

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIRURGIA

GERALDO MUNGUBA MACEDO

**A HIPOVOLEMIA POR DOAÇÃO DE SANGUE AUMENTA A COMPLACÊNCIA
GÁSTRICA E ELEVA O LIMIAR DE SACIEDADE EM HUMANOS SADIOS**

FORTALEZA
2010

GERALDO MUNGUBA MACEDO

**A HIPOVOLEMIA POR DOAÇÃO DE SANGUE AUMENTA A COMPLACÊNCIA
GÁSTRICA E ELEVA O LIMIAR DE SACIEDADE EM HUMANOS SADIOS**

FORTALEZA-Ce
2010

M121e Macedo, Geraldo Munguba

A hipovolemia por doação de sangue aumenta a complacência gástrica e eleva o limiar de saciedade em humanos sadios/Geraldo Munguba Macedo. – Fortaleza, 2010.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza.
Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em
Cirurgia, Fortaleza, Ceará

1. Motilidade Gastrointestinal. 2. Estomago. 3. Complacência
4. Doadores de Sangue. 6. Sangria. 7Hipovolemia. I.Souza
Miguel Ângelo Nobre e (Orient) II. Titulo

CDD:616.33

GERALDO MUNGUBA MACEDO

**A HIPOVOLEMIA POR DOAÇÃO DE SANGUE AUMENTA A COMPLACÊNCIA
GÁSTRICA E ELEVA O LIMAR DE SACIEDADE EM HUMANOS SADIOS**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em cirurgia

Aprovada em 12/08/2010

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Aldo Melo Filho
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Ricardo Brandt de Oliveira
Universidade de São Paulo

Em especial a Deus pelo dom da vida,
pela sua misericórdia,
pelo presente da vida eterna,
por me fazer acreditar.

À minha esposa, pela paciência, companheirismo,
amor, e estímulo.

À Julia, minha filha, que me deu a motivação
para sempre melhorar.

Aos meus pais, sem os quais não seria quem sou.

Aos meus avós Pr. Samuel e Pra. Nilza Munguba
(*in memoriam*), pelo acolhimento e carinho, desde
a minha infância.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Professor Doutor Miguel Ângelo Nobre e Souza (Professor Adjunto da Faculdade de Medicina de Fortaleza, Universidade Federal do Ceará) que fez parte de todas as etapas deste trabalho, desde a configuração do equipamento, confecção do material, desenvolvimento e registro da pesquisa até a revisão deste manuscrito e artigo.

Ao Professor Doutor Armênio Aguiar dos Santos (Professor Associado da Faculdade de Medicina de Fortaleza da Universidade Federal do Ceará) que não foi apenas um co-orientador, mas, antes de tudo, um amigo. Esteve presente desde o meu despertar do amor pela ciência e pesquisa, até as inúmeras revisões do presente estudo, sempre apoiando, inspirando e ensinando sendo exemplo de integridade, paciência e sabedoria.

Ao Professor Doutor Ricardo Brandt de Oliveira (Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo) por toda a ajuda na discussão do método e pela revisão do artigo.

Ao Professor Doutor Pedro Magalhães (Professor Adjunto da Faculdade de Medicina de Fortaleza, da Universidade Federal do Ceará) pelas numerosas discussões e consequentes contribuições sobre o método e resultados.

À Dra. Rejane Belchior Lima Macedo, médica, residente de clínica médica do Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, em Fortaleza, por toda colaboração no desenvolvimento dos experimentos, pela revisão deste documento e por todo o apoio sem o qual esse trabalho não seria possível.

Ao Dr. Bruno Medeiros e Dra. Camila Linhares, médicos, residentes de cirurgia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, pela valiosa cooperação na realização dos experimentos.

À Dra. Tárzia Gomes, médica graduada pela Universidade Federal do Ceará, pelo grande auxílio nos experimentos e no preparo de resumos para congressos.

À Dra. MS. Marinila Calderaro Munguba Macedo, Professora Assistente da Faculdade de Medicina de Barbalha, da Universidade Federal do Ceará, pelas repetidas revisões ortográficas, de estilo e por toda ajuda.

A Sra. Fátima Bentes, Economista, por toda a ajuda na correção do manuscrito durante as madrugadas.

À Dra. Ana Paula Mendonça Maia, médica, residente de dermatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela grande participação nos experimentos.

Ao Sr. Haroldo, Técnico do Laboratório Escola Prof. Luiz Capelo, da Universidade Federal do Ceará, pelo preparo cuidadoso dos equipamentos e manutenção do laboratório.

Ao Hemocentro de Fortaleza, em especial à Dra. Acy Teles, diretora técnica do Hemocentro de Fortaleza, pela doação das bolsas para as coletas de sangue, bem como pela logística no que concerne às flebotomistas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), assim como à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP), pelo suporte financeiro.

“Não há nada mais permanente do
que a mudança.”
Heráclito de Éfeso
(535 a 465 AC).

RESUMO

A HIPOVOLEMIA POR DOAÇÃO DE SANGUE AUMENTA A COMPLACÊNCIA GÁSTRICA E ELEVA O LIMIAR DE SACIEDADE EM HUMANOS SADIOS.

GERALDO MUNGUBA MACEDO. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia. Orientador: Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza.

Objetivos: A hipovolemia aguda reduz o tônus e aumenta a complacência gástrica em animais. A complacência do estômago proximal é o principal determinante da saciedade no teste de saciedade (*drinking test*). No entanto, não há relatos de eventuais alterações de complacência, tônus, saciedade e de plenitude gástricas frente a uma redução aguda do volume sangüíneo em humanos. **Método:** Após aprovação pelo Comitê de Ética, e seguido de jejum noturno de 8 horas, estudou-se 23 voluntários sadios. *Tônus e complacência:* Após obtenção de um acesso venoso, uma sonda-balão (12F, saco de PVC de 1600ml) foi afixada no estômago proximal dos voluntários (n=17). O volume gástrico foi medido continuamente por um sistema computadorizado de barostato (Synectics®), com a pressão intragástrica fixada em 12mmHg. Após um período basal de 30min os voluntários foram submetidos aleatoriamente a sangria (doação padrão de sangue, 450 ml) ou apenas a punção venosa. Foram realizados também pequenos aumentos da pressão intra-balão até o relato de leve desconforto, antes do período basal e ao final do estudo. Em sete voluntários foi realizada infusão de salina 15min após a sangria. *Saciedade e plenitude:* Avaliou-se seis voluntários sadios (homens, 28,5±3,5 anos) em duas ocasiões (intervalo de 1 a 2 semanas). Após jejum noturno de 8h, os voluntários ingeriram refeição padronizada. Decorridas 2h, foram submetidos à punção venosa seguida (condição experimental) ou não (controle) por doação padrão de sangue. Logo após, avaliou-se a saciedade e a plenitude gástricas pelo *drinking test* modificado mediante a ingestão de refeição líquida, achocolatada sem lactose, num ritmo fixo de 15 ml/min. A cada 5min da refeição teste, avaliou-se a plenitude utilizando escala de 0 a 5 (0-não sinto nada, 5-não agüento mais) e a saciedade com escala de descritores. **Resultados:** A sangria causou um aumento no volume gástrico (incremento sobre o período basal: 154 ± 62ml aos 5min e 152 ± 66ml aos 30min, p < 0,05). A inclinação da curva volume vs pressão aumentou após doação de sangue (53,7 ± 4,2 vs 45,1 ± 4,2ml.mmHg-1 basal, p = 0,01). A infusão de salina trouxe os valores de volta ao nível basal (0 ml basal vs -14 ± 6 ml aos 30min, p > 0,05). A doação padrão de sangue aumentou o volume máximo ingerido em relação à condição controle (790±56,7 vs 1327±127ml, p<0,05). O tempo para chegar ao valor 5 (plenitude máxima) foi maior após doação de sangue (52,8±4 vs 95,8±8min, p<0,05). O tempo para a primeira sensação (“começando a encher”) e o tempo para a terceira sensação (“cheio”) foram maiores após a doação de sangue (19,2±1,3 vs 41,6 ±4,2min e 37,8±3,5 vs 67,5 ± 6,6min, respectivamente, p<0,05). A doação de sangue não alterou significativamente a pressão arterial e a frequência cardíaca. **Conclusão:** A doação de sangue diminuiu o tônus e aumentou a complacência gástrica. A infusão de salina reverteu esse fenômeno. A redução da volemia aumentou o limiar para a percepção da plenitude gástrica. Isto pode corresponder a um novo fator determinante de sintomas relacionados à plenitude gástrica.

Palavras-chave: Motilidade Gástrica. Estômago. Complacência. Sensibilidade Visceral. Doação de Sangue. Sangria. Hipovolemia.

ABSTRACT

HIPOVELEMIA ELICITED BY BLOOD DONATION INCREASES GASTRIC COMPLIANCE AND SATIETY THRESHOLD IN HEALTHY VOLUNTEERS.

GERALDO MUNGUBA MACEDO. Dissertation (Master). Post- Graduation Program (*Stricto Sensu*) in Surgery. Federal University of Ceará. Professor: M.D. PhD. Miguel Ângelo Nobre de Sousa.

Introduction: We have shown that blood shedding reduces tonus and increases gastric compliance in animals. Since satiety to a drinking test is affected by gastric tonus and compliance, we investigated the effect of blood donation (BD) and saline infusion in gastric tonus, compliance and sensitivity in healthy volunteers. **Method:** After approval of local ethics committee, 23 healthy male volunteers were studied. After an overnight fast (8-10h), followed by a light meal, and a 2h interval, one of the following procedures was performed. Tonus and compliance study. A PVC bag (1.6L) attached to a catheter was placed into the proximal stomach. Gastric volume (GV, ml) was continuously measured by an electronic barostat (Synectics®), with the intrabag pressure fixed at 12mmHg. After 30-min basal recording, the subjects (n=18) were randomly submitted to either BD (450 ml) or venous puncture site manipulation only, and GV was recorded for further 30-min. Small IP increments (until mild pain report) were also performed; before the basal period and at the end of the study. In 5 volunteers, saline infusion (1.3L) was performed 15-min after BD. Satiety. Volunteers were studied in two different occasions, 1 to 2 weeks apart. They were submitted to a blood donation or venous puncture only, before a modified satiety drinking test with a caloric meal was performed. **Results:** BD caused a rapid increase in GV (values above basal levels: 154 ± 62 ml at 5 minutes after shedding start and 152 ± 66 ml at the end of study, $p < 0.05$). Volume x pressure slope increased (53.7 ± 4.2 vs. 45.1 ± 4.2 ml.mmHg⁻¹ basal, $P = 0.01$) after BD. Saline infusion brought GV back to basal levels (0 ± 1 ml basal vs. -14 ± 6 ml at 30 min). BD increased the maximum volume ingested by the volunteers ($790 \pm 56,7$ vs. 1327 ± 127 ml, $p < 0.05$). The time to reach the maximum score was also increased. (52.8 ± 4 vs. 95.8 ± 8 min, $p < 0.05$). The time to elicit the first (beginning to feel full) and third (full) sensations was also increased after BD (19.2 ± 1.3 vs. 41.6 ± 4.2 min e 37.8 ± 3.5 vs. 67.5 ± 6.6 min, respectively, $p < 0.05$). BD did not change blood pressure and cardiac rate. **Conclusions:** BD decreases gastric tonus and increases gastric compliance. Saline infusion reverted such phenomena. Furthermore BD increases the time and volume sensitivity threshold in a satiety drinking test. This might explain dyspeptic complains in individuals under acute volemic imbalance.

Keywords: Gastric Motility. Stomach. Compliance. Visceral Sensitivity. Blood Donation. Blood shedding. Hipovolemia.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Delineamento experimental do estudo de complacência gástrica. Os voluntários foram divididos em 3 grupos: A. controle (apenas punção venosa, n=6); B. sangria (doação padrão de sangue, n=6), C. sangria com reposição (infundido aproximadamente 1200ml de SF0,9% 15 minutos após a doação de sangue, n=6).....26
- Figura 2. Delineamento experimental, estudo da saciedade. As avaliações foram realizadas de forma pareada em dois momentos distintos. Num primeiro momento o estudo foi antecedido apenas por punção venosa (A, n=6). Num segundo momento foi antecedido por uma doação padrão de sangue (B, n=6)..... 28
- Figura 3 – Aumento do volume gástrico após a doação de sangue. Não houve alteração significativa da frequência cardíaca. A doação de sangue ocorreu nos intervalos 4 e 5. Dados agrupados em períodos de cinco minutos (média±EPM). * $p < 0,05$ relativo ao período basal (media do volume 15min antes da doação), teste *t* de *Student* pareado (n=6). 31
- Figura 4 – Reversão do aumento do volume gástrico após infusão de solução salina. Grupo reposição (círculo fechado, n=5). Grupo controle (círculo aberto, n=6). A infusão de solução salina foi iniciada no intervalo número 9. Dados divididos em intervalos de 5min. * $p < 0,05$ em relação ao período basal, teste *t* de *Student* pareado (n=6).. # $p < 0,05$ em relação ao período anterior , teste *t* de *Student* pareado (n=6)..... 32
- Figura 5 – O limiar de volume para as sensações estudadas foi maior após doação de sangue. Controle, círculo aberto. Doação quadrado fechado. * $P < 0,05$, teste *t* de *Student* pareado (n=6). 35
- Figura 6 – A sangria elevou o volume máximo ingerido durante o teste de saciedade. * $p < 0,05$ em relação ao período basal, teste *t* de *Student* pareado (n=6)..... 35
- Figura 7 – Aumento do volume máximo ingerido para desencadear saciedade máxima após doação de sangue..... 36
- Figura 8 – O limiar das sensações no teste de saciedade foi maior após a doação de sangue. Retângulo aberto: grupo controle, apenas punção venosa. Retângulo fechado: grupo doação. * $p < 0,05$, teste *t* de *Student* pareado (n=6). 37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Aumento do volume gástrico após a doação de sangue sem alteração da frequência cardíaca ou pressão arterial.....	31
Tabela 2. A infusão de salina reverteu o aumento do volume gástrico causado pela doação de sangue.....	32
Tabela 3. O limiar de volume para as sensações estudadas foi maior após doação de sangue.	33
Tabela 4. A sangria elevou o volume máximo ingerido durante o teste de saciedade.	34
Tabela 5. Aumento do volume máximo ingerido para desencadear saciedade máxima após doação de sangue.....	34
Tabela 6. O limiar das sensações no teste de saciedade foi maior após a doação de sangue...	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EPM – Erro padrão de média

FC – Frequência cardíaca

HEMOCE - Hemocentro do Ceará

PA – Pressão arterial

PAM - Pressão arterial média

TGI - Trato Gastrintestinal

mmHg – milímetros de mercúrio

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	22
3 MÉTODO	23
3.1 Voluntários	23
3.2 Sangria, falsa sangria e reposição	24
3.3 Estudo da complacência e tônus gástricos	24
3.4 Teste de Plenitude e Saciedade	27
3.5 Parâmetros hemodinâmicos	27
3.6 Análise Estatística	28
4 RESULTADOS	30
4.1 Barostato gástrico	30
4.3 Parâmetros hemodinâmicos	37
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÃO	46
APÊNDICES	52
APÊNDICE A – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	53
APÊNDICE B – ESCALAS UTILIZADAS	57
APÊNDICE C - DADOS BRUTOS	58
ANEXOS	65
ANEXO A – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	66
ANEXO B – RESULTADOS PARCIAIS PUBLICADOS NA FORMA DE RESUMO EM PERIÓDICO INTERNACIONAL	67

1 INTRODUÇÃO

A ingestão de alimentos e a excreção dos resíduos digestivos são atos voluntários resultado da atividade da musculatura estriada. O tubo digestivo intermediário, por outro lado, é dotado de musculatura lisa cuja atividade motora ocorre de forma autônoma. No entanto, a motilidade do tubo digestivo, embora automática, está longe de ser caótica, sendo amplamente regulada por diversos sistemas de controle. O exame da motilidade revela padrões típicos, diferentes conforme o órgão e as circunstâncias, sugerindo coordenação de vários conjuntos musculares.

1.1 Motilidade e Estado Volêmico

Na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, em Fortaleza, foram desenvolvidos uma série de estudos pré-clínicos e clínicos indicando que o estado volêmico do indivíduo pode modular a motilidade digestiva.

Capelo *et al.* (1983) realizaram trabalho pioneiro sobre a relação entre volemia e motilidade gástrica. Os autores monitoraram o volume e a pressão intragástrica em cães anestesiados submetidos a diferentes condições volêmicas: normovolemia (controle) seguida de hipervolemia (expansão) hipovolemia, mediante sangria, e finalmente re-expansão volêmica. Observaram que o estômago de cães submetidos à infusão de salina isotônica (50 ml/kg) se tornou mais resistente à distensão, ou seja, acomodou um menor volume líquido. O inverso ocorria quando os animais eram submetidos à hemorragia (30 ml/kg). Já a re-expansão traz os valores de pressão intragástrica de volta aos níveis basais (CAPELO *et al.*, 1983).

A despeito do caráter original das observações levantadas pelo Professor Capelo, a interpretação de tal estudo pode ser questionada dada a intensidade das variações volêmicas, além de serem consecutivas. Ademais, a infusão endovenosa de salina ocasiona hemodiluição, acidose e alterações hidroeletrólíticas, que podem influenciar os resultados. Assim sendo, em 2002, desenvolveu-se outro estudo, desta feita em ratos, estendendo tais observações para

outra espécie (GRACA *et al.*, 2002). Utilizando um sistema de barostato para monitorar o tônus gástrico em ratos anestesiados submetidos, após um período basal, a três protocolos distintos: normovolêmico, hipervolêmico (transusão de sangue, 12,5ml/kg) ou hipovolêmico (sangria, 10ml/kg), os autores observaram que o mesmo fenômeno se reproduzia, isto é, a hemorragia aumentava o volume gástrico em 15,8%, fenômeno revertido pela reposição do sangue ao animal.

Vale salientar que tais alterações motoras se manifestam por todo o trato gastrintestinal para além do estômago. Estudando a complacência do intestino delgado em cães anestesiados, Rola *et al.*, (1989) observaram fenômeno similar: a bolsa jejunal se tornou mais complacente após hipovolemia. Em estudos posteriores observou-se que tal fenômeno não ocorre apenas em segmentos estanques do trato gastrintestinal, sendo extensivo ao próprio trânsito gastrintestinal. Monitorando o fluxo gastroduodenal de salina em cães anestesiados submetidos à perfusão constante, verificou-se que a hipervolemia mediante a infusão de salina diminui o fluxo gastroduodenal, o qual, por outro lado, se eleva quando os cães são submetidos à hipovolemia (SANTOS *et al.*, 1991).

O referido fenômeno se manifesta também em animais acordados, descartando um eventual viés da anestesia sobre a motilidade gastrintestinal (QUALLS-CREEKMORE; TONG, HOLMES, 2010). Em ratos acordados, verificou-se que a hipervolemia, mediante a infusão de salina isotônica (50 ml/kg), retarda o esvaziamento gástrico de líquido enquanto a sangria (15 ml/kg) o acelera, fenômeno prevenido pela reposição do sangue aos animais (GONDIM *et al.*, 1998).

Em ensaio clínico com voluntários sadios observou-se, por outro lado, que a doação padrão de sangue, de até 500ml para um homem de 70kg, considerada redução fisiológica da volemia (SJOVALL *et al.*, 1986), retarda o esvaziamento gástrico da refeição teste (solução glicosada a 5%), notadamente por aumento da retenção do estômago proximal (FREIRE, 2005).

Essas evidências apontam para o fato de que o estado volêmico do indivíduo pode modular a motilidade gastrintestinal. Como a motilidade está relacionada com sintomas (TACK, 2000), o estado volêmico pode ser um fator importante na modulação de sintomas clínicos digestivos.

1.2 Acomodação, plenitude e saciedade

O estômago recebe, armazena, tritura o alimento e o libera de forma controlada para o duodeno. Com a ingestão das refeições, o esfíncter esofágico inferior se relaxa e simultaneamente ocorre breve dilatação do estômago proximal, denominado relaxamento receptivo. A distensão das paredes do estômago pelo alimento ingerido deflagra dilatação mais duradoura, denominada acomodação. Assim, o fundo e o corpo gástrico acomodam refeições relativamente volumosas sem incremento expressivo na pressão intra-gástrica (TACK *et al.*, 2003). Embora as fibras musculares lisas tenham natureza elástica, deslizando passivamente entre si ao serem estiradas, o aumento na complacência gástrica decorre principalmente de inibição reflexa por via vago vagal da musculatura lisa do fundo e do corpo. Tal fenômeno envolve neurotransmissão do tipo não-adrenérgica não-colinérgica, possivelmente mediada pelo óxido nítrico e o peptídeo vasoativo intestinal (TAKAHASHI, OWYANG, 1997).

A sensação de estômago vazio pode ser percebida normalmente pela maioria dos indivíduos. Pode-se descrever como uma sensação de vazio ou um leve desconforto epigástrico. Quando essa sensação chega a ser desagradável pode ser definida como fome. À medida que um indivíduo ingere uma refeição a sensação de vazio vai sendo gradualmente substituída por uma sensação agradável de plenitude epigástrica. A sensação pós-prandial de cessação da fome chama-se saciedade. Caso a ingestão continue, o aumento do volume e pressão gástricos causa uma sensação desconfortável, descrita como distensão e podendo desencadear náusea (LEVINE, 2005).

A saciedade é composta de um período sensorial, precoce, em que a alimentação é inibida pela visão, o aroma e o sabor dos alimentos com propriedades desagradáveis ou repetidas. Outra etapa, após o início da ingestão, depende de mudanças pré-absortivas, tais como: distensão gástrica, taxa de esvaziamento gástrico, liberação de hormônios, estimulação do nutriente por meio de receptores no trato gastrointestinal (LEVINE, 2005). Na fase pós-absortiva, substâncias como glicose e aminoácidos, na corrente sanguínea, podem agir diretamente no cérebro ou influenciá-lo indiretamente, por via neuro-humoral (HERMSDORFF; VOLP, BRESSAN, 2007). Dentre os mecanismos neurais os mediados pelo nervo vago são os mais bem estudados e provavelmente os mais importantes. O vago

leva os impulsos de suas aferências do TGI ao núcleo do trato solitário que tem conexões com o núcleo arcuado do hipotálamo, área com reconhecida participação na regulação do consumo de alimentos e gasto de energia (DOCKRAY, 2009; BLEVINS, BASKIN, 2010).

Os mecanismos humorais decorrem de um equilíbrio dinâmico entre estímulos orexígenos, representados pela grelina, e os anoréticos, representados pela colecistocinina, além da oxintomodulina, peptídeo YY, peptídeo semelhante ao glucagon e polipeptídeo pancreático (KONTUREK *et al.*, 2005). Esses hormônios atuam diretamente no sistema nervoso central, após atravessarem a barreira hemato-encefálica e alcançarem o núcleo arcuado do hipotálamo. Dentre esses, a grelina, o peptídeo semelhante ao glucagon e a colecistocinina, também agem por estímulo direto de fibras aferentes do nervo vago (KONTUREK *et al.*, 2005).

A motilidade gástrica também influencia a saciedade, a plenitude e a capacidade máxima tolerada de ingestão de uma refeição. Mais especificamente, a saciedade está relacionada com a complacência do estômago proximal, caracterizada como a relação entre o volume e a pressão visceral (TACK *et al.*, 2003). A complacência gástrica é ajustada por alterações momento a momento no tônus do estômago proximal. Assim, uma maior complacência significa maior capacidade de acomodar conteúdo sem elevar a pressão intragástrica, como quando é ingerida uma maior quantidade total de calorias (TACK *et al.*, 2003).

Contudo, não existem evidências diretas de possíveis alterações da complacência e sensibilidade gástricas em humanos sadios após alterações fisiológicas da volemia. Utilizando tecnologia que permite monitoração contínua do volume e pressão intra-gástricas e teste de saciedade, a complacência gástrica e saciedade de voluntários sadios foram avaliadas antes, durante e após uma doação de sangue. Desta forma, pretende-se verificar, pela primeira vez, uma relação entre reduções fisiológicas da volemia e eventuais alterações de sinais e sintomas de saciedade, bem como na complacência gástrica em voluntários sadios.

2 OBJETIVOS

Observar, em humanos, o efeito de uma redução da volemia, através da doação padrão de sangue, voluntária, sobre a complacência, tônus gástrico; sobre a sensação de saciedade e plenitude e sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca.

3 MÉTODO

3.1 Voluntários

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, protocolo número 33/04, (anexo A), o qual foi divulgado no campus na Faculdade de Medicina e os experimentos realizados neste mesmo Hospital da Universidade Federal do Ceará, em Fortaleza. Foram avaliados 21 voluntários sadios do sexo masculino, com idade média de $28,5 \pm 3,5$ (mínimo de 22 e máximo de 46) anos e peso médio de $92,3 \pm 5$ (mínimo de 81 e máximo de 115). O Consentimento informado foi obtido antes do início do procedimento. (apêndice A)

Os critérios de exclusão focaram voluntários pouco cooperativos e/ou aqueles em condições clínicas que modifiquem a motilidade digestiva, ou seja, aqueles com sintomas ou sinais sugestivos de diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, hiper ou hipotireoidismo, doenças do tecido conjuntivo, depressão ou pânico e dispepsia nos últimos 4 meses. Foram excluídos também aqueles com cirurgia digestiva prévia ou em uso de qualquer medicamento na semana anterior ao estudo.

Os voluntários foram submetidos a uma consulta com médico gastroenterologista, na qual foi avaliado o seu estado geral e a presença dos critérios de exclusão. Os voluntários eram sadios segundo entrevista clínica e foram respeitados os critérios de inclusão e exclusão para doação de sangue da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2004). Para proteção dos voluntários, foram incluídos apenas os de idades entre 18 e 65 anos, pesando acima de 50kg, com valores de hematócrito e hemoglobina superior a 13g/dl e 39% respectivamente, com pressão arterial entre 90x60 e 180x110mmHg e pulso entre 60 e 100bpm medidos antes do início do estudo.

Os voluntários foram alocados a um de dois protocolos: Estudo da complacência e tônus gástricos (n=17) e teste de saciedade (n=6). No estudo da complacência os voluntários foram divididos da seguinte forma: controle (n=6), sangria (n=6) e sangria com reposição (n=5). Dois desses voluntários participaram do estudo da complacência gástrica e do teste de saciedade.

3.2 Sangria, falsa sangria e reposição

A sangria consistiu na doação padrão de sangue, onde o seu volume é de aproximadamente 450ml, previsto na legislação vigente (ANVISA, 2004) o que corresponde a 0,65% do peso corporal total num adulto de 70kg.

A coleta de sangue foi realizada por um técnico do Hemocentro do Ceará (HEMOCE), que se deslocou ao Hospital das Clínicas Walter Cantídio da UFC, e utilizou materiais e métodos padrões (ANVISA, 2004). O sangue foi retornado ao HEMOCE para o devido fim, o qual doou todo o material necessário à realização das doações.

Nos grupos controle foi realizada apenas uma falsa sangria ou falsa doação, através de uma punção venosa com abocath 18gauge, sem, no entanto, ocorrer retirada de sangue.

No grupo sangria com reposição, 15 minutos após a doação de sangue foi realizada infusão de solução salina 0,9% correspondente a três vezes o volume de sangue retirado, em média 1300ml.

3.3 Estudo da complacência e tônus gástricos

Após jejum de oito horas, foi oferecida aos voluntários uma refeição padronizada: 200ml de suco Jandaia® caju (101Kcal, carboidratos 25g) e dois pacotes de 26g de bolachas salgadas *Club Social*® sabor original (120Kcal, proteínas 2,1g, carboidratos 17g, gorduras totais 4,8g). Após quatro horas de jejum os voluntários foram colocados em repouso e os parâmetros hemodinâmicos e glicemia capilar avaliados. O período de estudo consistiu em: basal, doação e pós-doação (Figura 1). O período basal se iniciou após a introdução do cateter para retirada do sangue e terminou com o início da doação tendo a duração de trinta minutos. O período doação se iniciou no momento da doação ou falsa doação e terminou com o fim desta. O período pós-doação começou com o fim da doação estendendo-se por mais trinta minutos. No grupo controle foi realizada a punção venosa sem a sangria (falsa doação). No grupo sangria ocorreu a doação padrão de sangue. No grupo sangria com reposição, quinze

minutos após o final da doação de sangue foram infundidos aproximadamente 1200ml de solução salina isotônica.

Para a medição do volume gástrico foi utilizada metodologia previamente descrita na literatura. Foi utilizado um sistema computadorizado de barostato da *Synetics®/Suécia*, para aquisição, condicionamento, armazenamento e análise dos dados (HACHET, CAUSSETTE, 1993). O volume e pressão gástricos foram medidos continuamente a 4Hz. (PARYS *et al.*, 1993; HEBBARD *et al.*, 1995; VERHAGEN *et al.*, 1999; TACK *et al.*, 2003).

O barostato consiste de um sistema que permite a manutenção de uma pressão constante dentro de um balão através da insuflação ou aspiração ativa de ar (HACHET, CAUSSETTE, 1993). Através do contato íntimo com a parede do estômago variações do volume do balão podem ser correlacionadas com o volume do estômago proximal (WHITEHEAD, DELVAUX, 1997; VAN DER SCHAAAR; LAMERS, MASCLEE, 1999).

A sonda para medida da complacência consiste de um tubo de polietileno número 12 (diâmetro de 3,96mm) com um balão de PVC de 1400ml firmemente afixado na sua extremidade distal. Após aplicação de lidocaína *spray* a 10% na orofaringe, o voluntário foi posicionado sentado, e a sonda de complacência foi passada *per os* e introduzida até 55cm da arcada dentária superior. Após isto, o balão foi insuflado com 500ml de ar e a sonda puxada até encontrar resistência, com o balão então posicionado no fundo gástrico. A sonda foi fixada nesta posição e o balão de PVC totalmente esvaziado. O voluntário foi posicionado confortavelmente em uma cadeira com os membros inferiores ligeiramente elevados de forma a manter o abdômen relaxado. Imediatamente antes do início do experimento, o balão foi expandido pela insuflação de uma quantidade de ar suficiente para elevar a pressão interna até 2mmHg, através do sistema de barostato. Os braços foram posicionados a altura do coração e o esfignomanômetro foi fixado no braço contralateral ao da retirada sanguínea. Após um repouso de 5min foi obtido um acesso venoso e foi realizada uma curva com aumento contínuo e lento do volume intra-gástrico enquanto a pressão foi continuamente monitorada até relato de leve desconforto (RAMP), de forma a obter uma curva de complacência. Essa curva de complacência foi novamente obtida ao final do protocolo.

O balão foi inflado a uma pressão de 12mmHg. Após 15min de adaptação, foi medida continuamente a variação do volume intra-gástrico durante os três períodos: basal, doação e pós-doação. A partir das variações de volume, à pressão constante, foram calculadas

as alterações da complacência gástrica, através do programa *Polygram* para *Windows*, versão 2.02.

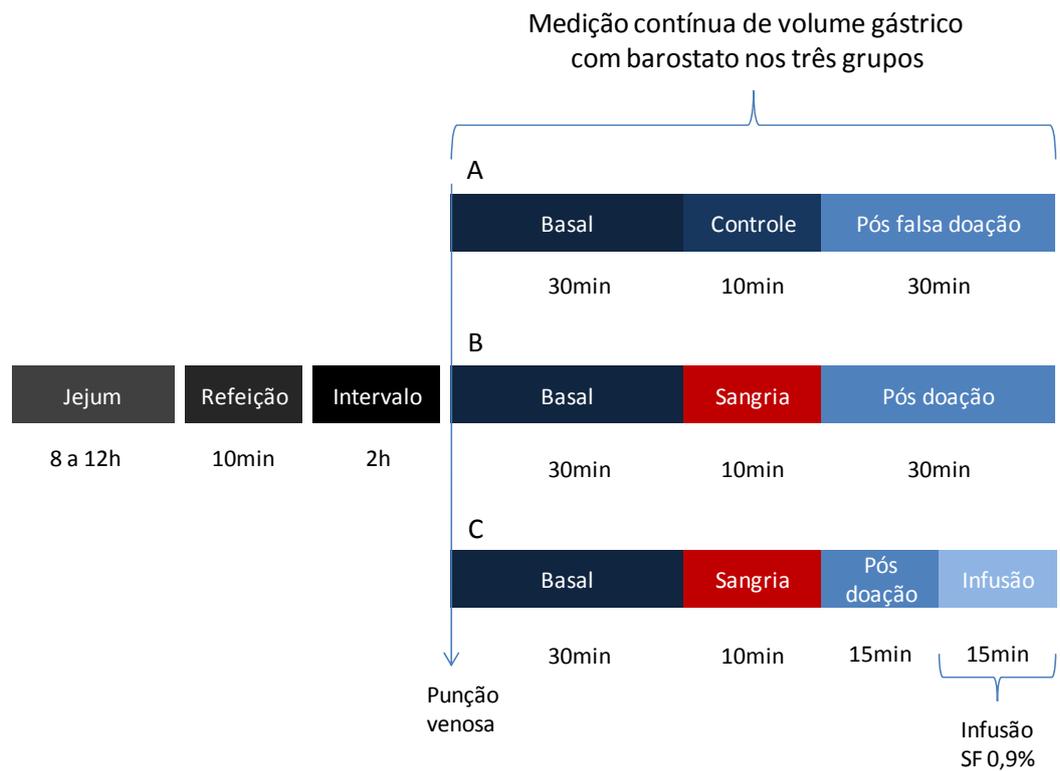


Figura 1. Delineamento experimental do estudo de complacência gástrica. Os voluntários foram divididos em 3 grupos: A. controle (apenas punção venosa, n=6); B. sangria (doação padrão de sangue, n=6), C. sangria com reposição (infundido aproximadamente 1200ml de SF0,9% 15 minutos após a doação de sangue, n=6).

3.4 Teste de Plenitude e Saciedade

Após jejum de 8 horas, foi fornecida a refeição padronizada: 200ml de suco Jandaia® caju (101Kcal, carboidratos 25g) e dois pacotes de 26g de bolachas salgadas *Club Social*® sabor original (120Kcal, proteínas 2,1g, carboidratos 17g, gorduras totais 4,8g). Foi respeitado um intervalo de duas horas e realizada a doação ou falsa doação de sangue, seguida de avaliação da saciedade (Figura 2). Os seis voluntários foram avaliados duas vezes, em dois momentos diferentes, denominados grupo controle e experimental. No grupo controle foi realizada apenas uma punção venosa seguida do teste de saciedade (*drinking test*). Após uma a duas semanas foi realizada uma doação padrão de sangue seguida novamente do teste de saciedade (grupo experimental). As avaliações foram realizadas no período da manhã, sempre no mesmo horário.

Foi utilizado teste já descrito na literatura (TACK *et al.*, 1998; TACK *et al.*, 2003). Uma bomba peristáltica enchia continuamente um de dois copos com uma refeição achocolatada padronizada sem lactose (AdeS®), num ritmo constante de 15ml/min. Os voluntários foram solicitados a beber um copo enquanto o outro estava sendo enchido, desta forma alternando entre os dois. A cada cinco minutos, os voluntários relataram sua sensação de plenitude utilizando uma escala gráfica graduada de 0-5 (0 = não sinto nada, 1 = começando a encher, 2 = um pouco cheio, 3 = estou cheio, 4 = muito cheio, 5 = não aguento mais; (APÊNDICE B); e o caráter de sua sensação utilizando descritores verbais para a pergunta “Qual destas palavras melhor descreve o que você está sentindo?” (saciado, empachado, nada, fome, cheio, dor, nauseado). A sensação de saciado foi definida como o final da sensação de fome, e empachado como uma sensação desagradável, como a sentida quando se come demais. Os voluntários foram instruídos a parar a ingestão da refeição quando o escore 5 fosse obtido.

3.5 Parâmetros hemodinâmicos

A pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC) foram obtidas através de um esfigmomanômetro (*Tycos*®) e monitor de frequência cardíaca (*POLAR*®), respectivamente.

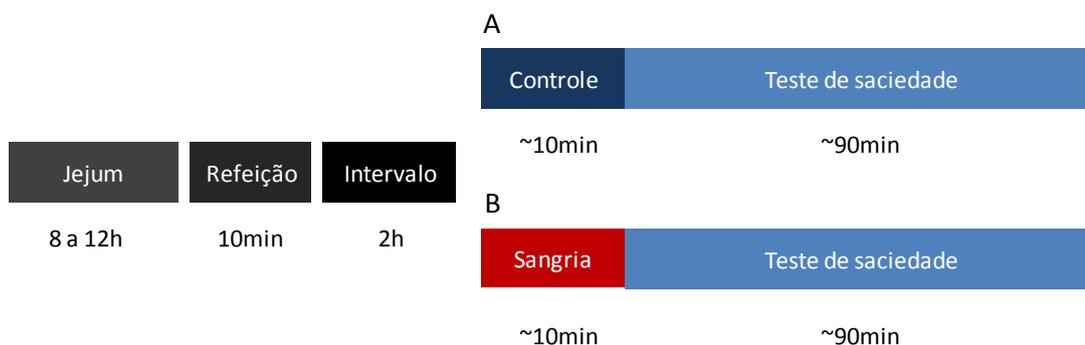


Figura 2. Delineamento experimental, estudo da saciedade. As avaliações foram realizadas de forma pareada em dois momentos distintos. Num primeiro momento o estudo foi antecedido apenas por punção venosa (A, n=6). Num segundo momento foi antecedido por uma doação padrão de sangue (B, n=6).

No protocolo barostato, os registros de PA e FC foram obtidos a cada 5 minutos. No protocolo saciedade a PA e a FC foram obtidas apenas antes e ao final da doação de sangue.

3.6 Análise Estatística

No estudo da complacência e tônus gástricos o tempo de estudo foi dividido em 11 intervalos de 5 minutos, e a média do volume gástrico PA e FC foram obtidos para cada intervalo. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) e comparados com teste *t* de *Student*. No grupo sangria, o período doação e pós-doação foi comparado ao período basal (média dos três últimos intervalos de 5 minutos antes da doação, comparato com teste *t* de *Student* pareado) e comparado ao mesmo período do grupo controle com teste *t* de *Student* não pareado. No grupo controle, da mesma forma o período de falsa doação e os períodos subseqüentes foram comparados ao período basal do mesmo grupo com teste *t* de *Student* pareado. Diferenças com valores de $P < 0,05$ foram tidas como significativas.

No teste de saciedade obteve-se, para cada voluntário, nos dois grupos, o valor médio dos escores de saciedade, volume de refeição ingerida e tempo de estudo a cada cinco

minutos. Os resultados foram expressos como média \pm EPM e comparados com teste *t* de *Student* pareado. O número de indivíduos chegando a saciedade máxima para cada volume ingerido foi obtido e comparado com teste de *Log-Rank (Mantel-Cox)* e teste de *Gehan-Breslow-Wilcoxon*. Diferenças com valores de $P < 0,05$ foram tidas como significativas.

4 RESULTADOS

Foram estudados 21 voluntários sadios, do sexo masculino, sendo 17 voluntários no protocolo barostato, seis no grupo controle, seis no grupo doação, e cinco no grupo reposição. Foram estudados seis no protocolo de saciedade. Dois voluntários participaram dos dois protocolos. O procedimento foi bem tolerado sendo observado episódio de pré-síncope leve em dois voluntários durante a punção venosa, um para doação e outro para controle. O episódio foi leve e transitório e ambos escolheram continuar o protocolo.

4.1 Barostato gástrico

Durante a distensão lenta e contínua com aumento gradual da pressão intragástrica, a doação de sangue elevou a inclinação da curva de volume vs pressão na curva de distensão contínua RAMP ($53,7 \pm 4,2$ vs $45,1 \pm 4,2$ mL*mmHg-1 basal, $P = 0,01$) e diminuiu a pressão mínima de distensão ($4,5 \pm 0,5$ vs $5,9 \pm 0,6$ mmHg basal, $P = 0,03$).

O volume médio do balão no período controle foi de $469,2 \pm 105$ ml, esse valor corresponde à média dos 15 minutos antes do início da doação de sangue. A doação de sangue durou em média 10min. Nos minutos iniciais da doação, observou-se um relaxamento do fundo gástrico, expresso por um aumento do volume do balão. Nos primeiros 5 minutos de doação observou-se um aumento de $166,3 \pm 63$ ml em relação ao período basal ($p < 0,05$). Esse aumento foi no máximo 10 minutos após a doação ($210,3 \pm 55$ ml, $p < 0,05$), e permaneceu elevado ($197,5 \pm 50$; $149,0 \pm 39$; $149,7 \pm 51$; $152,1 \pm 66$ ml; $p < 0,05$) durante os minutos subsequentes de estudo. (Tabela 1 e Figura 3)

Tabela 1 Aumento do volume gástrico após a doação de sangue sem alteração da frequência cardíaca ou pressão arterial.

	Tempo (intervalos de 5min)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Δ VG	18,54 (17,64)	-0,55 (5,62)	-17,99 (12,96)	32,40 (21,68)	118,80* (74,18)	179,20* (100,10)	165,30* (57,45)	145,30* (50,20)	149,0* (39,69)	149,70* (51,17)	152,10* (66,03)
FC	74,19 (4,54)	74,83 (3,63)	71,24 (3,85)	76,84 (3,77)	75,38 (5,91)	72,73 (5,23)	72,72 (4,61)	73,13 (4,15)	74,35 (4,15)	74,07 (3,91)	75,10 (3,60)
PA	117,20 2,00	115,50 2,87	117,20 2,71	116,70 2,11	121,00 2,45	115,60 3,70	116,30 2,39	115,90 2,58	113,70 3,48	114,70 4,10	115,80 4,17

* $p < 0,05$ em relação ao período basal, teste *t* de *Student* pareado ($n=6$). A doação de sangue ocorreu nos intervalos 4 e 5. Δ VG, Variação do volume gástrico em ml. Frequência cardíaca (FC). Pressão arterial (PA). Erro padrão da média (EPM).

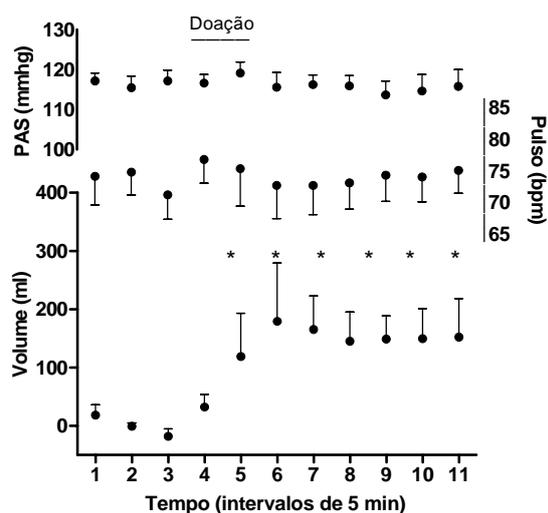


Figura 3 – Aumento do volume gástrico após a doação de sangue. Não houve alteração significativa da frequência cardíaca. A doação de sangue ocorreu nos intervalos 4 e 5. Dados agrupados em períodos de cinco minutos (média±EPM). * $p < 0,05$ relativo ao período basal (média do volume 15min antes da doação), teste *t* de *Student* pareado ($n=6$).

No grupo de voluntários ($n=5$) em que foi realizada a infusão de solução salina 15 minutos após a doação de sangue observou-se o retorno do volume do balão a níveis basais. Não foi observada alteração do volume do balão intra gástrico nos indivíduos controles. (Tabela 2 e Figura 4)

Tabela 2. A infusão de salina reverteu o aumento do volume gástrico causado pela doação de sangue

	Tempo										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Controles (n=6)	-30,35 (9,11)	5,28 (10,96)	25,07 (13,02)	-16,02 (20,91)	8,23 (18,68)	82,03 (66,64)	97,45 (89,69)	68,35 (83,45)	2,10 (77,20)	39,45 (62,40)	49,67 (60,37)
Reposição (n=5)	11,27 (26,59)	-13,49 (13,53)	2,01 (15,34)	113,60 (39,68)	227,7* (90,18)	263,4* (84,42)	273,3* (84,82)	247,7* (81,01)	67,65 (43,25)	28,75# (30,95)	71,51# (33,19)

Doação de sangue ocorreu nos períodos 4 e 5 no grupo reposição. Infusão de salina ocorreu nos períodos 9, 10 e 11. * $p < 0,05$ em relação ao período basal, teste *t* de Student. # $p > 0,05$ em relação ao período basal. Erro padrão da média (EPM).

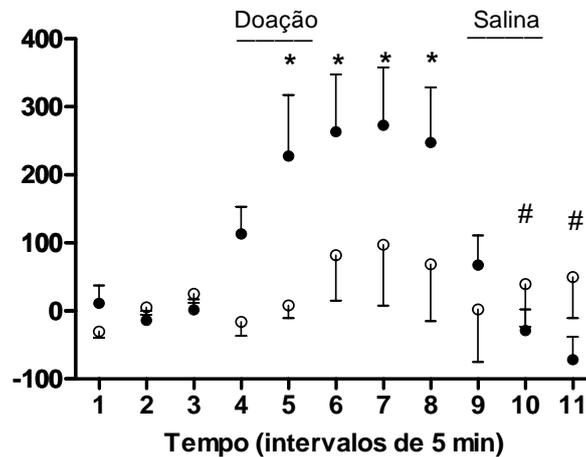


Figura 4 – Reversão do aumento do volume gástrico após infusão de solução salina. Grupo reposição (círculo fechado, n=5). Grupo controle (círculo aberto, n=6). A infusão de solução salina foi iniciada no intervalo número 9. Dados divididos em intervalos de 5min. * $p < 0,05$ em relação ao período basal, teste *t* de Student pareado (n=6).. # $p < 0,05$ em relação ao período anterior, teste *t* de Student pareado (n=6)..

4.2 Plenitude e Saciedade

O estudo foi bem tolerado. Todos os seis voluntários completaram o estudo.

A duração do estudo basal foi de $58,3 \pm 4$ min. O volume máximo ingerido no período basal foi de $813,3 \pm 61$ ml. A doação de sangue elevou significativamente o tempo

necessário para desencadear a plenitude máxima para $91,7 \pm 7$ min e o volume máximo ingerido para 1298 ± 102 ml. (Tabelas 3, 4, e 5 ; Figuras 5, 6 e 7)

Tabela 3. O limiar de volume para as sensações estudadas foi maior após doação de sangue.

Volume	Controle			Doação		
	Média	EPM	n	Média	EPM	n
75	0,00	0,00	6	0,00	0,00	6
150	0,00	0,00	6	0,00	0,00	6
225	0,17	0,17	6	0,00	0,00	6
300	0,83*	0,17	6	0,00	0,00	6
375	1,33*	0,21	6	0,00	0,00	6
450	2,00*	0,26	6	0,17	0,17	6
525	2,50*	0,43	6	0,33	0,21	6
600	3,17*	0,40	6	0,83	0,31	6
675	3,83*	0,60	6	1,33	0,49	6
750	3,33*	0,33	3	1,67	0,49	6
825	3,33*	0,33	3	2,00	0,58	6
900	4,00*	0,00	2	2,50	0,56	6
975	4,50*	0,50	2	2,40	0,24	5
1050	5,00*	0,00	1	2,80	0,37	5
1125				3,00	0,32	5
1200				3,60	0,24	5
1275				3,60	0,24	5
1350				4,00	0,00	5
1425				4,60	0,24	5
1500				4,50	0,50	2
1525				5,00	0,00	1

Volume em ml. EPM, Erro Padrão da Média. * $p < 0,05$ teste *t* de Student pareado (n=6)..

Tabela 4. A sangria elevou o volume máximo ingerido durante o teste de saciedade.

	Controle	Doação
Volume	813,30	1298,00*
EPM	61,25	102,60

* $p=0,0035$ em relação ao período controle, teste t de *Student* pareado. EPM, Erro Padrão da Média.

Tabela 5. Aumento do volume máximo ingerido para desencadear saciedade máxima após doação de sangue.

Volume	Controle	Sangria
675	3	
900	1	1
975	1	
1050	1	
1425		3
1500		1
1575		1

Volume em ml. Valores representam número absoluto de indivíduos atingindo plenitude máxima no teste de saciedade (n=6).

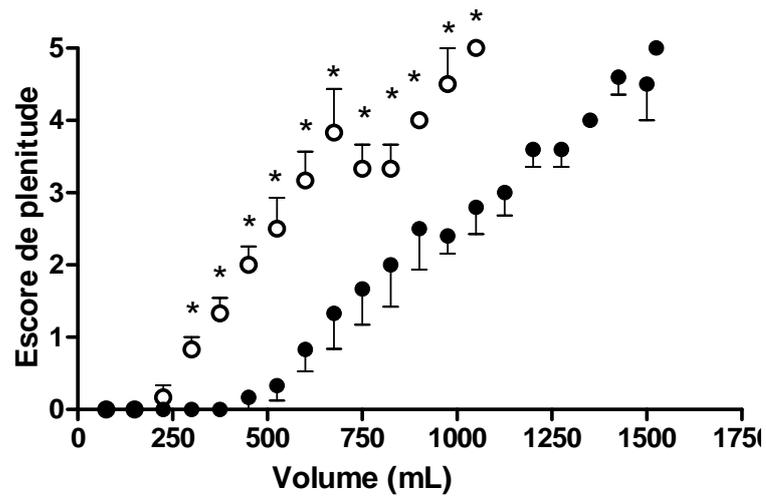


Figura 5 – O limiar de volume para as sensações estudadas foi maior após doação de sangue. Controle, círculo aberto. Doação quadrado fechado. * $P < 0,05$, teste *t* de *Student* pareado ($n=6$).

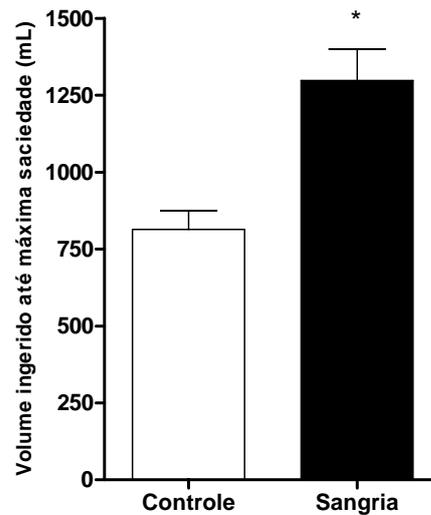


Figura 6 – A sangria elevou o volume máximo ingerido durante o teste de saciedade. * $p < 0,05$ em relação ao período basal, teste *t* de *Student* pareado ($n=6$).

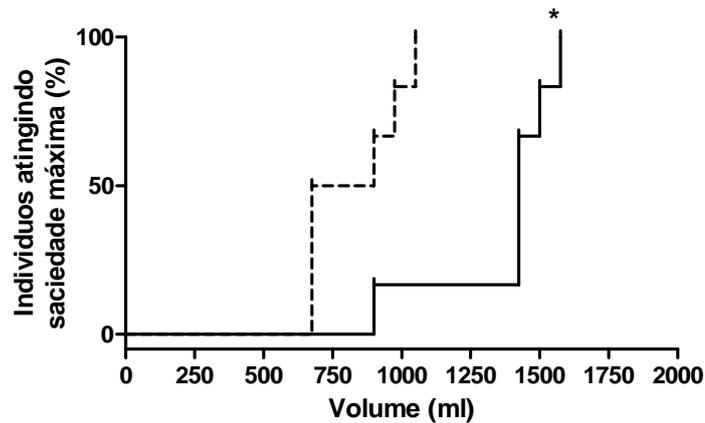


Figura 7 – Aumento do volume máximo ingerido para desencadear saciedade máxima após doação de sangue.

* $p < 0,05$, teste de *Log-Rank (Mantel-Cox)* e teste de *Gehan-Breslow-Wilcoxon*. Controle, linha interrompida. Sangria, linha cheia (n=6).

A sangria também elevou o limiar para as sensações de plenitude. O limiar para a sensação de “começando a encher” elevou-se de $19,2 \pm 2$ min para $42,5 \pm 4$ min ($p < 0,05$), o limiar para a sensação de “um pouco cheio” foi de $28,5 \pm 2,3$ para $54,2 \pm 4,2$ min ($p < 0,05$). O limiar para cheio foi de $42,5 \pm 3$ min para $64,1 \pm 6$ min ($p < 0,05$) e o de “muito cheio” elevou-se de $42,8 \pm 3,7$ para $80,7 \pm 5,6$ min $p < 0,05$. (Tabela 6 e Figura 8)

Tabela 6. O limiar das sensações no teste de saciedade foi maior após a doação de sangue.

Sensações	Tempo (min)	
	Controle	Doação
Começando a encher	19,17 (2,01)	42,5* (4,43)
Saciado	31,00 (5,10)	50,00* (5,63)
Cheio	42,50 (3,59)	64,17* (5,69)
Não agüento mais	58,33 (4,77)	91,67* (6,54)

* $p < 0,05$, teste *t* de *Student* pareado (n=6). Erro padrão da média (EPM)

O limiar para que os voluntários relatassem estar saciados elevou-se para $50 \pm 5 \text{ min}$ (vs $31 \pm 5 \text{ min}$, $p < 0,05$) após a doação de sangue. (Tabela 6 e Figura 7)

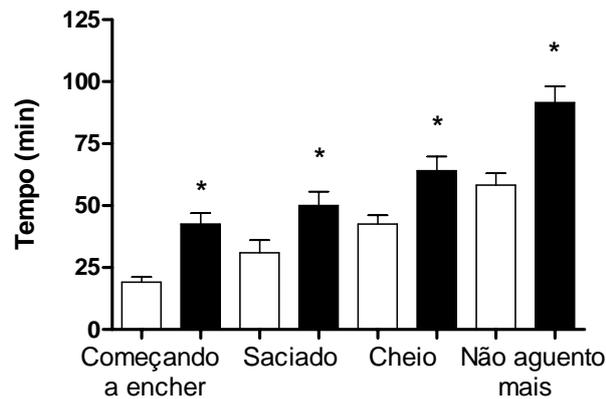


Figura 8 – O limiar das sensações no teste de saciedade foi maior após a doação de sangue. Retângulo aberto: grupo controle, apenas punção venosa. Retângulo fechado: grupo doação. * $p < 0,05$, teste *t* de *Student* pareado ($n=6$).

4.3 Parâmetros hemodinâmicos

A doação de sangue não alterou a pressão arterial (Tabela 1), mas houve uma tendência à elevação do pulso durante a doação de sangue, no entanto essa elevação foi pequena e não foi significativa. No grupo controle não houve alteração dos parâmetros hemodinâmicos. (Tabela 2 e Figura 4)

5 DISCUSSÃO

Foram estudados apenas voluntários saudáveis. O protocolo foi divulgado no *campus* da Universidade Federal do Ceará, em Fortaleza, sendo os voluntários professores universitários, estudantes de medicina, e universitários de outras áreas. Todos os voluntários foram submetidos à avaliação clínica, e quaisquer voluntários com afecções que pudessem alterar a motilidade foram excluídos. Foram estudados apenas voluntários do sexo masculino, por terem menos fatores de confusão, tais como efeitos de mudanças hormonais ou gravidez, que poderiam influenciar os resultados (WALD *et al.*, 1981; DATZ; CHRISTIAN, MOORE, 1987; LISSNER *et al.*, 1988; BISDEE; JAMES, SHAW, 1989; MEARADJI *et al.*, 2001; GONENNE *et al.*, 2006).

A sangria ocorreu pela doação de sangue, método comum na prática clínica, que consiste na sangria lenta de volume pré-determinado de sangue. Isso possibilita uma gama de mecanismos neuro-humorais para manter a pressão arterial bem como a perfusão tecidual, similar ao que ocorre na prática clínica (GRACA *et al.*, 2002). Retirou-se uma quantidade pequena de sangue, em média 0,6% do peso corporal, o que corresponde a 8% do volume sanguíneo circulante dos voluntários, não sendo observada variação significativa na pressão arterial, ou frequência cardíaca. Esses achados estão de acordo com o relato de que até 10% do volume sanguíneo pode ser retirado sem que haja queda da pressão arterial (GUYTON, HALL, 1996). O uso do *tilt test*, que induz variações discretas na taxa de retorno venoso ocasionadas por súbitas manobras de mudança postural, do decúbito para a ortostase é capaz de sequestrar 600 a 800ml de sangue. Estudos em humanos com essa metodologia induziram alterações na absorção intestinal de eletrólitos, sem alterações de FC e PA (SJOVALL *et al.*, 1986). Da mesma forma, a aplicação de pressão negativa nos membros inferiores, causando um sequestro de sangue de aproximadamente 550ml, não causa alteração na pressão arterial (COOKE; RYAN, CONVERTINO, 2004)

A hipovolemia por uma doação padrão de sangue, causando uma redução que se aproxima das variações fisiológicas da volemia, aumentou a complacência e reduziu o tônus do estômago proximal de voluntários saudáveis, fenômeno que se manifestou ainda durante os primeiros cinco minutos de sangria e persistiu por, pelo menos, 50min. Observa-se que o fenômeno estudado é reprodutível e reversível quando da normalização da volemia, pois a

infusão de solução salina, quinze minutos após o final da doação de sangue, trouxe o volume do estômago de volta ao nível basal. Isso indica a alta sensibilidade dos receptores envolvidos. Os achados estão de acordo com os estudos prévios realizados em animais. O estômago de cães submetidos à hipovolemia se torna menos resistente à distensão, ou seja, maior complacência. Já a re-expansão traz os valores de pressão e volume intra-gástricos de volta aos níveis basais. O inverso ocorre quando os animais são submetidos à expansão volêmica por infusão de salina isotônica (CAPELO *et al.*, 1983). Em ratos anestesiados o mesmo fenômeno ocorre, a hemorragia aumenta o volume gástrico, fenômeno revertido pela reposição do sangue ao animal (GRACA *et al.*, 2002).

Os mecanismos de tal fenômeno não são completamente conhecidos, havendo apenas evidências indiretas das possíveis vias envolvidas. Há evidências de que o sistema nervoso central e autônomo possa participar da resposta do TGI à variações volêmicas. A motilidade do TGI é modulada pelo sistema nervoso central, através de aferências para o sistema nervoso entérico o qual apresenta aproximadamente o mesmo número de neurônios encontrados na medula espinhal. Essa vasta rede neuronal, constituída de neurônios sensitivos, motores e interneurônios está distribuída ao longo dos órgãos efetores do TGI, e está conectada ao sistema nervoso central pelo sistema simpático e parassimpático (CANNON, 1902; WOLF, 1981; BHATIA, TANDON, 2005). Observa-se em ratos que a hipervolemia causa uma diminuição da complacência gástrica. Tal fenômeno é prevenido pela vagotomia, sugerindo o envolvimento de vias vagais (GONDIM *et al.*, 1999).

Alterações no sistema nervoso autônomo ocorrem durante a sangria de forma a manter a homeostase. A hipovolemia leve causa um aumento do tônus simpático e diminuição do tônus vagal, retirada vagal (SJOVALL *et al.*, 1986; SCHADT, LUDBROOK, 1991; EVANS *et al.*, 2001). Já existem várias evidências do efeito do sistema nervoso parassimpático no TGI. O estômago mantém um tônus basal durante o jejum (JAHNBERG, 1977; AZPIROZ, MALAGELADA, 1986; MORO *et al.*, 2005). O bloqueio vagal produz relaxamento do tônus gástrico em cães, o que indica que um estímulo excitatório vagal é importante para a manutenção do tônus basal do estômago (DE PONTI; AZPIROZ, MALAGELADA, 1989; AZPIROZ, 1997). Durante o reflexo de acomodação, ocorre o aumento da complacência do fundo gástrico, decorrente principalmente de inibição reflexa por via vagovagal da musculatura lisa do fundo e do corpo, sendo abolido *ex vivo* (WILBUR; KELLY, 1973; ANDREWS, 1980; TAKASUGI, 1982; (TAKAHASHI, OWYANG, 1997). Aliás, o vago dispõe de fibras eferentes tanto de baixo como de alto limiar. A ativação das

fibras vagais de baixo limiar evoca contrações no fundo e antro gástrico, sensíveis a atropina indicando serem vias colinérgicas; já a estimulação das fibras vagais de alto limiar relaxa o fundo e antro gástrico, por meio de mediadores não-adrenérgicos não-colinérgicos, peptídeo intestinal vasoativo ou óxido nítrico. Foi demonstrado que o reflexo de acomodação estava diminuído após tratamento com hexametonio ou L-NAME, o que sugere que o reflexo de acomodação envolve a liberação de óxido nítrico do plexo mioentérico, através da estimulação de receptores nicotínicos. Dessa forma, o bloqueio das vias vagais de baixo limiar bem como a ativação de fibras vagais de alto limiar poderiam causar relaxamento do fundo gástrico (TAKAHASHI, OWYANG, 1995, 1997). No modo barostato deste estudo, o sistema manteve a pressão do balão constante. Portanto, variações do tônus da musculatura do fundo gástrico causaram as alterações do volume do balão observadas.

O sistema nervoso simpático é ativado durante a hipovolemia (SJOVALL *et al.*, 1986) e pode estar envolvido no fenômeno estudado, pois sua ativação causa alterações no TGI. Em experimentos com porcos, observa-se que a perda sanguínea causa aumento da adrenalina e noradrenalina séricas, derivados principalmente de nervos do sistema nervoso simpático (MORRIS; KAPOOR, CHALMERS, 1987; COOKE; RYAN, CONVERTINO, 2004). A ativação do sistema nervoso simpático é importante para manter a frequência cardíaca e o tônus vascular durante a perda de sangue. Em humanos, hemorragia lenta, similar à realizada neste estudo, eleva os níveis de noradrenalina sérica sem que haja queda da pressão arterial, demonstrando o efeito compensatório eficiente do sistema nervoso simpático (HABERTHUR *et al.*, 2003). Estudos com pressão negativa em membros inferiores, em humanos, demonstraram um aumento linear das catecolaminas séricas em função do aumento do sequestro de líquido pela pressão negativa (COOKE; RYAN, CONVERTINO, 2004). Observou-se também, um aumento da atividade simpática na musculatura, sendo a vasoconstrição resultante um importante mecanismo compensatório para manutenção da volemia (COOKE; RYAN, CONVERTINO, 2004).

O sistema nervoso simpático causa uma redução generalizada da motilidade do TGI. Os neurônios simpáticos inervam principalmente os gânglios nervosos entéricos e as áreas de esfíncter. Nas zonas de esfíncter, causam um aumento do tônus por efeito direto no músculo. Nas áreas não esfíncter, causam uma redução da motilidade pela ativação de neurônios inibitórios do sistema nervoso entérico (LOMAX; SHARKEY, FURNESS, 2010). Em experimentos *in vivo*, em animais, observou-se o efeito modulador do sistema simpático sobre o TGI, via ativação do sistema nervoso entérico. No intestino, a ativação simpática

inibiu a contração mediada pelo sistema nervoso entérico, mas não afetou a contração direta pela acetilcolina. Da mesma forma, no estômago, a ativação simpática bloqueou a contração mediada por gânglios entéricos - após estímulo de fibras vagais -, no entanto não teve efeito sobre a contração gástrica causada por acetilcolina exógena (LOMAX; SHARKEY, FURNESS, 2010). Estudos com micro-eletrodos intracelulares demonstraram que o estímulo simpático causou diminuição pré-sináptica de acetilcolina liberados por neurônios intrínsecos do sistema nervoso entérico. Os neurônios simpáticos que chegam aos gânglios submucosos têm um efeito inibitório direto, pós-sináptico, na excitabilidade dos neurônios secretomotores (LOMAX; SHARKEY, FURNESS, 2010). Dessa forma os nervos do sistema simpático suprimem a ação digestiva, através da inibição do sistema nervoso entérico, pela contração dos esfíncteres e em menor escala, pelo relaxamento da musculatura de áreas não esfíncterianas (LOMAX; SHARKEY, FURNESS, 2010), e causa também aumento da absorção intestinal de líquido e eletrólitos (SJOVALL *et al.*, 1986). A hemorragia também aumenta a absorção intestinal de fluido e eletrólitos, efeito que é abolido após denervação simpática do segmento (SJOVALL *et al.*, 1986).

A complacência gástrica foi estudada com o sistema computadorizado de barostato (*Synectics*®). O barostato é o método padrão ouro para estudo de complacência visceral, pois é o único método que consegue medir volume e pressão viscerais de forma simultânea e contínua (WHITEHEAD, 1997). É invasiva, pois necessita da introdução de uma sonda com balão por via oral, gerando apenas leve desconforto na maioria dos casos. No entanto o procedimento foi bem tolerado pelos voluntários. Qualquer desconforto desencadeado pelo procedimento ocorreu também no grupo controle. Neste grupo, não houve alteração da complacência ou tônus gástricos ao longo do período de estudo.

A venóclise foi realizada antes do início do período basal em todos os grupos, de forma a eliminar o efeito da punção venosa *per se* nos resultados. A manipulação venosa necessária para o início da doação causa um leve desconforto, essa mesma manipulação foi realizada no grupo controle sem causar variações significativas no volume gástrico ou parâmetros hemodinâmicos neste grupo. No grupo de cinco voluntários, em que foi realizada expansão volêmica, foi infundido salina três vezes o volume retirado de sangue, devido a fuga de líquido para o extra vascular quando solução cristalóide é infundida (DRUMMOND, PETROVITCH, 2005).

O relaxamento do estômago proximal, observado após a doação de sangue, refletiu em alterações de sintomas clínicos no teste de saciedade. Após a doação de sangue, os indivíduos toleraram a ingestão de um volume maior de refeição teste. Foi observado um incremento de 45%ml no volume máximo ingerido, o que representa um aumento de 45%. O limiar de tempo para desencadear as sensações estudadas, bem como o limiar de volume para desencadear a saciedade máxima também aumentou. A saciedade, após o início da ingestão, depende de mudanças pré-absortivas, como distensão gástrica, taxa de esvaziamento gástrico, liberação de hormônios, estimulação do nutriente no trato gastrointestinal por meio de receptores fisiológicos e também da complacência do estômago proximal (HERMSDORFF; VOLP, BRESSAN, 2007). Nesse estudo não foram medidos hormônios envolvidos na saciedade, dessa forma não se pode descartar possíveis influências hormonais no fenômeno estudado. Foi observado um aumento da complacência e redução do tônus do estômago proximal. Esses resultados estão de acordo com os achados de Tack *et al.* (2003) que observaram que uma maior complacência gástrica está relacionada a uma maior quantidade total de calorias ingeridas no teste de saciedade (TACK *et al.*, 2003).

O presente fenômeno de alteração da complacência gástrica pode ser um fator modulador de sintomas. Distúrbios no comportamento motor do estômago caracterizam diversas afecções importantes da prática médica. A acomodação do alimento no estômago proximal, bem como a transferência das refeições do estômago proximal para o distal, encontra-se afetada em pacientes com dispepsia funcional (TACK *et al.*, 2003), cuja distribuição intra-gástrica anormal do quimo está relacionada a sintomas como saciedade precoce e sensação de distensão pós-prandial (TRONCON *et al.*, 1994). Doentes que sofrem de diabetes mellitus podem desenvolver neuropatia autonômica, a ponto de afetar a inervação extrínseca do TGI. Nesta condição, a lesão vagal ocasiona um quadro paradoxal com retardo no esvaziamento de sólidos, pela atenuação da contração antral (gastroparesia diabética), e aceleração no esvaziamento de líquidos, após a perda da acomodação (OLIVEIRA *et al.*, 1984). Na Doença de Chagas, que danifica o plexo nervoso mioentérico, há também uma menor acomodação do estômago proximal a uma refeição líquida, conforme demonstrado em um estudo com barostato (GOMES, 2008).

O estado volêmico, assim como o estado de hidratação do indivíduo ao alterarem o tônus do estômago proximal, podem estar envolvidos como modulador de sintomas nesses pacientes. A correlação entre volemia e sintomas clínicos pode ser corroborada pela grande incidência de queixas de dismotilidade em pacientes com insuficiência renal (VAN VLEM *et*

al., 2000). Em estudo realizado em animais nefrectomizados bilateralmente observou-se uma forte correlação entre volume sanguíneo e retenção gástrica de uma refeição líquida (SILVA *et al.*, 2002).

O método utilizado para avaliação da plenitude e saciedade foi o teste de saciedade (*drinking test*). Alguns grupos relataram ausência de correlação do teste com sintomas clínicos. No entanto esses grupos utilizaram testes com ingestão rápida de refeição não calórica ou água, para simular a distensão gástrica pelo balão do barostato (KOCH; HONG, XU, 2000; BOECKXSTAENS *et al.*, 2001). O teste utilizado, com ingestão lenta de uma refeição calórica, foi relatado na literatura como tendo boa correlação com a acomodação gástrica pela refeição (TACK *et al.*, 2003). O teste reproduz sintomas clínicos de plenitude e saciedade. O método é reprodutível, não sofrendo variação significativa com estudos repetidos (KINDT *et al.*, 2008). Foi utilizada refeição sem lactose para evitar efeitos possíveis de intolerância à lactose sobre a motilidade digestiva, como aceleração do esvaziamento gástrico (TRONCON *et al.*, 1983).

Ao todo, foram estudados 23 voluntários sadios. Essa quantidade foi baseada na literatura para estudos em humanos com desenho semelhante (SJÖVALL, 1986). No protocolo da complacência, um total de 17 voluntários foram estudados. Todos foram controles deles próprios (comparações pareadas). Da mesma forma, no protocolo saciedade, os seis indivíduos foram estudados duas vezes, em dias diferentes, sendo controles deles próprios.

A sangria ocorreu pela doação de sangue, método comum na prática clínica, que consiste na sangria lenta de volume pré-determinado de sangue. Isso possibilita uma gama de mecanismos neuro-humorais para manter a pressão arterial bem como a perfusão tecidual, similar ao que ocorre na prática clínica (GRACA *et al.*, 2002). Foi retirada uma quantidade pequena de sangue, em média 0,6% do peso corporal, o que corresponde a 8% do volume sanguíneo circulante dos voluntários, não sendo observada variação significativa na pressão arterial, ou frequência cardíaca. Esses achados estão de acordo com o relato de que até 10% do volume sanguíneo pode ser retirado sem que haja queda da pressão arterial (GUYTON, HALL, 1996). O uso do *tilt test*, que induz variações discretas na taxa de retorno venoso ocasionadas por súbitas manobras de mudança postural, do decúbito para a ortostase é capaz de sequestrar 600 a 800ml de sangue. Estudos em humanos com essa metodologia induziram alterações na absorção intestinal de eletrólitos, sem alterações de FC e PA (SJOVALL *et al.*,

1986). Da mesma forma a aplicação de pressão negativa nos membros inferiores causando um sequestro de sangue de aproximadamente 550ml não causa alteração na pressão arterial (COOKE; RYAN, CONVERTINO, 2004).

Outro método de indução de hipovolemia descrito na literatura, com sangria controlada até uma queda pré-determinada de pressão arterial, teria a vantagem de eliminar a variação inter individual, pois nem todos respondem da mesma forma a perda de certo volume de sangue (WIGGERS, 1942). No entanto, esse modelo é mais bem utilizado na pesquisa em animais, pois retira grande quantidade de sangue com objetivo de causar hipotensão (WIGGERS, 1942; LOMAS-NIERA *et al.*, 2005). No entanto nos estudos de motilidade gástrica em animais, proporções maiores do volume sanguíneo foram retiradas. Nos estudos em cães, foram retirados 35 a 45ml/kg (CAPELO *et al.*, 1983). Isso gerou críticas ao estudo, pois o volume retirado poderia provocar isquemia das vísceras estudadas, o que na verdade seria responsável pelos resultados. No entanto o fenômeno estudado era reversível após normalização volêmica. Os estudos mais recentes, em ratos utilizaram proporções menores de retração volêmica, 10ml/kg, e encontraram resultados semelhantes de variação da complacência gástrica (GRACA *et al.*, 2002). O nosso estudo utilizou volumes ainda menores de sangria, em média 5,8ml/kg, encontrando resultados semelhantes.

Nesse protocolo não foi avaliado o esvaziamento gástrico. No entanto já foi demonstrado um retardo de esvaziamento gástrico de líquidos em voluntários submetidos a doação padrão de sangue. Freire *et al.*, em estudo duplo cego, randomizado, estudaram o esvaziamento gástrico, por método cintilográfico, de solução de glicose a 5% (FREIRE, 2005). Observaram que após a sangria ocorria um retardo do esvaziamento gástrico da refeição por maior retenção proximal. Isso está de acordo com os achados de aumento da complacência do estômago proximal e maior volume ingerido no teste de saciedade, sugerindo uma maior acomodação no estômago proximal. O estímulo basal do vago causa uma contração tônica do fundo gástrico durante o jejum. A retirada desse estímulo causa um relaxamento do fundo gástrico, bem como o retardo do seu esvaziamento (MORO *et al.*, 2005). Nos estudos em ratos, observa-se um aumento da velocidade de esvaziamento gástrico, enquanto que a hipervolemia diminui esta velocidade (GONDIM FDE *et al.*, 1998). Diferenças no método de medida do esvaziamento gástrico, na composição, osmolaridade e volume das refeições, bem como diferença entre as espécies podem explicar essas diferenças.

O estudo caracteriza o fenômeno de diminuição do tônus e aumento da complacência do estômago proximal após uma hipovolemia causada pela doação de sangue. Essa hipovolemia foi leve, não causando alteração nos parâmetros hemodinâmicos estudados. Observou-se que o fenômeno é reversível após correção da volemia com solução salina. Observou-se também, que a hipovolemia leve aumentou a acomodação do estômago proximal a uma refeição líquida calórica em humanos saudáveis, que pode ser inferida por aumento do volume máximo ingerido, bem como aumento do volume necessário para causar sintomas de saciedade no teste de saciedade. Esse fenômeno pode ser fator modulador de sintomas de saciedade em diversas afecções, bem como pode auxiliar na regulação do volume sanguíneo após variações volêmicas.

6 CONCLUSÃO

6.1 A hipovolemia causada pela doação de sangue diminui o tônus e aumenta a complacência do estômago proximal em voluntários sadios neste estudo.

6.1.1 A redução do tônus persiste ao menos durante os 30 minutos de experimento.

6.1.2 Essa hipovolemia foi leve e não causou alteração significativa nos parâmetros hemodinâmicos estudados.

6.1.3 O fenômeno mostrou-se reversível após correção da volemia com solução salina.

6.1.4 O fenômeno não ocorreu espontaneamente.

6.2 Observou-se também, que a hipovolemia leve alterou o teste de saciedade:

6.2.1 Aumentou o volume máximo que o voluntário foi capaz de ingerir;

6.2.2 Aumentou o volume necessário para causar sintomas de saciedade e plenitude;

6.2.3 Elevou o tempo necessário para desencadear a saciedade máxima.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Resolução 153 de 24 de junho. A. N. d. V. Sanitária, Ministério da Saúde. DOFC. **1**: 68, 2004.
- AZPIROZ, F. Gastric tone and the barostat: comprehend and compromise. **Neurogastroenterol Motil** 9(1): 5, 1997.
- AZPIROZ, F., MALAGELADA, J. R. Vagally mediated gastric relaxation induced by intestinal nutrients in the dog. **Am J Physiol** 251(6 Pt 1): G727-735, 1986.
- BHATIA, V., TANDON, R. K. Stress and the gastrointestinal tract. **J Gastroenterol Hepatol** 20(3): 332-339, 2005.
- BISDEE, J. T.; JAMES, W. P., SHAW, M. A. Changes in energy expenditure during the menstrual cycle. **Br J Nutr** 61(2): 187-199, 1989.
- BLEVINS, J. E., BASKIN, D. G. Hypothalamic-brainstem circuits controlling eating. **Forum Nutr** 63: 133-140, 2010.
- BOECKXSTAENS, G. E.; HIRSCH, D. P.; VAN DEN ELZEN, B. D.; HEISTERKAMP, S. H., TYTGAT, G. N. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function. **Gastroenterology** 121(5): 1054-1063, 2001.
- CANNON, W. B. The Movements of the Intestines studied by Means of the Rontgen Rays. **J Med Res** 7(1): 72-75, 1902.
- CAPELO, L. R.; CAVALCANTE, D. M.; LEITAO, I. A.; FILHO, G. C., 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** 16(1): 73-76, 1983.
- COOKE, W. H.; RYAN, K. L., CONVERTINO, V. A. Lower body negative pressure as a model to study progression to acute hemorrhagic shock in humans. **J Appl Physiol** 96(4): 1249-1261, 2004.
- DATZ, F. L.; CHRISTIAN, P. E., MOORE, J. Gender-related differences in gastric emptying. **J Nucl Med** 28(7): 1204-1207, 1987.
- DE PONTI, F.; AZPIROZ, F., MALAGELADA, J. R. Relaxatory responses of canine proximal stomach to esophageal and duodenal distension. Importance of vagal pathways. **Dig Dis Sci** 34(6): 873-881, 1989.
- DOCKRAY, G. J. The versatility of the vagus. **Physiol Behav** 97(5): 531-536, 2009.
- DRUMMOND, J. C., PETROVITCH, C. T. Intraoperative blood salvage: fluid replacement calculations. **Anesth Analg** 100(3): 645-649, table of contents, 2005.

EVANS, R. G.; VENTURA, S.; DAMPNEY, R. A., LUDBROOK, J. Neural mechanisms in the cardiovascular responses to acute central hypovolaemia. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 28(5-6): 479-487, 2001.

FREIRE, C. C. Abstracts of the 20th International Symposium on Neurogastroenterology and Motility, Toulouse, France, 3-6 July 2005. **Neurogastroenterol Motil** 17 Suppl 2: 1-85, 2005.

GOMES. Impaired gastric accommodation due to Tropical Trypanosomiasis (Chagas' disease). In: DIGESTIVE DISEASE WEEK, 2008, **Anais...** San Diego, CA, USA, American Gastroenterological Association. 2008,

GONDIM, F. A.; DE-OLIVEIRA, G. R.; GRACA, J. R.; CAVALCANTE, D. I.; SOUZA, M. A.; SANTOS, A. A., ROLA, F. H. Variations in gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume changes in awake rats. **Braz J Med Biol Res** 31(7): 967-973, 1998.

GONDIM, F. A.; OLIVEIRA, G. R.; GRACA, J. R.; GONDIM, R. B.; ALENCAR, H. M.; DANTAS, R. P.; SANTOS, A. A., ROLA, F. H. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. **Neurogastroenterol Motil** 11(2): 93-99, 1999.

GONDIM FDE, A.; DE-OLIVEIRA, G. R.; GRACA, J. R.; CAVALCANTE, D. I.; SOUZA, M. A.; SANTOS, A. A., ROLA, F. H. Variations in gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume changes in awake rats. **Braz J Med Biol Res** 31(7): 967-973, 1998.

GONENNE, J.; ESFANDYARI, T.; CAMILLERI, M.; BURTON, D. D.; STEPHENS, D. A.; BAXTER, K. L.; ZINSMEISTER, A. R., BHARUCHA, A. E. Effect of female sex hormone supplementation and withdrawal on gastrointestinal and colonic transit in postmenopausal women. **Neurogastroenterol Motil** 18(10): 911-918, 2006.

GRACA, J. R.; LEAL, P. R.; 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** 35(3): 405-410, 2002.

GUYTON, A. C., HALL, J. E., Eds. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. P275, 1996.

HABERTHUR, C.; SCHACHINGER, H.; SEEBERGER, M., GYSI, C. S. Effect of non-hypotensive haemorrhage on plasma catecholamine levels and cardiovascular variability in man. **Clin Physiol Funct Imaging** 23(3): 159-165, 2003.

HACHET, T., CAUSSETTE, M. A multifunction and programmable computerized barostat. **Gastroenterol Clin Biol** 17(5): 347-351, 1993.

HEBBARD, G. S.; REID, K.; SUN, W. M.; HOROWITZ, M., DENT, J. Postural changes in proximal gastric volume and pressure measured using a gastric barostat. **Neurogastroenterol Motil** 7(3): 169-174, 1995.

HERMSDORFF, H. H.; VOLP, A. C., BRESSAN, J. [Macronutrient profile affects diet-induced thermogenesis and energy intake]. **Arch Latinoam Nutr** 57(1): 33-42, 2007.

JAHNBERG, T. Gastric adaptive relaxation. Effects of vagal activation and vagotomy. An experimental study in dogs and in man. **Scand J Gastroenterol Suppl** 46: 1-32, 1977.

KINDT, S.; COULIE, B.; WAJS, E.; JANSSENS, J., TACK, J. Reproducibility and symptomatic predictors of a slow nutrient drinking test in health and in functional dyspepsia. **Neurogastroenterol Motil** 20(4): 320-329, 2008.

KOCH, K. L.; HONG, S. P., XU, L. Reproducibility of gastric myoelectrical activity and the water load test in patients with dysmotility-like dyspepsia symptoms and in control subjects. **J Clin Gastroenterol** 31(2): 125-129, 2000.

KONTUREK, P. C.; KONTUREK, J. W.; CZESNIKIEWICZ-GUZIK, M.; BRZOZOWSKI, T.; SITO, E., KONTUREK, S. J. Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. **J Physiol Pharmacol** 56 Suppl 6: 5-25, 2005.

LEVINE, M. E. Sickness and satiety: physiological mechanisms underlying perceptions of nausea and stomach fullness. **Curr Gastroenterol Rep** 7(4): 280-288, 2005.

LISSNER, L.; STEVENS, J.; LEVITSKY, D. A.; RASMUSSEN, K. M., STRUPP, B. J. Variation in energy intake during the menstrual cycle: implications for food-intake research. **Am J Clin Nutr** 48(4): 956-962, 1988.

LOMAS-NIERA, J. L.; PERL, M.; CHUNG, C. S., AYALA, A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. **Shock** 24 Suppl 1: 33-39, 2005.

LOMAX, A. E.; SHARKEY, K. A., FURNESS, J. B. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states. **Neurogastroenterol Motil** 22(1): 7-18, 2010.

MEARADJI, B.; PENNING, C.; VU, M. K.; VAN DER SCHAAAR, P. J.; VAN PETERSEN, A. S.; KAMERLING, I. M., MASCLÉE, A. A. Influence of gender on proximal gastric motor and sensory function. **Am J Gastroenterol** 96(7): 2066-2073, 2001.

MORO, E.; CREMA, F.; DANDOLO, C.; DE PONTI, F., FRIGO, G. Effect of muscarinic receptor blockade on canine gastric tone and compliance in vivo. **Pharmacol Res** 51(4): 289-296, 2005.

MORRIS, M.; KAPOOR, V., CHALMERS, J. Plasma neuropeptide Y concentration is increased after hemorrhage in conscious rats: relative contributions of sympathetic nerves and the adrenal medulla. **J Cardiovasc Pharmacol** 9(5): 541-545, 1987.

OLIVEIRA, R. B.; TRONCON, L. E.; MENEGHELLI, U. G.; DANTAS, R. O., GODOY, R. A. Gastric accommodation to distension and early gastric emptying in diabetics with neuropathy. **Braz J Med Biol Res** 17(1): 49-53, 1984.

PARYS, V.; BRULEY DES VARANNES, S.; ROPERT, A.; ROZE, C., GALMICHE, J. P. [Use of an electronic barostat for measurement of motor response of the proximal stomach to feeding and different nervous stimuli in man]. **Gastroenterol Clin Biol** 17(5): 321-328, 1993.

QUALLS-CREEKMORE, E.; TONG, M., HOLMES, G. M. Gastric emptying of enterally administered liquid meal in conscious rats and during sustained anaesthesia. **Neurogastroenterol Motil** 22(2): 181-185, 2010.

SANTOS, A. A.; XAVIER-NETO, J.; SANTIAGO JUNIOR, A. T.; SOUZA, M. A.; MARTINS, A. S.; ALZAMORA, F., ROLA, F. H. Acute volaemic changes modify the gastroduodenal resistance to the flow of saline in anaesthetized dogs. **Acta Physiol Scand** 143(3): 261-269, 1991.

SCHADT, J. C., LUDBROOK, J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. **Am J Physiol** 260(2 Pt 2): H305-318, 1991.

SILVA, A. P.; FREIRE, C. C.; GONDIM, F. A.; LACERDA, R. P.; GRACA, J. R.; ROLA, F. H., SANTOS, A. A. Bilateral nephrectomy delays gastric emptying of a liquid meal in awake rats. **Ren Fail** 24(3): 275-284, 2002.

SJOVALL, 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(8): 913-918, 1986.

TACK, J. Functional Dyspepsia: Impaired Fundic Accommodation. **Curr Treat Options Gastroenterol** 3(4): 287-294, 2000.

TACK, J.; CAENEPEEL, P.; PIESSEVAUX, H.; CUOMO, R., JANSSENS, J. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. **Gut** 52(9): 1271-1277, 2003.

TACK, J.; PIESSEVAUX, H.; COULIE, B.; CAENEPEEL, P., JANSSENS, J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. **Gastroenterology** 115(6): 1346-1352, 1998.

TAKAHASHI, T., OWYANG, C. Vagal control of nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide release in the regulation of gastric relaxation in rat. **J Physiol** 484 (Pt 2): 481-492, 1995.

TAKAHASHI, T., OWYANG, C. Characterization of vagal pathways mediating gastric accommodation reflex in rats. **J Physiol** 504 (Pt 2): 479-488, 1997.

TRONCON, L. E.; BENNETT, R. J.; AHLUWALIA, N. K., THOMPSON, D. G. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. **Gut** 35(3): 327-332, 1994.

TRONCON, L. E.; DE OLIVEIRA, R. B.; COLLARES, E. F., PADOVAN, W. Gastric emptying of lactose and glucose-galactose in patients with low intestinal lactase activity. **Arq Gastroenterol** 20(1): 8-12, 1983.

VAN DER SCHAAR, P. J.; LAMERS, C. B., MASCLEE, A. A. The role of the barostat in human research and clinical practice. **Scand J Gastroenterol Suppl** 230: 52-63, 1999.

VAN VLEM, B.; SCHOONJANS, R.; VANHOLDER, R.; DE VOS, M.; VANDAMME, W.; VAN LAECKE, S., LAMEIRE, N. Delayed gastric emptying in dyspeptic chronic hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis** 36(5): 962-968, 2000.

VERHAGEN, M. A.; RAYNER, C. K.; ANDREWS, J. M.; HEBBARD, G. S.; DORAN, S. M.; SAMSOM, M., HOROWITZ, M. Physiological changes in blood glucose do not affect gastric compliance and perception in normal subjects. **Am J Physiol** 276(3 Pt 1): G761-766, 1999.

WALD, A.; VAN THIEL, D. H.; HOECHSTETTER, L.; GAVALER, J. S.; EGLER, K. M.; VERM, R.; SCOTT, L., LESTER, R. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. **Gastroenterology** 80(6): 1497-1500, 1981.

WHITEHEAD, W. E., DELVAUX, M. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK. **Dig Dis Sci** 42(2): 223-241, 1997.

WIGGERS, C. J. Basic Hemodynamic Principles Essential to Interpretation of Cardiovascular Disorders: The Ludwig Kast Lecture. **Bull N Y Acad Med** 18(1): 3-17, 1942.

WOLF, S. The psyche and the stomach. A historical vignette. **Gastroenterology** 80(3): 605-614, 1981.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE FORTALEZA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

NOME DA PESQUISA: ESTUDO DA COMPLACÊNCIA GÁSTRICA EM
HUMANOS SADIOS APÓS DOAÇÃO DE SANGUE

PESQUISADORES - Prof. Dr. José Milton de Castro Lima: CREMEC 4003

- Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza: CREMEC 5521

O senhor está sendo convidado a participar de um estudo para avaliar o funcionamento do estômago durante uma doação de sangue. A sua participação foi voluntária e não terá ressarcimento.

Caso você deseje participar, isso implica na realização de um estudo da complacência gástrica através de barostato, que é um exame capaz de avaliar o funcionamento do estômago. É realizado através da colocação de um fino tubo de plástico mole pela boca. Esse tubo contém um balão na ponta que será inflado no estômago. Após anestesia tópica da cavidade oral com xilocaína, a sonda será introduzida pela boca, procedimento simples ocasionando apenas leve desconforto na maioria das pessoas. O exame é realizado sentado.

Durante esse processo foi realizada a Doação de sangue. A doação será realizada por funcionários especializados do HEMOCE que irão ao Hospital, e consistirá na retirada de um volume padrão de sangue equivalente até 0,6% do peso corporal (~450ml de sangue num homem de 70kg) ou menos, no caso de haver alterações hemodinâmicas significativas.

Todo o procedimento deverá durar em média uma hora e meia, podendo ser interrompido a qualquer instante a pedido do voluntário.

Ao Sr. Foram assegurados:

A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos e benefícios com a pesquisa a que serei submetido.

A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga qualquer prejuízo à minha pessoa.

A segurança de que não serei identificado e que foi mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade.

O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando.

Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Conhecimento dos resultados da pesquisa.

No caso de quaisquer dúvidas, essas poderão ser esclarecidas entrando em contato com: Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza, Telefone: 9985-5636.

Eu, _____

RG número _____ abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar desta pesquisa.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Assinatura do voluntário

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Aplicador do Termo

CENTRO DE BIOMEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

NOME DA PESQUISA: ESTUDO DA COMPLACÊNCIA GÁSTRICA EM HUMANOS SADIOS APÓS DOAÇÃO DE SANGUE

PESQUISADORES - Dr. Geraldo Munguba Macedo: CREMEC 10584

- Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza: CREMEC 5521

O senhor está sendo convidado a participar de um estudo para avaliar o funcionamento do estômago após uma doação de sangue. A sua participação foi voluntária e não terá ressarcimento.

Caso você deseje participar, isso implica na realização de um estudo de saciedade gástrica, que é um exame capaz de avaliar a sensibilidade do estômago. É realizado bebendo-se uma refeição achocolatada ADES® em um ritmo igual para todos, enquanto o senhor irá relatar sua saciedade, procedimento simples ocasionando apenas pela sensação de plenitude gástrica na maioria das pessoas. O exame é realizado sentado.

Esse processo será realizado em dois momentos. No primeiro momento ocorrerá apenas a punção de uma veia, sem doação, em outro ocorrerá doação de sangue segundo a rotina do Hemocentro (HEMOCE). A doação ou apenas a punção venosa, ocorrerá antes do teste de saciedade e foi realizada por uma flebotomista do HEMOCE ou médico pesquisador responsável. Consistirá na retirada de um volume padrão de sangue equivalente até 0,6% do peso corporal (~450ml de sangue num homem de 70kg) ou menos, no caso de haver alterações hemodinâmicas significativas.

Haverá inicialmente um lanche e um intervalo de duas horas. Ocorrerá então a doação ou apenas a punção venosa, seguida do teste de saciedade. O procedimento após o intervalo deverá durar em média uma hora, podendo ser interrompido a qualquer instante a pedido do voluntário.

Ao Sr. Foram assegurados:

A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos e benefícios com a pesquisa a que serei submetido.

A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga qualquer prejuízo à minha pessoa.

A segurança de que não serei identificado e que foi mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade.

O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando.

Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Conhecimento dos resultados da pesquisa.

No caso de quaisquer dúvidas, essas poderão ser esclarecidas entrando em contato com: Dr. Geraldo Munguba Macedo (Telefone: 88982089) e Dr Miguel Ângelo Nobre e Souza (Telefone: 9985-5636).

Eu, _____

RG número _____ abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar desta pesquisa.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Assinatura do voluntário

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Aplicador do Termo

APÊNDICE B – ESCALAS UTILIZADAS

a) Escala gráfica graduada

0 Não sinto nada	1 Começando a encher	2 Um pouco cheio	3 Estou cheio	4 Muito cheio	5 Não aguento mais
-----------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------

b) Descritores verbais

Saciado

Empachado

Nada

Fome

Cheio

Dor

Nauseado

APÊNDICE C - DADOS BRUTOS

a) Volume gástrico (ml) medido pelo barostato durante 11 períodos consecutivos de 5 min.

Controle					Doação						Reposição			
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4
1018,4	884,0	581,0	292,0	306,8	730,5	454,0	859,0	127,7	343,0	412,4	532,7	767,0	124,0	483,0
1022,0	972,0	571,0	310,0	367,0	697,3	359,0	832,2	134,3	304,0	485,2	385,1	731,1	69,7	566,0
1044,0	999,0	656,7	344,0	286,0	686,8	324,0	785,5	115,8	290,0	505,3	384,0	754,5	90,9	549,0
1066,9	929,7	642,0	231,0	256,6	673,0	395,0	869,8	143,0	333,0	595,9	686,3	855,0	216,0	541,0
1009,4	936,0	613,0	395,0	273,3	766,0	425,0	918,0	141,0	326,0	952,4	1017,0	905,0	199,6	641,0
1053,0	1045,0	480,0	592,0	274,5	782,0	445,0	939,0	229,0	351,0	1144,6	1033,6	941,0	255,8	697,0
1029,0	1086,0	441,0	599,0	239,0	940,0	451,0	909,3	253,2	366,0	887,6	1027,4	962,0	313,6	621,0
976,0	1004,0	473,4	461,0	276,0	895,0	449,5	887,3	242,0	371,0	842,4	984,5	996,0	316,5	618,0
872,0	1015,0	400,9	301,0	311,0	869,0	547,5	818,0	282,0	431,0	762,1	474,6	939,0	222,0	465,0
915,0	939,0	675,0	315,0	284,0	789,0	547,5	827,0	277,3	430,0	842,9	451,6	790,0	92,0	403,0
929,0	965,0	681,0	335,0	280,3	793,0	562,0	868,0	253,0	326,0	926,2	408,8	747,0	21,0	338,0

b) Volume gástrico (ml) medido pelo barostato durante 11 períodos consecutivos de 5 min.

Períodos	Controle					Doação						Reposição			
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4
1	1018,4	884,0	581,0	292,0	306,8	730,5	454,0	859,0	127,7	343,0	412,4	532,7	767,0	124,0	483,0
2	1022,0	972,0	571,0	310,0	367,0	697,3	359,0	832,2	134,3	304,0	485,2	385,1	731,1	69,7	566,0
3	1044,0	999,0	656,7	344,0	286,0	686,8	324,0	785,5	115,8	290,0	505,3	384,0	754,5	90,9	549,0
4	1066,9	929,7	642,0	231,0	256,6	673,0	395,0	869,8	143,0	333,0	595,9	686,3	855,0	216,0	541,0
5	1009,4	936,0	613,0	395,0	273,3	766,0	425,0	918,0	141,0	326,0	952,4	1017,0	905,0	199,6	641,0
6	1053,0	1045,0	480,0	592,0	274,5	782,0	445,0	939,0	229,0	351,0	1144,6	1033,6	941,0	255,8	697,0
7	1029,0	1086,0	441,0	599,0	239,0	940,0	451,0	909,3	253,2	366,0	887,6	1027,4	962,0	313,6	621,0
8	976,0	1004,0	473,4	461,0	276,0	895,0	449,5	887,3	242,0	371,0	842,4	984,5	996,0	316,5	618,0
9	872,0	1015,0	400,9	301,0	311,0	869,0	547,5	818,0	282,0	431,0	762,1	474,6	939,0	222,0	465,0
10	915,0	939,0	675,0	315,0	284,0	789,0	547,5	827,0	277,3	430,0	842,9	451,6	790,0	92,0	403,0
11	929,0	965,0	681,0	335,0	280,3	793,0	562,0	868,0	253,0	326,0	926,2	408,8	747,0	21,0	338,0

c) Escores de saciedade durante teste de saciedade no período controle.

Voluntário							
Tempo	1	2	3	4	5	6	7
5	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0
15	1	1	0	0	0	0	0
20	1	2	1	1	0	1	1
25	2	3	1	2	1	1	1
30	2	4	2	3	1	2	2
35	3	4	2	4	1	3	2
40	4	4	2	4	2	4	3
45	5	5	2	5	2	5	4
50			3		3		4
55			5		3		4
60					4		4
65					4		5
70					5		

d) Escores de saciedade após doação de sangue.

Tempo	Voluntário						
	1	2	3	4	5	6	7
5	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	1	0	0
35	0	0	0	1	1	0	0
40	1	0	1	2	1	0	0
45	2	1	1	3	2	0	0
50	3	1	1	3	2	0	1
55	4	1	2	3	2	0	1
60	5	1	2	3	2	1	2
65		1	2	3	2	2	3
70		2	3	4	2	2	3
75		2	3	4	2	3	3
80		2	3	4	3	4	4
85		3	3	4	3	4	4
90		3	4	4	4	4	4
95		3	5	4	4	5	5
100		4		5	4		
105		4			5		
110		4					
115		4					
120		5					

e) Pressão arterial sistólica no grupo controle.

Voluntário	Tempo								
	Basal	4	5	6	7	8	9	10	11
1	120	120	115	120	110	110	115	120	110
2	100	100	100	100	85	100	100	110	110
3	100	95	100	100	100	100	105	115	110
4	106	106	105	108	104	105	109	116	109
5	105	110	105	110	120	110	115	120	105
6	106	106	105	108	104	105	109	116	109

Valores em mmHg. Tempo em 11 intervalos consecutivos de 5 minutos. Período basal corresponde aos primeiros 3 intervalos.

f) Pressão arterial sistólica no grupo de doação.

Voluntário	Tempo										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	120	125	120	120	120	118	117	117	100	95	100
2	120	120	110	120	120	110	120	120	122	120	120
3	120	110	125	120	130	125	125	125	120	120	130
4	120	110	120	110	115	120	110	110	110	120	115
5	115	120	120	120	120	120	115	115	120	120	120
6	108	108	108	110	110	100	110	108	110	113	110

Valores em mmHg. Tempo em 11 intervalos consecutivos de 5 minutos.

g) Pulso periférico do grupo controle ao longo de 11 intervalos de 5 minutos.

Voluntário	Tempo										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	78	78	78	79	79	79	84	82	78	78	79
2	84	84	84	88	90	84	77	77	81	85	84
3	73	73	73	72	73	74	68	72	64	71	69
4	81	81	81	78	80	85	85	83	78	81	82
5	79	79	79	78	82	81	78	77	76	78	77
6	79	79	79	79	81	80	79	79	75	79	79

Valores em batimentos por minuto. Tempo em 11 intervalos consecutivos de 5 minutos.

h) Pulso periférico do grupo doação ao longo de 11 intervalos de 5 minutos.

Voluntário	Tempo										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	86	82	75	92	86	68	76	76	80	76	80
2	79	79	76	79	83	81	79	83	83	81	83
3	71	75	74	75	76	78	74	72	74	75	78
4	85	82	82	79	84	83	85	82	82	84	79
5	67	72	63	72	77	79	71	71	72	74	72
6	58	59	57	64	47	49	52	55	56	56	59

Valores em batimentos por minuto. Tempo em 11 intervalos consecutivos de 5 minutos.

ANEXOS

ANEXO A – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 118/04

Fortaleza, 29 de março de 2004

Protocolo n° 33/04

Pesquisador responsável: Miguel Ângelo Nobre e Souza

Dept°./Serviço: Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC

Título do Projeto: “Estudo da complacência gástrica em humanos sadios após doação de sangue”

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n°196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 25 de março de 2004.

Atenciosamente,

Mirian Parente Monteiro.

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/HUWC/UFC

ANEXO B – RESULTADOS PARCIAIS PUBLICADOS NA FORMA DE RESUMO EM PERIÓDICO INTERNACIONAL

Neurogastroenterol. Mot. (2005) 17, Supplement 2, 1–85

251

Acute blood shedding increases gastric compliance in healthy subjects

MACEDO CM¹, MAIA APM¹, LIRA CDS¹, SANTOS CL¹, LEAL JR¹, SOUZA MH¹, OLIVEIRA RP, SANTOS AA² & SOUZA MA³

¹Physiology and Pharmacology Department, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

²Clinical Department, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

Background & aim: Blood transfusion decreases gastric volume (GV) while bleeding increases it in rats (Braz J Med Biol Res 35:405, 2002). Thus, we assessed the effect of mild hypovolemia on gastric tonus and compliance in humans. **Methods:** After approval by the local ethical committee, we studied 13 male healthy volunteers (19–44 years). After a 12 h fasting period, a venous line was obtained and a PVC bag (1.6 L) attached to a catheter (12 F, single lumen) was placed into the proximal stomach. GV (mL) was continuously measured, by an electronic barostat (Synectics®), with the intrabag pressure (IP) fixed at 12 mmHg. After 30-min basal recording, the subjects were randomly submitted to either bleeding (450 mL standard blood donation, BD group) or venous puncture site manipulation only (sham group), and GV was recorded for further 30-min. RAMP distensions (small IP increments, until mild pain report) were also performed before the basal period and at the end of the study. Data (mean ± SEM), relative to baseline, were pooled into 5 min consecutive intervals and compared by ANOVA and Bonferroni or Student's t-test. **Results:** GV was not different during the second 30-minute period as compared to the first one in the sham group. In the BD group, shedding caused a rapid increase in GV which attained a plateau 5 minutes after shedding start (values above basal period levels: 154 ± 62 ml at 5 minutes and 152 ± 66 ml at the end of the study). Ramp volume × pressure slope increased (53.7 ± 4.2 vs 45.1 ± 4.2 mL mmHg⁻¹ basal, *P* = 0.01) and minimal distension pressure decreased (4.5 ± 0.5 vs 5.9 ± 0.6 mmHg basal, *P* = 0.02) after BD. In 2 volunteers, saline infusion (1.3 L) performed 15-min after BD brought GV back to basal levels (0 ml basal vs -14 ± 6 ml at 70 min). **Conclusion:** Acute mild shedding reduces tonus and increases gastric compliance in healthy humans. This phenomenon points to a possible functional relationship between cardiovascular system and gut motility (Support: Capes, CNPq, HEMOCE.)

Table. Gradient of gastric volumes (ml) after BD or sham donation

	40 min	60 min	65 min	70 min
Sham Group	13 ± 22	-77 ± 61	-13 ± 38	3 ± 37
BD Group	154 ± 62 [†]	149 ± 40 ^{**}	150 ± 51 ^{**}	152 ± 66 [†]

Blood donation (BD) between 30-40 min (*n* = 6) [†]*P* < 0.05 vs sham group respective period, t-test, two-tailed. ^{**}*P* < 0.05 vs basal level, ANOVA.