	127,4	109,6	118,2
R8	111,4	110,9			111,8	121,0

Frequência cardíaca (FC, b.p.m.)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Active (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	390,1	388,4	366,9	424,6	405,0	449,9
R2	387,5	390,7	402,8	442,0	397,0	451,4
R3	394,0	412,8	396,8	431,8	389,3	453,0
R4	386,8	400,1	389,0	443,3	390,0	450,3
R5	404,9	401,6	420,7	446,5	405,1	457,5
R6	398,6	408,3	384,1	437,7	391,1	444,7
R7	402,7	399,8	399,5	431,9	406,8	446,5
R8	393,1	383,2			386,7	440,1

Pressão Venosa Central (PVC, mmHg)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Active (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	2,1	1,9	3,7	11,6	2,0	8,3
R2	1,7	2,0	3,6	8,6	2,5	7,7
R3	1,0	1,5	4,0	5,1	2,0	6,5
R4	2,4	2,6	3,2	9,4	2,5	9,1
R5	1,9	2,2	2,7	11,0	2,6	10,3
R6	1,8	2,3	4,3	10,6	1,5	7,8
R7	1,7	1,9	2,8	9,1	2,2	9,8
R8	2,0	2,7			1,2	6,9

Esvaziamento Gástrico 30 min pós prandial (% Retenção Gástrica)			
Ratos	Grupo Controle	Grupo Aclive (<i>tilt up +75°</i>)	Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)
R1	14,1	14,8	38,6
R2	13,9	19,1	30,7
R3	18,5	14,6	38,9
R4	18	20,1	36,3
R5	17,3	16,8	30,3
R6	19,3	18,3	39,8

Apêndice D: Valores de percentagem de Retenção Gástrica aos 30 min pós prandiais dos animais do grupo controle, aclive (*tilt up +75°*), declive (*tilt down -75°*) e os valores absolutos dos índices hemodinâmicos de PAM, FC e PVC durante o período basal e após a inclinação.

Pressão Arterial Média (PAM, mmHg)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Aclive (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação

R1	112,8	110,3	112,0	122,7	110,0	118,2
R2	116,4	109,9	109,4	122,1	109,2	121,0
R3	108,0	114,5	107,7	120,3	114,0	120,6
R4	109,8	113,7	111,1	123,0	110,2	118,6
R5	109,8	112,6	107,9	122,0	113,7	121,5
R6	113,0	111,7	108,4	118,5	114,1	127,3

Frequência cardíaca (FC, b.p.m.)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Active (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	391,9	399,2	400,1	446,5	397,6	457,4
R2	403,2	398,6	390,7	452,0	403,3	447,0
R3	419,5	408,1	363,6	413,8	371,8	443,7
R4	400,6	411,7	389,8	442,2	382,2	439,0
R5	399,2	410,0	404,8	436,9	413,5	444,7
R6	369,6	408,1	385,6	427,1	369,0	422,9

Pressão Venosa Central (PVC, mmHg)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Active (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	1,8	1,4	2,7	8,8	2,6	8,6
R2	2,9	2,4	2,8	9,6	2,9	9,7
R3	1,2	2,0	2,5	9,7	1,4	6,9

R4	1,8	1,4	1,7	9,3	1,2	6,7
R5	1,4	1,7	2,9	8,8	0,9	6,5
R6	1,9	1,8	2,9	9,6	1,5	5,8

Apêndice E: Valores do centro de massa aos 10 pós prandial nos animais do grupo controle, ativo (*tilt up +75°*), declive (*tilt down -75°*) e os valores absolutos dos índices hemodinâmicos de PAM, FC e PVC durante o período basal e após a inclinação.

Trânsito Intestinal 10 min pós prandial (Centro de Massa)			
Ratos	Grupo Controle	Grupo Aclive (<i>tilt up +75°</i>)	Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)
R1	3,6	3,6	3,3
R2	3,5	3,3	3,1
R3	3,4	3,8	3,4
R4	3,4	3,5	3,2
R5	3,7	3,3	3,4
R6	3,3	3,3	3,4
		3,1	
		3,3	

Pressão Arterial Média (PAM, mmHg)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Ativo (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	109,9	110,5	109,0	121,7	113,8	121,7
R2	108,4	100,8	112,0	119,8	102,6	115,3
R3	111,7	112,6	102,8	114,2	100,1	112,4
R4	109,2	109,3	110,5	122,4	112,6	120,8
R5	110,1	106,6	108,0	113,3	110,9	120,9
R6	109,9	108,3	103,0	114,9	103,4	112,5
R7			109,0	116,6		
R8			112,5	121,3		

Frequência cardíaca (FC, b.p.m.)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Ativo (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	398,6	404,4	351,0	400,7	403,3	449,0
R2	401,6	397,1	423,6	462,7	388,8	445,4
R3	398,5	408,3	418,6	446,1	392,0	468,6
R4	404,9	401,7	385,7	438,0	388,8	464,9
R5	397,6	409,6	394,4	432,8	387,8	436,7
R6	399,5	402,5	379,1	434,3	392,8	436,4
R7			396,1	432,5		
R8			400,9	443,6		

Pressão Venosa Central (PVC, mmHg)			
	Grupo Controle	Grupo Ativo (<i>tilt up +75°</i>)	Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)

Ratos	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	2,2	1,9	1,5	8,9	2,6	7,1
R2	2,1	3,2	2,3	8,7	2,2	8,5
R3	2,2	3,1	2,0	7,5	3,2	10,2
R4	2,6	1,6	2,7	8,1	1,2	6,3
R5	3,1	1,8	3,1	8,4	2,1	8,8
R6	2,4	1,3	3,4	8,5	1,5	8,8
R7			3,4	9,5		
R8			3,5	8,4		

Apêndice F: Valores absolutos de amplitude e frequência das contrações gástricas e do índice de motilidade do grupo controle, aclone (*tilt up +75°*), declive (*tilt down -75°*) e dos índices hemodinâmicos de PAM, FC e PVC durante o período basal e após a inclinação.

Amplitude da Contração Gástrica						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Aclone (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	18,2	14,8	18,2	15,8	13,5	2,1
R2	14,8	15,5	17,9	17,0	15,1	4,3
R3	19,3	14,7	18,3	15,0	13,9	2,9
R4	14,1	16,4	17,5	14,1	16,0	3,2
R5	16,1	15,8	17,5	15,0	15,2	3,5
R6	15,8	18,9	18,0	15,8	14,5	2,8

Frequência de Contração Gástrica (contração por minuto)

Ratos	Grupo Controle		Grupo Aclive (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	1,1	1,0	1,7	1,3	1,2	8,6
R2	1,0	1,2	1,3	1,0	1,2	7,5
R3	1,0	1,1	1,6	0,9	1,4	6,7
R4	1,1	1,2	1,3	1,2	1,4	8,3
R5	1,0	1,0	1,3	1,4	1,2	7
R6	1,1	1,0	1,2	1,4	1,2	6,9

Índice de Motilidade (%)			
Ratos	Grupo Controle	Grupo Aclive (<i>tilt up +75°</i>)	Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)
R1	80,3	85,1	38,7
R2	123,2	83,5	55,4
R3	79,7	119,6	29,8
R4	89,7	86,8	42,2
R5	79,1	88,5	48,0
R6	90,3	95,1	38,2

Pressão Arterial Média (PAM, mmHg)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Aclive (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	113,8	109,9	111,3	120,2	113,9	122,8
R2	108,9	108,7	114,6	111,4	106,1	112,9
R3	112	112,8	109,7	123,3	112,6	120,1
R4	107,7	110	109,1	124,1	102,8	116,0
R5	109,2	106,6	108,7	112,9	110,5	120,6
R6	114,6	111,4	112,3	120,8	108,0	115,9

Frequência cardíaca (FC, b.p.m.)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Aclive (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação

R1	399,2	454,9	403,5	442,0	378,6	449,6
R2	369,6	434,3	394,4	431,8	403,5	460,5
R3	391,1	433,8	386,8	443,3	410,1	475,2
R4	401,6	442,2	385,7	446,5	405,9	467,8
R5	411,7	438,1	400,9	437,7	390,5	454,2
R6	379,6	435,9	380,8	431,9	401,0	459,6

Pressão Venosa Central (PVC, mmHg)						
Ratos	Grupo Controle		Grupo Aclive (<i>tilt up +75°</i>)		Grupo Declive (<i>tilt down -75°</i>)	
	Período Basal	Pós período basal	Período Basal	Pós Inclinação	Período Basal	Pós Inclinação
R1	2,0	1,5	2,8	8,1	2,6	10,7
R2	1,8	1,8	2,7	6,9	1,5	9,1
R3	1,2	1,9	2,5	11,6	2,2	6,5
R4	2,1	2,0	1,2	8,6	1,2	9,1
R5	1,7	1,5	3,0	9,1	0,9	7,2
R6	1,0	2,6	2,4	9,7	1,7	6,3

ANEXO A

Anexo A - Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa Animal



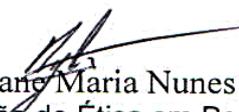
Universidade Federal do Ceará
Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA
Rua: Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo
Cep: 60430-970 Fortaleza-CE
Tel: (85) 3366.8331 Fax: (85) 3366.8333

DECLARAÇÃO

Declaramos que o protocolo para uso de animais em experimentação n° 67/2013, sobre o projeto intitulado: **“EFEITO DA MUDANÇA POSTURAL PASSIVA SOBRE A MOTILIDADE GASTRINTESTINAL EM RATOS”**, de responsabilidade do Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos e está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Declaramos ainda que o referido projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA – em reunião realizada em 18 de março de 2014.

Fortaleza, 19 de março de 2014


Profa. Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar
Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA

Profa. Dra. Nylane M. Nunes de Alencar
Coordenadora da CEPADDF/FAMED/UFC
MAT. SIAPE 2166359