



Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Medicina
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia

**A SOBRECARGA AGUDA CARDÍACA ADVINDA DE FÍSTULA
AORTO-CAVAL RETARDA O Esvaziamento Gástrico de
LÍQUIDOS EM RATOS ACORDADOS**

MOISÉS TOLENTINO BENTO DA SILVA

Fortaleza
2008

MOISÉS TOLENTINO BENTO DA SILVA

**A SOBRECARGA AGUDA CARDÍACA ADVINDA DE FÍSTULA
AORTO-CAVAL RETARDA O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE
LÍQUIDOS EM RATOS ACORDADOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

Fortaleza

2008

S581s Silva, Moisés Tolentino Bento da
 A Sobrecarga aguda cardíaca advinda de fístula aorto-caval
 retarda o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados
 / Moisés Tolentino Bento da Silva. – Fortaleza, 2008.
 100 f. : il.

 Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
 Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza-Ce,
 2008

 1.Motilidade Gastrointestinal. 2. Esvaziamento Gástrico.
 3. Fístula Arteriovenosa. 4. Insuficiência Cardíaca. I. Santos,
 Armênio Aguiar dos (orient.) II. Título

CDD: 616.33

MOISÉS TOLENTINO BENTO DA SILVA

A SOBRECARGA AGUDA CARDÍACA ADVINDA DE FÍSTULA
AORTO-CAVAL RETARDA O Esvaziamento Gástrico de
LÍQUIDOS EM RATOS ACORDADOS

Dissertação submetida à comissão Examinadora pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Aprovada em 15 de fevereiro de 2008.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Armenio Aguiar dos Santos (Orientador)

Prof. Associado de Fisiologia Humana da Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça

Prof. Adjunto de Fisiologia Humana da Faculdade de Medicina –UFC/Sobral

Prof. Dr. Antônio Aldo de Melo Filho

Prof. Assistente VI - Universidade de Fortaleza - UNIFOR

AGRADECIMENTOS

* Agradeço a Deus por ter me dado o dom da vida e muita saúde para buscar meus objetivos.

* Uma enorme gratidão e um agradecimento aos meus pais por terem me dado uma ótima educação, estando sempre ao meu lado e me apoiando em todas as minhas escolhas;

* Aos meus irmãos que mesmo de longe, torcem por mim podendo eu sempre contar com eles;

* À “Lívia Rocha” uma mulher maravilhosa que tive a sorte de encontrar a alguns anos e hoje faz parte da minha vida intensamente, sempre ao meu lado incentivando-me em todos os momentos sejam eles bons ou ruins;

* Ao amigo, mestre, conselheiro, ser humano e professor Armênio Aguiar que me acolheu de braços abertos em seu laboratório dando-me a chance de acertar e errar. Uma pessoa extremamente generosa que me ensinou coisas desde as mais simples as mais complexas, mostrando sempre que existe um caminho a seguir;

* Um agradecimento especial à Profa. Dr^a. Fernanda Regina de Castro Almeida “Professora do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí e Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia”, por ter acreditado em mim há alguns anos, quando eu ainda era um

aluno de iniciação científica meio sem rumo, mas muito persistente por ter me acolhendo em seu laboratório;

* Um agradecimento ao Prof. Pedro Magalhães que mesmo indiretamente contribuiu para essa conquista;

* Agradeço aos amigos Palheta Jr. e Davi Jucá que participaram ativamente dessa conquista dando-me sempre muita força, sofrendo e sorrindo juntos, participando das minhas angústias e questionamentos um muito obrigado meu amigo;

* A todos os alunos de iniciação científica que passaram pelo Laboratório Escola Luiz Capelo e de alguma forma contribuíram e aos que ainda estão e fazem parte dessa conquista (Thiago, Helano, Tércia, Fábio, Ana Débora...);

* Ao colega Marcel Nóbrega com o qual tive pouco contato, mas que foi de fundamental importância para a realização desse trabalho, me mostrando pela primeira vez a metodologia que uso.

* Um agradecimento especial ao senhor Haroldo Pinheiro, nosso técnico, pela ajuda a mim dada, em muitos momentos. Um sincero muito obrigado;

O segredo do sucesso é:

1 % de Inspiração e

99% de Transpiração e Dedicção !!!

“Bernardinho” (Técnico da Seleção Brasileira de Vôlei)

RESUMO

A Sobrecarga aguda cardíaca advinda de fístula aorto-caval retarda o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados. Moisés Tolentino Bento da Silva. Dissertação de Mestrado em Farmacologia – Universidade Federal do Ceará - Fevereiro, 2008.

Tendo em vista que o comportamento motor do trato gastrointestinal parece ter íntima relação com a atividade do sistema cardiovascular, decidimos verificar se a redistribuição do volume sanguíneo através de fístula aorto-caval com agulhas de calibres (21, 23 ou 26G) afeta a motilidade do trato gastrointestinal em ratos acordados. Ratos machos albinos (230 a 280g) foram divididos em grupos falso-operado (F_0) ou com fístula designados (F), além disso, tiveram grupos fístula+sangria (FS), fístula+vagotomia (FV) bem como fístula+esplancnotomia (FE), todos estudados com 24 horas após a confecção da fístula com agulha (21G). Os parâmetros hemodinâmicos de pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), e pressão venosa central (PVC) foram monitorados continuamente e o débito cardíaco (DC) determinado por termo-diluição. Após os procedimentos cirúrgicos os ratos F_0 e os (F) tiveram os parâmetros hemodinâmicos e o esvaziamento gástrico (EG) estudados nos tempos pós-prandial (10, 20 ou 30min.). A PA dos ratos (F) tiveram valores inferiores ($p < 0,05$) quando comparados aos F_0 ($116,3 \pm 3,5$ vs $101,3 \pm 3,3$ mmHg). Por outro lado, nos ratos (F) houve aumento ($p < 0,05$) nos valores da PVC ($1,9 \pm 0,4$ vs $5,8 \pm 0,6$ cmH₂O) da FC ($365,0 \pm 7,0$ vs $417,0 \pm 7,0$ bpm) e do DC ($119,9 \pm 9,6$ vs $172 \pm 5,3$ ml/min) quando comparados aos ratos F_0 . Em relação ao F_0 ocorreu uma retenção gástrica nos ratos (F) nos tempos pós-prandial 10, 20 e 30min ($45,6 \pm 3,6$ vs $57,5 \pm 2,1\%$; $36,4 \pm 2,7$ vs $50,5 \pm 3,3\%$ e $33,3 \pm 2,7$ vs $44,7 \pm 3,0\%$, respectivamente). Os ratos do grupo (FS), apresentaram valores de (EG) inferiores aos animais (F) ($36,5 \pm 3,2$ vs $50,5 \pm 3,3\%$, $p < 0,05$), mas similares aos F_0 ($36,4 \pm 2,7\%$). Em relação à vagotomia (FV), a mesma reverteu o retardo no (EG) induzido pela Fístula (F) ($40,4 \pm 2,3$ vs $50,5 \pm 3,3\%$), em contrapartida, os ratos submetidos a esplancnotomia (FE) não apresentaram diferenças com os (F) ($50,5 \pm 3,3$ e $50,1 \pm 1,4\%$). Além do mais, não foi encontrada participação da secreção ácida no retardo do (EG) após fístula. Portanto, a sobrecarga cardíaca advinda de fístula arteriovenosa com agulhas de calibre (21, 23 ou 26G) além de promover alterações nos parâmetros hemodinâmicos, induz retardo no (EG) e interfere no trânsito intestinal de líquidos em ratos acordados. Tal retardo no (EG) inclusive foi abolido após sangria ou vagotomia subdiafragmática prévias, mas não havendo alteração após esplancnotomia.

Palavras chaves – esvaziamento gástrico; fístula; sobrecarga cardíaca;

ABSTRACT

The overload acute cardiac after aortocaval fistula delays the gastric emptying of liquids in awake rats. Moisés Tolentino Bento da Silva. Dissertação de Mestrado em Farmacologia – Universidade Federal do Ceará - Fevereiro, 2008.

In view that the behaviour of gastrointestinal tract seems to have intimate relationship with the activity of the cardiovascular system, we decided to verify whether the redistribution of blood volume through fistula aorto-caval with sizes of needles (21, 23 or 26G) affect the motility of the gastrointestinal tract in rats awaked. Male albino rats (230 to 280g) were divided into groups false-operated (FO) or designated with fistula (F), moreover, had groups fistula + bleeding (FS), fistula + vagotomy (FV) and fistula + esplanctomy (FE), all with studied 24 hours after preparation of the fistula with needle (21G). Hemodynamic parameters of mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), central venous pressure (CVP) were monitored continuously and cardiac output (CO) determined by term-dilution. After the surgical procedures the rats FO and (F) had the hemodynamic parameters and gastric emptying (GE) studied in the time post-prandial (10, 20 or 30min.). The MAP of rats (F) had lower values ($p < 0.05$) when compared to FO (116.3 ± 3.5 vs. 101.3 ± 3.3 mmHg). Moreover, in rats (F) increased ($p < 0.05$) the values of CVP when compared to rats FO (1.9 ± 0.4 vs 5.8 ± 0.6 cmH₂O), HR (365.0 ± 7.0 vs 417.0 ± 7.0 bpm) and the CO (119.9 ± 9.6 vs 172 ± 5.3 ml / min). In relation the rats the FO was a gastric retention increased in (F) in the time post-prandial 10, 20 and 30min (45.6 ± 3.6 vs $57.5 \pm 2.1\%$; 36.4 ± 2.7 vs $50.5 \pm 3.3\%$ and 33.3 ± 2.7 vs $44.7 \pm 3.0\%$, respectively). The rats of the group (FS), showed values of (GE) lower than the animals (F) (36.5 ± 3.2 vs $50.5 \pm 3.3\%$, $p < 0.05$) but similar to FO ($36.4 \pm 2.7\%$). The vagotomy (FV), it reversed the delay in the (GE) induced by fistula (F) (40.4 ± 2.3 vs $50.5 \pm 3.3\%$), in contrast, the rats undergoing esplanctomy (FE) showed no differences in comparison with the (F) (50.5 ± 3.3 and $50.1 \pm 1.4\%$). Moreover, was not found involvement of acid secretion in the delays of the (GE) after fistula. Therefore, the overload heart arisen from arteriovenous fistula with needles, size (21, 23 or 26G) to promote changes in hemodynamic parameters, leads decreases the (GE) and interfere in the intestinal transit of liquids in rats awaked. This delay in the (GE) was also abolished after bleeding or prior the subdiaphragmatic vagotomy, but no change after esplanctomy.

Key words - gastric emptying; fistula; cardiac overload;

LISTA DE ABREVIATURAS

COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal;

PE-50 – Tubo de Polietileno 50;

PE-90 – Tubo de Polietileno 90;

NaCl – Cloreto de Sódio;

KCl – Cloreto de Potássio;

NaOH – Hidróxido de Sódio;

N – Normal;

TCA – Ácido Tricloroacético;

PAM – Pressão Arterial Média;

PVC – Pressão Venosa Central;

DC – Débito Cardíaco;

FC – Frequência Cardíaca;

ECG – Eletrocardiograma;

mmHg – Milímetros de mercúrio;

cmH₂O – Centímetros de água;

bpm – Batimentos por minuto;

% - Percentagem;

°C – Graus Celsius;

min. – Minuto;

l – litros;

μl – Microlitros;

h – Horas;

mg – miligramas;

Kg – Quilograma;

i.v. – Intra venosa;

i.p – Intra-peritoneal;

rpm – Rotações por minuto;

α - alfa;

G – Gauge;

SRO – Soro de reidratação oral;

E.P.M – Erro padrão da média;

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Representação dos Parâmetros Hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) em ratos falso-operado ou com fístula aorto-caval (21G), após 24h da cirurgia (**10min. pós-prandial**)..... Página 43.

Figura 02 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados ou com fístula (21G) aorto-caval, estudados 24h após a cirurgia e tempo pós-prandial de **10minutos**..... Página 43.

Figura 03 – Representação dos Parâmetros Hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) em ratos falso-operado ou com fístula aorto-caval (21G), após 24h da cirurgia (**20min. pós-prandial**)..... Página 45.

Figura 04 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados ou com fístula (21G) aorto-caval, estudados 24h após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20minutos**.Página 45.

Figura 05 – Representação dos Parâmetros Hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) em ratos falso-operado ou com fístula aorto-caval (21G), após 24h da cirurgia (**30min. pós-prandial**). Página 48.

Figura 06 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados ou com fístula (21G) aorto-caval, estudados 24h após a cirurgia e tempo pós-prandial de **30minutos**.Página 48.

Figura 07 – Efeito do esvaziamento gástrico em ratos falso-operado fístula aorto-caval (21G) 24h após a cirurgia e estudados 10, 20, e 30min. pós-prandial. Página 49.

Figura 08 – Curva de esvaziamento gástrico de líquidos e registro dos parâmetros hemodinâmicos de (PAM, DC, PVC e FC) em ratos falso-operados e fistulados, 10, 20 e 30 min. pós-prandial..... Página 50.

Figura 09 – Efeito da retenção gástrica em ratos falso-operado ou com fistula aorto-caval pré-tratados com (omeprazol 20mg/kg i.v.).Página 52.

Figura 10 – Efeito da retenção de corante no estômago, intestino proximal, medial e distal, de ratos falso-operados ou com fístula aorto-caval na presença ou não de omeprazol 20mg/kg i.v.Página 54.

Figura 11 – Representação dos Parâmetros Hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) em ratos falso-operado ou com fístula aorto-caval (21G), após 12h da cirurgia (20min. pós-prandial)..... Página 56.

Figura 12 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados ou com fístula (21G) aorto-caval, estudados 12h após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20minutos**.Página 56.

Figura 13 – Representação dos Parâmetros Hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) em ratos falso-operado ou com fístula aorto-caval (21G), após 48h da cirurgia (20min. pós-prandial)..... Página 58.

Figura 14 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados ou com fístula (21G) aorto-caval, estudados 48h após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20minutos**.Página 58.

Figura 15 - Esvaziamento gástrico em ratos falso-operados ou fístula aorto-caval agulha (21G) de 12, 24 ou 48h, estudados 20 minutos pós-prandial.Página 60.

Figura 16 – Comparação dos valores de (PAM, PVC, FC, DC) obtido em ratos falso-operado ou com fístula aorto-caval (21G) 12, 24 ou 48h após a cirurgia. Página 61.

Figura 17 – Contraste dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) em ratos com fístula aorto-caval (21G) antes da sangria e após uma sangria de (1,5ml/100g) 24h após cirurgia.Página 63.

Figura 18 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados, com fístula aorto-caval (21G) ou fistula mais sangria 24h após cirurgia..... Página 65.

Figura 19 – Comparação dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos falso-operados ou fístula aorto-caval (21, 23 ou 26G) 24h após a cirurgia.Página 68.

Figura 20 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados ou fístula aorto-caval (21, 23 ou 26G) 24h após a cirurgia 20min. pós-prandial..... Página 68.

Figura 21 – Parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) em ratos falso-operados, fístula aorto-caval (21G) fístula mais esplancnotomia 24h após a cirurgia. Página 70.

Figura 22 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados, fístula aorto-caval (21G) ou fístula mais esplancnotomia 24h após a cirurgia 20min. pós-prandial..... Página 70.

Figura 23 – Parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) em ratos falso-operados, fístula aorto-caval (21G) ou fístula mais vagotomia subdiafragmática 24h após a cirurgia.Página 73.

Figura 24 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados, fístula aorto-caval (21G) ou fístula mais vagotomia subdiafragmática 24h após a cirurgia 20min. pós-prandial. Página 73.

Figura 25 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos com vagotomia subdiafragmática de 72h ou fístula aortocaval (21G) mais vagotomia subdiafragmática 24h após a cirurgia 20min. pós-prandial.Página 75.

SUMÁRIO

RESUMO	vi
1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1. Confeção de Cateteres.....	24
3.2. Procedimentos Cirúrgicos.....	25
3.3. Registros dos Parâmetros Hemodinâmicos.....	28
3.4 - Avaliação da Motilidade Gastrointestinal.....	30
3.5 – Delineamentos Experimentais.....	32
3.6 – Análise Estatística.....	40
4. RESULTADOS	41
5. DISCUSSÃO	76
6. CONCLUSÕES	87
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
8. ANEXOS	99

INTRODUÇÃO

1 - Introdução

Ao longo da deriva evolutiva dos seres vivos, desenvolveu-se nos organismos multicelulares o sistema cardiovascular, capaz de assegurar um fluxo na hemolinfa/sangue de nutrientes e oxigênio para os tecidos periféricos, adequado às necessidades metabólicas. No caso dos mamíferos, o fluxo sanguíneo é garantido pela pressão arterial — um dos nossos sinais vitais. Em 1733, Stephen Hales determinou pela primeira vez a pressão arterial ao inserir um tubo de latão na artéria crural numa égua presa a um tablado e observar a elevação do sangue no tubo por 2,5m. Segundo os princípios da hidrodinâmica, a pressão arterial é, por sua vez, determinada pelo produto da resistência periférica pelo débito cardíaco (Alfred & Dickinson 1982).

O débito cardíaco é, por sua vez, produto da frequência de batimentos cardíacos pelo volume sistólico, volume de sangue ejetado pelo coração durante uma sístole (Mill & Vasquez, 2008). O conceito de débito cardíaco surgiu com os estudos pioneiros de William Harvey em 1688. Acompanhando a execução de condenados à guilhotina, Harvey recolheu numa tina o sangue que jorrava pescoço afora, estimando o volume sanguíneo em 4L. E, ao derramar cera quente nas câmaras cardíacas, tomou o volume ventricular como sendo da ordem de 60mL. Como sabia ser a frequência cardíaca da ordem de 80 batimentos por minuto, inferiu ter o débito cardíaco magnitude similar ao volume sanguíneo, levando-o a duvidar da noção prevalente à época de o fígado produzir, a cada minuto, todo o sangue que se movimentaria nas veias feito às marés, em movimentos de vai e vem (Comroe Jr, 1983). Aliás, Harvey notou que o fluxo sanguíneo se dá apenas numa direção: da periferia para o tórax, pois ao garrotear o antebraço de um voluntário e esvaziar por

compressão digital a veia ante-braquial mediana, o vaso só voltava a se distender quando da desobstrução distal. O coração deixou assim de ser a sede das emoções, capaz de aquecer o sangue com o “espírito vital”, e passou a ser considerado mera “bomba” — para desencanto dos românticos (Comroe Jr, 1983).

Outro parâmetro essencial do sistema cardiovascular é o volume sangüíneo, regulado dentre de uma faixa estreita por vários mecanismos neuro-humorais. Na visão ainda prevalente nos livros texto, a homeostase do volume sanguíneo é garantida pela interação funcional exclusiva dos sistemas cardiovascular e renal (Guyton & Hall, 2002).

Nos últimos anos tem se acumulado na literatura uma série de evidências acerca da participação do trato gastrintestinal, principal porta de entrada de líquidos e eletrólitos para o organismo, na regulação da volemia.

Frente às variações agudas da volemia, ocorrem ajustes na permeabilidade do trato gastrintestinal. Tal fato foi demonstrado por Sjövall e cols (1986) num ensaio clínico acerca dos efeitos de mudanças posturais passivas sobre a permeabilidade do epitélio do intestino delgado em voluntários sadios. A ortostase maximiza a absorção jejunal de água e sal, enquanto a posição de Trendelenburg maximiza a secreção. Ou seja, a taxa de retorno venoso modula a permeabilidade entérica aos fluidos e eletrólitos. Vale ainda salientar que a restituição da volemia e a própria sobrevivência de animais monogástricos, como o rato e o coelho, frente a hemorragia fica comprometida acaso os animais sejam submetidos à enterectomia ou ao jejum (Redfors, 1987; Darlington et al, 1995).

Contribuições prévias sobre o tema advêm de uma série de experimentos realizados no Laboratório Escola Luiz Capelo acerca dos ajustes na motilidade do trato gastrintestinal frente às variações agudas do volume sanguíneo. Em 1983, Capelo e colaboradores verificaram em cães anestesiados que a infusão de salina isotônica até um volume de 50mL/kg tornava o estômago mais resistente à distensão enquanto a sangria até um volume de 30mL/kg aumentava a complacência gástrica — como se o estômago fosse um reservatório cuja capacidade fosse modulada pelo volume do líquido extracelular.

A despeito do caráter inovador deste trabalho, a interpretação dos resultados do Prof. Capelo é limitada pelo fato dos cães terem sido submetidos a variações volêmicas consecutivas. Ademais, a infusão de salina induz hemodiluição, acidose e hipoxemia, que podem influenciar per si a contratilidade gastrintestinal (Feldman & Charney, 1980). Já a sangria, de tão intensa, quase precipitava o choque hemorrágico (Wiggers, 1950; Inoue et. al. 2000).

Assim sendo, decidiu-se abordar novamente o assunto, desta feita, em ratos anestesiados (Graça et. al., 2002). Utilizando um sistema de barostato, monitoramos por pletismografia a complacência gástrica de ratos submetidos a diferentes condições de volemia. A transfusão de sangue (12,5mL/kg) torna o estômago mais resistente à distensão enquanto a sangria (10mL/kg) aumenta a complacência gástrica — fenômenos que se instauram ainda durante a variação volêmica e perduram por pelo menos 30min. após.

Ainda assim, a relevância funcional de nossos achados pode ser questionada ante o fato de a anestesia alterar a homeostase cardiovascular e o comportamento motor gastrointestinal (Korzonek-Szlacheta & Gwózdź, 2007). Utilizando a técnica de recuperação fracional de corante, passamos então a estudar o esvaziamento gástrico de uma refeição teste em ratos acordados (Gondim et al., 1998). Em comparação as taxas de esvaziamento gástrico de líquido de ratos normovolêmicos, a infusão endovenosa de salina (5% peso corporal) retarda o esvaziamento gástrico, enquanto em animais sangrados (1,5mL/100g) o esvaziamento gástrico se acelera (Gondim et al., 1998).

Tendo em vista a comunicação dos circuitos venosos e arteriais do sistema circulatório, decidimos a seguir verificar se a redistribuição do volume sanguíneo também afeta o comportamento motor do trato gastrointestinal. Em ratos submetidos à perda aguda da função renal, mediante nefrectomia bilateral, há retarde na taxa de esvaziamento gástrico de líquido — fenômeno inclusive proporcional ao incremento no volume sanguíneo (Silva et al., 2002). Outra condição de redistribuição do volume sanguíneo ocorre quando de alterações no débito cardíaco. Em ratos submetidos ao infarto agudo do miocárdio, mediante oclusão da artéria coronária descendente anterior, há retarde na taxa de esvaziamento gástrico de líquido — fenômeno inclusive proporcional ao grau de necrose miocárdica do ventrículo esquerdo (Camurça et al., 2003).

Outra forma de redistribuição da volemia ocorre nos quadros de insuficiência cardíaca de alto débito, como naquelas advindas de fístulas arteriovenosas — afecções de difícil diagnóstico dado a grande variedade de sinais

e sintomas clínicos (Nesek-Adam, et. al. 2007). Embora tema de relevância fisiopatológica, a avaliação da repercussão hemodinâmica das fístulas arteriovenosas foi dificultada até pouco tempo atrás pela inexistência de modelos experimentais reprodutíveis. No início dos anos 90, Garcia & Diebold conseguiram padronizar pela primeira vez um modelo experimental de fístula arteriovenosa em ratos, os quais os mesmos promoveram um “shunt” entre a veia cava inferior e a artéria aorta abdominal, sendo este confiável, reprodutível e com pequeno grau de mortalidade. Partindo dos achados de Garcia & Diebold, Hung, et. al., (1994) avaliaram as repercussões hemodinâmicas de fístulas com agulhas de tamanhos diferentes.

Em fim, em virtude da inexistência na literatura de dados concisos referentes às variações de volume induzidos por insuficiência cardíaca de alto débito relacionados a fístulas arteriovenosas e suas repercussões no trato gastrointestinal, esse trabalho teve como objetivo estudar o efeito da sobrecarga de volume induzida por fístulas aorto-caval de tamanhos diferentes sobre o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados, assim como identificar a possível participação da perda de volume sanguíneo advinda de uma sangria, bem como caracterizar o envolvimento das vias neurais nesse fenômeno.

OBJETIVOS

2 – OBJETIVOS

2.1 – GERAL

Estudar o efeito da sobrecarga cardíaca induzida por fístula aorto-caval com agulha de calibre 21G, sobre os parâmetros hemodinâmicos de (PAM, PVC, FC e DC), assim como as possíveis repercussões da mesma no esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados.

2.2 – ESPECÍFICOS

✓ - Identificar as possíveis alterações no esvaziamento gástrico induzido por fístula aorto-caval advindas de agulhas de calibres diferentes dependente do volume de sangue após.

✓ - O fenômeno de retarde do esvaziamento gástrico independe do grau da fístula aorto-caval, estando presente em animais submetidos a transfixação vascular com agulhas de calibre 21G, 23G e 26G.

✓ - A inibição da motilidade gastrintestinal induzida pela fístula aorto-caval independe de eventuais alterações na secreção gástrica.

✓ - A inibição da motilidade gastrintestinal se manifesta de forma estatisticamente significante desde 24h e perdura pelo menos até 48h após a cirurgia de criação da fístula aorto-caval.

✓ - O retarde do esvaziamento gástrico induzido por fístula aorto-caval não envolve a intermediação das vias simpáticas tendo em vista que a esplancnotomia prévia de 72 horas não interferiu com o referido fenômeno;

✓ - O retarde do esvaziamento gástrico induzido por fístula aorto-caval é mediado por vias parassimpáticas, sendo abolido pela vagotomia subdiafragmática prévia (72h).

✓ - A inibição da motilidade gastrintestinal induzida por fístula aorto-caval é dependente do volume sanguíneo sendo o retarde no esvaziamento gástrico de líquido abolido pelo pré-tratamento com sangria (1,5ml/100g);

MATERIAIS & MÉTODOS

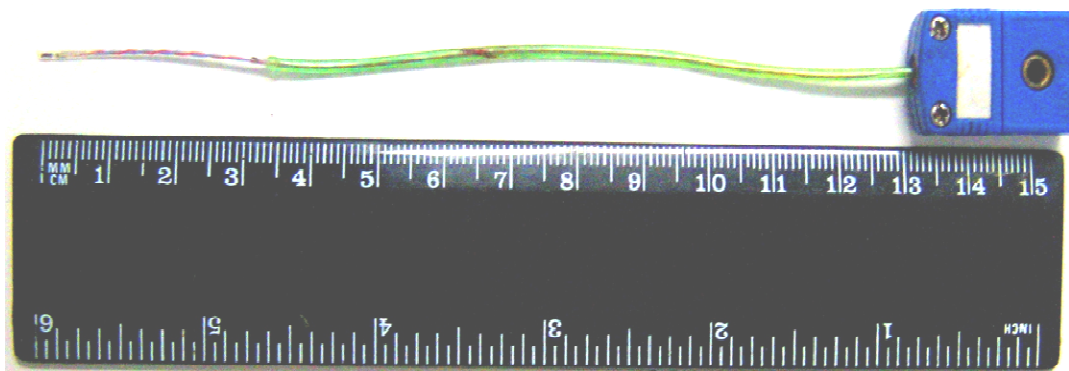
3 - Materiais & Métodos

Para a realização do presente trabalho, foram utilizados ratos albinos, machos, pesando entre 230 e 280g, obtidos junto ao Biotério Central da Universidade Federal do Ceará. Os experimentos aqui descritos seguiram as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e a versão original do projeto foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Experimentação Animal da instituição (Protocolo 46/07).

3.1 - Confeção de Cateteres:

Inicialmente, construímos sensores do tipo termopar a partir da junção de dois fios metálicos, revestidos por teflon, sendo um de cobre (TFCP-005-50 PFA-Teflon, Omega Engineering, Inc, EUA) e o outro de constantan (TFCI-005-50 PFA Teflon Omega Engineering, Inc, EUA), os quais suportam variações de temperatura (-273 para 150°C) e transmitem-nas com grande acurácia ($\pm 0,1^\circ\text{C}$). Mediante ação de calor e sob a proteção temporária de fio guia, obtivemos a fusão termino-terminal de uma cânula de polietileno (PE-50, Clay Adams®) (4,5cm de comprimento; D.I. 0,58mm e D.E. 0,99mm) e outra de P.V.C. (sonda nasal 04, Embramed®; 10cm de comprimento). Após inseri-los juntos dentro do cateter, fundimos umas das extremidades dos fios metálicos com auxílio de um bastão de carvão com 4cm de comprimento, posicionado no pólo negativo de um conversor elétrico de 12V (modelo 1202 Hayama; com entrada 110/220V, AC 50/60 Hz e saída 12VDC-2AMP), enquanto posicionávamos juntos os fios metálicos no pólo positivo da mesma fonte. Após acomodar as extremidades fundidas dentro do cateter

preenchemos este com adesivo plástico (Silva, *et al.*, 2008). Decorridas 24 horas, o cateter com o sensor se encontravam prontos para o uso nos animais.



Cateter com sensor termopar utilizado para determinação do débito cardíaco pelo método de termo-diluição.

Partindo de tubos de polietileno, ocluídos nas extremidades por um mandril e preenchidos com salina e heparina (500U/mL), confeccionamos cânulas para a artéria (PE50, D.I 0,58mm x D.E 0.99mm) e veia (PE90, D.I 0.86mm x D.E 1,32mm), destinadas à monitoração hemodinâmica.

3.2 - Procedimentos Cirúrgicos

Após anestesia com tribromoetanol (20mg/100g de peso corporal i.p.), os ratos foram submetidos à cirurgia para obtenção de acesso vascular e laparotomia, seguida ou não pela criação de fístula arteriovenosa (aorto-caval).

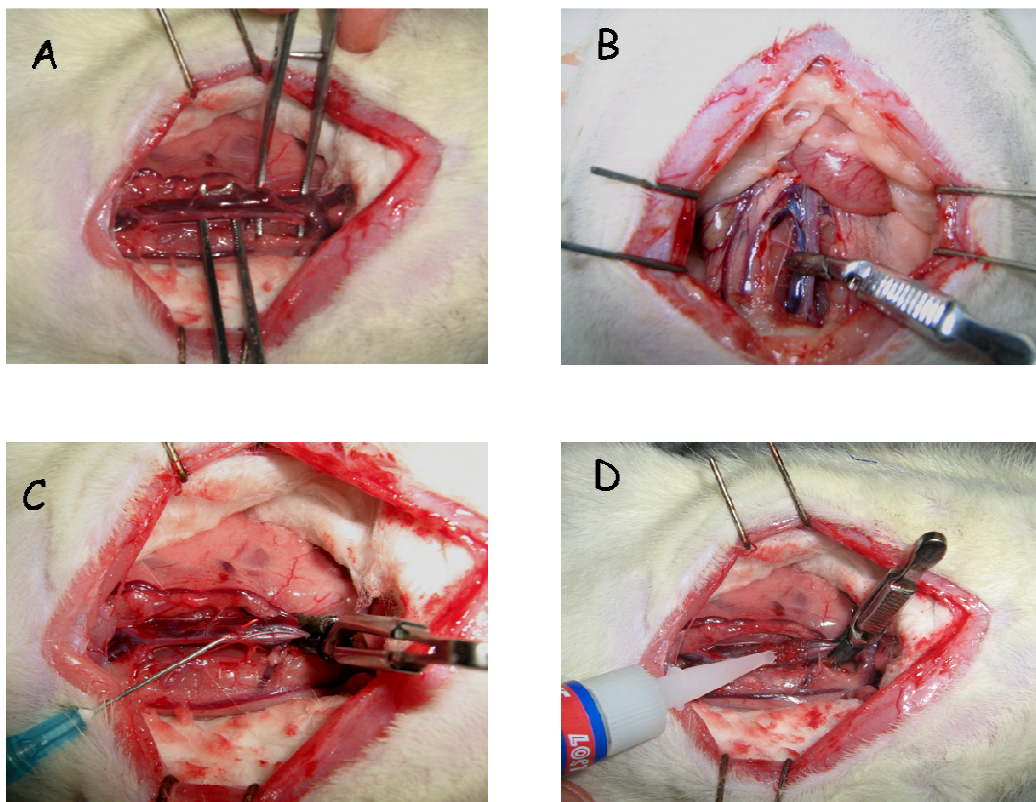
Mediante dissecação da região cervical isolamos a artéria carótida e veia jugular direitas. A carótida recebeu o cateter termopar, inserida (~3 cm) em direção ao coração. A jugular recebeu a cânula de polietileno (PE-90). Em seguida, os cateteres foram desviados com o auxílio de um trocarte pelo subcutâneo do animal até a região dorsal onde após transpor a pele foi ali fixada com fio cirúrgico.

As extremidades livres dos fios de cobre e de constataam foram então aferrados a um conector plástico, tipo T (Liquid Crystal Polymer SMP-T-F Omega).

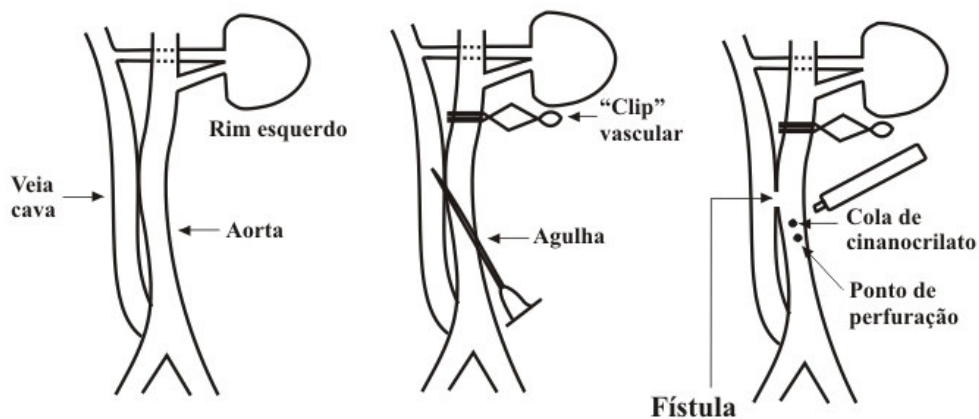
A seguir, inserimos na intimidade da musculatura três fios inoxidáveis revestidos de teflon (Stainless Steel Teflon Coated, A.M Systems. Inc, D.E. 0,203mm), ali fixados com o auxílio de sutura (Point Suture 4-0). Dois fios foram colocados na região torácica ventral, um do lado direito e outro do lado esquerdo (tomados como eletrodos negativos e positivos, respectivamente). Um terceiro fio (considerado ponto neutro) foi fixado na pata traseira esquerda junto à musculatura interna do quadríceps. Com o auxílio de um trocarte, os três fios foram desviados pelo subcutâneo do animal até o dorso, onde após transpassar a pele foram fixados mediante sutura. As extremidades livres dos fios metálicos foram então aferradas a um conector do tipo RJ11.

Distribuídos de forma aleatória em grupos controle e experimental, os ratos foram submetidos à laparotomia, de modo a expor cuidadosamente a aorta abdominal e a veia cava inferior, segundo a técnica originalmente descrita por Garcia e Diebold (1990). Com a ajuda de “clip” vascular atraumático, obstruímos os grandes vasos abdominais, distalmente às artérias renais. Utilizando agulha de diferentes calibres (21, 23 ou 26 Gauge), transfixamos a aorta e a parede adjacente da veia cava inferior. Após retirar a agulha, selamos tais estruturas mediante a aplicação, no ponto de perfuração, de uma gota de cola de cianoacrilato (Super Bonder® Loctite) conforme demonstrado na figura abaixo. Com a desobstrução dos vasos abdominais pudemos conferir o estabelecimento imediato da fístula arteriovenosa pela distensão da veia cava e mudança de sua coloração devido à

mistura dos sangues arterial e venoso. Já nos ratos do grupo controle, realizamos apenas a obstrução temporária dos vasos abdominais, mantendo-os intactos.



Representação fotográfica da criação da fístula aorto-caval. A) Exposição da aorta abdominal e da veia cava inferior. B) Oclusão dos vasos com “clip” vascular atraumático. C) Transfixação da aorta em direção à veia cava inferior com uma agulha (21, 23 ou 26 Gauge). D) Velamento da fístula com cola de cianoacrilato.



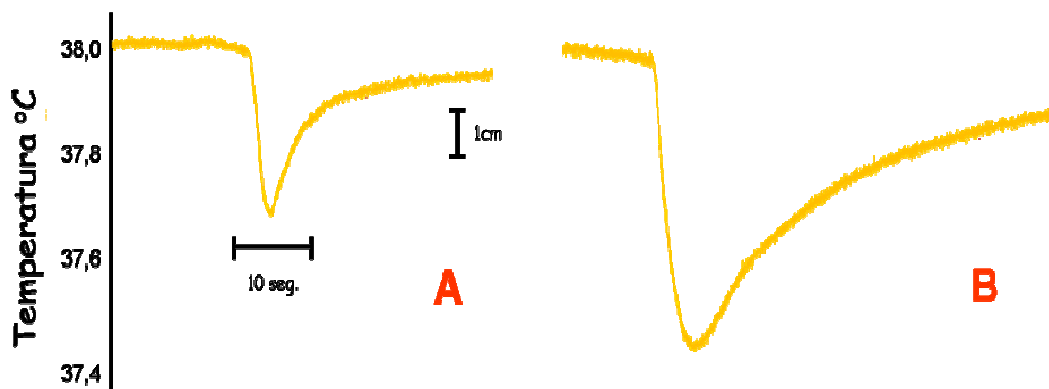
Representação esquemática da criação da fístula aorto-caval.

Após reconstituição da cavidade abdominal mediante sutura com fios de polipropileno, submetemos os ratos dos grupos controle e experimental a um período variável (12, 24 ou 48 horas) de jejum, com livre acesso a soro de reidratação oral (LAFEPE e cuja composição final era de NaCl 3,5g, KCl 1,5g e glicose 20g por litro d'água) em gaiolas isoladas.

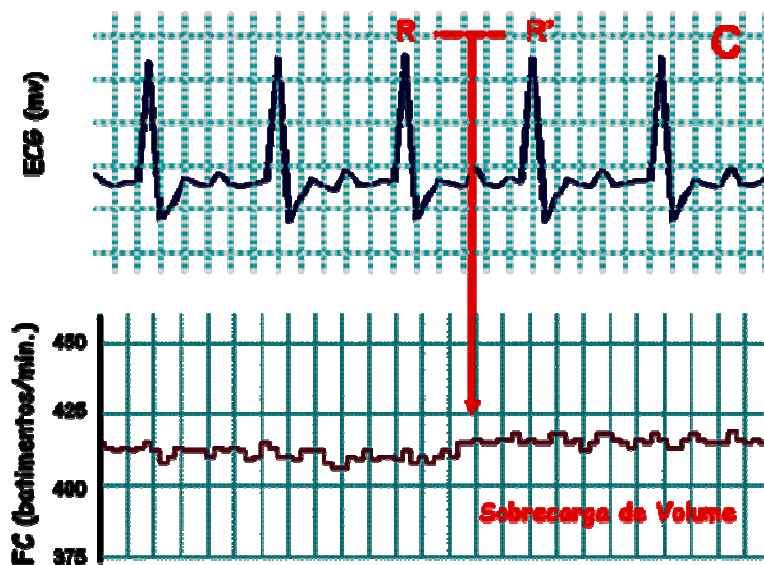
3.3 - Registros dos Parâmetros Hemodinâmicos:

Por ocasião dos experimentos, acoplamos os ratos a um sistema de aquisição de sinais biológicos (PowerLab®) de modo a obter registros hemodinâmicos contínuos, os quais foram armazenados em microcomputador Apple Macintosh. Para tanto, conectamos as cânulas da carótida e da jugular a transdutores de pressão (MLT 1050 e MLT 0380) para a monitoração contínua da pressão arterial média (PAM, em mmHg) e da pressão venosa central (PVC, em cmH₂O), respectivamente. Já o registro da frequência cardíaca (FC, em bpm) foi obtido a partir da conexão dos três fios metálicos a um bioamplificador (ML 132 Bio Amp), também ligado ao sistema de aquisição de sinais biológicos para o registro contínuo do eletrocardiograma. A conexão, por sua vez, do sensor termopar ao "Cardiac Output Pod" (ML 313) e ao "Pod Expander" (ML 305) acoplados ao sistema de aquisição de sinais biológicos permitiu a monitoração da temperatura sanguínea central, parâmetro utilizado na determinação do débito cardíaco, pela técnica da termo-diluição (Kissling *et. al.*, 1993). Para tal fim, injetou-se, na veia jugular, 100µl de salina isotônica 0,9% refrigerada (~10°C). Segundo o princípio de Fick, a área correspondente à variação da temperatura sanguínea é proporcional ao débito cardíaco (Hoepfer *et. al.*, 1999).

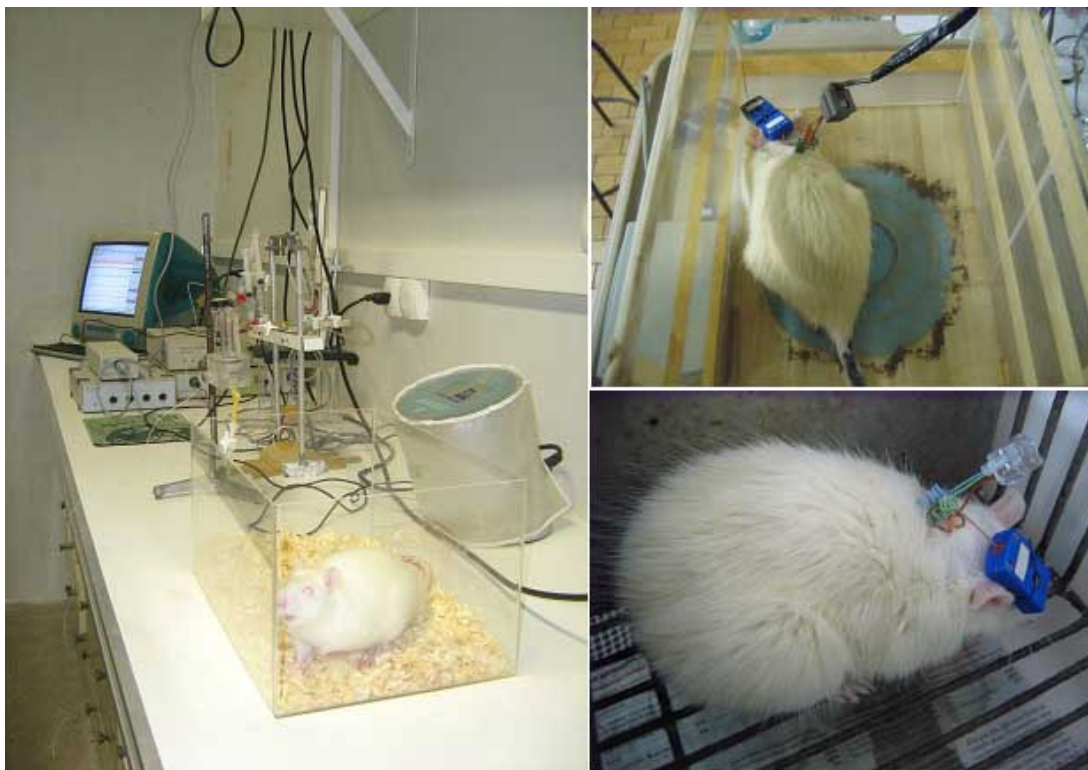
Decorridos 20-min. para acomodação do rato ao ambiente do laboratório, monitoramos continuamente os parâmetros hemodinâmicos de todos os animais por um período mínimo de 40-min sendo logo em seguida feita gavagem dos animais com a refeição teste.



Trechos representativos dos traçados da temperatura sanguínea central obtida por sensor termopar quando da injeção e.v. de 100 μ l de salina gelada em ratos acordados, estudados 24h após a falsa-cirurgia (A) ou da criação de fístula aorto-caval (B).



Trecho representativo dos traçados de eletrocardiograma (acima) e por derivação da frequência cardíaca (abaixo) obtida em um rato acordado, estudado 24h após a criação de fístula aorto-caval.



Sistema de aquisição de sinais biológicos empregados na monitoração hemodinâmica em ratos acordados.

3.4 - Avaliação da Motilidade Gastrintestinal

Decorridos 12, 24 ou 48 horas da cirurgia, avaliamos a motilidade gastrintestinal nos ratos dos grupos controle e experimental. Para tal fim empregamos a técnica de retenção fracional de corante, descrita originalmente por Reynell & Spray (1956) e largamente utilizada no nosso laboratório (Gondim, *et. al.* 1998).

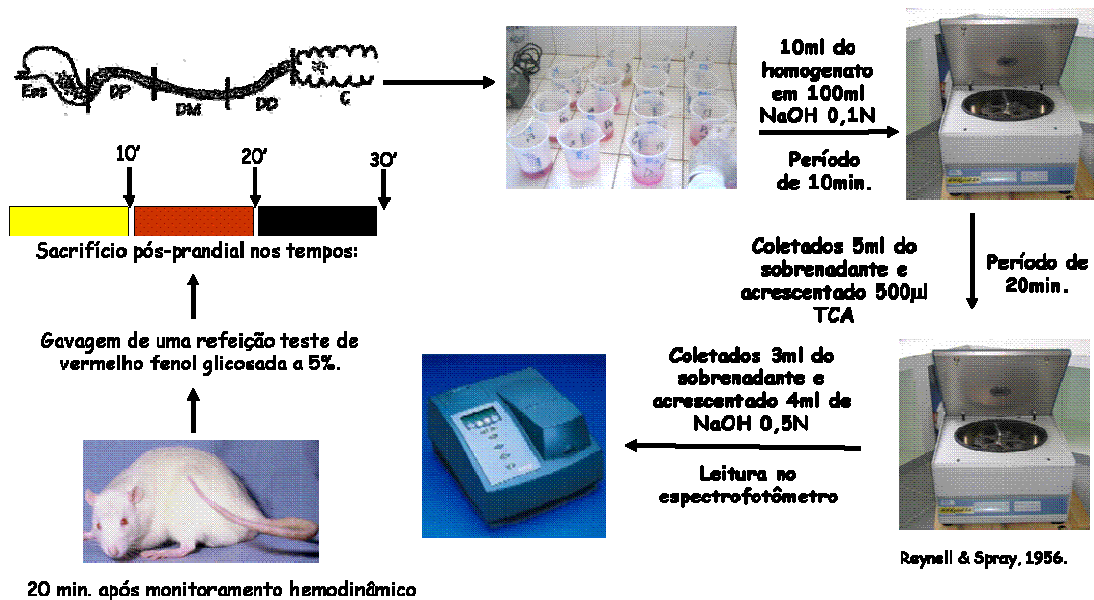
Primeiramente, administramos mediante gavagem, 1,5ml da refeição-teste contendo marcador não absorvível, solução glicosada à 5% e vermelho fenol (0,5mg/ml). Decorridos 10, 20 ou 30min da refeição, sacrificamos os ratos mediante injeção letal de solução de tiopental sódico (50mg/kg, i.v). Após laparotomia e

exposição das vísceras abdominais, realizamos ligações obstrutivas ao nível do piloro, cárdia e íleo terminal, nesta ordem. Após a exérese das vísceras gastrintestinais, estiramos cuidadosamente as mesmas – desde a junção esôfago-gástrica até o reto – em uma prancha milimetrada. O trato gastrintestinal foi então dividido em quatro segmentos consecutivos, a saber: estômago e intestino delgado proximal (40% iniciais), medial (30% intermediários) e distal (30% finais). Cada segmento foi colocado em um cilindro graduado e o respectivo volume determinado pela adição de 100ml de uma solução de NaOH 0,1N. Após homogeneização dos segmentos por 30s, a suspensão foi mantida em repouso durante 20min à temperatura ambiente. A seguir levamos 10ml do sobrenadante para centrifugação à 2.800rpm por 10min. Mediante adição de 0,5ml de ácido tricloroacético (20% wt:vol), precipitamos as proteínas de 5ml do homogenato. Após nova centrifugação a 2.800rpm durante 20min, retiramos 3ml do sobrenadante acrescentando-o a 4ml de uma solução de NaOH 0,5N. Ao final, obtivemos a leitura da amostra sob espectrofotometria à 560nm.

Em cada experimento obtivemos uma curva de diluição padrão pela relação da concentração à densidade óptica de vermelho fenol na solução com NaOH 0,1N. O coeficiente linear da curva de diluição padrão (α) foi calculado para a determinação da concentração (C) da solução ($C=D.O.$) e em seguida a quantidade de vermelho fenol (m) recuperada em cada segmento ($m = C \times \text{volume}$).

A retenção percentual do vermelho fenol em cada segmento (x) foi expressa de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Retenção no segmento } x = \frac{\text{Quantidade vermelho fenol recuperada no segmento}}{\text{Total de vermelho fenol recuperado em todos os segmentos}} \times 100$$



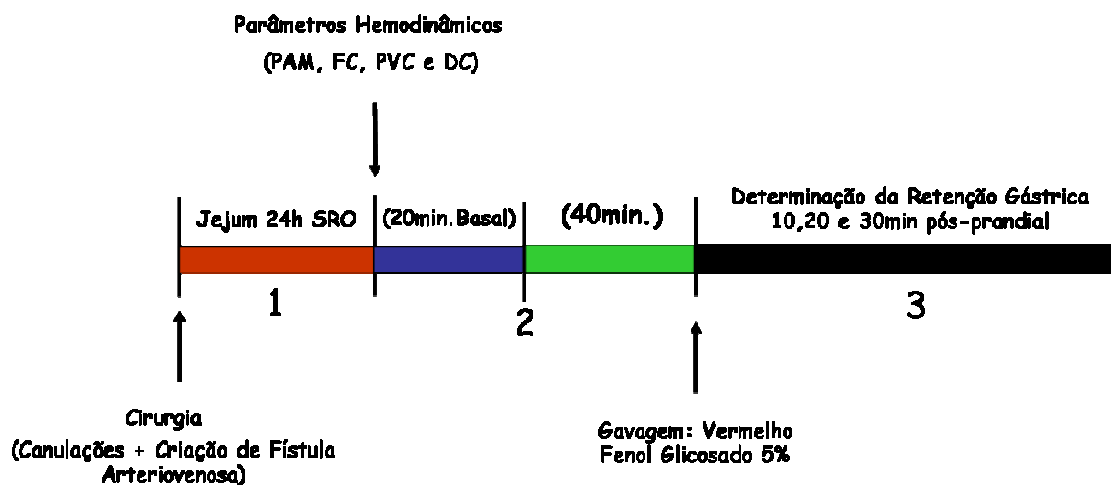
Representação esquemática da avaliação da motilidade gastrointestinal pela técnica de retenção fracional de corante.

3.4 - Delineamento experimental:

Conjuntos de 5 a 8 ratos foram submetidos aos seguintes tipos de pré-tratamentos.

Grupo falso-operado ou com fístula aorto-caval (agulha de calibre 21G), estudados 24h após a cirurgia e sob tempo pós-prandial de 10, 20 ou 30 minutos:

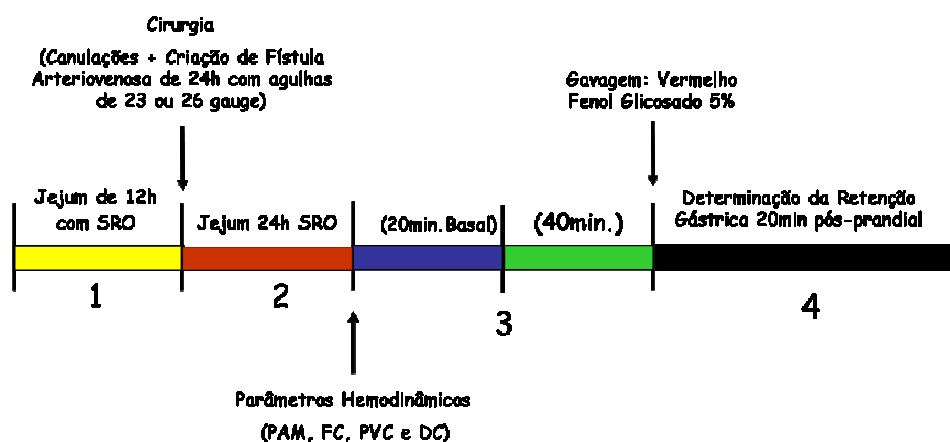
Decorridos 24h da laparotomia seguida ou não de fístula aorto-caval com agulha de 21G, os ratos foram monitorados para o registro contínuo dos parâmetros hemodinâmicos de pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão venosa central durante um período total de 60min. Após os 20min iniciais, considerados como período de estabilização (basal), realizamos a determinação do débito cardíaco por termo-diluição. A seguir, alimentamos os ratos com a refeição teste. Decorridos 10, 20 ou 30min da gavagem sacrificamos os ratos, sendo as vísceras retiradas e processadas para a determinação da retenção fracional de corante no estômago e intestino proximal, medial e distal.



Representação esquemática do delineamento experimental empregado na avaliação da motilidade gastrintestinal de ratos estudados aos 10, 20 ou 30min pós-prandiais:

Grupo falso-operado ou com fístula aorto-caval (agulhas de calibre 23 e 26G) estudados 24h após a cirurgia e tempo pós-prandial de 20 minutos.

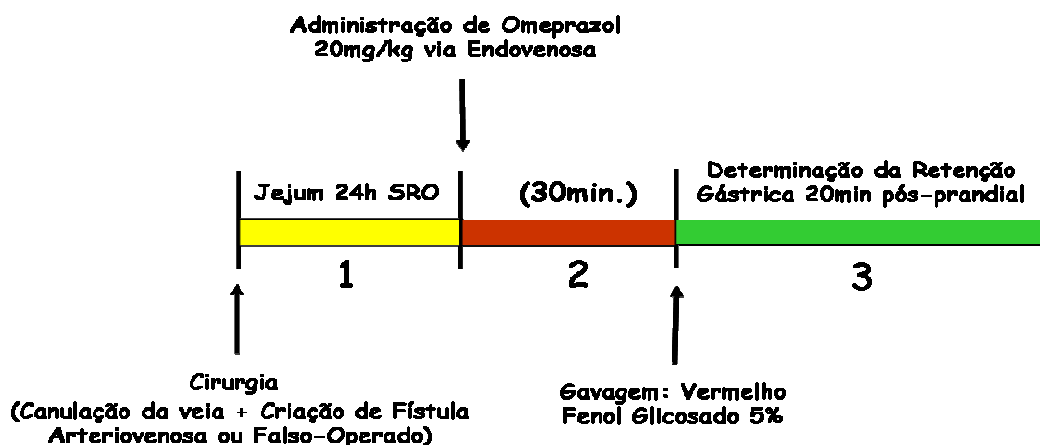
Os ratos foram submetidos aos mesmos procedimentos anteriormente descritos, sendo que a fístula aorto-caval foi criada com, agulhas de calibres (23 ou 26G). Todos os parâmetros hemodinâmicos foram monitorados conforme descrito anteriormente e a motilidade gastrointestinal foi avaliada 20min. pós-prandial.



Representação esquemática do delineamento experimental empregado na avaliação da motilidade gastrointestinal de ratos controle e fístula aorto-caval (agulhas 23 ou 26G) e tempo pós-prandial de 20min.

Grupo falso-operado ou com fístula aorto-caval (agulha de calibre 21G) estudados 24h após a cirurgia, pré-tratados com Omeprazol (20mg/kg, i.v.) e sob tempo pós-prandial de 20min.

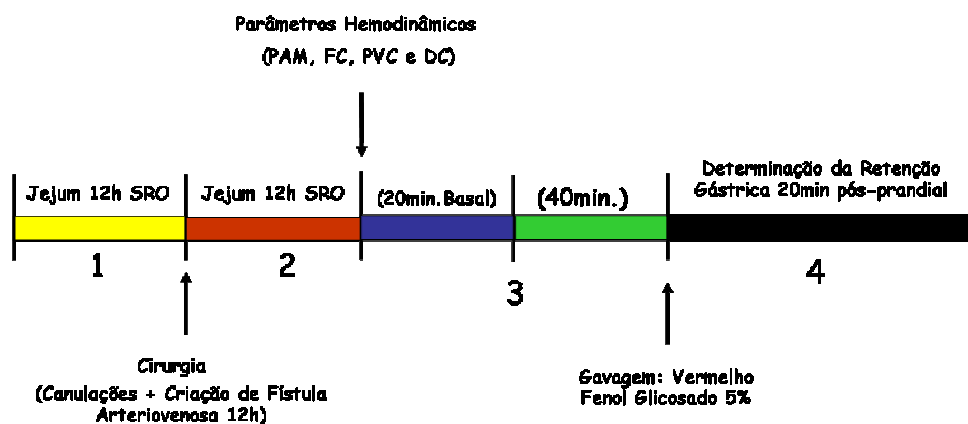
Em um grupo de ratos separados falso-operado ou submetidos à criação de fístula aorto-caval com agulha de calibre (21G), avaliamos a possível participação secreção ácida. Um dia após os procedimentos cirúrgicos, os ratos foram pré-tratados 30min. antes de receberem a refeição teste com omeprazol (20mg/kg i.v.) e avaliados quanto a motilidade gastrintestinal 20min. pós-prandial.



Representação esquemática do delineamento experimental empregado na avaliação da motilidade gastrintestinal de ratos controle e fístula aorto-caval (Omeprazol 20mg/kg i.v) e tempo pós-prandial de 20min.

Grupo falso-operado ou com fístula aorto-caval (agulha de calibre 21G), estudados 12h após a cirurgia e sob tempo pós-prandial 20 minutos:

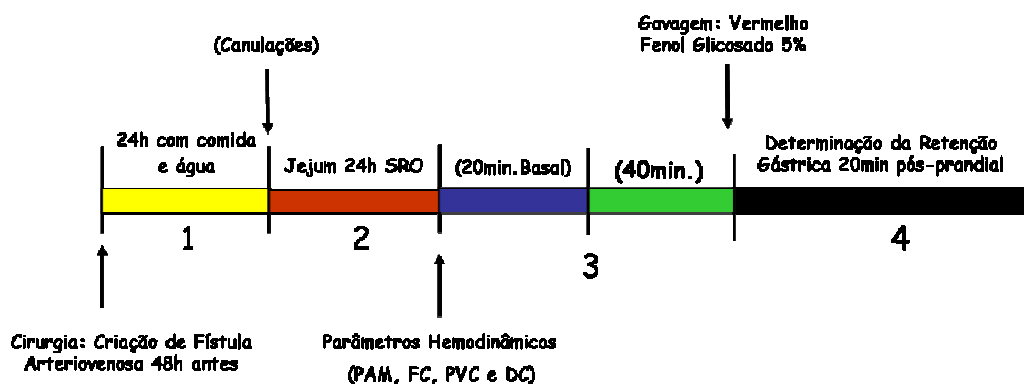
Decorridos 12h dos procedimentos cirúrgicos, falso-operado ou fístula aorto-caval com agulha de 21G os ratos foram monitorados por um período de 60min. para registro dos parâmetros hemodinâmicos. Decorridos 20min da gavagem os ratos foram sacrificados com injeção letal e avaliados quanto a motilidade gastrointestinal.



Representação esquemática do delineamento experimental empregado na avaliação da motilidade gastrointestinal de ratos controle e fístula aorto-caval de 12h (agulhas 21g) e tempo pós-prandial de 20min.

Grupo falso-operado ou com fístula aorto-caval (agulha de calibre 21G), estudados 48h após a cirurgia e sob tempo pós-prandial 20 minutos:

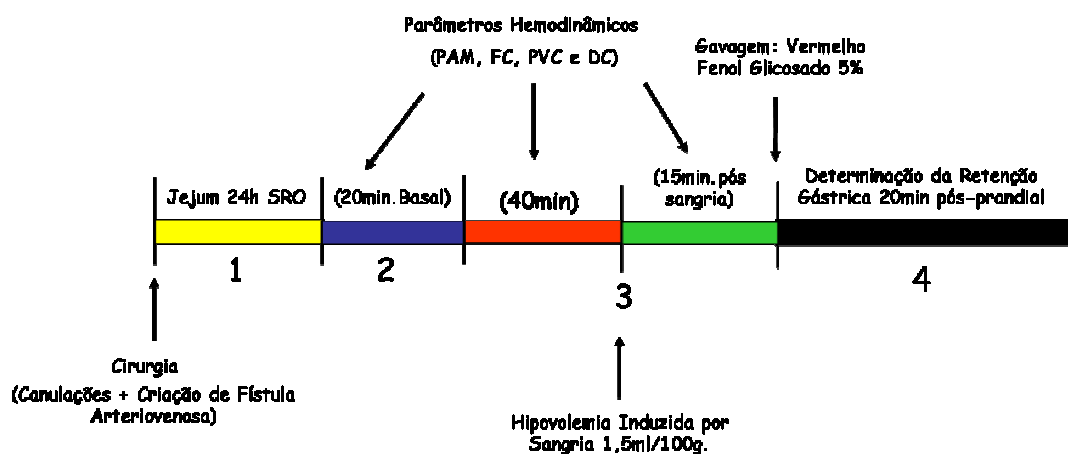
Decorridos 48h dos procedimentos cirúrgicos de criação de fístula aorto-caval com agulha de 21G, monitoramos os parâmetros hemodinâmicos dos ratos continuamente por um período total de 60min. A avaliação da motilidade gastrointestinal foi feita de acordo com a técnica descrita anteriormente 20min pós-prandial.



Representação esquemática do delineamento experimental empregado na avaliação da motilidade gastrointestinal de ratos controle e fístula aorto-caval de 48h (agulhas 21g) e tempo pós-prandial de 20min.

Grupo com fístula aorto-caval (agulha de calibre 21G) de 24h submetidos à sangria (1,5ml/100g) e estudados 20 min. pós-prandial.

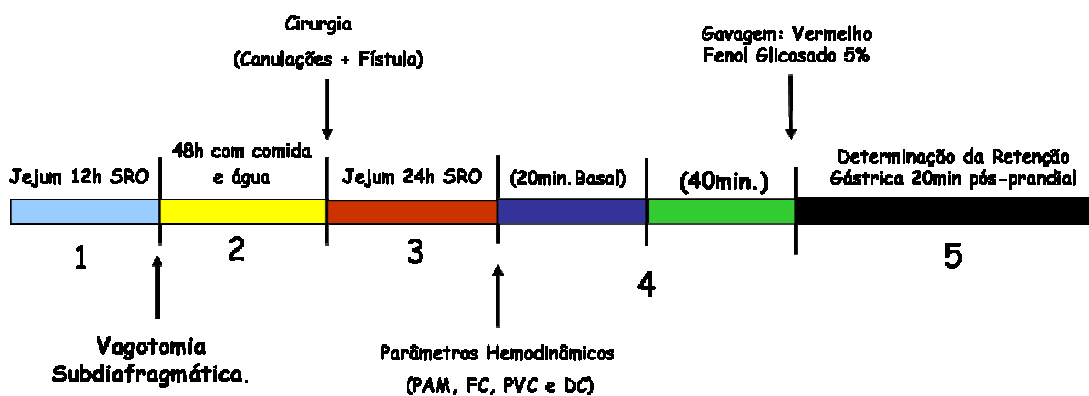
Após 24h de realizados os procedimentos cirúrgicos de criação de fístula aorto-caval com agulha de calibre (21G) conforme descrito anteriormente, os ratos foram conectados ao sistema de aquisição de sinais biológicos para monitoração dos parâmetros hemodinâmicos. Após o período basal, submetemos os ratos a uma situação de hipovolemia por meio de uma sangria (1,5ml/100g) via artéria femoral. Em seguida os ratos foram alimentados com a refeição teste e sacrificados 20min pós-prandial para avaliação da motilidade gastrointestinal.



Representação esquemática do delineamento experimental empregado na avaliação da motilidade gastrintestinal de ratos com fístula aorto-caval de 24h (agulhas 21g) sangrados (1,5ml/100g) e estudados tempo pós-prandial de 20min.

Grupo vagotomia subdiafragmática mais fístula aorto-caval de 24h com agulha de (calibre 21G) estudado 20min. tempo pós-prandial.

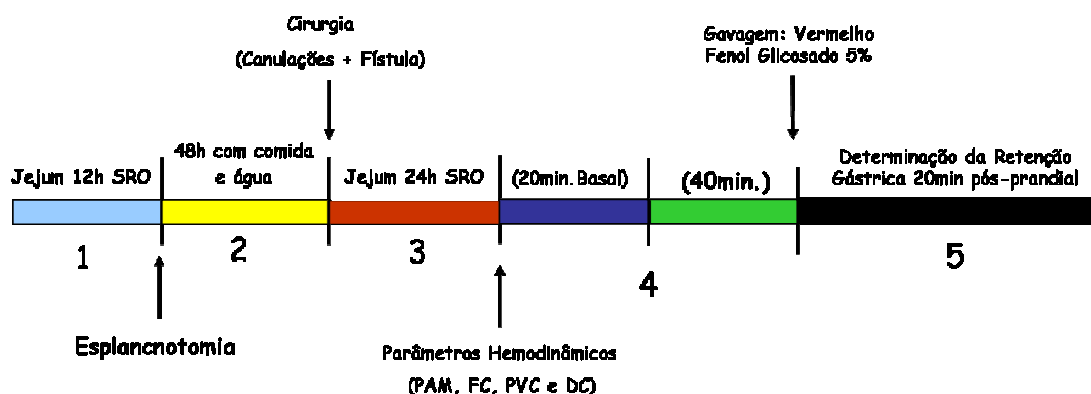
Após um jejum por 12h, os ratos foram anestesiados com éter e submetidos à laparotomia para exposição do esôfago abdominal onde foi feita a vagotomia troncular subdiafragmática, mediante serotomia do esôfago 1-1.5cm acima da cárdia e instilação de álcool a 70% segundo Taché e cols. (1988). A vagotomia foi confirmada por inspeção com lente de aumento (10x). Decorridos 48 horas da vagotomia, criou-se uma fístula aorto-caval (agulha 21G). Após 24h dos procedimentos acima foram feitas a monitoração dos parâmetros hemodinâmicos conforme já descritos anteriormente. O estudo da motilidade gastrointestinal foi feito 20min. pós-prandial da refeição teste.



Representação esquemática do delineamento experimental empregado na avaliação da motilidade gastrintestinal de ratos com fístula aorto-caval de 24h (agulhas 21g) mais vagotomia subdiafragmática estudados tempo pós-prandial de 20min.

Grupo esplanctomia mais fístula aorto-caval de 24h com agulha de (calibre 21G) estudado 20min. tempo pós-prandial.

Após 12h de jejum, os ratos foram anestesiados com éter seguido de laparotomia e exposição do tronco celíaco para realização de uma esplanctomia mediante dissecação e secção do gânglio celíaco e nervos esplâncnicos. A região foi cauterizada com álcool 70% de acordo com descrição de Taché e cols. (1988). A esplanctomia foi confirmada por inspeção com lente de aumento (10x). Decorridos 48h da esplanctomia, os ratos sofreram criação de uma fístula aorto-caval com agulha de calibre (21G). Após 24h dos procedimentos cirúrgicos acima citados, monitoramos os parâmetros hemodinâmicos continuamente por um período total de 60min. Em seguida, os ratos receberam a refeição teste sendo sacrificados 20min. pós-prandial para o estudo da motilidade gastrintestinal.



Representação esquemática do delineamento experimental empregado na avaliação da motilidade gastrintestinal de ratos com fístula aorto-caval de 24h (agulhas 21g) mais esplanctomia estudados tempo pós-prandial de 20min.

3.6 - Análises Estatísticas

Os dados de pressão arterial média, frequência cardíaca e pressão venosa central obtida continuamente durante o período basal foram agrupadas na forma de média \pm E.P.M. Os valores do débito cardíaco estão resumidos na forma de média \pm E.P.M. Utilizamos o teste “t” de Student para amostras não pareadas quando da comparação de dados obtidos de dois grupos diferentes de animais e o teste “t” de Student pareado quando da comparação de dados obtidos nos mesmos animais, antes e após algum procedimento. Na comparação dos dados provenientes de três ou mais grupos utilizamos ANOVA seguida pelo teste de “Tukey”, com o auxílio dos “softwares” GraphPad Prism 5.0 e Sigmaplot 11.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

4 - Resultados

4.1 - Características gerais das amostras

Os ratos usados nos diferentes sub-grupos deste estudo tiveram pesos similares, variando de 230 a 280g. Do mesmo modo, não existem diferenças estatísticas entre os valores da pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão venosa central e débito cardíaco encontrado nos períodos basais dos diferentes sub-grupos de ratos estudados 12, 24 ou 48h após a falsa cirurgia. Não foram encontradas diferenças nos valores basais dos parâmetros hemodinâmicos dos grupos falso-operados com agulhas de 21, 23 ou 26G. Em relação ao esvaziamento gástrico, nossos valores de ratos controle corroboram com dos dados da literatura quando estudados nos tempos 10, 20 ou 30min tempos pós-prandial. Os valores da retenção gástrica, entre os grupos falsa-cirurgia estudada nos tempos de 24 ou 48h não foram encontradas diferenças.

4.2 - Avaliação hemodinâmica e da motilidade gastrintestinal 24h após a criação de fístula aorto-caval (agulha de calibre 21G) ou falsa cirurgia e com tempo pós-prandial de 10min.

As figuras 1 e 2 resumem os resultados hemodinâmicos e da retenção fracional do corante obtidos em ratos acordados dos grupos falso-operados e com fístula aorto-caval sacrificados **10min** após a refeição teste.

Em comparação aos valores encontrados nos ratos do respectivo grupo falso-operado, a fístula aorto-caval diminuiu ($p < 0,05$) a pressão arterial média ($116,3 \pm 3,5$ vs $101,3 \pm 3,3$ mmHg) enquanto aumentou ($p < 0,05$) a pressão venosa central ($1,9 \pm 0,4$ vs $5,8 \pm 0,6$ cmH₂O) e a frequência cardíaca ($365,0 \pm 7,0$ vs $417,0 \pm 7,0$ bpm). Da mesma forma, a fístula aorto-caval aumentou ($p < 0,05$) o débito cardíaco de $119,9 \pm 9,6$ para $172 \pm 5,3$ ml/min.

Quando comparado aos valores encontrados nos respectivos animais falso-operados, a fístula aorto-caval aumentou ($p < 0,05$) a recuperação fracional do corante no estômago ($45,63 \pm 3,6$ vs $57,53 \pm 2,1$ %) enquanto a diminuiu ($p < 0,05$) no intestino distal ($6,95 \pm 1,0$ vs $3,51 \pm 0,6$ %). Por outro lado, não existem diferenças significativas nos valores da retenção fracional entre os animais falso-operados e com fístula aorto-caval quer no segmento intestino proximal ($34,50 \pm 4,5$ vs $26,29 \pm 2,2$ %) ou medial ($12,95 \pm 2,9$ vs $12,70 \pm 2,2$ %)

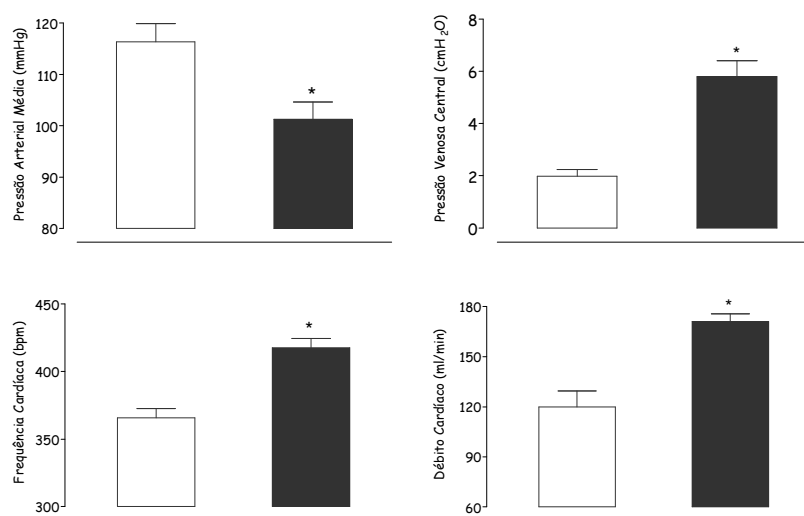


Fig. 01 – Contraste dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos falso-operado (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados 24h após a cirurgia. Dados obtidos por monitoração contínua (exceto o débito cardíaco determinado por termo-diluição), expressos como média \pm EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

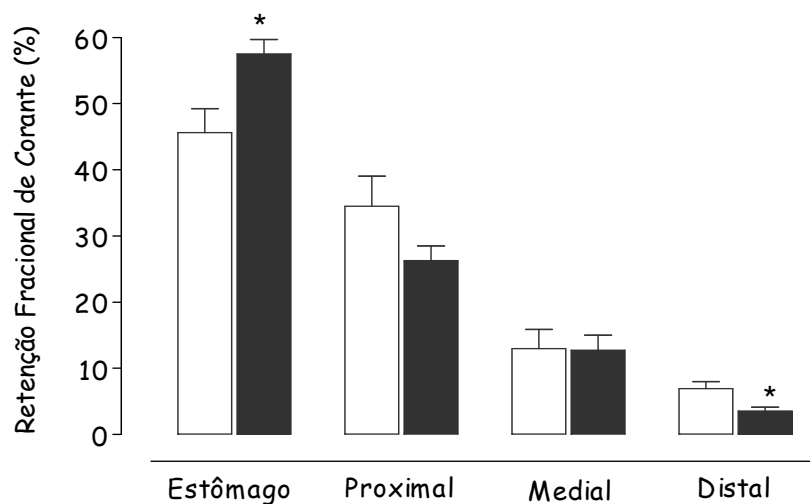


Fig. 02 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados 24h após a cirurgia e tempo pós-prandial de **10 minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com seis a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

4.3 - Avaliação hemodinâmica e da motilidade gastrintestinal de ratos acordados, estudados 24h após a criação de fístula aorto-caval ou falsa cirurgia e com tempo pós-prandial de 20min.

Os dados apresentados nas figuras 3 e 4 são relacionados aos valores dos parâmetros hemodinâmicos bem como da retenção fracional de corantes em ratos acordados estudados **20min.** tempo pós-prandial da refeição teste nos grupos falso-operados ou com fístula aorto-caval de 24h com agulha de calibre (21G).

Ao se comparar os valores dos parâmetros hemodinâmicos entre os ratos falso-operados e fistulados, observou-se uma diminuição ($p < 0,05$) nos valores da pressão arterial média dos ratos fistulados ($112,0 \pm 3,5$ vs $91,0 \pm 3,7$ mmHg). Em contrapartida, os ratos fistulados tiveram um aumento ($p < 0,05$) nos valores da pressão venosa central ($1,6 \pm 0,5$ vs $7,3 \pm 0,3$ cmH₂O) da frequência cardíaca ($350,0 \pm 7,0$ vs $410,0 \pm 9,7$) e do débito cardíaco ($120,8 \pm 5,3$ vs $158,7 \pm 11,3$ ml/min.) comparados aos falso-operados.

Em relação à retenção gástrica entre os ratos falso-operados ou fístula aorto-caval, houve no estômago um aumento da retenção ($p < 0,05$) dos ratos fistulados ($36,4 \pm 2,7$ vs $50,5 \pm 3,3$ %) comparados ao controle. Em relação ao intestino proximal, os ratos falso-operados tiveram valores maiores ($p < 0,05$) do que os fistulados ($37,6 \pm 4,0$ vs $28,0 \pm 2,0$ %). Não foram encontradas alterações na comparação dos demais segmentos tanto dos animais falso-operado como dos fistulados no intestino medial ($17,8 \pm 3,2$ vs $15,8 \pm 3,7$ %) e intestino distal ($4,8 \pm 1,0$ vs $5,5 \pm 1,6$ %).

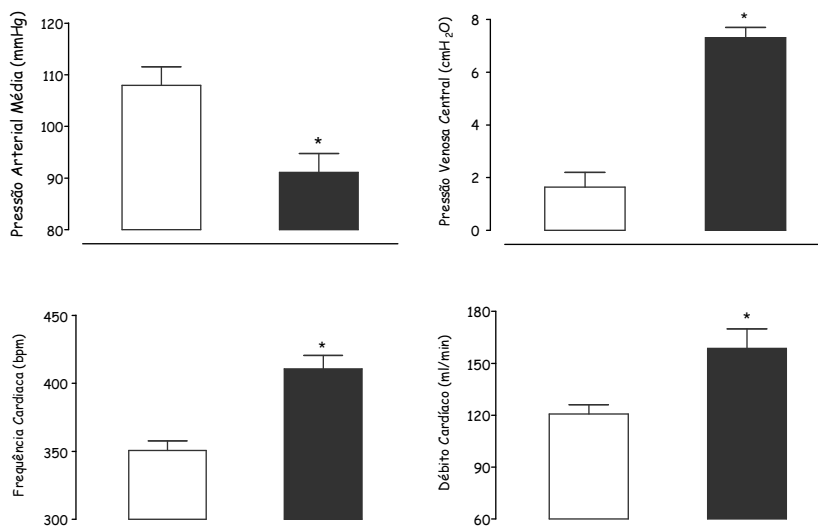


Fig. 03 – Contraste dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos falso-operado (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados 24h após a cirurgia. Dados obtidos por monitoração contínua (exceto o débito cardíaco determinado por termo-diluição), expressos como média \pm EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

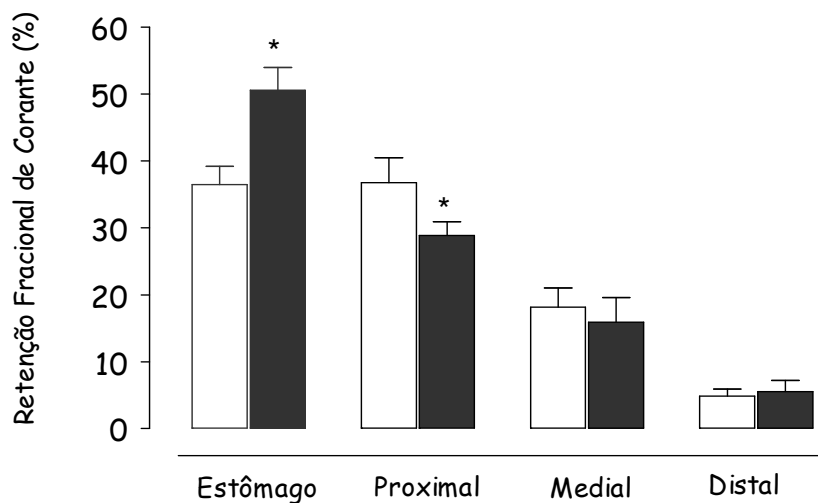


Fig. 04 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados 24h após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20 minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com seis a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

4.4 - Avaliação hemodinâmica e da motilidade gastrintestinal de ratos acordados, estudados 24h após a criação de fístula aorto-caval ou falsa cirurgia e com tempo pós-prandial de 30min

As figuras 5 e 6 apresentam os valores dos parâmetros hemodinâmicos e da retenção fracional de corante em ratos acordados 24h em ratos falso-operados ou com fístula aorto-caval estudados 30min tempo pós-prandial da refeição teste.

A comparação feita entre os valores dos parâmetros hemodinâmicos dos animais falso-operados e com fístula aorto-caval mostra valores de pressão arterial média menor ($p < 0,05$) nos ratos fistulados em relação aos controles ($113,2 \pm 3,6$ vs $94,8 \pm 4,0$ mmHg). Ao se comparar os valores dos ratos falso-operados aos fistulados observou-se um aumento significativo ($p < 0,05$) na frequência cardíaca ($365,0 \pm 3,0$ vs $424,0 \pm 9,0$ bpm) na pressão venosa central ($2,1 \pm 0,5$ vs $5,7 \pm 0,7$ cmH₂O) bem como no débito cardíaco ($117,4 \pm 8,7$ vs $175,2 \pm 6,2$ ml/min).

Estudou-se também o efeito de uma fístula aorto-caval de 24 h, ou grupo falso-operado sobre a retenção fracional de corante 30 minutos pós-prandial como mostrado na figura. No estômago dos animais fistulados houve um aumento significativo ($p < 0,05$) na retenção gástrica dos animais fistulados quando comparados aos falso-operados ($33,3 \pm 2,7$ vs $44,7 \pm 3,0$ %). Nos demais segmentos, houve uma diminuição significativa na retenção ($p < 0,05$) no intestino proximal dos ratos fistulados quando comparados aos falso-operados ($37,60 \pm 4,2$ vs $27,6 \pm 2,0$ %). Não foram observadas alterações ao se comparar os animais falso-

operados aos fistulados em relação ao intestino medial ($21,6 \pm 3,5$ vs $19,7 \pm 2,9\%$) e distal ($7,4 \pm 1$, vs $7,7 \pm 2,0\%$).

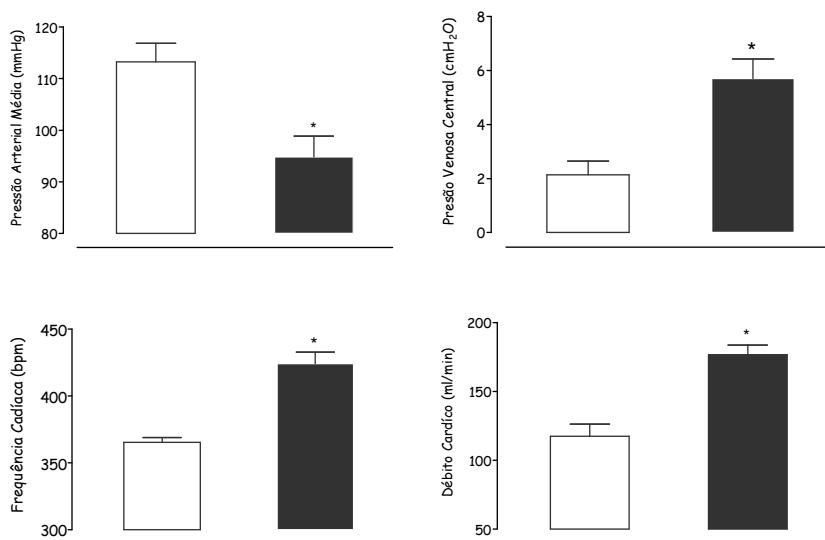


Fig. 05 – Contraste dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos falso-operado (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados 24h após a cirurgia. Dados obtidos por monitoração contínua (exceto o débito cardíaco determinado por termo-diluição), expressos como média \pm EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

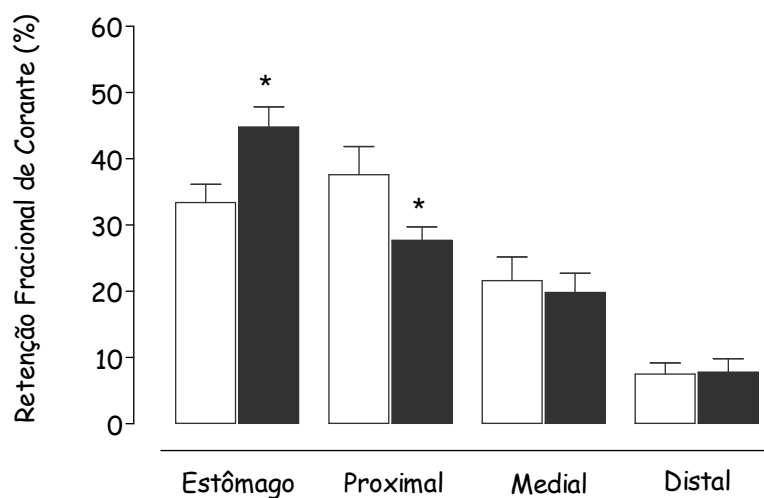


Fig. 06 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados 24h após a cirurgia e tempo pós-prandial de **30 minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com seis a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

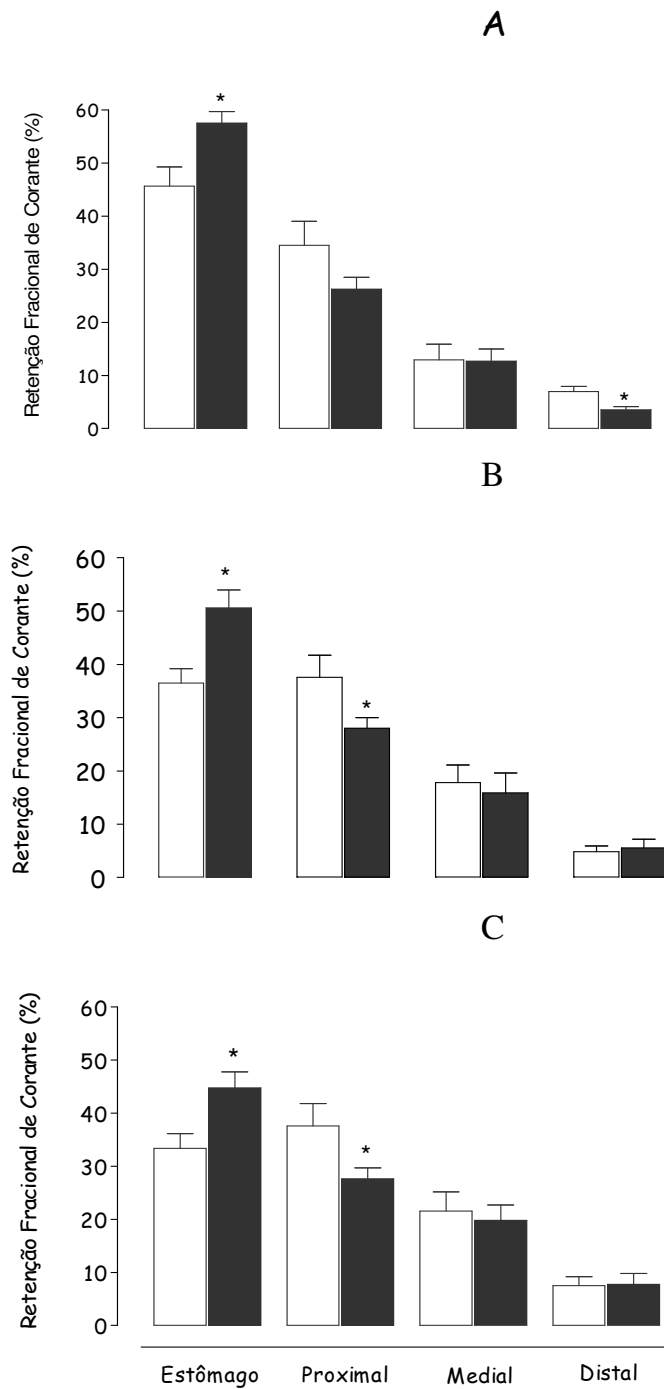


Fig. 07 – Comparação entre ratos falso-operado (□) ou com fístula aorto-caval (21G) de 24h (■) sobre o esvaziamento gástrico estudados, 10-A, 20-B e 30-C min. pós-prandial. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média ± EPM com seis a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

4.5 - Efeito do esvaziamento gástrico de líquidos estudados 10, 20 e 30 minutos pós-prandial, assim como os valores dos parâmetros hemodinâmicos em ratos falso-operados e fistulados de 24h com agulha de calibre 21G.

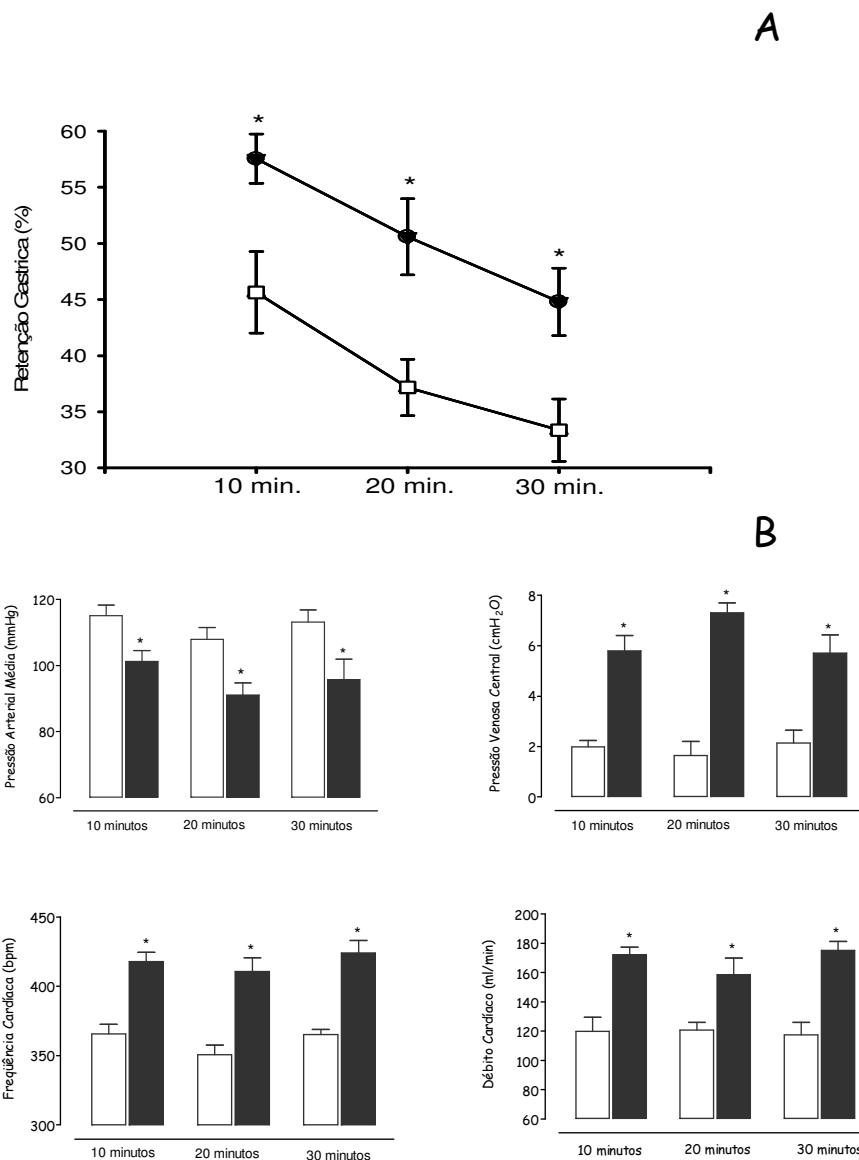


Fig. 08 – Curva de esvaziamento gástrico de líquidos (Box A) e registro dos parâmetros hemodinâmicos de PAM, DC, PVC e FC (Box B) em ratos falso-operados (□) e fistulados (■), 10, 20 e 30 min. pós-prandial. Resultados obtidos por espectrofotometria “A” e por registro contínuo “B” e expressos como média \pm EPM com seis a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

4.6 - Avaliação da motilidade gastrintestinal de ratos acordados, estudados 24h após a criação de fístula aorto-caval ou falsa cirurgia na presença omeprazol (20mg/kg i.v.) e com tempo pós-prandial de 20min.

Para investigar a existência ou não de uma correlação de secreção ácida e fístula aorto-caval, estudou-se o esvaziamento gástrico de ratos acordados falso-operados ou fistulados de 24h após tratamento prévio com omeprazol (20mg/kg i.v.) dados esses mostrados na figura 09. No estômago houve um aumento na retenção ($p < 0,05$) entre os animais fistulados com omeprazol em relação aos falso-operados com omeprazol ($35,4 \pm 2,3$ vs $51,42 \pm 4,5\%$). No intestino proximal não houve diferença entre os falso-operados e os fistulados ($37,6 \pm 7$, vs $37,1 \pm 3,8\%$). Em relação ao outros segmentos, houve uma diminuição na retenção dos animais fistulados com omeprazol no intestino medial ($20,7 \pm 5,2$ vs $8,0 \pm 1,7\%$) assim como no intestino distal ($6,2 \pm 0,8$ vs $3,4 \pm 0,4\%$).

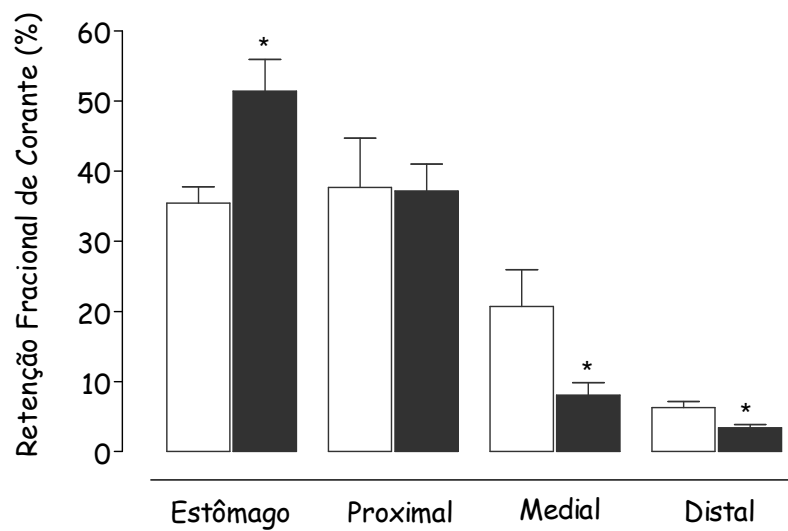


Fig. 09 – Efeito do pré-tratamento de 30 minutos com (omeprazol 20mg/kg i.v.), em ratos falso-operado (□) ou com fístula aorto-caval de 24h (■), antes da avaliação do esvaziamento gástrico nos ratos estudados 20min. pós-prandial. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com nove ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “ t ” de Student para dados não pareados.

4.7 - Efeito da retenção fracional de corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos submetidos à sobrecarga de volume na presença ou não de omeprazol (20mg/kg i.v.) estudados 20 minutos pós-prandial.

Para investigar a participação de uma possível hipersecreção ácida que poderia estar influenciando no retardo do esvaziamento gástrico bem como alterando o trânsito intestinal comparamos ratos com fístula mais omeprazol (20mg/kg i.v.) aos ratos somente fistulados. Quando se comparou os estômagos do grupo falso-operado sem omeprazol com o dos ratos tratados com omeprazol, não se obteve diferenças na retenção ($37,17 \pm 2,5\%$ vs $35,43 \pm 2,3\%$), assim como entre os estômagos dos grupos fistulados ($50,58 \pm 3,3\%$ vs $51,42 \pm 4,5\%$). No intestino proximal, entre os ratos falso-operados tratados com omeprazol e os sem omeprazol, não houve diferença na retenção de corante significativa ($37,68 \pm 7,0\%$ vs $36,77 \pm 3,7\%$).

Por outro lado, os animais fistulados sem omeprazol tiveram uma diminuição da retenção de corante ($p < 0,05$) em relação aos tratados com omeprazol ($28,0 \pm 2,0\%$ vs $37,17 \pm 3,8\%$). No intestino medial dos ratos falso-operados com e sem omeprazol, não foram encontradas diferenças na retenção ($20,70 \pm 5,2\%$ vs $18,17 \pm 2,8\%$), bem como nos ratos fistulados que receberam omeprazol ou não ($8,0 \pm 1,7\%$ vs $15,8 \pm 3,7\%$). Por fim, no segmento intestinal distal, não se observou mudança na retenção de corante entre os ratos falso-operados com e sem omeprazol, bem como nos fistulados que receberam ou não omeprazol ($6,25 \pm 0,9\%$ vs $5,01 \pm 0,9\%$ e $3,41 \pm 0,4\%$ vs $5,53 \pm 1,6\%$) conforme mostrado na figura 10.

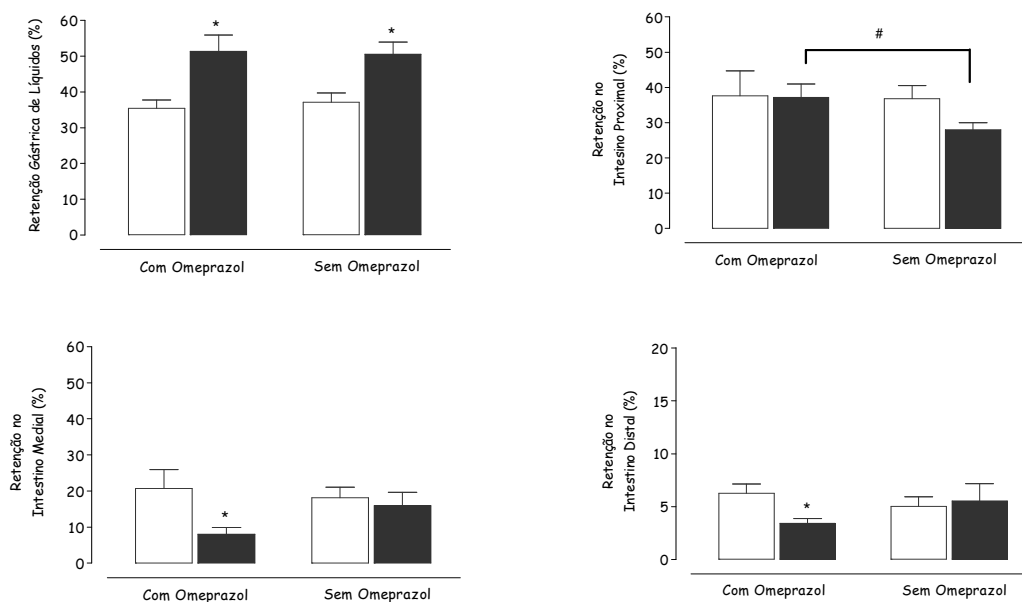


Fig. 10 – Comparação entre retenção de corante no estômago, intestino proximal, medial e distal, de ratos falso-operado (□) ou com fístula aorto-caval de 24 horas (■) após tratamento prévio com 30min. com (omeprazol 20mg/kg i.v.), estudados 20 minutos após uma refeição teste. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com nove ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “ t ” de Student para dados não pareados.

4.8 - Avaliação hemodinâmica e da motilidade gastrintestinal de ratos acordados, estudados 12h após a criação de fístula aorto-caval ou falsa cirurgia e com tempo pós-prandial de 20min.

Nas figuras 11 e 12 estão apresentados os valores médios dos parâmetros hemodinâmicos e do estudo do esvaziamento gástrico em ratos acordados que foram falso-operados ou fistulados de 12h.

Ao se comparar os valores médios da pressão arterial entre os animais falso-operados e os fistulados, observou-se uma diminuição significativa nos valores dos fistulados ($p < 0,05$) em relação aos falso-operados ($118,6 \pm 3,8$ vs $99,5 \pm 7,4$ mmHg). Já a frequência cardíaca entre os animais fistulados, se mostrou aumentada ($p < 0,05$) em relação aos falso-operados ($339,0 \pm 6,0$ vs $408,0 \pm 7,0$ bpm) assim como os valores de pressão venosa central que passaram de $1,9 \pm 0,2$ para $4,7 \pm 0,3$ cmH₂O bem como os de débito cardíaco que tiveram aumentos significativos ($p < 0,05$) passando de 131.5 ± 4.6 para 186.8 ± 12.8 ml/min.

Foram estudadas também, 12h após os procedimentos cirúrgicos as retenções gástricas em animais falso-operados e submetidos a fístulas aortocaval. Quando se comparou a retenção gástrica dos animais falso-operados aos fistulados não se observou mudanças significativas ($51,7 \pm 2,1$ % vs $55,1 \pm 2,7$), assim como não houve alterações nos falso-operados e fistulados ao se comparar do intestinal proximal ($41,6 \pm 1,5$ vs $39,3 \pm 2,3$ %), o intestino medial($5,0 \pm 0,7$ vs $4,0 \pm 0,4$ %) e o intestino distal ($1,6 \pm 0,4$ vs $1,5 \pm 0,4$ %).

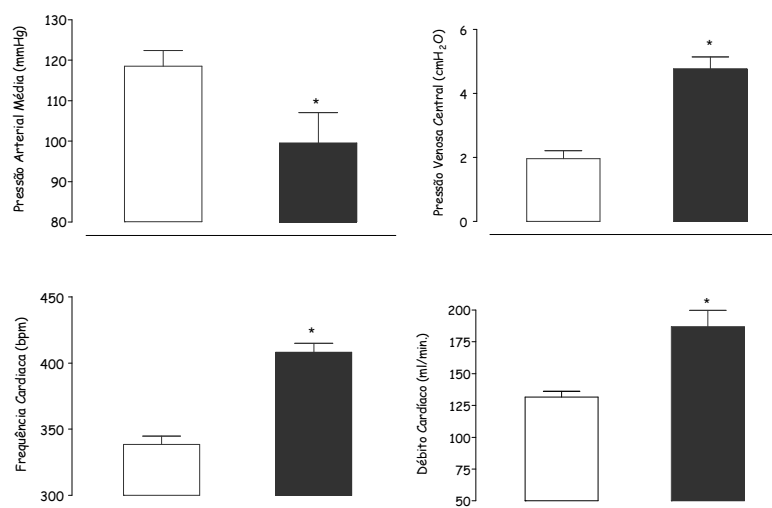


Fig. 11 – Contraste dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos falso-operado (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados **12h** após a cirurgia. Dados obtidos por monitoração contínua (exceto o débito cardíaco determinado por termo-diluição), expressos como média \pm EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

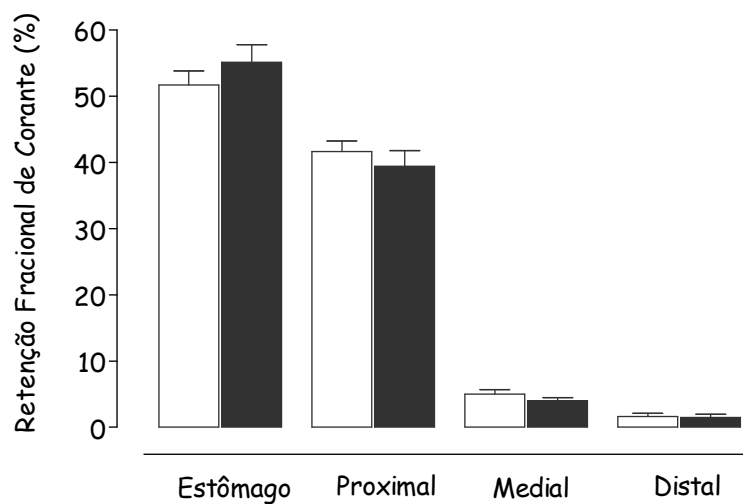


Fig. 12 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados **12h** após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20 minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com seis a oito ratos por grupo.

4.9 - Avaliação hemodinâmica e da motilidade gastrintestinal de ratos acordados, estudados 48h após a criação de fístula aorto-caval ou falsa cirurgia e com tempo pós-prandial de 20min.

As figuras 13 e 14 apresentam os resultados dos parâmetros hemodinâmicos assim como os valores da retenção gástrica de ratos falso-operados ou submetidos à criação de fistula aorto-caval 48h prévias.

Quando se avaliou os parâmetros hemodinâmicos em animais falso-operados ou com fístulas aortocaval, obteve-se uma diminuição significativa ($p < 0,05$) nos valores da pressão arterial média dos ratos fistulados em relação ao grupo controle ($120,9 \pm 4,0$ vs $100,6 \pm 5,0$ mmHg). Por outro lado, os ratos fistulados apresentaram aumentos significativos ($P < 0,05$) na frequência cardíaca ($341,0 \pm 11,0$ vs $385,0 \pm 8,0$ bpm) e na pressão venosa central ($1,7 \pm 0,3$ vs $6,7 \pm 0,6$ cmH₂O) bem como nos valores de débito cardíaco que passaram de $133,0 \pm 4,1$ para $163,8 \pm 7,1$ ml/min.

Comparou-se também como se comportaria o esvaziamento gástrico em animais falso-operados ou com fistulas aortocaval construídas previamente por 48h. No estômago houve um aumento na retenção ($p < 0,05$) entre os animais fistulados quando comparados com o falso-operado ($38,9 \pm 2,5$ vs $55,8 \pm 3,0$ %). No que diz respeito aos demais segmentos, no intestino proximal dos animais fistulados houve uma diminuição significativa ($p < 0,05$) na retenção quando comparados aos grupos falso-operados ($41,0 \pm 4,6$ vs $27,9 \pm 3,0$ %). Não se observou diferenças entre os animais falso-operados e os fistulados no intestino medial ($15,3 \pm 3,8$ vs $10,2 \pm 1,3$ %) assim como no intestino distal ($4,6 \pm 1,8$ vs $6,0 \pm 1,7$ %).

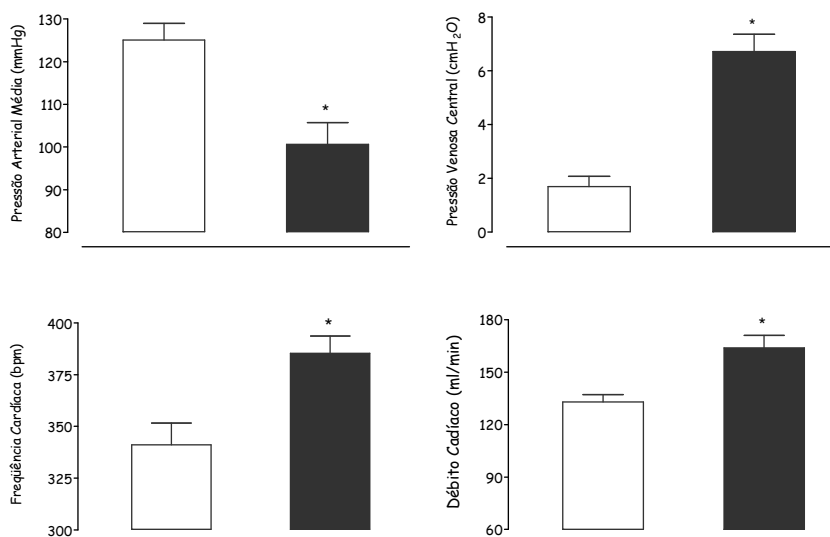


Fig. 13 – Contraste dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos falso-operado (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados **48h** após a cirurgia. Dados obtidos por monitoração contínua (exceto o débito cardíaco determinado por termo-diluição), expressos como média \pm EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

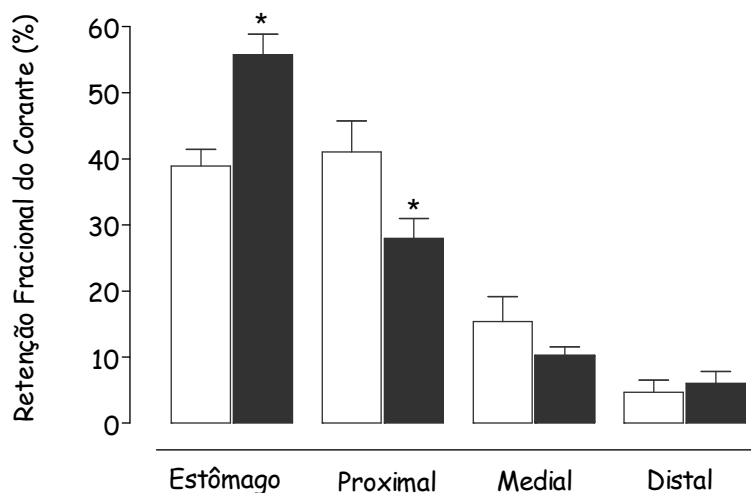


Fig. 14 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados **48h** após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20 minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com seis a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

4.10 - Efeito da retenção gástrica de corante 20 minutos pós-prandial estudada nos grupos que foram submetidos à sobrecarga de volume induzida por fistula aorto-caval ao longo dos tempos de 12, 24 ou 48 horas.

A figura 15 resume os resultados da retenção gástrica de grupos de animais falso-operados e fistulados (12, 24 e 48h) com agulha de calibre 21G. No grupo falso-operado ou fistulado de 12h não se observou mudanças na retenção gástrica entre os mesmos ($51,7 \pm 2,1$ vs $55,1 \pm 2,7$ %). Em contrapartida, ao se comparar à retenção gástrica nos ratos falso-operados e fistulados de 24h, estes apresentaram um aumento significativo na retenção ($p < 0,05$) os quais passaram de $37,1 \pm 2,5$ para $50,5 \pm 3,4$ %. Esse fenômeno de retenção continua ocorrendo mesmo depois de 48h, onde em um outro grupo de ratos fistulados de 48h se observou um aumento significativo ($p < 0,05$) nos ratos com fístula aorto-caval quando comparados ao falso-operados ($38,9 \pm 2,5$ vs $55,79 \pm 3,0$ %).

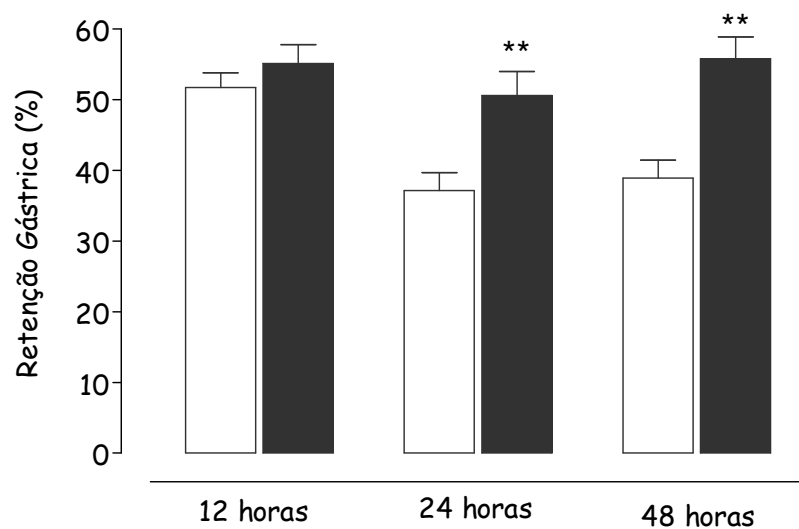


Fig. 15 - Comparações do esvaziamento gástrico em ratos falso-operados (□) ou fístula aorto-caval agulha (21G) de 12, 24 ou 48 h (■), estudados 20 minutos pós-prandial. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com seis a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

4.11 – Parâmetros hemodinâmicos de PAM, PVC, FC e DC de ratos falso-operado ou com fistula aorto-caval (12, 14 ou 48 h) após a cirurgia.

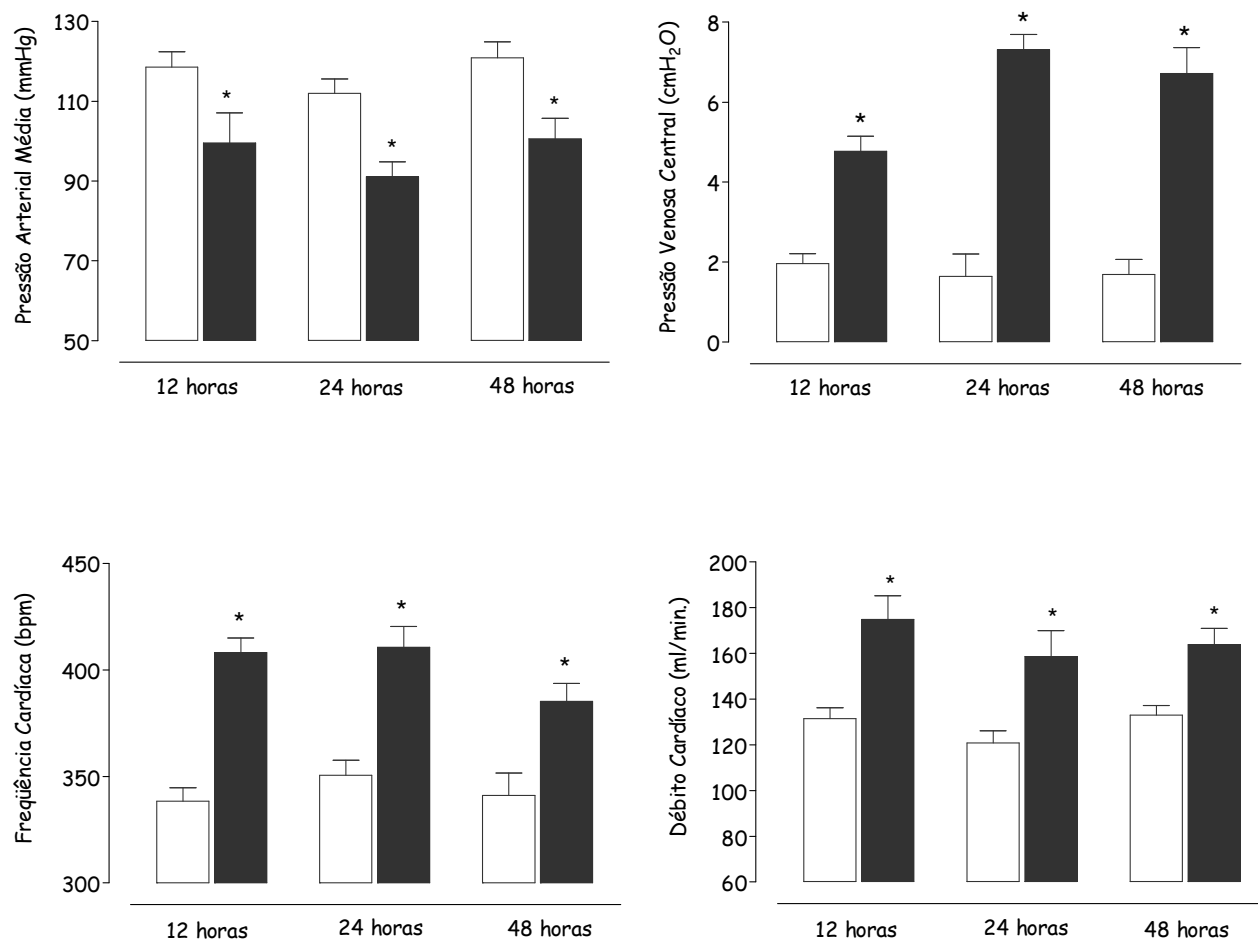


Fig. 16 – Comparação dos valores de pressão arterial média, pressão venosa central, frequência cardíaca e débito cardíaco obtido de ratos falso-operado (□) ou com fístula (21G) aorto-caval (■), estudados **12, 24 ou 48h** após a cirurgia. Dados obtidos são expressos como média ± EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

4.12 - Comparações dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) em ratos fistulados agulha (21G) de 24h antes e após serem submetidos a uma sangria (1,5ml/100g).

Na figura 17 são apresentados os resultados dos parâmetros hemodinâmicos dos animais os quais sofreram a criação de uma fístula aortocaval 24h prévias e foram submetidos a uma situação de sangria (1,5ml/100g). Os animais que foram fistulados e foram sangrados apresentaram valores de pressão arterial média menor ($p < 0,05$) em relação aos valores pré-sangria ($106,5 \pm 3,5$ vs $91,1 \pm 4,2$ mmHg). Comportamento similar ocorreu com a pressão venosa central o qual os valores pós-sangria foram menor ($p < 0,05$) que os valores médios pré-sangria ($4,7 \pm 0,5$ vs $1,5 \pm 0,4$ cmH₂O) assim como o que foi observado com o débito cardíaco que teve uma diminuição pós-sangria passando de $192,0 \pm 1,0$ vs $128,0 \pm 4,3$ ml/min. Em relação à frequência cardíaca houve um aumento significativo ($p < 0,05$) na mesma logo pós-sangria ($397,0 \pm 3,0$ vs $427,0 \pm 4,0$ bpm).

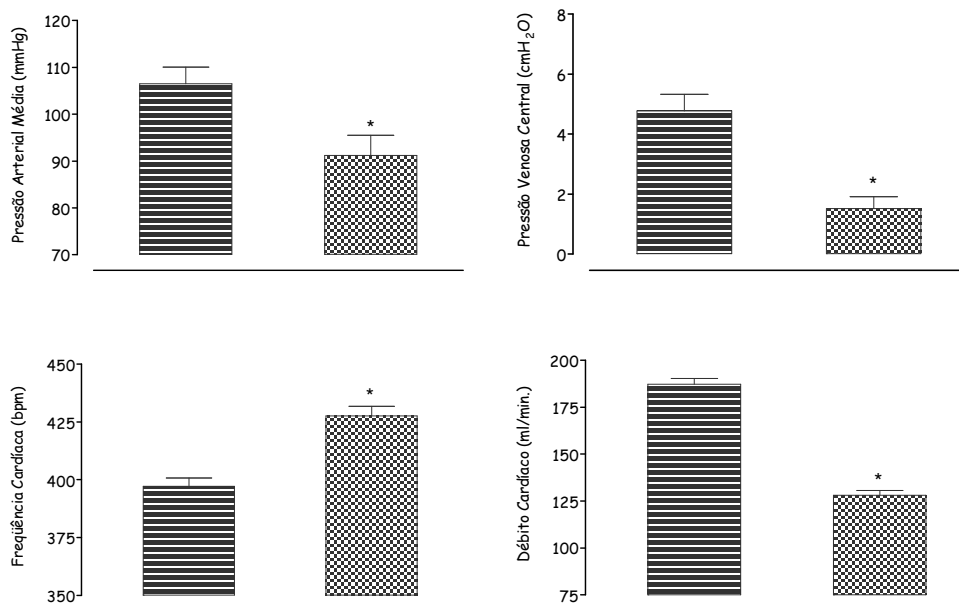


Fig. 17 – Contraste dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos acordados e com fístula aorto-caval (21G) **antes da sangria** (▣) e **após a sangria** (▤) (1,5ml/100g) estudados **24h** após a cirurgia. Dados obtidos por monitoração contínua (exceto o débito cardíaco determinado por termo-diluição), expressos como média \pm EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados pareados.

4.13 - Comparação da retenção fracional de corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operado, fistulados e fistulados mais sangria (1,5ml/100g) estudados 20 minutos pós-prandial.

Resolvemos estudar como se comportaria a retenção gástrica de animais sangrados pós fistula de 24h. Decorridos o tempo pós-cirúrgico, os ratos foram sangrados via artéria femoral (1,5ml/100g). A figura 18 resume os resultados da retenção fracional de corante estudados 20min. após uma refeição teste líquida. Ao se comparar os valores de retenção gástrica no estômago dos ratos fistulados e dos fistulados mais sangria, observou-se uma diminuição da retenção ($p < 0,05$) por parte dos fistulados que sofreram a hemorragia ($50,5 \pm 3,3$ vs $36,5 \pm 3,2\%$).

Em relação ao trânsito intestinal, observamos uma diminuição significativa na retenção ($p < 0,05$) do intestino proximal dos ratos fistulados e fistulados mais sangria quando comparados ao grupo controle ($28,0 \pm 2,0$, e $25,9 \pm 3,8$ vs $37,6 \pm 4,0\%$) No intestino distal ocorreu um aumento significativo ($p < 0,05$) nos valores médios da retenção dos ratos fistulados mais sangria em comparação aos fistulados e controle ($23,2 \pm 3,7$ vs $5,5 \pm 1,6$ e $4,8 \pm 1,0\%$). Em contrapartida no intestino medial não houve alteração significativa entre os grupos ($18,1 \pm 2,8$, $15,9 \pm 3,7$ e $11,7 \pm 2,2\%$).

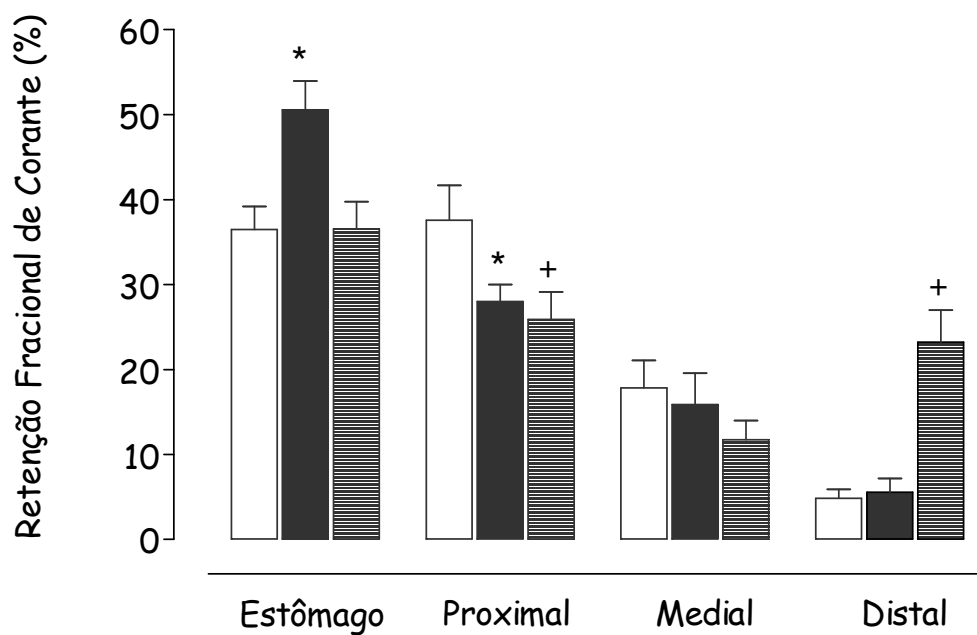


Fig. 18 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados (□) com fístula (21G) aorto-caval (■) ou fistulados mais sangria (▨) estudados **24h** após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20 minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com cinco a nove ratos por grupo. +*, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

4.14 - Avaliação hemodinâmica e da motilidade gastrintestinal de ratos acordados, estudados 24h após a criação de fístula aorto-caval ou falsa cirurgia e com três tamanhos de agulhas (21,23 e 26G) tempo pós-prandial de 20min.

As figuras 19 e 20 representam os valores dos parâmetros hemodinâmicos bem como o comportamento do esvaziamento gástrico em ratos falso-operado e com fístulas aorto-caval construídas com agulhas de calibres (21,23 e 26). Com relação à pressão arterial média, observou-se uma diminuição significativa ($p < 0,05$) nos animais fistulados com agulha 21G comparada ao grupo falso-operado ($108,5 \pm 3,5$ vs $91,0 \pm 3,6$ mmHg) bem como nos fistulados com agulha 23G comparados ao controle ($108,5 \pm 3,5$ vs $87,8 \pm 3,8$ mmHg). Em relação aos animais fistulados com agulha 26G, não se observou mudança significativa nos valores, quando comparados aos animais falso-operado ($108,0 \pm 3,5$ vs $107,3 \pm 4,1$ mmHg). Ao se avaliar a pressão venosa central, os dados mostraram valores aumentados ($p < 0,05$) nos animais fistulados com agulha 21 e 23G comparados ao grupo controle falso-operado ($1,6 \pm 0,5$ vs $7,3 \pm 0,3$ e $7,0 \pm 0,4$ cmH₂O). Não houve alteração entre os valores de PVC dos animais fistulados com agulha de 26G e falso-operado ($1,6 \pm 0,5$ vs $2,4 \pm 0,4$ cmH₂O). Outro parâmetro hemodinâmico avaliado foi à frequência cardíaca que nos animais fistulados com agulha de calibre 21G mostraram valores maiores ($p < 0,05$) em relação aos falso-operados ($350,0 \pm 7,0$ vs $410,0 \pm 10,0$ bpm) assim como os fistulados com agulhas de calibre 23G ($350,0 \pm 7,0$ vs $391,0 \pm 4,0$ bpm). Entre os animais fistulados com agulha de calibre 26G e os falso-operados, não se observou mudanças significativas ($350,0 \pm 7,0$ vs $360,0 \pm 8,3$ bpm). Por fim, os animais com fistula induzida por agulhas de calibre (21,

23 e 26G) apresentaram aumentos significativos nos valores débito cardíacos ($p < 0,05$) ao serem comparados ao grupo falso-operado ($120,8 \pm 5,3$ ve $167,0 \pm 10,6$, $172,3 \pm 3,0$ e $151,0 \pm 3,5$ ml/min).

Quanto ao estudo da retenção gástrica, estudos quais as repercussões da criação de fistulas de três tamanhos diferentes (21, 23 e 26G) sobre o esvaziamento gástrico de líquidos tempos pós-prandial de 20min. No estômago houve um aumento significativo ($p < 0,05$) nos três grupos de animais fistulados quando comparados ao grupo falso-operado ($36,4 \pm 2,7$ vs $50,5 \pm 3,3$, $52,2 \pm 2,5$ e $49,6 \pm 3,0\%$). Com relação ao trânsito intestinal, os ratos fistulados com as agulha de calibre (21, 23 e 26G) apresentaram diminuição significativa ($p < 0,05$) no intestino proximal quando comparados aos ratos falso-operado ($37,6 \pm 4,0$ vs $28,0 \pm 2,0$, $25,6 \pm 2,2$ e $26,4 \pm 1,1\%$). Nos demais segmentos intestinais, não foram encontrados diferenças no trânsito intestinal dos animais falso-operado e fistulados com as agulhas de calibre (21, 23 e 26G) no intestino medial ($17,8 \pm 3,2\%$, $15,8 \pm 3,7\%$, $11,8 \pm 2,0\%$ e $17,7 \pm 2,6\%$) bem como no intestino distal ($4,8 \pm 1,0\%$, $5,5 \pm 1,6\%$, $10,1 \pm 2,7\%$ e $6,0 \pm 1,0\%$).

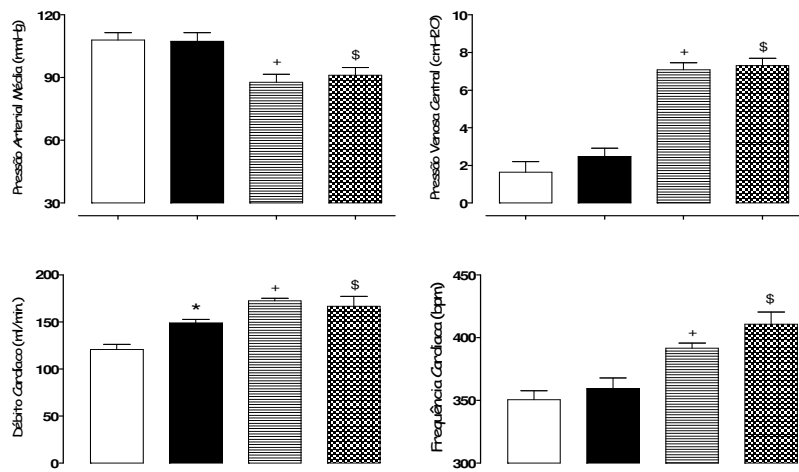


Fig. 19 – Comparação dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos falso-operados (□), fístula (26G) aorto-caval (■), fístula (23G) aorto-caval (▨) ou fístula (21G) aorto-caval (▩) estudados **24h** após a cirurgia. Dados obtidos por monitoração contínua (exceto o débito cardíaco determinado por termo-diluição), expressos como média ± EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *,+, \$, p < 0,05 para ANOVA ao teste “Dunnett”.

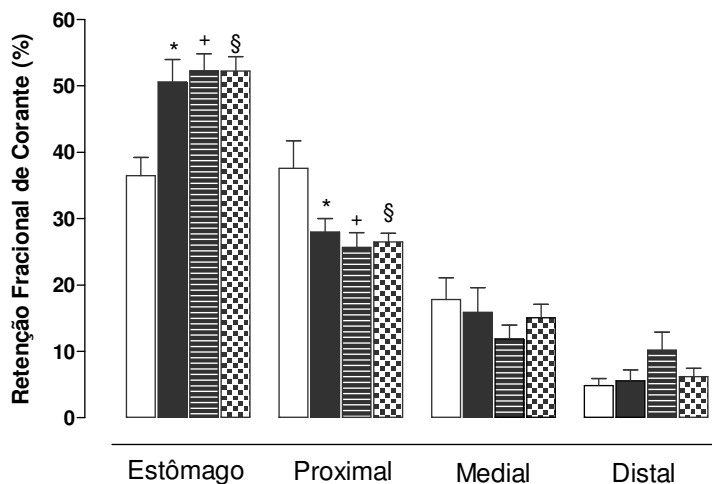


Fig. 20 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados (□), fístula (26G) aorto-caval (■), fístula (23G) aorto-caval (▨) ou fístula (21G) aorto-caval (▩) estudados **24h** após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20 minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média ± EPM com cinco a nove ratos por grupo. *,+, \$, p < 0,05 para ANOVA ao teste “Dunnett”.

4.15 - Avaliação hemodinâmica e da motilidade gastrintestinal de ratos acordados submetidos à esplanctomia mais fistula aorto-caval (21G) e estudados 24h pós-cirúrgico estudados tempo pós-prandial de 20min.

A avaliação da participação das vias neurais nos parâmetros hemodinâmicos foi comparada entre os animais falso-operados, fistulados e fistulados mais esplanctomia conforme apresentado na figura 21. Em relação à pressão arterial média, os animais fistulados e os fistulados mais esplanctomia tiveram uma diminuição significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle ($108,0 \pm 3,5$ vs $91,0 \pm 3,6$ e $91,1 \pm 3,5$ mmHg). No que diz respeito aos demais parâmetros, hemodinâmicos, se observou um aumento significativo ($p < 0,05$) entre os animais fistulados e fistulados mais esplanctomia em relação ao grupo controle na pressão venosa central dos ratos ($1,64 \pm 0,5$ vs $7,3 \pm 0,3$ e $7,0 \pm 0,8$ cmH₂O), na frequência cardíaca ($350, \pm 7,0$ vs $410,0 \pm 10,0$ e $419,9 \pm 19,0$ bpm) bem como no débito cardíaco ($120,8 \pm 5,3$ vs $158,7 \pm 11,3$ e $169,6 \pm 6,0$ ml/min).

A figura 22 apresenta os resultados do esvaziamento gástrico onde se comparou ratos falso-operados, fistulados e fistulados mais esplanctomia. No estômago se observou aumento significativo da retenção ($p < 0,05$) nos ratos fistulados e fistulados mais esplanctomia quando comparados aos falso-operados ($36,4 \pm 2,7$ vs $50,5 \pm 3,3$ e $50,1 \pm 1,4\%$). No intestino proximal houve uma diminuição significativa ($p < 0,05$ apenas entre os animais fistulados e falso-operados ($37,6 \pm 4,0$ vs $28,0 \pm 2,0\%$). Não houve alteração entre os três grupos no intestino medial ($17,8 \pm 3,2$, $15,8 \pm 3,7\%$ e $14,6 \pm 1,6\%$) bem como no intestino distal ($4,8 \pm 1,0$, $5,5 \pm 1,6\%$ e $6,2 \pm 1,6\%$).

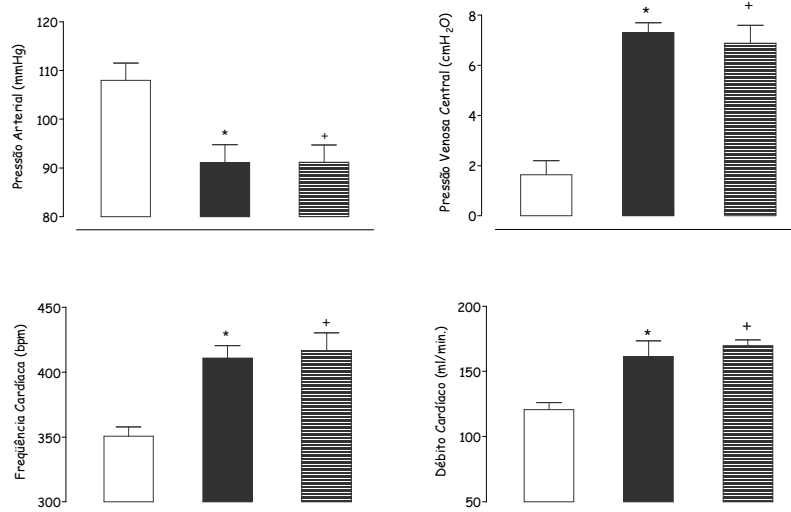


Fig. 21 – Comparação dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos falso-operados (□), fístula (21G) aorto-caval (■) ou fístula mais esplanctomia (▨) estudados **24h** após a cirurgia. Dados obtidos por monitoração contínua (exceto o débito cardíaco determinado por termo-diluição), expressos como média ± EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *,⁺p < 0,05 para ANOVA ao teste “Dunnett”.

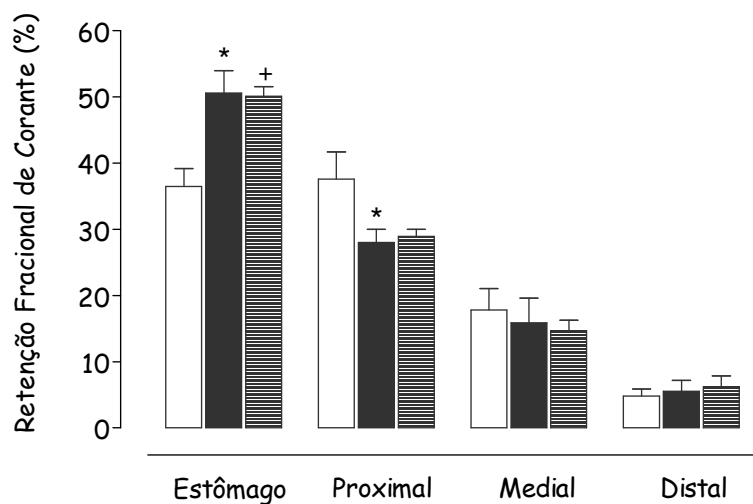


Fig. 22 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados (□), fístula (21G) aorto-caval (■) ou fístula mais esplanctomia (▨) estudados **24h** após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média ± EPM com cinco a nove ratos por grupo. *,⁺p < 0,05 para ANOVA ao teste “Dunnett”.

4.16 - Avaliação hemodinâmica e da motilidade gastrintestinal de ratos acordados submetidos à vagotomia subdiafragmática e estudados 24h após a criação de fístula aortocaval tempo pós-prandial de 20min.

Os parâmetros hemodinâmicos bem como os esvaziamentos gástricos foram comparados entre ratos falso-operados, fistulados e fistulados mais vagotomia subdiafragmática conforme mostrado nas figuras 23 e 24.

Em relação à pressão arterial média, houve uma diminuição significativa ($p < 0,05$) tanto dos animais fistulados como nos fistulados+vagotomia subdiafragmática comparados aos animais falso-operado ($108,0 \pm 3,5$ vs $91,0 \pm 3,6$ e $92,5 \pm 2,1$ mmHg). No que diz respeito a frequência cardíaca os ratos fistulados bem como os fistulados mais vagotomia apresentaram aumentos significativos ($p < 0,05$) em relação aos controles ($350,0 \pm 7,0$ vs $410,0 \pm 10,0$ e $419,0 \pm 19,0$ bpm). Entretanto só ocorreram mudanças significativas ($p < 0,05$) no débito cardíaco ao se comparar os ratos fistulados aos falso-operados, não havendo diferença entre os fistulados mais vagotomia e os falso-operados ($120,8 \pm 5,3$ vs $158,7 \pm 11,3$ e $122,5 \pm 4,5$ ml/min) ocorrendo situação similar nos valores de pressão venosa central, onde nos animais fistulados apresentaram valores maiores estatisticamente ($p < 0,05$) em comparação aos falso-operados ($1,64 \pm 0,5$ vs $7,3 \pm 0,3$ cmH₂O).

Na figura 24 são mostrados os valores médios da retenção fracional de corante em ratos falso-operados, fistulados ou fistulados mais vagotomia subdiafragmática. No estômago se observou um aumento estatístico ($p < 0,05$) na retenção gástrica por parte dos animais fistulados em relação ao controle, sendo que

entre os ratos fistulados mais vagotomia e falso-operado não foram encontrados diferenças ($37,1 \pm 2,5$ vs $50,5 \pm 3,3$ e $40,4 \pm 2,3\%$). Em relação ao trânsito intestinal houve diminuição significativa ($p < 0,05$) na retenção do intestino proximal apenas entre os ratos fistulados em comparação ao controle ($37,6 \pm 4,0$ vs $28,0 \pm 2,0\%$). No intestino medial não houve alteração entre os três grupos ($18,1 \pm 2,8\%$, $15,9 \pm 3,7\%$ e $13,7 \pm 1,0\%$). Em contrapartida no intestino distal intestino, houve um aumento significativo ($p < 0,05$) nos ratos fistulados mais vagotomia quando comparados aos fistulados e aos falso-operados ($4,8 \pm 1,0$ vs $5,5 \pm 1,6\%$ e $16,5 \pm 2,3\%$).

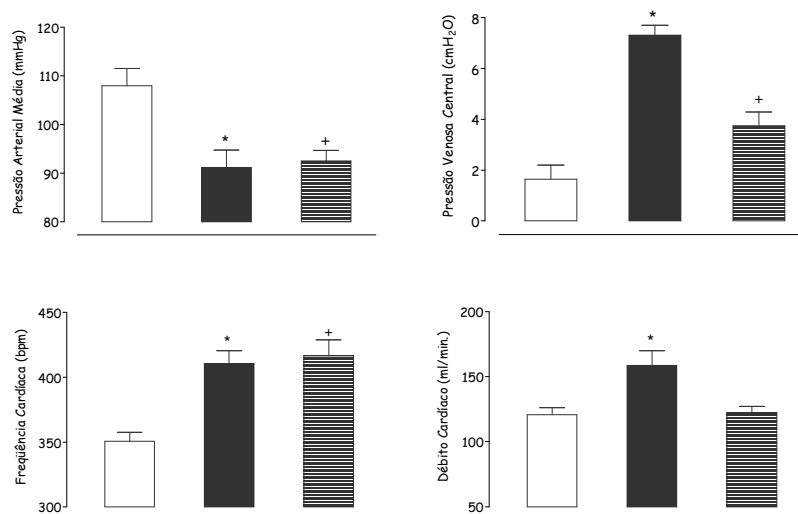


Fig. 23 – Comparação dos parâmetros hemodinâmicos (PAM, PVC, FC e DC) obtidos de ratos falso-operados (□), fístula (21G) aorto-caval (■) ou fístula mais vagotomia subdiafragmática (▨) estudados **24h** após a cirurgia. Dados obtidos por monitoração contínua (exceto o débito cardíaco determinado por termo-diluição), expressos como média \pm EPM a partir de cinco a oito ratos por grupo. *,+ , $p < 0,05$ para ANOVA ao teste “Dunnett”.

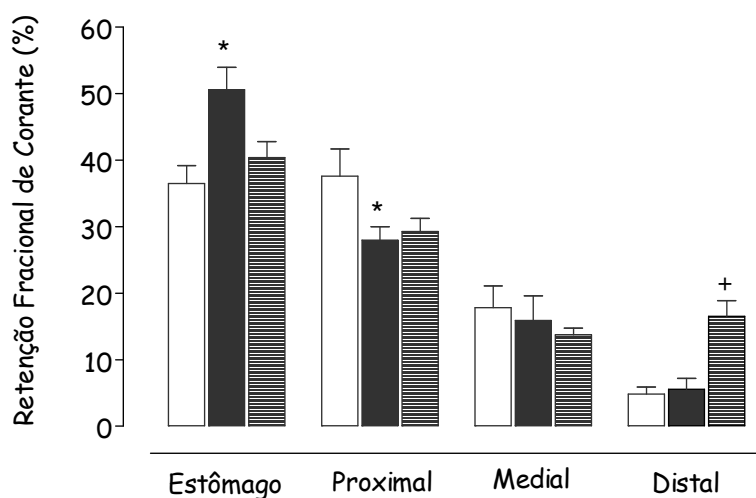


Fig. 24 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos falso-operados (□), fístula (21G) aorto-caval (■) ou fístula mais vagotomia subdiafragmática (▨) estudados **24h** após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20 minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com cinco a nove ratos por grupo. *,+ , $p < 0,05$ para ANOVA ao teste “Dunnett”.

4.17 - Avaliação da motilidade gastrintestinal de ratos acordados submetidos à vagotomia subdiafragmática ou fistula mais vagotomia subdiafragmática e estudados 24h com tempo pós-prandial de 20min.

Na figura 25 estão resumidos os valores médios da retenção fracional de corante em ratos submetidos à vagotomia subdiafragmática e fistulados subdiafragmática. No estômago não foram encontradas diferenças entre os ratos com vagotomia em comparação aos fistulados mais vagotomia ($35,7 \pm 3,0$ vs $40,4 \pm 2,3\%$), não alterando também a retenção no intestino proximal entre os mesmos ($27,6 \pm 4,2$ vs $29,2 \pm 2,0\%$). Em contrapartida, se observou uma diminuição significativa ($p < 0,05$) na retenção do intestino medial dos animais fistulados mais vagotomia em relação aos que sofreram somente vagotomia ($30,4 \pm 3,0$ vs $13,7 \pm 1,0\%$). No intestino distal os ratos fistulados mais vagotomia tiveram valores maiores ($p < 0,05$) que os ratos com vagotomia apenas ($6,1 \pm 1,0$ vs $16,5 \pm 2,3\%$). $16,5 \pm 2,3\%$).

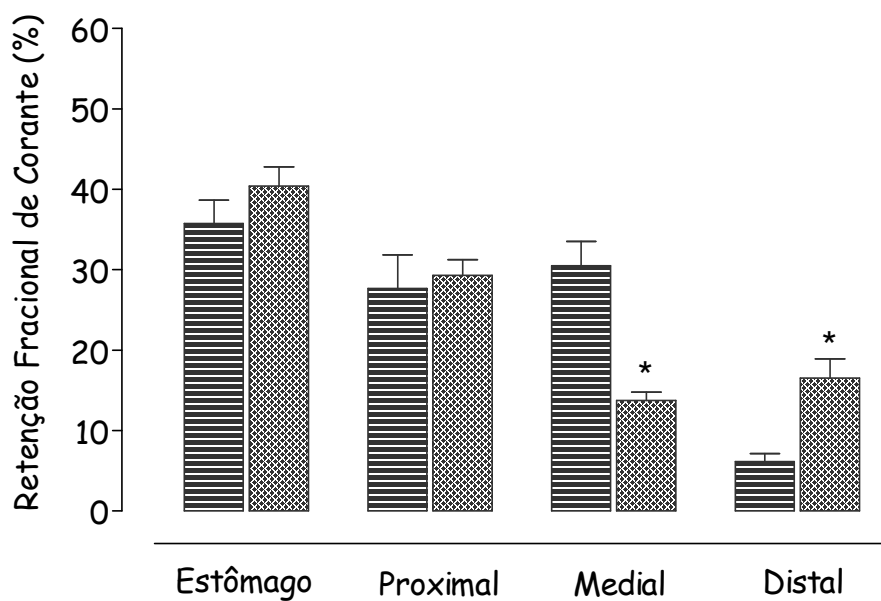


Fig. 25 – Recuperação fracional do corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos com vagotomia subdiafragmática (▨) de 72h ou com fístula (21G) aorto-caval mais vagotomia subdiafragmática (⊠) estudados **24h** após a cirurgia e tempo pós-prandial de **20 minutos**. Resultados obtidos por espectrofotometria e expressos como média \pm EPM com seis a oito ratos por grupo. *, $p < 0,05$ ao teste “*t*” de Student para dados não pareados.

Discussão

5 - Discussão

No presente estudo mostramos que a sobrecarga aguda cardíaca criada por fístula arteriovenosa entre a aorta abdominal e a veia cava inferior determina, além de reajustes hemodinâmicos (hipotensão arterial, taquicardia, elevação da pressão venosa central e elevação do débito cardíaco), modificações da motilidade gastrointestinal, promovendo retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrointestinal de líquido. Tal fenômeno se manifesta desde 24h até 48h após a cirurgia, mas independe do grau de sobrecarga cardíaca ou de eventuais alterações na secreção gástrica. O retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrointestinal envolve intermediação neural, sendo prevenida pelo pré-tratamento com vagotomia sub-diafragmática e se mantendo inalterado após a esplancnotomia + ganglicectomia celíaca. Já a sangria prévia reverte o fenômeno de retarde no esvaziamento gástrico, reforçando o papel modulatório do volume sanguíneo sobre a motilidade gastrointestinal.

As anastomoses arteriovenosas são restritas, em condições fisiológicas, a tecidos como a pele e a mucosa nasal, onde conectam as arteríolas diretamente às vênulas, sem passar pelos capilares. Suas paredes musculares são ricamente inervadas pelos nervos simpáticos e, na pele, estão envolvidas na regulação da temperatura (Cui et. al., 2007). Em condições patológicas podem ocorrer fístulas (comunicações artificiais) arteriovenosas, que ao diminuírem o tempo de circulação do sangue podem ocasionar quadros graves de insuficiência cardíaca de alto débito, por vezes de difícil diagnóstico dado ao quadro clínico impreciso

(Gaa, et. al., 1999). A fístula aorto-caval é uma complicação espontânea, mas rara (incidência de 2 a 4%), do aneurisma da aorta abdominal (Woolley & Spence, 1995).

Embora a repercussão hemodinâmica de fístula arteriovenosa já fosse bem conhecida, somente o trabalho pioneiro de Guyton et. al., (1992) delineou a insuficiência cardíaca de alto débito conseqüente ao estabelecimento de fístulas arteriovenosas, tema inclusive de relevância médica pois componente do tratamento de hemodiálise (Saxena et. al. 2005). No intuito de provocar insuficiência cardíaca crônica, Flaim et. al. (1979) induziram em ratos um desvio entre a aorta abdominal e a veia cava inferior, logo abaixo do pedículo renal, criando uma fístula com cerca de 1mm de comprimento, assegurada por meio de sutura. Contudo, além da grande mortalidade no pós-operatório dos ratos, a patência da fístula e, portanto, o seu impacto hemodinâmico, era bastante variável. Finalmente em 1990, Garcia & Diebold criaram uma técnica de construção padronizada de fístula entre a aorta abdominal e a veia cava inferior de ratos, mediante a transfixação vascular com agulha de calibre 18G e o posterior velamento. Tal metodologia se mostrou reprodutível, confiável e de baixo impacto em termos de mortalidade pós-operatória.

Avaliando os parâmetros hemodinâmicos de ratos com fístulas arteriovenosas criadas mediante transfixação vascular com agulhas de diferentes calibres (20G, 18G e 16G), Huag et. al. (1994) descreveram que a repercussão hemodinâmica da fístula arteriovenosa depende do desvio do fluxo sanguíneo e, portanto, do grau de contato vascular. Neste trabalho estudamos a motilidade gastrointestinal de ratos submetidos a fístula entre a aorta abdominal e a veia cava

inferior pela transfixação dos vasos com agulhas 21G, 23G e 26G — calibres consecutivamente menores que a 18G empregue por Garcia & Diebold em 1990.

Após os procedimentos cirúrgicos e a recuperação dos animais fistulados e falso-operados, avaliamos as condições hemodinâmicas dos animais pela monitoração da pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão venosa central e débito cardíaco. A frequência cardíaca foi derivada a partir do intervalo R-R' do registro do eletrocardiograma enquanto a pressão arterial média e a pressão venosa central foram obtidas a partir da canulação direta dos vasos cervicais — procedimentos bastante difundidos na literatura (FinK et al., 2000). Aliás, os presentes valores de tais parâmetros hemodinâmicos dos animais falso-operados são similares àqueles indicados na literatura (Raffai et. al. 2005; Hseu, et. al. 1998). Embora existam várias técnicas para a determinação da quantidade de sangue que percorre o coração minuto-a-minuto, bem como o fluxo sanguíneo individualizado nos diversos órgãos e sistemas (Huang, et. al., 1992; Slama, et. al., 2003; D'Almeida, et. al., 1996; Rodrigues et. al., 2007; Coleman, 1974), a determinação do débito cardíaco pela técnica da termo-diluição oferece resultados consistentes, além de ser de fácil aplicação na rotina de laboratório de pesquisa. Segundo Kissling et. al., (1993), há excelente correlação entre os valores do débito cardíaco obtidos pelo método direto de Fick com aqueles determinados pelo método de termo-diluição. Em ratos acordados, os valores normais de débito cardíaco obtidos pelo método de termo-diluição são similares àqueles obtidos com o método de diluição de corante — na faixa de 134ml/min, segundo Coleman (1974). De modo a minimizar eventuais vieses e facilitar a reprodutibilidade dos dados, utilizamos ratos de 230 a 280g e tivemos o cuidado de manter a temperatura da salina injetada nos ratos em torno de

10±1°C. Neste trabalho, os valores de débito cardíaco dos animais controle (falso-operados), na faixa de 120ml/min, vão ao encontro daqueles descritos na literatura. A monitoração do débito cardíaco mediante termo-diluição também se mostrou capaz de detectar variações no débito cardíaco — tal como ocorre na fístula arteriovenosa, quando os valores do débito cardíaco podem aumentar até em 130% (René et al., 1958). Em ratos acordados, a fístula aorto-caval construída de forma similar eleva o débito cardíaco para a faixa de 180ml/min, segundo Kim et. al. (2004) — valores similares aos aqui descritos. Tal como indicado na literatura, a fístula aorto-caval promoveu hipotensão arterial, taquicardia e elevação da pressão venosa central (Garcia et al. 1990; Huang et al.1992b).

Do ponto de vista motor, o estômago exerce função de armazenamento mistura e trituramento de alimentos, propulsão e peristaltismo e regulação da velocidade de esvaziamento gástrico. Durante o processo de deglutição à frente da onda peristáltica que percorre o esôfago e relaxa o esfíncter esofágico inferior (EEI) a musculatura do fundo e da porção proximal do corpo relaxa, fenômeno esse conhecido como **relaxamento receptivo** que é abolido por vagotomia bilateral. Como a musculatura do fundo gástrico se relaxa durante o processo de deglutição, o alimento acomoda-se nessa região sem elevar a pressão intragástrica. Ademais, como a musculatura dessa região é menos densa do que a do restante do estômago, as contrações no estômago proximal são mais fracas. Assim, o fundo gástrico acomoda cerca de 1 a 1,5L do quimo por um período de 1 a 2h, até a fase subsequente conhecida como **esvaziamento gástrico** (Sanioto, 2008).

Em relação à avaliação da motilidade gastrintestinal, a literatura recomenda o uso de várias metodologias, seja para estudos *in vitro* (Karakida & Homma, 1989) ou *in vivo* (Capelo et al., 1983; Bojo et al., 1991; Schwizer et al. 1996; Gilja et al. 1999 e Van der Velde et al., 1999). Em ensaios *in vitro*, a contratilidade gástrica pode ser estudada com um sistema isométrico, mantendo o comprimento constante e medindo as mudanças na tensão, ou um sistema isotônico, no qual a tensão seja mantida constante e medindo as mudanças no comprimento muscular (Barlow et. al., 2001). Já em condições fisiológicas, a avaliação *in vivo* da motilidade gástrica é mais complexa, pois o estômago proximal exerce contração tônica — fenômeno descrito ainda em 1903 por Cannon. A avaliação do esvaziamento gástrico pode ser realizado através de várias técnicas como a gama-cintilografia (Podczeck et. al., 2007), a impedância elétrica (Nakae et. al., 2000), o teste respiratório do carbono marcado ^{13}C (Katsube et al., 2007). Embora a gama-cintilografia seja tida padrão ouro na literatura, permitindo a avaliação da motilidade dos segmentos proximal e distal do estômago tem como principal desvantagem à radiação ionizante (Herculano et al. 2004). Assim, adotamos a técnica indireta de recuperação de corante, no caso o vermelho fenol, descrita originalmente por Reynell & Spray (1956) e empregada na rotina de pesquisa do nosso laboratório (Gondim et. al. 1998; Camurça et. al. 2004; Silva et al. 2004; Santos et al. 2007). Além de fácil execução, a técnica de recuperação fracional do vermelho fenol oferece resultados reprodutíveis. No presente trabalho, os valores de recuperação fracional do corante no estômago e intestino delgado proximal, medial e distal dos animais controle (falso-operado) são similares aqueles obtidos previamente (Soares et al. 2006; Collares et al. 2003; Collares et al. 2005). Ademais, a retenção gástrica da refeição teste nos animais falso-operados e com fístula arteriovenosa decaíram

ao longo do tempo pós-prandial — respeitando o padrão exponencial de esvaziamento gástrico para líquidos (de Rosalmeida et al. 2003). Entretanto, o vermelho fenol empregado como corante da refeição teste é substância sensível ao pH e, portanto, a determinação da retenção no estômago depende do nível de secreção gástrica (Lam et al. 1997). Assim sendo, investigamos o efeito do pré-tratamento com omeprazol (20mg/kg, i.v.) sobre o esvaziamento gástrico de líquido em ratos, falso-operado e com fístulas aorto-caval. Como ainda assim tais ratos apresentaram maior retenção gástrica da refeição teste em comparação ao respectivo controle, o eventual efeito da secreção ácida sobre o fenômeno de retarde no esvaziamento gástrico de líquido dos ratos fistulados pode ser minimizado.

Variações no volume sanguíneo promovem mudanças das pressões ao longo do aparelho circulatório, as quais são detectadas por receptores de estiramento e tensão existentes na intimidade dos principais vasos sistêmicos e em vísceras torácicas e abdominais. Tais mecano-receptores são descritos tradicionalmente segundo sua localização em receptores de baixa e de alta pressão, situados respectivamente nos vasos de capacitância e no sistema arterial (Brenner, 2003). Com base em nossos achados, acreditamos ainda haver uma participação não somente das vias eferentes (motoras) como também das vias aferentes (sensitivas) no fenômeno de retarde do esvaziamento ocasionado pela criação de fístula aorto-caval. Tal como ocorre na sobrecarga cardíaca advinda de fístula aorto-caval, em situações fisiológicas onde há um aumento da pressão intra-abdominal como as que ocorrem durante uma expiração forçada contra uma glote fechada, durante a tosse, defecação ou mesmo pela prática de exercício isométrico o sangue

é propulido em direção ao átrio aumentando assim o **retorno venoso** (Salgado, et. al., 2008). Esse aumento de retorno venoso promoveria uma ativação das vias aferentes vagais que estariam envolvidas na liberação de vários hormônios dentre os quais a colecistoquinina (CCK) que tem papel importante no retarde do esvaziamento gástrico (Helen et. al., 1988; Covasa, et. al., 2000; Leray, et. al., 2003; Izbéki, et. al., 2004).

A repercussão hemodinâmica de fístulas arteriovenosas depende do desvio do fluxo sanguíneo e, portanto, do grau de contato vascular (Huang et al., 1994). De fato, a fístula entre a aorta abdominal e a veia cava inferior pela transfixação dos vasos com agulhas de calibres consecutivamente menores (21G, 23G e 26G) determinou neste trabalho elevações proporcionalmente menores no débito cardíaco dos ratos acordados. Curiosamente, o retarde no esvaziamento gástrico foi similar nos três sub-grupos estudados, indicando que a elevação discreta (24%) no débito cardíaco já seja suficiente para desencadear o reflexo inibitório na motilidade gastrintestinal. A repercussão hemodinâmica da criação de fístulas arteriovenosas não é instatânea. Segundo Huang et al (1992) o débito cardíaco se eleva 1h após a comunicação direta entre a artéria aorta abdominal a veia cava inferior de ratos acordados assim permanecendo até pelo menos 5 semana quando retoma valores similares aos basais, às custas de hipertrofia miocárdica (Wang et al. 2003). No presente trabalho, o retarde no esvaziamento gástrico se manifesta desde as 24h e assim permanece até 48h após a criação da fístula. Nos animais estudados 12h após a cirurgia, embora a retenção fracional da refeição no estômago dos ratos com fístula aorto-caval permaneça em níveis elevados não há diferença com os valores de retenção gástrica dos respectivos animais falso-operados. A ausência

desta diferença talvez seja devida ao curto tempo de recuperação pós-anestésica e a conseqüente condição de “íleo paralítico” (Coimbra & Plourde, 1996) — afinal os valores de retenção gástrica destes animais falso-operados estudados as 12 horas após a cirurgia são elevados, por sua vez, para os padrões encontrados nos ratos controle estudados quer as 24 quer às 48h após o procedimento cirúrgico.

O fato de a condição hemodinâmica modificar o comportamento motor do TGI pode ser mais bem compreendido à luz dos experimentos realizados no nosso laboratório ao longo das duas últimas décadas. A hipervolemia aguda advinda da infusão de salina ou da perda aguda da função renal também ocasionam retardes no esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados (Gondim et al., 1998; Silva et al. 2002). Vale salientar que, no presente trabalho, o retarde no esvaziamento gástrico ocasionado pela criação da fístula aorto-caval foi revertido pela sangria prévia (1,5ml/100g).

As vísceras gastrintestinais sofrem importante regulação autonômica, por vias neurais simpáticas e parassimpáticas, identificadas segundo o ponto de emergência do sistema nervoso central e a localização dos gânglios de onde partem os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares. Ademais, o TGI dispõe de complexa rede intramural de neurônios, o sistema nervoso entérico, cuja relevância pode ser evidenciada pela preservação das funções secretoras, absorptivas e motoras, mesmo após a completa deservação extrínseca (Rhoades & Tanner, 2003).

As vias parassimpáticas para o trato gastrintestinal são oriundas do tronco encefálico e da região sacral da medula espinal. Do núcleo motor dorsal no bulbo partem os corpos celulares de neurônios que se projetam pelos nervos vagos. Ao nível subdiafragmático, a minoria (~27%) das fibras vagais do rato é via eferente, provenientes de fibras parassimpáticas pré-ganglionares situadas do núcleo do trato solitário, área postrema e do núcleo ambíguo ou ainda de fibras pós-ganglionares simpáticas oriundas dos gânglios cervical superior e torácico com quem fazem anastomose na região torácica. Estes eferentes fazem sinapse com neurônios do sistema nervoso entérico no esôfago, no estômago, no intestino delgado, no colón além da vesícula biliar e pâncreas. Tais fibras atuam sobre a inervação entérica, controlando de forma rápida e precisa o tubo digestivo, possibilitando os ajustes necessários na motilidade e na permeabilidade gastrintestinal, como no decorrer da ingestão e da digestão das refeições (Wood, 2005).

Estudando o fenômeno do relaxamento adaptativo do estômago em gatos anestesiados, Jansson (1969) observou que o nervo vago abaixo do diafragma possui fibras eferentes de baixo e de alto limiar, sendo a primeira via excitatória do tipo colinérgica e a segunda inibitória do tipo NANC. Assim, o balanço na atividade das fibras vagais eferentes definiria momento a momento o tônus da porção proximal do estômago (Azpiroz & Malagelada, 1987). Além disso, Ahlman & Dahlstron (1983), observaram que a estimulação vagal desencadeia a liberação de serotonina pelas células enterocromafins na circulação portal e intestino, sendo tal estímulo mediado pelas fibras simpáticas presentes no nervo vago, na ocasião também verificou a presença de substância P e encefalina, substâncias estimulantes da contração gástrica. De acordo com Taché et. al., (1987) a corticotropina liberado

pelo sistema nervoso central exerce ação sobre o esvaziamento gástrico onde injeções da mesma em doses picomolares na região cérebro-rostral inibem o esvaziamento gástrico sendo essa inibição dependente da via vagal.

No que se refere aos ajustes do TGI frente às variações agudas da volemia, Sjövall et al. (1983) verificaram em gatos anestesiados que o aumento no retorno venoso induzido pela inspiração sob pressão negativa torna secretor o epitélio intestinal — fenômeno esse dependente da atividade vagal. No nosso laboratório, o fenômeno de retarde no esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados conseqüente a infusão de salina foi prevenido pela vagotomia subdiafragmática (Gondim et al., 1999). Da mesma forma, o presente retarde no esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados conseqüente a criação de fístula aorto-caval foi prevenido pela vagotomia subdiafragmática, indicando a participação do sistema nervoso parassimpático (via nervo vago) nesse fenômeno.

No que diz respeito à inervação simpática do trato gastrintestinal, estas são relativamente curtas e fazem sinapses em gânglios fora do sistema gastrintestinal. Quatro gânglios simpáticos servem o trato gastrintestinal, sendo eles os celíacos, mesentéricos superiores e inferiores bem como o hipogástrico. As fibras nervosas pós-ganglionares que são adrenergicas deixam os gânglios simpáticos e fazem sinapse em gânglios nos plexos mioentérico e submucoso onde inervam as células musculares lisas, endócrinas ou secretoras. Aproximadamente 50% das fibras nervosas são eferentes e 50% aferentes (Costanzo 2004).

Já no que diz respeito as ajustes do trato gastrintestinal frente as variações agudas de volemia, Sjövall et al. (1983) observou participação das vias simpáticas na junto ao epitélio intestinal. De acordo com Gondim et al (2001), ao estudar os mecanismos neurais envolvidos no retarde do esvaziamento gástrico em ratos acordados e com choque medular, estes não observam alteração no retarde frente a um esplancnotomia. No presente trabalho também não foram encontradas diferenças significativas entre os rastos com fistula aorto-caval e os com fistula e submetidos a esplancnotomia prévia mostrando não haver envolvimento das vias simpáticas nesse fenômeno.

Enfim, os presentes resultados mostram que a sobrecarga aguda cardíaca induzida por fístula aorto-caval não somente modifica as condições hemodinâmicas como retarda o esvaziamento gástrico e interfere no trânsito gastrintestinal de líquidos em ratos acordados. Tal fenômeno persiste até 48h após a cirurgia e independe do grau de sobrecarga cardíaca. Embora se mantenha inalterado após a esplancnotomia o retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrintestinal é prevenido pelo pré-tratamento com vagotomia subdiafragmática e pela sangria, reforçando o papel modulatório do volume sanguíneo sobre a motilidade gastrintestinal. Estudos adicionais são necessários a fim de caracterizar a participação eventual de neurotransmissores e hormônios em tal fenômeno.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 – Considerações Finais:

✓ - A sobrecarga cardíaca induzida por fístula aorto-caval com agulha de calibre 21G promove em ratos acordados, estudados 24h após a cirurgia, além de hipotensão arterial, bradicardia, elevação da pressão venosa central e do débito cardíaco, aumento na retenção gástrica de líquido aos 10, 20 e 30min pós-prandiais;

✓ - O fenômeno de retarde do esvaziamento gástrico independe do grau da fístula aorto-caval, estando presente em animais submetidos à transfixação vascular com agulhas de calibre 21G, 23G e 26G.

✓ - A inibição da motilidade gastrintestinal induzida pela fístula aorto-caval independe de eventuais alterações na secreção gástrica.

✓ - A inibição da motilidade gastrintestinal se manifesta de forma estatisticamente significativa desde 24h e perdura pelo menos até 48h após a cirurgia de criação da fístula aorto-caval.

✓ - O retarde do esvaziamento gástrico induzido por fístula aorto-caval não envolve a intermediação das vias simpáticas tendo em vista que a esplancnotomia prévia de 72 horas não interferiu com o referido fenômeno;

✓ - O retarde do esvaziamento gástrico induzido por fístula aorto-caval é mediado por vias parassimpáticas, sendo abolido pela vagotomia subdiafragmática prévia (72h).

✓ - A inibição da motilidade gastrintestinal induzida por fístula aorto-caval é dependente do volume sanguíneo sendo o retarde no esvaziamento gástrico de líquido abolido pelo pré-tratamento com sangria (1,5ml/100g).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 - Referências Bibliográficas

Alfred PF & Dickinson WR. Circulation of the blood. Men and Ideas. American Physiological Society, 1982.

Ahlman, H. & Dahlstrom, A. Vagal mechanism controlling serotonin release from the gastrointestinal tract and pyloric motor function. **J Auton Nerv Syst.** 1983; 9:119-40.

Azpiroz F, Malagelada JR. Importance of vagal input in maintaining gastric tone in the dog. **J Physiol.** 1987 384:511-24.

Alexander JJ, Imbembo AL. Aorto-vena cava fistula. **Surgery** 1989; 105: 1–12.

Anjiki H, Sanaka M, Kuyama Y. Dual effects of rabeprazole on solid-phase gastric emptying assessed by the ¹³C-octanoate breath test. **Digestion.** 2005; 72(2-3):189-94.

Barquist E, Zinner M., River J., and Taché Y. Abdominal surgery-induced delayed gastric emptying in rats: role of CRF and sensory neurons. **Am. J. Physiol.** 1992; 262; G616-G620.

Barbieri CL, Troncon LE, Herculano JR Jr, Aprile LR, Moraes ER, Secaf M, Dantas RO. Postprandial gastric antral contractions in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a scintigraphic study. **Neurogastroenterol Motil.** 2008 Jan 15 [Epub ahead of print].

Barlow, R.B., Bond, S.M., Grant, C., McQueen, D.S., Yaqoob, Z. A comparison of effects measured with isotonic and isometric recording: II. Concentration-effect curves for physiological antagonists. **Br J Pharmacol.** 2001; 133:1087-95.

Barry M. Brenner In: Benner & Rector's the Kidney. 2 vol . Saunders; 7 edition, 2003.

Bojo, L., Nelligard, P., Cassuto, J. Effects of selective adrenergic agonists and antagonists on gastric tone in the rat. **Acta physiol Scand.** 1991; 142:517.

Burton, A. C. (1977). Por que é necessária a circulação. In: Fisiologia e Biofísica da Circulação; 2ed. Guanabara, pág. 02-13.

Camurça FD, De Queiroz DA, Leal PR, Rodrigues CL, Gondim FA, Da Graça JR, Rola FH, Nobre e Souza MA, dos Santos AA. Gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats is delayed after acute myocardial infarction. **Dig Dis Sci.** 2004; May;49(5):757-62.

Calligaro KD, Savarese RP, DeLaurentis DA. Unusual aspects of aortovenous fistulas associated with ruptured abdominal aortic aneurysms. **J Vasc Surg.** 1990; 12: 586–590.

Coimbra CR, Plourde V. Abdominal surgery-induced inhibition of gastric emptying is mediated in part by interleukin-1 beta. **Am J Physiol.** 1996 Mar;270(3 Pt 2):R556-60.

Costanzo, LS. (2004). **Fisiologia**; 2ed. Elsevier, pág. 312-313.

Covasa M, Ritter RC. Adaptation to high-fat diet reduces inhibition of gastric emptying by CCK and intestinal oleate. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2000 Jan;278;(1):R166-70.

Collares EF, Vinagre AM. Evidence of the effect of dipyron on the central nervous system as a determinant of delayed gastric emptying observed in rats after rats administration. **Braz J Med Biol Res.** 2003 Oct;36(10):1375-82.

Collares EF, Vinagre AM. Effect of the GABAB agonist baclofen on dipyron-induced delayed gastric emptying in rats. **Braz J Med Biol Res.** 2005 38: 99-104

Corinaldesi R, Stanghellini V, Paparo GF, Paternicò A, Giulia Rusticali A, Barbara L. Gastric acid secretion and gastric emptying of liquids in 99 male duodenal ulcer patients. **Dig Dis Sci.** 1989; Feb;34 (2):251-6.

Comroe Jr, JH. Exploring the heart: Discoveries in heart disease and high blood pressure. 1983; W.W. Norton & Company. New York.

Coleman TG. Cardiac output by dye dilution in the conscious rat. **J. Appl. Physiol.** 1974; 37(3): 452-455.

Cui J, Durand S, Crandall CG. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity during skin surface cooling. **J Appl Physiol.** 2007; Oct;103(4):1284-9.

D'Almeida MS., Cailmail S., Lebrec D. Validation of transit-time ultrasound flow probes to directly measure portal blood flow in conscious rats. **Am. J. Physiol.** 1996; 271. 40: H2701-H2709.

De Rosalmeida MC, Saraiva LD, da Graça JR, Ivo BB, da Nóbrega MV, Gondim FA, Rola FH, dos Santos AA. Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. **Dig Dis Sci.** 2003; Oct;48 (10):2064-8.

Darlington, D.N., Jones, R.O., Marzella, L., Gann, D.S. Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. **J.Appl.Physiol.** 1995; 78:2025-32.

Eradi B, Wright J, Gibbons NJ, Blackshaw PE, Perkins AC, Wakefield J, Sithole J, Singh SJ. Validity of ¹³C octanoic acid breath test for measurement of solid meal gastric emptying time in children. **J Pediatr Surg.** 2006; Dec;41 (12):2062-5.

Flaim SF, Minter WJ. Ventricular volume overload alters cardiac output distribution in rats during exercise. **J Appl Physiol.** 1980; Sep;49 (3):482-90.

Flaim SF, Minter WJ, Nellis SH, Clark DP. Chronic arteriovenous shunt: evaluation of a model for heart failure in rat. **Am J Physiol.** 1979; May;236 (5):H698-704.

Fink GD, Johnson RJ, Galligan JJ. Mechanisms of increased venous smooth muscle tone in desoxycorticosterone acetate-salt hypertension. **Hypertension**. 2000 Jan;35(1 Pt 2):464-9.

Feldman GM, Charney NA. Effect of acute metabolic alkalosis and acidosis on intestinal electrolyte transport in vivo. **Am J Physiol**. 1980; Nov;239(5):G427-36.

Forster ER, Green T, Dockray GJ. Efferent pathways in the reflex control of gastric emptying in rats. **Am J Physiol**. 1991; Mar;260(3 Pt 1):G499-504.

Graça, J.R., Rola, F.H., Nobre e Souza, M.A., dos Santos, A.A. Gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats is delayed after acute myocardial infarction. **Dig Dis Sci**. 2004; 49:757-62.

Gilling-Smith GL, Mansfield AO. Spontaneous abdominal arteriovenous fistulae: report of eight cases and review of the literature. **Br J Surg**. 1991; 78: 421–426.

Guyton, AC. & Hall, JE. (2002). Integração dos mecanismos renais para o controle do volume sanguíneo e do volume do líquido extracelular; e regulação do potássio, do cálcio, do fosfato e do magnésio. In: Tratado de Fisiologia Médica. Décima Edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. Pág. 312-320.

Graça, J.R.V., Leal, P.R.L., Gondim, F.A.A., Rola, F.H., Santos, A. A. A Plethysmometric Method for Gastric Compliance Studies in Anesthetized Rats. **J of Pharm and Toxicol Meth**. 2000; 43: 25-30.

Garcia R, Diebold S. Simple, rapid, and effective method of producing aortocaval shunts in the rat. **Cardiovasc Res**. 1990; May;24(5):430-2.

Gondim FA, Oliveira G.R, Graça 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**. 1999; 11(2):93-9.

Graça, J.R.V. Estudo da Complacência Gástrica em Ratos Anestesiados: Modelo Pletismométrico e Efeito de variações Agudas da Volemia, fortaleza, 113pp.Dissertação de Mestrado, UFC, 1999.

Gilja, O. H., Hausken, T., Odegaard, S. Berstad, A. **World J Gastroenterol.** 1999; 5(2):93-94.

Gondim F.A, 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.** 1998; 31(7):967-73.

Herculano JR Jr, Troncon LE, Aprile LR, Moraes ER, Secaf M, Onofre PH, Dantas RO, Oliveira RB. Diminished retention of food in the proximal stomach correlates with increased acidic reflux in patients with gastroesophageal reflux disease and dyspeptic symptoms. **Dig Dis Sci.** 2004 May;49(5):750-6

Helen E.,Raybould and Taché Y. Cholecystinin inhibits gastric motility and emptying via a capsaicin-sensitive vagal pathway in rats. **Am. J. Physiol.** 255 (Gastrointest. Liver Physiol. 18): 1988; G242-G246.

Hooper MM., Maier Roman, Tongers J, Niedemayer J, Hohlfeld JM., Hamm M, and Fabel H. Determination of Cardiac Output by the Fick Method, Thermodilution, and Acetylene Rebreathing in Pulmonary Hypertension. **Am J Respir Crit Care Med.** 1999 Aug; 160(2):535-41.

Huang M. Hester RL. and Guyton AC. Hemodynamic changes in rats after opening an arteriovenous fistula. **Am J Physiol.** 1992; Mar 262(3 Pt 2):H846-51.

Huang M, Michael H. LeBlanc, and Robert L. Hester. Evaluation of the needle technique for producing an arteriovenous fistula. **J. Appl. Physiol.** 1994; 77(6): 2907-2911.

Hseu SS, Yien HW, Du F, Sun LS. Heart rate variability in neonatal rats after perinatal cocaine exposure. **Neurotoxicol Teratol.** 1998 Nov-Dec;20(6):601-5.

Izbéki F, Wittmann T, Csáti S, Lonovics J. The mechanisms of the inhibitory effect of ethanol on gastric emptying involve type A CCK receptors. **Regul Pept.** 2004 Feb 15;117(2):101-5.

Inoue, R.Y., Gontijo, J.A., Franchini, K.G. Hemodilution mediates hemodynamic changes during acute expansion in unanesthetized rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2000; 279(6):R2243-51.

James, A.N., Ryan, J.P., Parkman, H.P. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, on regional gastric contractility. **Neurogastroenterol Motil.** 2005; 17:76-82.

Jansson G. Extrinsic nervous control of gastric motility. An experimental study in the cat. **Acta Physiol Scand Suppl.** 1969;326:1-42

Karakida, T., Homma, S. Compliance changes of the gastrointestinal tract in streptozotocin-induced diabetic rats. **Jpn J Physiol.** 1989;39:559-70.

Kim SM, Oliveira SDS, Fonseca U., Malbouisson LMS, Júnior JOCA, Carmona MJC. Continuous and Bolus Thermodilution Cardiac Output Measurement during Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. **Rev. Bras. Anesthesiol;** 2004; 54: 3: 319 – 324.

Kissling G., Ross C., and Brandle M. Validity of thermal dilution technique for measurement of cardiac output in rats. **Am. J. Physiol.** 265; 1993; H1007- H1013.

Korzonek-Szlacheta & Gwózdź. Effects of endothelin-1 on prevention of microvascular endothelium injuries in hemorrhagic shock in rats. **Pharmacol Rep.** 2007; Jan-Feb;59(1):98-106.

Lam WF, Masclee AA, Muller ES, Lamers CB. Effect of hyperglycemia on gastric acid secretion during the gastric phase of digestion. **Am J Physiol.** 1997 May;272(5 Pt 1):G1116-21.

Leray V, Segain JP, Cherbut C, Galmiche JP. Adaptation to low-protein diet increases inhibition of gastric emptying by CCK. **Peptides.** 2003 Dec;24(12):1929-34.

Mill JG & Vasquez EC. (2008). O coração como bomba. In: Aires MM, Fisiologia. Terceira Edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. Pág. 473-77.

Nesek-Adam V, Grizelj-Stojčić E, Trajbar T, Pavić P, Ivkosić A. Spontaneous aortocaval fistula. **Lijec Vjesn.** 2007; Mar-Apr;129(3-4):76-9.

Podczeck F, Mitchell CL, Newton JM, Evans D, Short MB. The gastric emptying of food as measured by gamma-scintigraphy and electrical impedance tomography (EIT) and its influence on the gastric emptying of tablets of different dimensions. **J Pharm Pharmacol.** 2007; Nov;59(11):1527-36.

Raffai G., Kocsis L, Mészáros M. Monos E. Dézsi L. Experimental Orthostasis Elicits Sustained Hypertension, Which Can Be Prevented by Sympathetic Blockade in the Rat. **J Cardiovasc. Pharmacol.** 2005; 45: 354–361.

Raybould HE, Kolve E, Taché Y. Central nervous system action of calcitonin gene-related peptide to inhibit gastric emptying in the conscious rat. **Peptides.** 1988; Jul-Aug;9 (4):735-7.

Redfors, S. Small intestine fluid absorption in the rat during haemorrhage and its importance for plasma refill. **Acta Physiol. Scand.** 1987; 131:429.

René Wégria e. al. Effect of Arteriovenous Fistula on Mean Arterial Blood Pressure, Coronary Blood Flow, Cardiac Output, Oxygen Consumption, Work and Efficiency'. **Am. J. Physiol.** 1958; 193(1): 14p-150.

Reynell PC & GH Spray. A technique for the simultaneous measurement of gastrointestinal transit and intestinal absorption in rats. **J Physiol** (London) 1956,131:452-62.

Rodrigues CL, Gondim FA, Leal PR, Camurça FD, Freire CC, dos Santos AA, Rola FH. Gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid throughout the first month after thoracic spinal cord transection in awake rats. **Dig Dis Sci**. 2001 Aug;46(8):1604-9.

Rodrigues MN, Vanfraechem JHP, Farinatti PTV. Non-Invasive Estimate of Cardiac Output During Exercise Based on Impedance Cardiography and Oxygen Uptake in the Elderly. **Arq Bras Cardiol**. 2007; 88(1): 71-75.

Salgado EC, Junior RF, Silva VJD. (2008). As Veias e o Retorno Venoso. In: Aires MM. **Fisiologia**. 3ed,pág. 533.

Samio SML. (2008). Motilidade do Trato Gastrintestinal, In: Aires MM. **Fisiologia**. 3ed, pag. 811-814.

Santos CL, Medeiros BA, Palheta-Junior RC, Macedo GM, Nobre-e-Souza MA, Troncon LE, Santos AA, Souza MH. Cyclooxygenase-2 inhibition increases gastric tone and delays gastric emptying in rats. **Neurogastroenterol Motil**. 2007 Mar;19(3):225-32.

Soares ACF, Vinagre AM Collares E.F. Effect of antipyrine on the gastric emptying of liquid in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Nov;39(11):1507-12.

Saxena AK, Panhotra BR, Al-Mulhim AS. Vascular access related infections in hemodialysis patients. **Saudi J Kidney Dis Transpl**. 2005; 16(1):46-71.

Sjoval, H., Brunsson, I., Jodal, M., Lundgren, O. The effect of vagal nerve stimulation on net fluid transport in the small intestine of the cat. **Acta Physiol Scand**. 1983; 117:351-357.

Slama M., Susic D., Varagic J., Ahn J., Frohlich ED. Echocardiographic measurement of cardiac output in rats. **Am J Physiol: Heart Circ Physiol** 2003; 284: H691–H697.

Schwizer, W., Fraser, R., Borovicka, J., Asal, K., Crelier, G., Kunz, P., Boesiger, P., Fried, M. Measurement of proximal and distal gastric motility with magnetic resonance imaging. **Am. J. Physiol.** 1996; 271:G217-G222.

Smits GJ, Lefebvre RA. Influence of aging on gastric emptying of liquids, small intestine transit, and fecal output in rats. **Exp Gerontol.** 1996 Sep-Oct;31(5):589-96.

Silva AP, Freire CC, Gondim FA, Lacerda RP, Graça JR, Rola FH, Santos AA. Bilateral nephrectomy delays gastric emptying of a liquid meal in awake rats. **Ren Fail.** 2002 May;24(3):275-84.

Sjövall H, Abrahamsson H, Westlander G, Gillberg R, Redfords S, Jodal M & Lundgren O. Intestinal fluid and electrolyte transport in man during reduced circulating blood volume. **Gut**, 1986; 27: 913-918.

Silva, MTB, Palheta Jr, RC & Santos, AA. Monitoração hemodinâmica em ratos acordados com sobrecarga de volume por fístula arteriovenosa. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**, 2008.

Taché Y, Maeda-Hagiwara M, Turkelson CM. Central nervous system action of corticotropin-releasing factor to inhibit gastric emptying in rats. **Am J Physiol.** 1987 Aug;253(2 Pt 1):G241-5.

Takahashi Y, Amano Y, Yuki T, Ose T, Miyake T, Kushiyama Y, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Influence of acid suppressants on gastric emptying: cross-over analysis in healthy volunteers. **J Gastroenterol Hepatol.** 2006 Nov;21(11):1664-8.

Van der Velde, P., Koslowsky, I., Koopmans, H.S. Measurement of gastric emptying during and between meal intake in free-feeding lewis rats. **Am. J. Physiol.** 1999. 276;R597-605,.

Wang X, Ren B, Liu S, Sentex E, Tappia PS, Dhalla NS. Characterization of cardiac hypertrophy and heart failure due to volume overload in the rat. **J Appl Physiol.** 2003 Feb;94(2):752-63.

Wisbach G, Tobias S, Woodman R, Spalding A, Lockette W. Preserving cardiac output with beta-adrenergic receptor blockade and inhibiting the Bezold-Jarisch reflex during resuscitation from hemorrhage. **J Trauma.** 2007; Jul;63(1):26-32.

Woolley DS, Spence RK. Aortocaval fistula treated by aortic exclusion. **J Vasc Surg.** 1995 Nov;22(5):639-42.

Wood, J.D. (2005). Neurogastroenterologia e Motilidade Gastrintestinal. In: Rhoades, R.A., Tanner, G. A. Fisiologia Médica. 2ed. Guanabara, 439-469.

Waynforth, H. B. & Flecknell, P.A. (1992). Experimental and Surgical technique in rat. 2ed. Academic Press. Ny.

Wiggers, C.J. (1950). Experimental hemorrhagic shock. In: Physiology of shock. The commonwealth Found, New York, NY, USA, 121-146.

Woolley DS, Spence RK. Aortocaval fistula treated by aortic exclusion. **J Vasc Surg.** 1995 Nov;22(5):639-42.