



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

**“A DISTENSÃO MECÂNICA ATRIAL DIREITA DIMINUI A COMPLACÊNCIA
GÁSTRICA EM RATOS NORMOVOLÊMICOS ANESTESIADOS”**

Raimundo Campos Palheta Junior

Fortaleza-Ceará
2006

Raimundo Campos Palheta Junior

“A DISTENSÃO MECÂNICA ATRIAL DIREITA DIMINUI A COMPLACÊNCIA
GÁSTRICA EM RATOS NORMOVOLÊMICOS ANESTESIADOS”

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

Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

Fortaleza-Ceará
2006

FICHA CATALOGRÁFICA

P188d

Palheta Junior, Raimundo Campos

A distensão mecânica atrial direita diminui a complacência gástrica em ratos normovolêmicos anestesiados / Raimundo Campos Palheta Junior. – Fortaleza, 2006.
90 f.

Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos
Dissertação – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina

1. Complacência (Medida de Distensibilidade) 2. Fator Natriurético Atrial 3
Volume Sanguíneo I. Santos, Armênio Aguiar (orient.) II. Título

CDD 615.73

“A DISTENSÃO MECÂNICA ATRIAL DIREITA DIMINUI A COMPLACÊNCIA
GÁSTRICA EM RATOS NORMOVOLÊMICOS ANESTESIADOS”

Esta dissertação foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmacologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca do Centro de Ciências da referida universidade.

Raimundo Campos Palheta Junior

Dissertação aprovada em, 28 de julho de 2006

Prof. Armenio Aguiar dos Santos
UFC- Faculdade de Medicina

Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça
UFC-Faculdade de Medicina de Sobral

Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Jr
UFOP- Universidade Federal de Ouro Preto

Agradecimentos

- Ao Orientador e amigo, Prof. Armênio Aguiar dos Santos que me acolheu e proporcionou a realização deste trabalho fruto de cooperação mútua e companheirismo, um exemplo de dedicação aos seus alunos.
- Ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo acolhimento neste recinto de aprendizado pela oportunidade de realização deste trabalho.
- Aos professores do departamento de Fisiologia e Farmacologia, Pedro Magalhães e Marcellus Loyola, Ronaldo da Graça professores pesquisador os quais me inspiro para seguir nesta árdua caminhada, Ao Prof. Hélio rola pelos momentos de reflexões sobre as condutas humanas e aos demais que contribuíram para minha formação.
- Ao Técnico do Biotério do Depto. de Fisiologia e Farmacologia, Haroldo Pinheiro, mais que prontamente me atendeu, é um grande companheiro e conselheiro nas horas de incertezas e aflições.
- À minha família, Fátima do Rosário Conceição dos Santos e Raimundo Campos Palheta, em especial a minha mãe que sempre lutou por um ideal (filhos), aos meus tios Cláudio e Cacito exemplos de vida e fraternidade e claro aos meus queridos e eternos irmãos Michel e Raphael pelo logos anos de cooperação. Por fim aqueles que se foram, mas primordiais para formação de meu caráter e que continuam guiando-me à felicidade.
- Aos amigos distantes e aos que conquistei, em especial a Rose e Michele pela confiança e compreensão, Ao Gislano e Fernando que me acompanharam nos momentos de sucesso e angustias e aos demais anjinhos do Laboratório Escola Luiz Capelo pelos momentos de aprendizado e companheirismo.
- À Vivian Almeida, pela superação, cumplicidade e compreensão nos momentos difíceis.

- Ao amigo Moíses Tolentino, amigo novo, que me acompanhou até o último momento da confecção desta e que muitas vitórias irá compartilhar.
- A Deus que me proporcionou Paz, Saúde e Forças para realiação deste trabalho.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14 - 16
2	METODOLOGIA	19
2.1	PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	17
2.2	PROTOCOLO EXPERIMENTAL	19
	Grupo Controle	19
	Grupos Distensão Atrial 30, 50 e 70 μ l	19
	Grupo Vagotomia Subdiafragmática e Falsa-Vagotomia	20
	Grupo Esplancnicectomia e Falsa Esplancnicectomia	21
3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
4	RESULTADOS	23
4.1	Grupo Controle	
4.2	Grupo Distensão Atrial	
4.2.1	Distensão Atrial 30 μl	26
4.2.2	Distensão Atrial 50 μl	29
4.2.3	Distensão Atrial 70 μl	32
4.3	Correlação grau de distensão atrial e aumento no tônus gástrico	35
4.4	Vagotomia subdiafragmática	37
4.5	Falsa-vagotomia subdiafragmática	40
4.6	Esplancnicectomia	43
4.7	Falsa-esplancnicectomia	46
5	DISCUSSÃO	49 - 58
6	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70 - 80
	ANEXOS	
	Valores individuais da PA, PVC , FC e VG de todos os animais	

Lista de Abreviaturas

VG – Volume gástrico;

TGI – trato gastrintestinal;

i.v. – Intravenoso(a);

PA – pressão arterial;

PVC – pressão venosa central;

FC – frequência cardíaca;

PNA- Peptídeo Natriurético atrial;

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) encontrados nos seis ratos anestesiados do grupo controle. Pág. 29

Tabela 2 - Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) encontrados nos seis ratos anestesiados submetidos à distensão atrial direita com 30 μ l. Pág. 32

Tabela 3 - Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) encontrados nos seis ratos anestesiados submetidos à distensão atrial direita com 50 μ l. Pág. 35

Tabela 4 - Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) encontrados nos seis ratos anestesiados submetidos à distensão atrial direita com 70 μ l. Pág. 38

Tabela 5 - Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) encontrados nos seis ratos anestesiados submetidos à vagotomia subdiafragmática prévia e distensão atrial direita com 50 μ l. Pág. 43

Tabela 6 - Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) encontrados nos seis ratos anestesiados submetidos à falsa vagotomia prévia e distensão atrial direita com 50 μ l. Pág. 46

Tabela 7 - Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) encontrados nos seis ratos anestesiados submetidos a esplanicnecotomia prévia e distensão atrial direita com 50 μ l. Pág. 49

Tabela 8 - Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) encontrados nos seis ratos anestesiados submetidos à falsa esplancnicectomia e distensão atrial com 50 μ l. Pág.

52

Lista de Figuras

Figura 1 - Efeito do tempo de monitoração sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados do grupo controle. Pág. 30

Figura 2 - Efeito da distensão mecânica atrial com 30µl sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados. Pág. 33

Figura 3 - Efeito da distensão mecânica atrial com 50µl sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados. Pág. 36

Figura 4 - Efeito da distensão mecânica atrial com 70µl sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados. Pág. 39

Figura 5 - Efeito da distensão mecânica atrial com 50µl sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados submetidos à vagotomia subdiafragmática prévia. Pág. 44

Figura 6 - Efeito da distensão mecânica atrial com 50µl sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados submetidos à falsa vagotomia subdiafragmática prévia. Pág. 47

Figura 7 - Efeito da distensão mecânica atrial com 50µl sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados submetidos à esplancnicectomia prévia. Pág. 50

Figura 8 - Efeito da distensão mecânica atrial com 50µl sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados submetidos à falsa esplancnicectomia prévia. Pág. 53

Figura A – Desenho esquemático do sistema empregado para estudar o efeito da distensão mecânica atrial sobre a complacência gástrica registrada mediante pletismografia em ratos anestesiados. Pág. 23

Figura B – Representação esquemática do delineamento experimental empregado para o estudo das variações do volume gástrico registradas por meio de pletismografia em ratos anestesiados submetidos ou não a distensão atrial. Pág. 25

Figura C – Representação esquemática do delineamento experimental empregado para o estudo das variações do volume gástrico registradas por meio de pletismografia em ratos anestesiados submetidos ao pré-tratamentos cirúrgicos laparotomia mediana

seguida ou não (falsa-cirurgia) de vagotomia subdiafragmática e estudados frente a distensão atrial com 50 μ l. Pág. 26

Figura D – Representação esquemática do delineamento experimental empregado para o estudo das variações do volume gástrico registradas por meio de pletismografia em ratos anestesiados submetidos aos pré-tratamentos cirúrgicos laparotomia mediana seguida ou não (falsa-cirurgia) de esplancnicectomia + gangliectomia celiaca e estudados frente à distensão mecânica atrial com 50 μ l. Pág. 27

Figura R - correlação entre a variação de VG e o grau de distensão atrial, obtida a partir dos seguintes grupos: Controle (○), Distensão atrial 30 (●), 50 (▼) e 70 μ l (▲).Pág. 40

Lista dos Apêndices

Apêndice 1: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais controles.

Apêndice 2: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos à distensão atrial por 30 μL .

Apêndice 3: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos à distensão atrial por 50 μL .

Apêndice 4: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos à distensão atrial por 70 μL .

Apêndice 5: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos a vagotomia subdiafragmática prévia e distensão atrial por 50 μL .

Apêndice 6: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais controles da vagotomia subdiafragmática e submetidos à distensão atrial por 50 μL .

Apêndice 7: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos à esplancnotomia e distensão atrial por 50 μL .

Apêndice 8: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais controles da esplancnotomia e submetidos à distensão atrial por 50 μL .

RESUMO

A distensão mecânica atrial direita diminui a complacência gástrica em ratos normovolêmicos anestesiados. Raimundo Campos Palheta Júnior. Pós-Graduação Stricto Senso, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (Grau de mestre). Julho, 2006.

Orientador: Armênio Aguiar dos Santos

Graça et al. (2002) observou em ratos que a hipervolemia aumenta o tônus gástrico, enquanto a hipovolemia o diminuía. Resolvemos estudar o efeito do estiramento cardíaco sobre o tônus gástrico e os mecanismos neurais envolvidos. Metodologia: Ratos albinos machos (n=82, ~320g), anestesiados, com vasos cervicais canulados para registros hemodinâmicos e distensão do átrio (DA). Um grupo separado de animais foi submetido à vagotomia subdiafragmática (DAIV) ou esplancnotomia (DAV). Para registro do volume gástrico (VG), foi introduzido *per os* um cateter com um balão de látex posicionado no estômago proximal e acoplado a um pletismômetro. Após período basal (15min), os ratos foram submetidos aos protocolos: falso distendido (FDA) ou animais submetidos durante 5 min à DA com 30, 50 ou 70 μ L, respectivamente (DAI), (DAII) e (DAIII), ou (DAIV) e (DAV) submetidos a DA com 50 μ L. Em seguida, houve monitoração nos 30min seguintes, divididos em intervalos de 10 min, designados de D₁₀, D₂₀ e D₃₀. Os dados relativos ao VG estão representados em percentagem de seus respectivos valores basais. Sendo analisados por ANOVA seguida do teste de Bonferroni. Resultados: Não houve variações do VG e PVC no grupo FDA, porém no grupo DAI houve uma diminuição significativa do VG em D₂₀ e D₃₀ (9.9% e 14%, respectivamente), não houve aumento da PVC durante a DA. Nos grupos DAII e DAIII o VG diminuiu a partir de D₁₀ (5% e 5.8%, respectivamente, p<0,05) com persistência em D₂₀ (8,5 e 13%, respectivamente) e D₃₀ (11,5 e 16,5%, respectivamente). Além disso, a PVC aumentou em ambos os grupos durante a DA (p< 0,05). No grupo IV, a vagotomia preveniu a diminuição do VG, permanecendo inalterado o VG durante o período experimental. No grupo V, a esplancnotomia aumentou tal efeito, o VG diminuiu a partir de D₁₀ (10,5%, p<0,05) se intensificando em D₂₀ e D₃₀ (16 % e 23,4%, respectivamente). Conclusão: A distensão do balão atrial além de desencadear ajuste hemodinâmicos diminui o VG em ratos anestesiados, efeito abolido após vagotomia subdiafragmática, e permanecendo acentuado nos animais esplancnotomizados.

ABSTRACT

The Decreases of Gastric compliance Due do to Righth Atrial Distension in Normovolemics Anesthetized Rats. Raimundo Campos Palheta Júnior. Pós-Graduação Stricto Senso, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do ceará (Grau de mestre). Julho, 2006.

Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

Graça et al. (2002) observed that hypervolemia increases gastric tone in rats, while hypovolemia decreases it. Thus, we studied the effects of mechanical right atrial distension (AD) on the gastric tone and the involved neural mediation. Male Wistar rats (N=82, ~320g) were anesthetized and the cervical vessels were cannulated for cardiovascular parameters recording and for AD. To monitor gastric volume (GV), a catheter with latex balloon was orally introduced and positioned in the proximal stomach. The catheter was then connected to a communicating vessel system and to a plethysmometer to monitor GV. After basal period (15min), rats were submitted to one of the following protocols: Control our Sham Distension (SD). All the experimental animals had respectively their atrium distended to 30 μ l(ADI), 50 μ l(ADII) e 70 μ l(ADIII) for 5 min. Two other groups were submitted to subdiaphragmatic Vagotomy (ADIV) or to celiac ganglionectomie (ADV) before being AD with 50 μ L GV and CVP, were monitored for a 30min period. Statistics: GV are expressed in percent the values basal, were analyzed by One Way ANOVA followed by Bonferroni's test. Results: GV and CVP did not change in control animals, but in group ADI, when compared to basal values was decreased by 9,9%(< 0.05) in the first 20 min and by 14% in the third minutes interval after AD while CVP did not change. The GV compared to respective control values in groups ADII and ADIII, were decreased by 5 and 5.8% after 10 min; and 8.5 an 13% after 20min; and to 11.5 and 16.5% 30min after AD(p< 0.05). Besides, CVP was increased in both groups by during AD (p< 0,05). In group ADIV we observed that vagotomy completely abolished the GV decrease due to AD in intact animals. While in animals submitted to ganglionectomie, ADV, contrarily, increased GV by 10.5% in the first 10 min and by 16 and 23.4% after 20 and 30 min respectively. Summary: GV, decreases in anesthetized rats that had their right atrium distended by ballon. This phenomenon surely is, at least neurally mediated since it was prevent by vagotomy and enhanced after splanchnicectomy.

1- INTRODUÇÃO

A visão prevalente acerca do volume sanguíneo considera ser sua regulação resultado da interação funcional exclusiva dos sistemas circulatório e urinário (Guyton & Hall, 2002). Entretanto, acumula-se na literatura uma série de evidências clínicas e experimentais indicando a interveniência do trato gastrointestinal na regulação do balanço hídrico (Michell, 2000).

A hipovolemia aguda, seja por desidratação, restrição na ingesta de sódio ou sangria, aumenta a absorção entérica ao sal e água — fenômenos mediados por via simpática e pela ação hormonal do sistema renina-angiotensina (Levens, 1985). Já a hipervolemia, advinda da infusão endovenosa de salina ou sangue ou ainda mediante a congestão venosa central (Higgins & Blair 1971; Humphreys & Earley 1971, Duffy et al. 1978), maximiza a secreção de fluidos e eletrólitos pelo epitélio intestinal — fenômenos mediados por desequilíbrio nas forças de Starling e pela ação hormonal do sistema renina-angiotensina (Levens, 1985).

A relevância fisiológica do papel do trato gastrointestinal para os ajustes do organismo frente às variações agudas da volemia pode ser avaliada pelos estudos de Sjövall e cols (1986), que avaliaram os efeitos de mudanças posturais passivas sobre a permeabilidade do epitélio intestinal em voluntários sadios. A ortostase maximiza a absorção intestinal de fluidos e eletrólitos, enquanto na posição de Trendelenburg a secreção jejunal de água e sal é maximizada. Vale salientar que a restituição da volemia e a própria sobrevivência de animais monogástricos, como o rato e o coelho, frente à uma hemorragia fica comprometida acaso os animais sejam submetidos à enterectomia ou ao jejum (Redfors, 1987; Darlington *et al*, 1995). Ademais, a capacidade notável dos ruminantes de suportarem uma desidratação mais prolongada decorre do fato do rúmem destes animais funcionar como um reservatório de água (Silanikove, 1994).

Nossa contribuição sobre o tema decorre de uma série de experiências desenvolvidas no Laboratório Escola Prof. Luiz Capelo desde os anos oitenta acerca do efeito das variações agudas do volume sanguíneo sobre a motilidade no trato gastrointestinal. Capelo et. al. (1983) verificaram que a hipervolemia mediante a infusão de salina isotônica até um volume de 50ml/kg em cães anestesiados 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 determinada pelo grau do volume do líquido extracelular.

A despeito da originalidade desta observação, o modelo experimental empregado pelo Prof. Capelo limitava a interpretação dos resultados pois cães eram submetidos à uma laparotomia e as variações volêmicas foram consecutivas. Além disso, a infusão de salina ocasiona hemodiluição, acidose e hipoxemia, introduzindo uma série de vieses enquanto a sangria de tão intensa quase precipitava o choque hemorrágico (Wiggers, 1950; Inoue et. al. 2000).

No intuito de esclarecer tais dilemas, Graça e cols. (2002) decidiram re-investigar o fenômeno em ratos. Para tanto desenvolveram e validaram um novo modelo de avaliação do tônus gástrico mediante pletismografia (Graça e cols. 2000). A seguir, estudaram um conjunto de ratos anestesiados sob diferentes condições volêmicas. Enquanto os ratos normovolêmicos mantêm um volume gástrico quase constante ao longo de 90 minutos, a hipervolemia pela transfusão de sangue (12.5ml/kg) diminui o volume gástrico, fenômeno que persiste ao menos por 1 hora. Já a sangria (10ml/kg), torna o estômago mais complacente, fenômeno revertido pela reposição do sangue (Graça et al., 2002).

Parâmetro vital à sobrevivência de mamíferos, o volume do líquido extracelular varia normalmente dentro de uma faixa relativamente estreita, graças a mecanismos redundantes, tanto neurais como humorais (Burton, 1977). Nos anos sessenta cristalizou-se na literatura a noção de que a função renal seria modulada por um “terceiro fator”, além da pressão de perfusão glomerular e da atividade humoral do sistema “renina-angiotensina-aldosterona”. Na demonstração talvez mais inequívoca deste fenômeno, Sieker et al (1954) verificaram ser a imersão até o pescoço de voluntários sadios, normotensos e hidratados, num tanque d’água capaz de aumentar notavelmente tanto a diurese como a natriurese.

Assim sendo e dado a posição central que ocupam na circulação sanguínea, os receptores cardio-pulmonares são considerados referência fundamental para a monitoração do volume sanguíneo (Zullo, 1991). Ao cabo de uma minuciosa investigação, de Bold e cols. (1981) finalmente descreveu a existência do fator natriurético atrial, peptídeo liberado quando da sobrecarga de volume sanguíneo pela infusão de líquidos ou pela distensão mecânica dos átrios (Pettersson et. al. 1986; Cho et. al.,1988). Embora seja reconhecido pela potente inibição da absorção de sódio no túbulo contorcido distal (Fried et. al., 1988) e na ingestão hídrica (Antunes-Rodrigues

et al. 1985), o peptídeo natriurético atrial tem propriedades miorelaxantes, seja em tiras isoladas do intestino e vasos sanguíneos, tanto em animais de laboratório como em seres humanos (Scott & Maric, 1991; Richards et al. 1985).

Assim sendo, decidimos verificar em ratos anestesiados se: i) a distensão mecânica do átrio direito, mediante a inflação de um balão intra-atrial, era capaz de simular a repercussão hemodinâmica da expansão aguda da volemia advinda da transfusão de sangue; ii) o eventual efeito da distensão mecânica do átrio direito sobre a complacência gástrica e iii) os possíveis mecanismos neurais envolvidos no fenômeno.

2- METODOLOGIA

Foram utilizados ratos albinos (n=82), machos, entre 300 e 330g de peso, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará. Os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com o “Guia de Cuidados Animal” do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Faculdade de Medicina da UFC.

2.1- PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Os animais foram acondicionados em gaiolas individuais e mantidos em jejum por 24h com livre acesso a uma solução de reidratação oral (Na^+ 75; Cl^- 65; K^+ 20; glicose 75 and citrato de Na^+ 10mmol/l, LAFEPE).

Após anestesia com uretana (1.2g/kg, *i.p.*), os ratos foram submetidos a traqueostomia. A seguir, introduzimos na artéria carótida esquerda uma cânula de polietileno (PE 50), preenchida com solução salina e heparina (500U/ml), reservada para o registro da pressão arterial (PA, em mmHg) e da frequência cardíaca (FC, em bpm). Na veia jugular direita introduzimos duas cânulas, plenas de solução salina com heparina (500U/ml): uma de polietileno (PE 10) e posicionada na junção das veias cavas; e a outra de silicone (Silastic, i.d. 0.58mm, o.d. 0.97mm, Dow Corning), inserida até o átrio direito (Figura S). Embora justapostas nas extremidades distais, a cânula de silicone era 1.0cm maior que a de polietileno. A primeira foi reservada para o registro da pressão venosa central (PVC, em cmH_2O) e a segunda serviu para a distensão do átrio.



Figura S. Cânula de silicone (Silastic, i.d. 0.58mm, o.d. 0.97mm, Dow Corning) contendo um balão distensível em sua extremidade (seta) utilizada para distensão atrial e acoplada a mesma uma cânula de polietileno (PE10) para registro da pressão venosa central.

Para o estudo da complacência gástrica utilizamos o método de pletismografia (figura A), descrito e validado em nosso laboratório por Graça e cols (2000).

Inicialmente, introduzimos *per os* e com o auxílio de guia metálico um cateter de polietileno (DE=2.0mm; DI=1.5mm) tendo na extremidade um balão flácido de látex (volume máximo ~4ml), cuidadosamente posicionado no estômago proximal. A extremidade livre do cateter foi conectada à base de um reservatório em “U” (DI=2.5cm, capacidade máxima de 30ml). Mediante um sistema de tripla entrada, preenchemos o reservatório, a sonda gástrica e o balão flácido com uma solução iônica padrão (45 mg% de NaCl e 0.3 ml% de Imbebiente BBC Ornano[®], pré-aquecida à 37°C), configurando um sistema de vasos comunicantes. Assim sendo, as variações no tônus do estômago capazes de alterar o volume do balão gástrico ao serem transmitidas ao reservatório são detectadas continuamente pelo sensor eletrônico de volume e indicadas no visor do pletismômetro (Ugo Basile 7140). Exceto quando indicado, o estômago foi distendido com 4cmH₂O de pressão, mediante a elevação, logo no início dos experimentos, do nível líquido do reservatório até 4cm acima do apêndice xifóide.

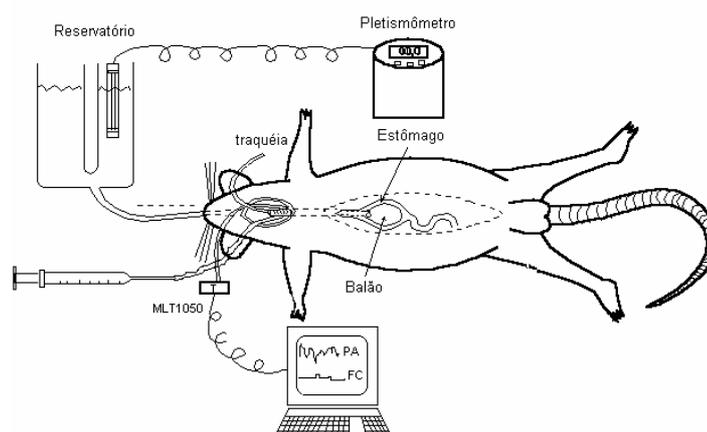


FIGURA A – Desenho esquemático do sistema empregado para estudar o efeito da distensão mecânica Atrial sobre a complacência gástrica registrada mediante pletismografia em ratos anestesiados.

2.2- PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Após a estabilização da preparação cirúrgica monitoramos os parâmetros hemodinâmicos e o volume gástrico durante 50 minutos, sendo os 15min iniciais considerados período basal. O registro contínuo dos parâmetros hemodinâmicos foi obtido após conexão das cânulas da artéria carótida e veia jugular a transdutores de pressão (MLT 1050, MLT 0380), acoplados a sistema digital de aquisição de sinais biológicos (PowerLab/8sp, AD Instruments[®]). Os valores de PA, FC e PVC foram determinados a partir dos registros gravados no micro-computador com o auxílio do programa Chart[®] v 4.0 (AD Instruments[®], Austrália). Já na monitoração do volume gástrico, inicialmente permitiu-se o livre equilíbrio das pressões no interior do sistema sendo anotado o conteúdo resultante do reservatório, doravante chamado de volume gástrico (VG) inicial. Variações adicionais ao volume gástrico inicial foram anotadas manualmente, em ml, a cada 30 segundos.

Em seguida ao período basal, os animais foram aleatoriamente submetidos a um dos seguintes protocolos:

Grupo I – grupo controle (falsa distensão), no qual o balão intra-cardíaco foi mantido intacto;

Grupo II – distensão do balão atrial com 30 μ l de salina por 5min;

Grupo III – distensão do balão atrial com 50 μ l de salina por 5min;

Grupo IV – distensão do balão atrial com 70 μ l de salina por 5min;

A distensão do átrio direito foi obtida mediante inflação do balão da cânula intra-cardíaca. Para tal, um tubo de silicone (PE50, Silastic[®]) teve a extremidade previamente obstruída com cola de silicone (Dow Corning) e após ser imerso em água aquecida à 37°C, o referido balão foi construído mediante a compressão de ar. Ao final do procedimento, o balão da cânula intra-cardíaca tinha a capacidade de acomodar um volume máximo de 1ml.

Ao término do período de 5min de distensão ou falsa distensão, os ratos foram monitorados durante os 30min seguintes, sendo tal período dividido em intervalos consecutivos de 10 min, doravante designados de D₁₀, D₂₀ e D₃₀.

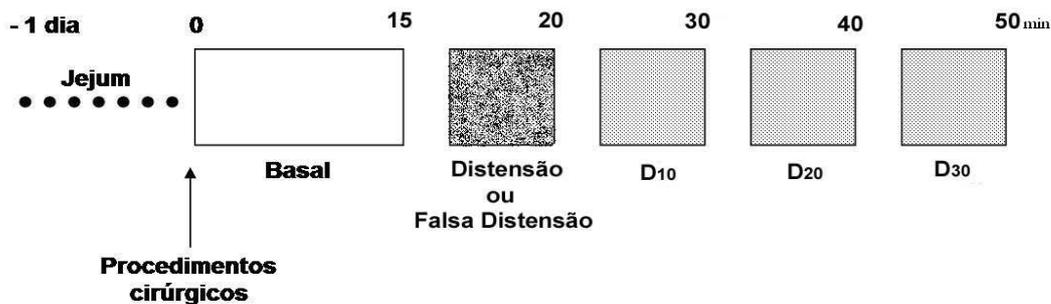


FIGURA B – Representação esquemática do delineamento experimental empregado para o estudo das variações do volume gástrico registradas por meio de pletismografia em ratos anestesiados submetidos ou não a distensão atrial.

De modo a delinear as vias neurais envolvidas nas alterações da complacência gástrica advindas da distensão atrial, foi realizado uma série de experimentos em ratos previamente submetidos à vagotomia subdiafragmática ou esplancnicectomia.

Para tanto, os animais destes sub-grupos foram inicialmente submetidos à jejum por 24h, mantendo-se o livre acesso à solução de reidratação oral. Após anestesia com éter, os ratos foram submetidos a laparotomia e exposição do esôfago abdominal seguida apenas de manipulação da região do esôfago distal (grupo falsa vagotomia) ou de vagotomia troncular sub-diafragmática, mediante serotomia do esôfago 1-1.5cm acima da cárdia e instilação de álcool à 70% segundo Taché e cols. (1988). Cada sub-conjunto consistiu de ao menos 6 animais. A vagotomia foi imediatamente confirmada por inspeção com lente de aumento (10x). Em seguida os ratos foram colocados em gaiolas individuais com dieta livre. Decorridos 48 horas da cirurgia, os animais foram colocados em jejum com livre acesso a soro de reidratação oral. Após 72 horas da cirurgia, o estudo da complacência gástrica foi realizado de modo similar ao descrito anteriormente.

Grupo V- Vagotomia subdiafragmática + distensão atrial (50 μ l) por cinco minutos.

Grupo VI- Falsa vagotomia + distensão atrial (50 μ l) por 5 minutos.

Por ocasião do experimento, os animais foram mantidos sob monitoração contínua dos parâmetros hemodinâmicos e do volume gástrico nos consecutivos períodos basal, distensão e distendido. Os dados obtidos nos 30min subseqüentes à distensão, foram agrupados em intervalos consecutivos de 10min, doravante designados de D₁₀, D₂₀ e D₃₀ (Figura 3).

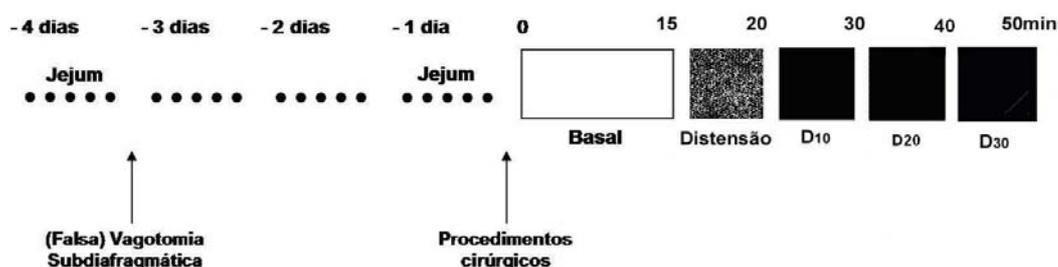


FIGURA C – Representação esquemática do delineamento experimental empregado para o estudo das variações do volume gástrico registradas por meio de pletismografia em ratos anestesiados submetidos ao pré-tratamentos cirúrgicos laparotomia seguida ou não (falsa-cirurgia) de vagotomia subdiafragmática e estudados frente a distensão atrial com 50 μ l.

Outros animais compuseram os grupos esplanicectomia e falsa-esplanicectomia. Após 24horas de jejum, os ratos foram submetidos à anestesia com éter, seguida de laparotomia e exposição apenas do tronco celíaco (grupo controle falsa-esplanicectomia) ou de esplanicectomia, mediante dissecação e secção do ganglio celíaco e nervos esplâncnicos segundo Taché e cols. (1988). A esplanicectomia foi confirmada por inspeção com lente de aumento (10x). Em seguida, os ratos foram mantidos por 24h em jejum com livre acesso à solução de reidratação oral. O estudo da complacência gástrica foi realizado de modo similar ao descrito anteriormente.

Grupo VII- Esplanicectomia + distensão atrial (50 μ l) por 5minutos.

Grupo VIII- Falsa esplanicectomia prévia + distensão atrial (50 μ l) por cinco minutos.

Do mesmo modo, os animais foram mantidos sob monitoração contínua dos parâmetros hemodinâmicos e do volume gástrico nos consecutivos

períodos basal, distensão e distendido. Os dados obtidos nos 30min subsequentes à distensão, foram agrupados em intervalos consecutivos de 10min, doravante designados de D₁₀, D₂₀ e D₃₀ (Figura 4).

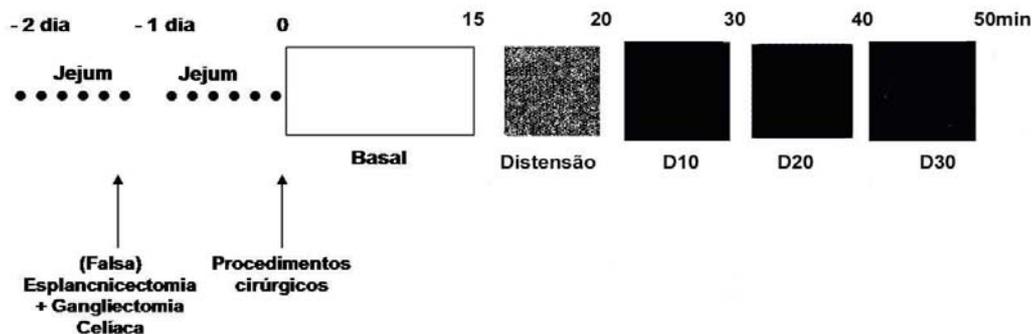


FIGURA D – Representação esquemática do delineamento experimental empregado para o estudo das variações do volume gástrico registradas por meio de pletismografia em ratos anestesiados submetidos aos pré-tratamentos cirúrgicos laparotomia seguida ou não (falsa-cirurgia) de esplancnicectomia + gangliectomia celiaca e estudados frente à distensão mecânica atrial com 50 μ l.

Ao final de todos os experimentos, os ratos, ainda em plano anestésico, foram sacrificados e o posicionamento dos balões distensor atrial e no estômago conferido após toracotomia e laparotomia mediana, respectivamente, a caso o balão não estivesse no local requerido os animais eram excluídos dos grupos.

3- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados dos parâmetros hemodinâmicos (PA, FC e PVC) estão expressos como média \pm erro padrão da média. Já os resultados relativos ao volume gástrico estão expressos na forma de mediana e intervalo inter-quartil (com valores dos percentis 25 e 75) e resumidos na forma de “box&whiskers plots”. A análise de variância (ANOVA) para médias repetidas seguidas do teste de Bonferroni foi utilizada para comparar as diferenças entre as médias. Diferenças com valores de $P < 0.05$ serão consideradas significantes.

4- RESULTADOS

4.1- Grupo Controle:

A figura 1 e a tabela 1 resumem as oscilações espontâneas observadas nos parâmetros hemodinâmicos e no tônus gástrico ao longo dos 50min de monitoração nos ratos do grupo controle. Em relação ao volume gástrico, os valores anotados no período basal foram de 2,28ml [2,02; 2,45], assim permanecendo em níveis similares nos períodos subseqüentes, isto é: falsa distensão, D_{10'}, D_{20'} e D_{30'} (respectivamente 2,28 [2,06; 2,45]; 2,29 [2,08; 2,46]; 2,26 [2,06; 2,46] e 2,22ml, [2,02; 2,43]). Comparado aos seus níveis basais (93,6 ± 3,4mmHg), a PA se manteve sem variações significantes ao longo dos períodos falsa distensão, D_{10'}, D_{20'} e D_{30'} (respectivamente 92,8 ± 3,1; 91,6 ± 2,9; 92,1 ± 2,7 e 92,6 ± 3,2mmHg). Comparado aos seus respectivos níveis basais (1,00 ± 0,22cmH₂O), a PVC se manteve sem variações significantes ao longo dos períodos falsa distensão, D_{10'}, D_{20'} e D_{30'} (respectivamente 1,00 ± 0,32; 1,14 ± 0,76; 1,07 ± 0,53; 0,73 ± 0,50 cmH₂O). Já no que concerne à FC cujos níveis basais foram de 391 ± 11 bpm, houve uma queda, embora não significante, nos valores de FC obtidos ao longo dos experimentos nos períodos falsa distensão, D_{10'}, D_{20'} e D_{30'} (respectivamente 386 ± 11; 380 ± 9; 374 ± 7 e 375 ± 8 bpm).

Tabela 1. Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) encontrados nos seis ratos anestesiados do grupo controle. Os dados de VG estão expressos em forma de mediana e intervalo interquartil e os demais média \pm erro padrão da média.

Períodos	VG (mL)	PVC (cmH ₂ O)	PA (mmHg)	FC (bpm)
Basal	2,28 [2,02; 2,45]	1,00 \pm 0,22	93,6 \pm 3,4	391 \pm 11
Falsa Distensão	2,28 [2,06; 2,45]	1,00 \pm 0,32	92,8 \pm 3,1	386 \pm 11
D ₁₀	2,29 [2,08; 2,46]	1,14 \pm 0,56	91,6 \pm 2,9	380 \pm 9
D ₂₀	2,26 [2,06; 2,46]	1,07 \pm 0,53	92,1 \pm 2,7	374 \pm 7
D ₃₀	2,22 [2,02; 2,43]	0,73 \pm 0,50	92,6 \pm 3,2	375 \pm 8

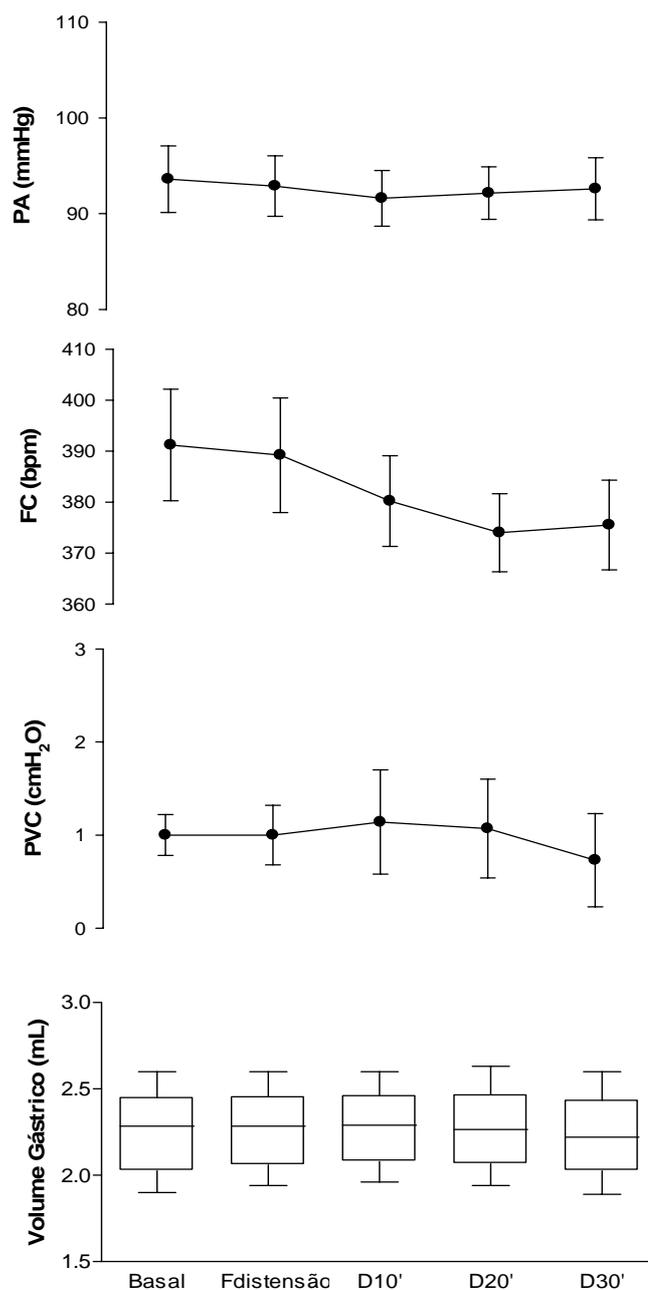


Figura 1. Efeito do tempo de monitoração sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados do grupo controle. Os parâmetros foram monitorados continuamente por 50min, sendo os 15min iniciais considerados o período basal. A seguir, o balão atrial permanece intacto durante 5min (período falsa distensão ou FDistensão). Os valores obtidos no restante da monitoração foram agrupados em intervalos consecutivos de dez minutos, a saber períodos D_{10'}, D_{20'} e D_{30'}. Os valores de VG estão representados como “box and whiskers plots” enquanto nos demais parâmetros encontra-se na forma de média \pm erro padrão da média.

4.2- Grupos Distensão Atrial:

4.2.1- Distensão Atrial 30 μ L

A figura 2 e a tabela 2 resumem as variações observadas nos parâmetros hemodinâmicos e no tônus gástrico dos ratos do grupo de distensão atrial com 30 μ l. Em relação aos seus níveis basais (2,25ml [2,10; 2,32]), o volume gástrico permaneceu inalterado durante o período de distensão atrial (2,22ml [2,08; 2,33]). Contudo, nos 10min seguintes já se observa tendência à redução nos valores do volume gástrico para 2,14ml [2,06; 2,27], os quais se tornaram estatisticamente significante nos períodos D₂₀ e D₃₀ (respectivamente 1,99 [1,92; 2,10] e 1,86ml [1,77; 2,09], p<0,05). No que concerne aos parâmetros hemodinâmicos, os níveis de PA encontrados no período basal foram de 97,2 \pm 3,6 mmHg e assim se mantiveram em níveis estáveis (p>0,05) no decorrer dos experimentos, nos períodos consecutivos distensão, D₁₀, D₂₀ e D₃₀, respectivamente 97,1 \pm 3,4; 97,9 \pm 3,6; 97,3 \pm 2,7 e 98,0 \pm 2,8 mmHg. Da mesma forma, a PVC que no período basal foi de 0,78 \pm 0,21 cmH₂O também se manteve em níveis estáveis (p>0,05) quer durante a distensão (0,7 \pm 0,2 cmH₂O) como nos intervalos subsequentes D₁₀, D₂₀ e D₃₀ (respectivamente 0,5 \pm 0,1; 0,6 \pm 0,2 e 0,2 \pm 0,3 cmH₂O). Já quanto à FC, verifica-se bradicardia, tendo os valores basais de FC caído de 403 \pm 9 bpm para 388 \pm 7 e 387 \pm 10 bpm, respectivamente durante a distensão e D₁₀ (p>0,05); tal queda se torna significante nos períodos D₂₀ e D₃₀ (respectivamente 369 \pm 5 e 367 \pm 4 bpm, respectivamente).

Tabela 2. Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) nos seis ratos anestesiados submetidos à distensão atrial direita com 30 μ L. Os dados de VG estão expressos na forma de mediana e intervalo interquartil e as demais média \pm erro padrão da média. *p<0.05 em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

Períodos	VG (mL)	PVC (cmH ₂ O)	PA (mmHg)	FC (bpm)
Basal	2,25 [2,10; 2,32]	0,7 \pm 0,2	97,2 \pm 3,6	403 \pm 9
Distensão	2,22 [2,08; 2,33]	0,7 \pm 0,2	97,1 \pm 3,4	388 \pm 7
D10	2,14 [2,06; 2,27]	0,5 \pm 0,1	97,9 \pm 3,6	387 \pm 10
D20	1,99 [1,92; 2,10]*	0,6 \pm 0,2	97,3 \pm 2,7	369 \pm 5 *
D30	1,86 [1,77; 2,09]*	0,2 \pm 0,3	98,0 \pm 2,8	367 \pm 4 *

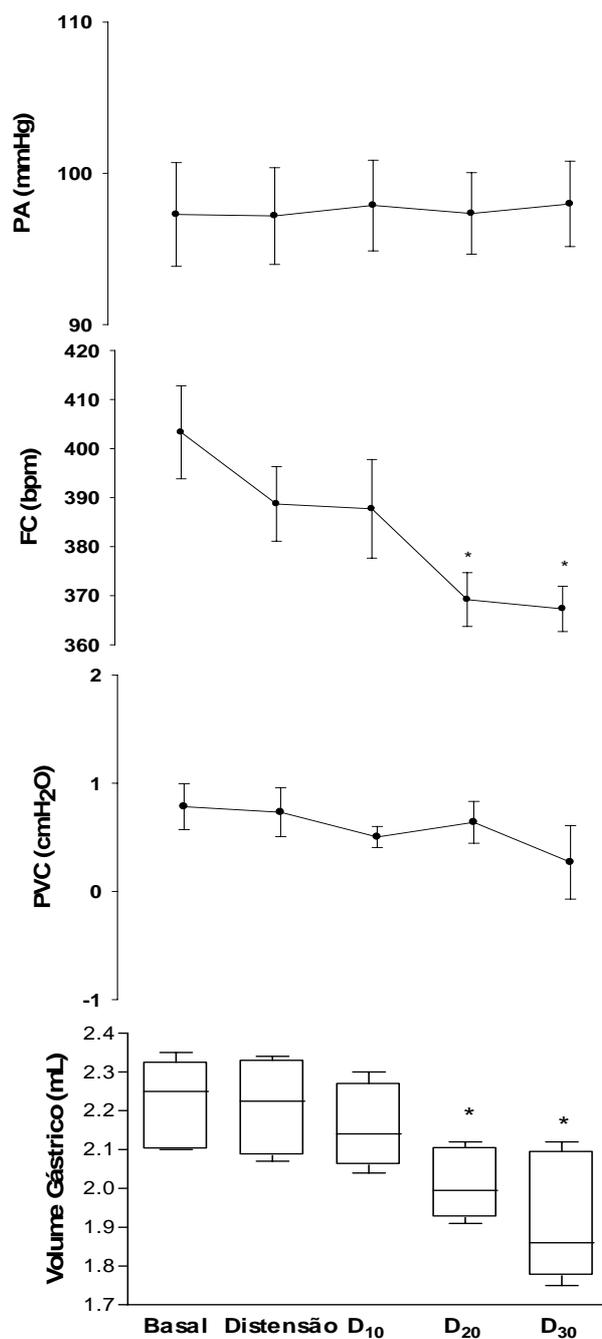


Figura 2. Efeito da distensão mecânica atrial com 30 μ l sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados. Os parâmetros foram monitorados continuamente por 50min, sendo os 15min iniciais considerados o período basal. A seguir, o balão atrial foi distendido com 30 μ L durante 5min (período Distensão). Os valores obtidos no restante da monitoração foram agrupados em intervalos consecutivos de dez minutos, a saber períodos D₁₀, D₂₀ e D₃₀. Os valores de VG estão representados como “box and whiskers plots” enquanto nos demais parâmetros encontra-se média \pm erro padrão da média. * $p < 0.05$ em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

4.2.2- Grupo Distensão Atrial 50 μ L

A figura 3 e a tabela 3 resumem as oscilações observadas nos parâmetros hemodinâmicos e no tônus gástrico dos ratos do grupo de distensão atrial com 50 μ L. Em relação aos valores basais do volume gástrico (2,36ml [2,15; 2,42]), a distensão atrial não ocasionou variações significantes ($p>0,05$) nestes níveis 2,32ml [2,15; 2,45]. Entretanto, foi registrada queda significativa ($p<0,05$) no volume gástrico logo após a distensão do balão intra-atrial, passando para 2,24ml [2,07; 2,40] no intervalo D₁₀, se acentuando para 2,16ml [1,97; 2,33] no intervalo D₂₀, e restando apenas 2,09ml [1,89; 2,21] de volume gástrico no último intervalo D₃₀. Em relação aos respectivos níveis basais ($95,1 \pm 5,9$ mmHg), a distensão atrial não modificou ($p>0,05$) os valores da PA ($98,7 \pm ,2$ mmHg), que assim se mantiveram até o final dos experimentos ($97,1 \pm 7,2$; $99,1 \pm 6,4$ e $98,0 \pm 6,0$ mmHg, respectivamente intervalos D₁₀, D₂₀ e D₃₀). No que se refere à PVC, a distensão do balão intra-atrial com 50 μ L elevou, de forma significante ($p<0,05$) os valores da PVC (de $1,7 \pm 1,4$ para $4,1 \pm 1,4$ cmH₂O). Após a distensão do balão atrial, os valores de PVC logo retornaram para níveis próximos aos basais ($0,9 \pm 1,7$ cmH₂O), assim permanecendo nos intervalos finais ($0,8 \pm 1,8$ e $0,8 \pm 2,0$ cmH₂O respectivamente D₂₀ e D₃₀). Considerando os valores basais (365 ± 5 bpm), houve uma ligeira queda nos valores da FC no período de D₁₀ (356 ± 6 bpm, $p>0,05$), efeito este que pode ser bem evidenciado em D₂₀ (349 ± 7 bpm, $P<0,05$), sendo mais acentuado nos 10 min finais (343 ± 8 bpm, $P<0,05$).

Tabela 3. Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) nos seis ratos anestesiados submetidos à distensão atrial direita com 50 μ l. Os dados de VG estão expressos na forma de mediana e intervalo interquartil e os demais média \pm erro padrão da média. * $p < 0.05$ em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

Períodos	VG (mL)	PVC (cmH ₂ O)	PA (mmHg)	FC (bpm)
Basal	2,36 [2,15; 2,42]	1,65 \pm 1,36	95,1 \pm 5,9	365 \pm 5
Distensão	2,32 [2,15; 2,45]	4,1 \pm 1,4 *	98,7 \pm ,2	357 \pm 6
D10	2,24 [2,07; 2,40]	0,9 \pm 1,7	97,1 \pm 7,2	356 \pm 6
D20	2,16 [1,97; 2,33]	0,8 \pm 1,8	99,1 \pm 6,4	349 \pm 7 *
D30	2,09 [1,89; 2,21]	0,8 \pm 2,0	98,0 \pm 6,0	343 \pm 8 *

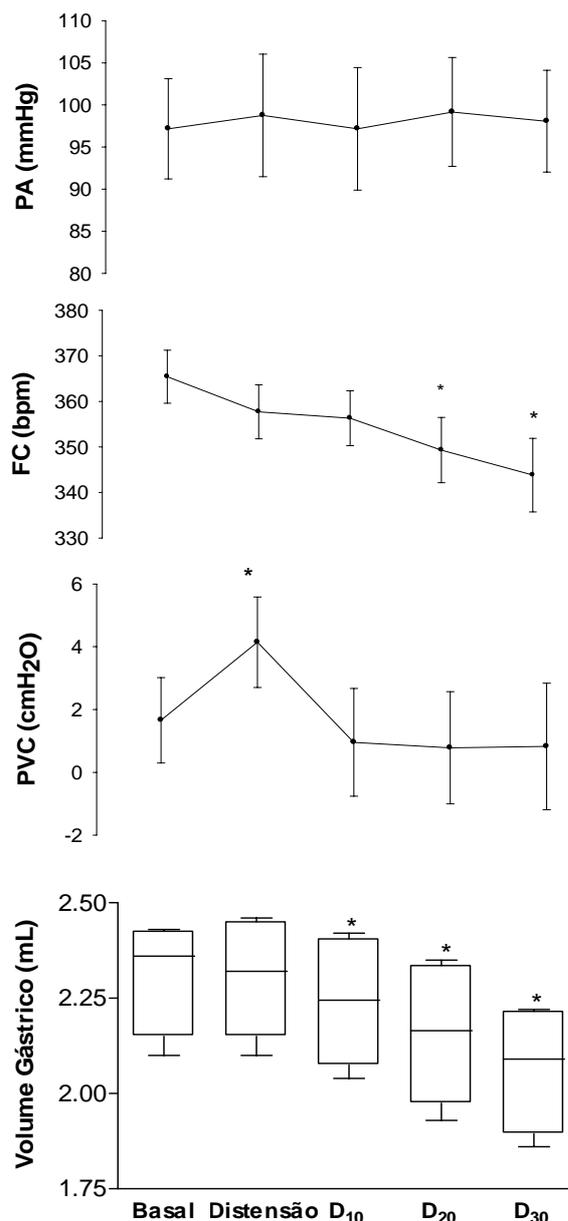


Figura 3. Efeito da distensão mecânica atrial com 50 μ l sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados. Os parâmetros foram monitorados continuamente por 50min, sendo os 15min iniciais considerados o período basal. A seguir, o balão atrial foi distendido com 50 μ L durante 5min (período Distensão). Os valores obtidos no restante da monitoração foram agrupados em intervalos consecutivos de dez minutos, a saber períodos D₁₀, D₂₀ e D₃₀. Os valores de VG estão representados como “box and whiskers plots” enquanto nos demais parâmetros encontra-se na forma de média \pm erro padrão da média. *p<0.05 em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

4.2.3- Grupo Distensão Atrial 70 μ L

A figura 4 e a tabela 4 resumem as oscilações observadas nos parâmetros hemodinâmicos e no tônus gástrico dos ratos do grupo distensão atrial com 70 μ l. Em comparação aos seus respectivos níveis basais de 2,06ml [1,87; 2,23], o volume gástrico, não se alterou ($p>0,05$) quando da distensão atrial (2,07ml [1,88; 2,23]). Entretanto, logo após a distensão observou-se no intervalo D₁₀ diminuição significativa no volume gástrico (1,94ml [1,84; 2,12]), que se acentuou ($p<0,05$) para 1,79ml [1,72; 2,00] no intervalo D₂₀ e assim permanecendo até o intervalo final D₃₀ (1,72ml [1,58; 1,85]). Quanto aos parâmetros hemodinâmicos e tomando-se como base os valores de PA encontrados no período controle ($96,1 \pm 4,7$ mmHg), não observamos variações significantes aos valores da PA seja durante a distensão ou nos consecutivos intervalos D₁₀, D₂₀ ou D₃₀ (respectivamente, $99,8 \pm 4,2$; $96,5 \pm 4,5$; $96,9 \pm 5,1$ e $96,8 \pm 4,3$ mmHg). No entanto, a distensão do balão atrial aumentou ($p<0,05$) a PVC dos seus níveis basais de $1,3 \pm 1,0$ cmH₂O para $4,6 \pm 1,0$ cmH₂O, após a deflação a PVC tendeu a voltar gradualmente ao valor basal, pois nos intervalos D₁₀ e D₂₀ se registraram valores respectivamente de $3,4 \pm 1,5$ e $3,2 \pm 1,7$ cmH₂O, retornando há valores próximos aos basais apenas no intervalo final ($0,9 \pm 1,7$ cmH₂O). Em relação ao período basal (388 ± 6 bpm) observou-se uma tendência à diminuição da FC no período D₁₀ (370 ± 6 bpm, $p>0,05$), com redução significativa nos períodos D₂₀ e D₃₀ (360 ± 7 e 356 ± 9 bpm, respectivamente; $P<0,05$).

Tabela 4. Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) nos seis ratos anestesiados submetidos à distensão atrial direita com 70 μ l. Os dados de VG estão expressos na forma de mediana e intervalo interquartil e os demais média \pm erro padrão da média. * $p < 0.05$ em comparação ao período basal, após ANOVA e Bonferroni.

Períodos	VG (mL)	PVC (cmH ₂ O)	PA (mmHg)	FC (bpm)
Basal	2,06 [1,87; 2,23]	1,3 \pm 1,0	96,1 \pm 4,7	388 \pm 6
Distensão	2,07 [1,88; 2,23]	4,6 \pm 1,0 *	99,8 \pm 4,2	378 \pm 5
D10	1,94 [1,84; 2,12]*	3,9 \pm 1,5	96,5 \pm 4,5	370 \pm 6
D20	1,79 [1,72; 2,00]*	3,1 \pm 1,7	96,9 \pm 5,1	360 \pm 7 *
D30	1,72 [1,58; 1,85]*	0,9 \pm 1,7	96,8 \pm 4,3	356 \pm 9 *

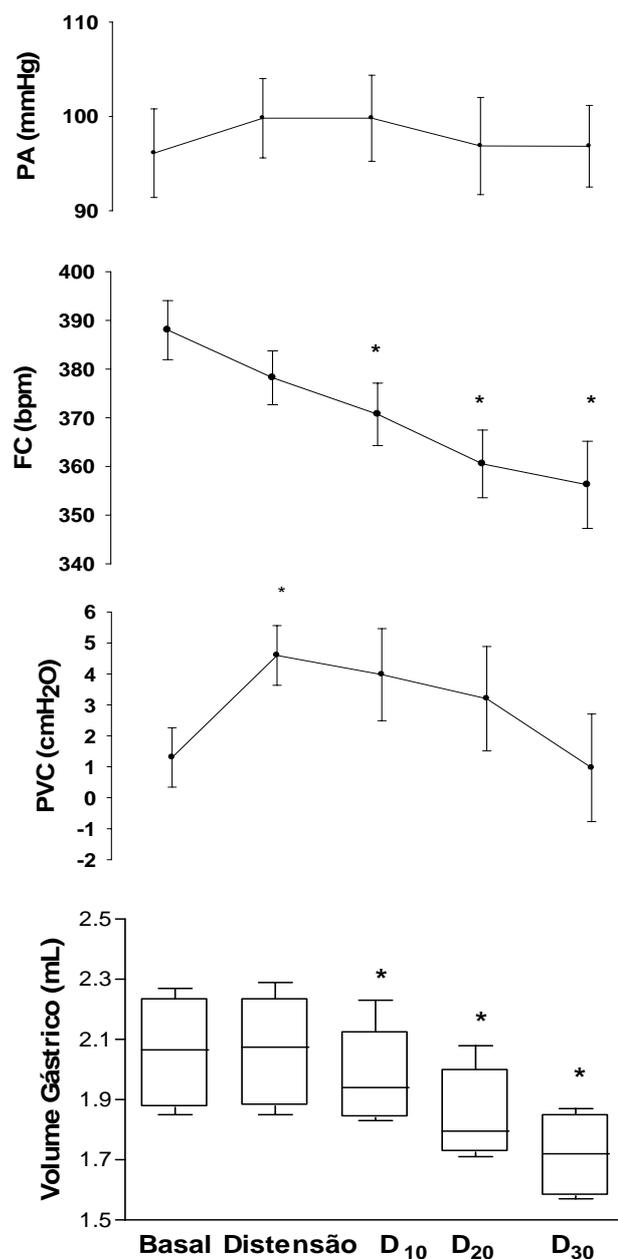


Figura 4. Efeito da distensão mecânica atrial com 70 μ l sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados. Os parâmetros foram monitorados continuamente por 50min, sendo os 15min iniciais considerados o período basal. A seguir, o balão atrial foi distendido com 70 μ L durante 5min (período Distensão). Os valores obtidos no restante da monitoração foram agrupados em intervalos consecutivos de dez minutos, a saber períodos D₁₀, D₂₀ e D₃₀. Os valores de VG estão representados como “box and whiskers plots” enquanto nos demais parâmetros encontra-se na forma de média \pm erro padrão da média. * $p < 0.05$ em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

4.3- Correlação entre o grau de distensão atrial e o aumento no tônus gástrico

Analisando os resultados dos grupos controle e distensão atrial (30, 50 e 70 μ l), observamos que o fenômeno da redução do volume gástrico parecia ser mais acentuado naqueles animais submetidos a um maior grau de distensão atrial. No intuito de tentar estabelecer uma possível correlação entre tais parâmetros, obtive inicialmente para cada animal dos grupos controle, distensão 30 μ l, distensão 50 μ l e distensão 70 μ l as variações no volume gástrico (em ml) mediante a diferença entre os valores médios de VG obtidos no período basal e nos respectivos períodos D'30 (grupo controle) ou D30 (grupos experimentais). A seguir, obtive para cada animal dos grupos controle, distensão 30 μ l, distensão 50 μ l e distensão 70 μ l os graus de distensão do balão intra-atrial (em ml) mediante a diferença entre os valores do volume do balão intra-atrial no período basal e nos períodos falsa-distensão (grupo controle) ou distensão (grupos experimentais). Conforme pode se verificar na figura R, obtém-se assim uma equação de regressão linear ($y=ax+b$) representativa do conjunto dos dados, sendo $a=-0,03$, $b=-4,91$, $r=0,75$, $p<0,05$.

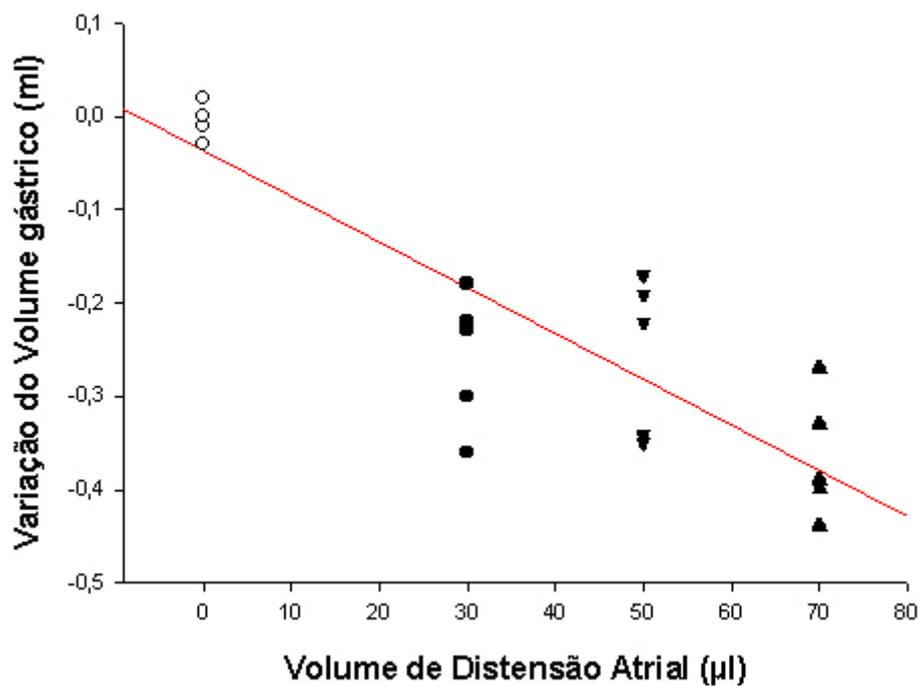


Figura R - Correlação entre a variação de VG e o grau de distensão atrial, obtida a partir dos seguintes grupos: Controle (○), Distensão atrial 30 (●), 50 (▼) e 70 µl (▲). Inicialmente, obtiveram-se as médias de variações de VG (em ml) dos diversos grupos no período D₃₀ em relação ao período basal, com seus respectivos volume de distensão atrial. A curva apresenta valor de regressão linear (R) igual a $r = 0,74909$.

4.4- Grupo Vagotomia Subdiafragmática

A figura 5 e a tabela 5 resumem as oscilações observadas nos parâmetros hemodinâmicos e no tônus gástrico dos ratos do grupo de vagotomia subdiafragmática submetidos à distensão atrial com 50 μ l. Com relação ao volume gástrico, se verificou que a vagotomia subdiafragmática preveniu a diminuição do volume gástrico após distensão atrial, tendo os volumes gástricos do período de distensão e intervalos D₁₀, D₂₀ e D₃₀ permanecidos respectivamente em (2,02 [1,93; 2,13]; 2,02 [1,93; 2,15]; 2,01 [1,92; 2,16] e 2,00 ml [1,88; 2,17]), portanto valores similares aos encontrados no período basal 2,00 ml [1,91; 2,11]. Quanto aos parâmetros hemodinâmicos e tomando-se como base os valores de PA encontrados no período controle ($96,2 \pm 5,9$ mmHg), não foi observado variações durante a distensão atrial ($95,6 \pm 3,6$ mmHg), bem como ao longo dos intervalos D₁₀, D₂₀ e D₃₀ (respectivamente, $97,7 \pm 3,0$; $96,0 \pm 1,6$ e $95,2 \pm 1,1$ mmHg). No entanto, quando comparado ao basal ($-0,5 \pm 0,1$ cmH₂O), a distensão atrial foi suficiente para aumentar a PVC ($1,2 \pm 0,4$ cmH₂O, $p < 0,05$), retornando há níveis próximos aos basais em D₁₀ ($-0,5 \pm 0,1$ cmH₂O) e assim permanecendo nos intervalos de D₂₀ e D₃₀ ($-0,49 \pm 0,06$ e $-0,22 \pm 0,12$ cmH₂O). Já quanto à FC, quando comparada aos valores basais (382 ± 9 bpm), a FC permaneceu inalterada durante a distensão atrial (370 ± 6 bpm), porém verifica-se bradicardia nos intervalos de D₁₀, D₂₀ e D₃₀ (365 ± 6 ; 357 ± 7 e 347 ± 10 bpm, respectivamente; $p < 0,05$).

Tabela 5. Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) nos seis ratos anestesiados submetidos à vagotomia subdiafragmática prévia e distensão atrial direita com 50 μ l. Os dados de VG estão expressos na forma de mediana e intervalo interquartil e os demais média \pm erro padrão da média. *p<0.05 em comparação ao período basal, após ANOVA e Bonferroni.

Período	VG (mL)	PVC (cmH ₂ O)	PA (mmHg)	FC (bpm)
Basal	2,00 [1,91; 2,11]	-0,5 \pm 0,1	96,2 \pm 5,9	382 \pm 9
Distensão	2,02 [1,93; 2,13]	1,2 \pm 0,3 *	95,6 \pm 3,6	370 \pm 6
D10	2,02 [1,93; 2,15]	-0,5 \pm 0,1	97,7 \pm 3,0	365 \pm 6, *
D20	2,01 [1,92; 2,16]	-0,5 \pm 0,0	96,0 \pm 1,6	357 \pm 7 *
D30	2,00 [1,88; 2,17]	-0,2 \pm 0,1	95,2 \pm 1,1	347 \pm 10 *

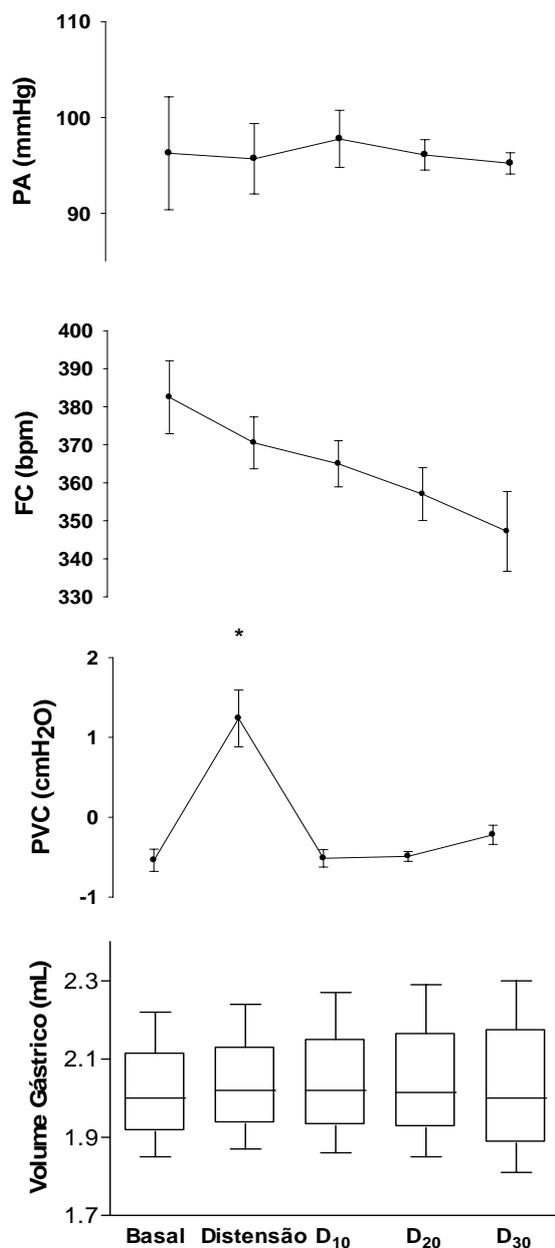


Figura 5. Efeito da distensão mecânica atrial com 50 μ l sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados submetidos à vagotomia subdiafragmática prévia. Os parâmetros foram monitorados continuamente por 50min, sendo os 15min iniciais considerados o período basal. A seguir, o balão atrial foi distendido com 50 μ L durante 5min (período Distensão). Os valores obtidos no restante da monitoração foram agrupados em intervalos consecutivos de dez minutos, a saber períodos D₁₀, D₂₀ e D₃₀. Os valores de VG estão representados como “box and whiskers plots” enquanto nos demais parâmetros encontra-se na forma de média \pm erro padrão da média. * $p < 0.05$ em comparação ao período basal, após ANOVA e Bonferroni.

4.5- Falsa Vagotomia:

A figura 6 e a tabela 6 resumem as oscilações observadas nos parâmetros hemodinâmicos e no tônus gástrico dos ratos do grupo falsa vagotomia e submetidos à distensão atrial com 50 μ l. Em relação ao respectivo período basal 2,01ml [1,99; 2,15] não houve alterações no volume gástrico durante a distensão atrial (2,01ml [1,99 ; 2,15], $p>0,05$), porém observou-se redução do volume gástrico de forma significativa ($p<0,5$), no decorrer do D₁₀ 1,98ml [1,91; 2,13], se intensificando nos consecutivos intervalos de D₂₀ e D₃₀ (respectivamente, 1,94 [1,86; 2,08] e 1,86ml [1,80; 1,98]). Com relação às variações hemodinâmicas, foi observado que em relação aos basais (92,8 \pm 2,4 mmHg) os valores da PA permaneceram inalterados durante a distensão e intervalos de D₁₀, D₂₀ e D₃₀ (respectivamente, 91,1 \pm 1,8; 92,6 \pm 1,3; 91,4 \pm 1,0 e 91,6 \pm 0,1mmHg ; $p>0,05$). Entretanto, houve tendência da PVC aumentar durante a distensão atrial (2,5 \pm 1,2 cmH₂O, $p>0,05$) retornando há valores próximos aos basais em D₁₀ (0,6 \pm 0,6 cmH₂O) e permanecendo estável durante os intervalos D₂₀ e D₃₀ (0,7 \pm 0,7 e 0,4 \pm 0,6 cmH₂O). Com relação aos valores basais (395 \pm 12 bpm), a FC permaneceu inalterada em durante a distensão (388 \pm 10, bpm), tendo os valores reduzidos nos intervalos de D₁₀ e D₂₀ (375 \pm 10 e 373 \pm 10 bpm, $p>0,05$), sendo tal bradicardia significante no intervalo final (370 \pm 11 bpm, $p<0,05$).

Tabela 6. Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) nos seis ratos anestesiados submetidos à falsa vagotomia prévia e distensão atrial direita com 50 μ l. Os dados de VG estão expressos na forma de mediana e intervalo interquartil e os demais média \pm erro padrão da média. *p<0.05 em comparação ao período basal, após ANOVA e Bonferroni.

Períodos	VG (mL)	PVC (cmH ₂ O)	PA (mmHg)	FC (bpm)
Basal	2,01 [1,99; 2,15]	0,2 \pm 0,5	92,8 \pm 2,4	395 \pm 12
Distensão	2,01 [1,99; 2,15]	2,5 \pm 1,2	91,1 \pm 1,8	388 \pm 10
D10	1,98 [1,91; 2,13]*	0,6 \pm 0,6	92,6 \pm 1,3	375 \pm 10
D20	1,94 [1,86; 2,08]*	0,7 \pm 0,7	91,4 \pm 1,0	373 \pm 10
D30	1,86 [1,80; 1,98]*	0,4 \pm 0,6	91,6 \pm 0,1	370 \pm 11*

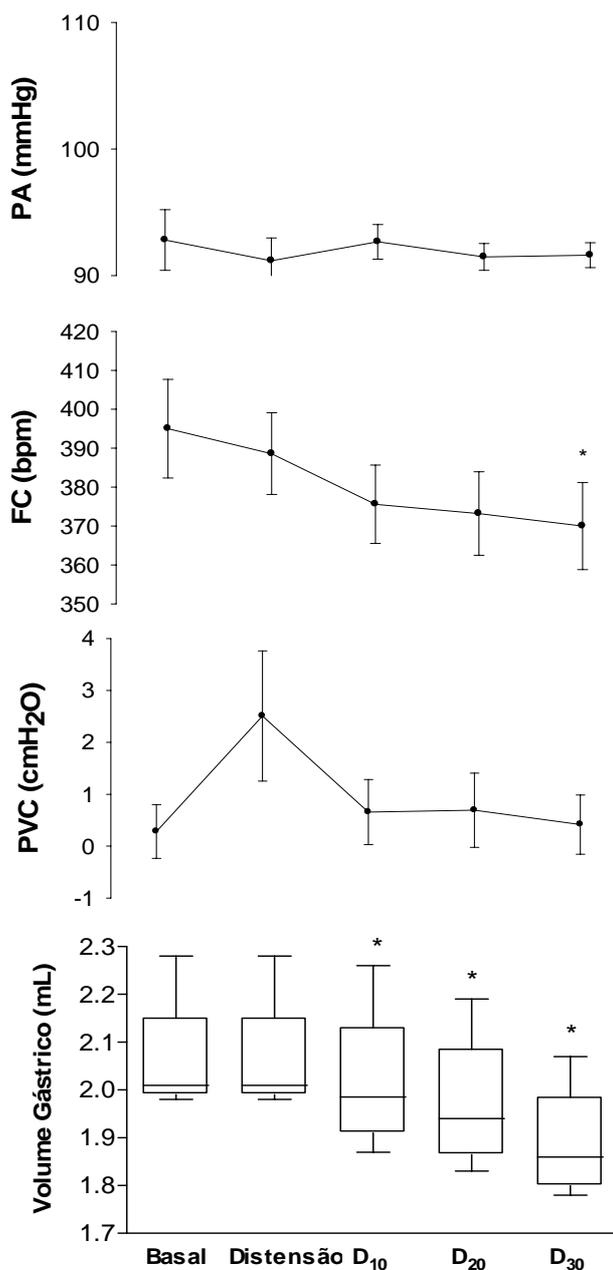


Figura 6. Efeito da distensão mecânica atrial com 50 μ l sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados submetidos à falsa vagotomia subdiafragmática prévia. Os parâmetros foram monitorados continuamente por 50min, sendo os 15min iniciais considerados o período basal. A seguir, o balão atrial foi distendido com 50 μ L durante 5min (período Distensão). Os valores obtidos no restante da monitoração foram agrupados em intervalos consecutivos de dez minutos, a saber, períodos D₁₀, D₂₀ e D₃₀. Os valores de VG estão representados como “box and whiskers plots” enquanto nos demais parâmetros encontra-se na forma de média \pm erro padrão da média. *p<0.05 em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

4.6- Esplannciectomia

A figura 7 e a tabela 7 resumem as oscilações observadas nos parâmetros hemodinâmicos e no tônus gástrico dos ratos do grupo esplannciectomia e submetidos à distensão atrial com 50 μ l. Com relação ao volume gástrico, junto aos níveis basais 1,92ml [1,81; 1,97], não foi observada alteração durante a distensão atrial 1,87ml [1,80; 1,95]. No entanto, a partir do intervalo D₁₀, houve uma diminuição significativa ($p < 0,05$) 1,72ml [1,68; 1,84], sendo mais expressiva nos intervalos D₂₀ e D₃₀ (respectivamente; 1,61 [1,47; 1,66] e 1,47ml [1,40; 1,56]; $p < 0,05$). Em relação aos respectivos valores basais ($96,7 \pm 3,3$ mmHg), a distensão atrial não modificou ($p > 0,05$) os valores da PA ($97,3 \pm 4,0$ mmHg), que assim se mantiveram até o final dos experimentos ($95,6 \pm 3,9$; $96,2 \pm 3,9$ e $98,5 \pm 4,0$ mmHg, respectivamente intervalos D₁₀, D₂₀ e D₃₀; $p > 0,05$). No que se refere à PVC, a distensão do balão intra-atrial elevou, os valores da PVC de $1,6 \pm 0,4$ cmH₂O para $2,7 \pm 0,4$ cmH₂O ($p > 0,05$). Após a distensão do balão atrial, os valores de PVC logo retornaram para níveis próximos aos basais ($1,4 \pm 0,2$ cmH₂O), assim permanecendo nos intervalos finais ($0,8 \pm 0,3$ e $0,9 \pm 0,2$ cmH₂O, respectivamente D₂₀ e D₃₀). Considerando os valores basais (391 ± 9 bpm), não houve variações significativas ($p > 0,05$) durante a distensão atrial (381 ± 8 bpm), porém ocorreram reduções da FC ao longo dos 30 min finais (372 ± 8 ; 360 ± 6 e 356 ± 6 bpm, respectivamente D₁₀, D₂₀ e D₃₀, $P < 0,05$).

Tabela 7. Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) nos seis ratos anestesiados submetidos a esplancnicectomia prévia e distensão atrial direita com 50 μ L. Os dados de VG estão expressos na forma de mediana e intervalo interquartil e os demais média \pm erro padrão da média. * $p < 0.05$ em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

Período	VG (mL)	PVC (cmH ₂ O)	PA (mmHg)	FC (bpm)
Basal	1,92 [1,81; 1,97]	1,64 \pm 0,3	96,7 \pm 3,3	391 \pm 9
Distensão	1,87 [1,80; 1,95]	2,71 \pm 0,4	97,3 \pm 4,0	381 \pm 8
D10	1,72 [1,68; 1,84]*	1,42 \pm 0,2	95,6 \pm 3,9	372 \pm 8 *
D20	1,61 [1,47; 1,66]*	0,77 \pm 0,3	96,2 \pm 3,9	360 \pm 6 *
D30	1,47 [1,40; 1,56]*	0,93 \pm 0,2	98,5 \pm 4,0	356 \pm 6*

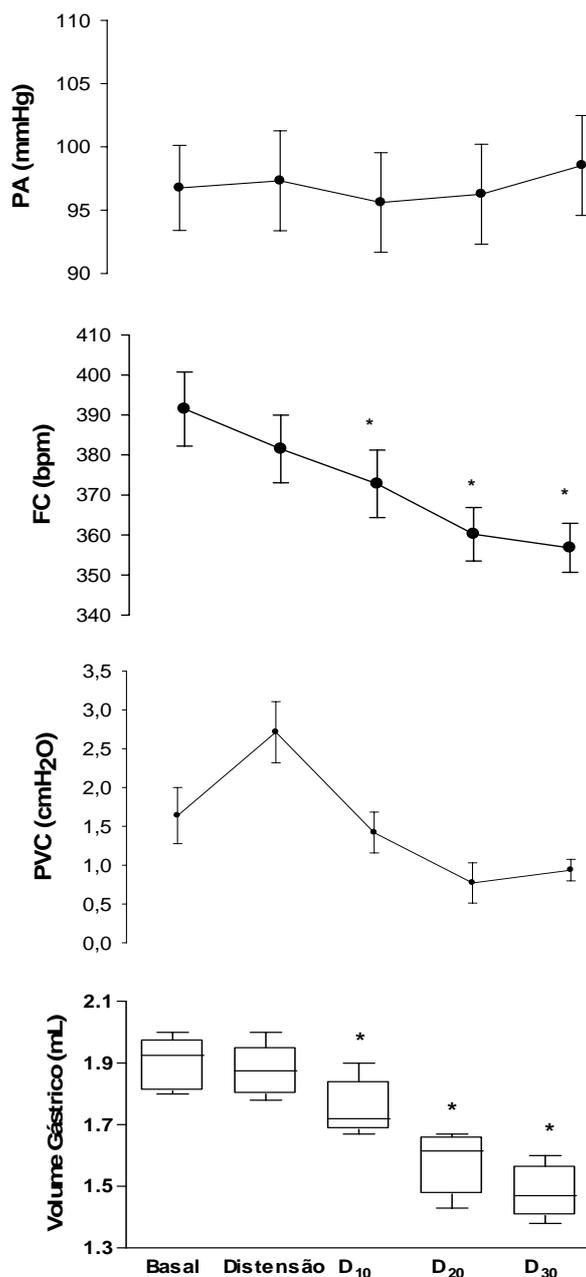


Figura 7. Efeito da distensão mecânica atrial com 50 μ l sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados submetidos à esplancnicectomia prévia. Os parâmetros foram monitorados continuamente por 50min, sendo os 15min iniciais considerados o período basal. A seguir, o balão atrial foi distendido com 50 μ L durante 5min (período Distensão). Os valores obtidos no restante da monitoração foram agrupados em intervalos consecutivos de dez minutos, a saber, períodos D₁₀, D₂₀ e D₃₀. Os valores de VG estão representados como “box and whiskers plots” enquanto nos demais parâmetros encontra-se na forma de média \pm erro padrão da média. *p<0.05 em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

4.7- Falsa Esplancnicectomia

A figura 8 e a tabela 8 resumem as oscilações observadas nos parâmetros hemodinâmicos e no tônus gástrico dos ratos do grupo falsa esplancnicectomia e submetidos à distensão atrial com 50 μ l. Considerando o volume gástrico basal 2,00ml [1,99; 2,23], observou-se que este permaneceu inalterado durante a distensão atrial 2,00ml [1,99; 2,23], com tendência a redução, a partir do intervalo D₁₀ (1,95ml [1,89; 2,19] p>0,05), com diminuição significativa (p<0,05) em D₂₀ (1,87ml [1,77; 2,07]) e persistindo nos 10 min finais (1,79ml [1,72; 1,93]). Quanto aos parâmetros hemodinâmicos, em relação ao período basal (96,1 \pm 1,7 mmHg) os valores da PA permaneceram semelhantes ao longo do período de distensão e intervalos dos 30 min finais (96,9 \pm 2,1; 95,2 \pm 2,0; 96,4 \pm 1,9 e 97,0 \pm 2,2 mmHg, respectivamente D₁₀, D₂₀ e D₃₀). Entretanto, em relação ao basal (0,44 \pm 0,4 cmH₂O), houve aumento da PVC durante a distensão atrial (2,11 \pm 0,5 cmH₂O, p<0,05), retornando nos intervalos subsequentes (respectivamente; 0,93 \pm 0,3; 0,68 \pm 0,4; 0,25 \pm 0,6 cmH₂O, respectivamente D₂₀ e D₃₀). Já quanto à FC, verifica-se que em relação ao período basal (380 \pm 11 bpm), a FC reduziu durante a distensão atrial (371 \pm 5 bpm, p>0,05), no entanto, houve bradicardia significativa (p<0,05) nos 30 min finais (352 \pm 10; 353 \pm 7 e 339 \pm 12 bpm, respectivamente D₁₀, D₂₀ e D₃₀).

Tabela 8. Distribuição dos valores de volume gástrico (VG), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e pressão venosa central (PVC) nos seis ratos anestesiados submetidos à falsa esplancnicectomia e distensão atrial com 50 μ L. Os dados de VG estão expressos em mediana e intervalo interquartil e os demais média \pm erro padrão da média. * $p < 0.05$ em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

Período	VG (mL)	PVC (cmH ₂ O)	PA (mmHg)	FC (bpm)
Basal	2,00 [1,99; 2,23]	0,44 \pm 0,4	96,1 \pm 1,7	380 \pm 11
Distensão	2,00 [1,99; 2,23]	2,11 \pm 0,5*	96,9 \pm 2,1	371 \pm 5
D10	1,95 [1,89; 2,19]	0,93 \pm 0,3	95,2 \pm 2,0	352 \pm 10*
D20	1,87 [1,77; 2,07]*	0,68 \pm 0,4	96,4 \pm 1,9	353 \pm 7*
D30	1,79 [1,72; 1,93]*	0,25 \pm 0,6	97,0 \pm 2,2	339 \pm 12*

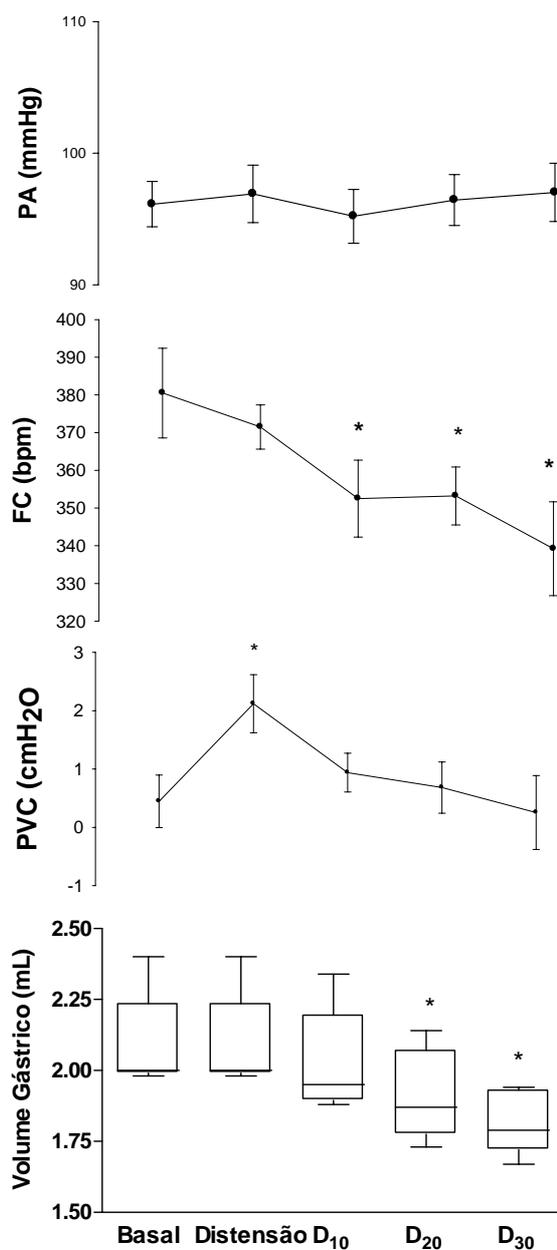


Figura 8. Efeito da distensão mecânica atrial com 50 μ l sobre o Volume Gástrico (VG, em ml), a Pressão Arterial (PA, em mmHg), a Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O) e a Frequência Cardíaca (FC, em bpm) em 6 ratos anestesiados submetidos à falsa esplanctomia prévia. Os parâmetros foram monitorados continuamente por 50min, sendo os 15min iniciais considerados o período basal. A seguir, o balão atrial foi distendido com 50 μ L durante 5min (período Distensão). Os valores obtidos no restante da monitoração foram agrupados em intervalos consecutivos de dez minutos, a saber períodos D₁₀, D₂₀ e D₃₀. Os valores de VG estão representados como “box and whiskers plots” enquanto nos demais parâmetros encontra-se na forma de média \pm erro padrão da média. * $p < 0.05$ em comparação ao período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

5- DISCUSSÃO

No presente trabalho, verificamos que o estiramento mecânico do átrio direito de ratos anestesiados além de provocar reajustes hemodinâmicos diminui o volume gástrico. A diminuição do volume gástrico foi inclusive diretamente proporcional ao grau de distensão do balão intra-atrial. Tal diminuição do volume do estômago se evidencia ainda durante os 5min da distensão atrial, tornando-se significativa no período distendido e assim permanecendo por pelo menos 30min. Além disso, a esplanicectomia prévia acentuou a diminuição do volume gástrico, enquanto a vagotomia sub-diafragmática preveniu tal efeito.

Tendo em vista as observações de Schultz et. al. (1982) que o estiramento mecânico do coração determina reajustes hemodinâmicos, cuidei de monitorar a PA, a FC e a PVC durante todo o experimento. Para tanto, utilizei metodologia considerada padrão pela literatura (Voitkevich, 1969; Kaufman, 1980; Tsui et al. 1991; Samsel et al. 1994). Os cateteres nos vasos cervicais, conectados a transdutores de pressão, permitiram o registro contínuo destes parâmetros pelo sistema digital de aquisição de sinais biológicos. Os valores dos parâmetros hemodinâmicos encontrados durante o período basal foram similares aos descritos na literatura (Phillips et al. 1989; Harada et al. 1992; Graça et al., 2002). Nos animais do grupo controle (falsa-distensão), as oscilações encontradas nos níveis de PA, FC e PVC não foram significantes e tem origem incerta. De acordo com Persson (1996) o volume sanguíneo, a pressão arterial e a pressão venosa central constituem fatores críticos da atividade cardiovascular. Neste sentido, os ratos tiveram livre acesso à solução de rehidratação oral contendo glicose e sais minerais assegurando, portanto, boa condição de hidratação conforme pôde ser verificado na avaliação de um grupo a parte de animais cujos valores das proteínas plasmáticas totais (5.1-6.6g/dl) estão dentro da faixa considerada normal (4.7-8.2g/dl) para esta espécie (Gross, 1994). Já a distensão do balão intra-atrial com 50 ou 70 μ l, ocasionou aumento da PVC e bradicardia — fenômenos manifestados tão mais precocemente quanto maior o grau de distensão atrial. Em estudos *in vitro* com coração de ratos, a distensão de balão intra-atrial também determina aumento na pressão atrial (Kaufman, 2001). Ademais, Schultz et. al. (1982) observou em cães anestesiados que a distensão atrial direita também aumenta a pressão venosa central, de 2.6 ± 0.2 para 5.7 ± 0.6 mmHg.

Em relação à monitoração da motilidade gastrointestinal, a literatura recomenda o uso de várias metodologias para estudos *in vitro* (Karakida & Homma, 1989) e *in vivo* (Capelo et. al., 1983 e Bojo et. al., 1991; Schwizer et al. 1996; Gilja et al. 1999; Van Der Velde et. al., 1999). *In vitro*, a motilidade gástrica pode ser estudada seja com sistema isométrico, mantendo o comprimento constante e medindo as mudanças na tensão, ou mediante sistema isotônico, onde a tensão seja mantida constante e medindo as mudanças no comprimento muscular (Barlow et. al., 2001). Já em condições fisiológicas *in vivo*, a avaliação da motilidade gástrica é mais complexa, pois o estômago proximal exerce contração tônica — fenômeno descrito ainda em 1903 por Cannon, tendo por base estudos radiológicos em gatos.

O registro direto da pressão intraluminal por manometria não detecta, portanto, as variações sutis no tônus do estômago proximal, eclipsadas por outros movimentos da víscera. Donde a avaliação carece ser isotônica, mantendo-se a pressão intraluminal constante para seguir as mudanças no comprimento muscular, isto é, no volume gástrico. Assim, Aspiroz & Malagelada desenvolveram em 1985 um sistema barostato para estudos de complacência gástrica em cães. O sistema mantém pressão constante dentro de um balão intra-gástrico pela injeção ou retirada de ar. Quando a pressão cai abaixo de um dado valor, o sistema injeta ar e quando a pressão aumenta, o sistema aspira ar. Portanto, o volume de ar dentro do balão intraluminal reflete o tônus da víscera: diminuição do volume gástrico reflete a contração enquanto sua subida reflete o relaxamento visceral. Tal metodologia foi adaptada por Rouzade et al (1998) para estudo da complacência gástrica de ratos. No entanto, trata-se de tecnologia pouco acessível e cara. Neste trabalho monitoramos o volume gástrico por pletismografia, método de acesso direto e contínuo do tônus gástrico, desenvolvido em nosso laboratório por Graça et. al. (2000). A reprodutibilidade e a confiabilidade da monitoração do tônus gástrico em ratos anestesiados por pletismografia já foi inclusive atestada por outros autores (Souza et al., 2003). No presente trabalho, obtivemos valores de volume gástrico no período basal similares aos descritos na literatura (Graça et al., 2002; Souza et al. 2003). No caso dos animais do grupo controle (falsa-distensão), as oscilações encontradas nos valores de volume gástrico ao longo dos 50min de monitoração não foram significantes.

O volume sanguíneo é parâmetro especialmente importante no controle da dinâmica cardiovascular, ao assegurar a circulação de oxigênio, nutrientes, sais minerais, vitaminas, e hormônios para cada célula viva do organismo, assim como remover os produtos finais do catabolismo e o calor gerado por estas reações. O volume sanguíneo é composto tanto de líquido extracelular (plasma) como intracelular (líquido contido na hemácia). Em condições fisiológicas, o volume sanguíneo é mantido dentro de estreita faixa, donde desvios relativamente leves constituem agravos patológicos. No caso de ratos, o volume sanguíneo de 7ml/100g de peso é tido como normal segundo Waynforth & Flecknell (1992). Os mecanismos homeostáticos que garantem esta constância constituem exemplos notáveis de sistemas de “feedback” (Burton, 1977).

Variações no volume sanguíneo promovem mudanças das pressões ao longo do aparelho circulatório, as quais são detectadas por receptores de estiramento e tensão (ou mecano-receptores) existentes na intimidade dos principais vasos sistêmicos e em vísceras torácicas e abdominais. Tais receptores são tradicionalmente descritos segundo a localização em receptores de baixa e de alta pressão, situados respectivamente nos vasos de capacitância e no sistema arterial (Brenner, 2003).

A demonstração talvez mais eloqüente do papel dos receptores de baixa pressão na regulação aguda do volume sanguíneo advém de ensaios clínicos acerca dos efeitos cardiovasculares e renais da redistribuição do volume sanguíneo. Assim, quando voluntários sadios são colocados em banho termo-neutro com água até o pescoço além do aumento da pressão venosa central, da pressão atrial transmural e da pressão arterial pulmonar (Arborelius et. al., 1972; Epstein et. al., 1972) o indivíduo apresenta notável diurese e natriurese — similar aquela encontrada após a infusão de salina (Epstein et. al., 1975). Em contraste, a aplicação de pressões negativas sobre o corpo leva ao acúmulo de sangue nos membros inferiores, reduzindo a pressão venosa central e o débito cardíaco, além de induzir antidiurese, sem alterar a pressão arterial ou o fluxo renal plasmático (Nabel et. al., 1987; Miller et al., 1991).

Além de localização estratégica, na junção das circulações venosa e arterial, os átrios se configuram de complacência ideal para detectar as variações volêmicas (Zullo, 1991). De fato, Coleridge et al. (1964) descreveram com detalhes as terminações vagais nos átrios, responsivas à distensão mecânica e à pressão transmural. Segundo Paintal (1953), apenas os receptores do tipo B seriam ativados com o enchimento e a distensão atrial. Tal atividade, conduzida pelos nervos glossofaríngeo e vago até o núcleo do trato solitário (NTS) que juntamente com a área postrema se conectam com o núcleo parabraquial lateral, de comprovado envolvimento no balanço do volume do líquido extracelular, graças suas amplas interconexões com os núcleos hipotalâmicos óptico, paraventricular e central da amígdala. Segundo Torrente et. al. (1975) e Quail et al. (1987) a distensão do átrio esquerdo inibe a liberação hipotalâmica da arginina vasopressina (AVP). Além da inibição ao nível central da ingestão de líquidos (Ohman & Johnson, 1995), a distensão do átrio direito diminui os tônus pré e pós-capilar dos vasos de resistência periférica, favorecendo assim a transudação do fluido intersticial (Mellander & Oberg, 1967). Ocasionalmente ainda a inibição por vias GABAérgicas centrais da atividade simpática renal, favorecendo a filtração glomerular e inibindo a permeabilidade do túbulo contorcido proximal ao sal e água (Weaver, 1977; DiBona & Sawin, 1985; Myers et. al., 1988; Yang & Coote, 2003).

A atividade cardíaca exhibe reajustes reflexos intrínsecos com grande relevância funcional. Em 1914, Starling observou numa preparação de órgãos isolados que a distensão cardio-vascular aumenta a contratilidade cardíaca de cães, fenômeno análogo ao descrito anteriormente por Otto Frank com a musculatura ventricular de sapo. Em 1915, Bainbridge observou em cães que o aumento do retorno venoso mediante a injeção endovenosa de salina desencadeia taquicardia reflexa, a qual serve de base para o entendimento da lei de Frank-Starling. Confirmando estudos prévios de von Bezold, Cramer descreveu em 1915 claramente a apnéia, bradicardia e hipotensão arterial após a infusão de veratrum em gatos anestesiados. Por volta de 1939, Jarisch e Richter confirmaram a ocorrência da tríade bradicardia, bradipnéia e hipotensão, após a infusão de veratridina em gatos anestesiados, sendo tais efeitos abolidos após vagotomia. Doravante, tal fenômeno passou a ser conhecido como quimio-reflexo de Bezold-Jarisch (Dawes & Comroe, 1954).

Posteriormente, foi descrita a intervenção de receptores da região hepato-portal na homeostase do volume sanguíneo. A infusão concomitante de água destilada na veia porta e de salina hipertônica (NaCl 1,8%) na veia cava, de tal modo a prevenir alteração na osmolaridade sérica, desencadeia expressiva diurese em ratos (Haberich, 1968). Tais resultados foram explicados por Hosomi & Morita (1996) pela ativação de um reflexo hepato-renal pois a natriurese advinda da dupla infusão porto-cava em coelhos acordados é antecedida pela diminuição da atividade simpática renal — sendo tal fenômeno inalterado pela vagotomia ou desnervação sino-aórtica mas abolido pela secção dos nervos simpáticos renais. Ademais, a infusão de solução salina hipertônica (NaCl 20%) na veia porta de coelhos diminui a absorção jejunal de Na⁺ e água como se fora um reflexo hepatointestinal (Morita et. al., 1990). Outra possibilidade é destes fenômenos terem mediação humoral. Neste sentido, a uroglanilina é um peptídeo de origem entérica capaz de influenciar o transporte epitelial no intestino delgado e no rim, promovendo a secreção de sal e água — como se fora um hormônio natriurético gastrointestinal (Fonteles et. al., 1998; Nakazato, 2001).

A demonstração talvez mais inequívoca do papel dos receptores de alta pressão na regulação aguda do volume sanguíneo advém dos ensaios clínicos com pacientes com fístula artério-venosa. Assim, o fechamento súbito destas fistulas além de reduzir as pressões intra-cardíacas ocasiona notável natriurese (Winaver et. al. 1988).

Com o desenvolvimento por Carl Ludwig em 1842 da teoria da filtração glomerular na elaboração da urina e a elucidação por Ernest Starling em 1896 do papel das forças hidrostáticas e oncóticas nos fluxos trans-vasculares do plasma, ficou evidente ser a pressão de perfusão renal fator determinante na função renal. Assim, o aumento na pressão de perfusão promove a diurese enquanto a diminuição na pressão de perfusão ocasiona anti-diurese (Smith, 1982). Na verdade, o fluxo sanguíneo dos rins e de outras vísceras é mantido quase constante, mesmo sob amplas variações fisiológicas na pressão arterial, graças ao reflexo miogênico. Desta forma, com a redução na pressão de perfusão ocorre vasodilatação das arteríolas aferentes, promovendo assim o aumento na perfusão renal. Já com o aumento na

pressão de perfusão há contração das arteríolas aferentes, reduzindo a perfusão renal (Kirchheim et. al., 1987).

A idéia de fatores, intrínsecos aos rins, determinantes da função renal surgiu ainda em 1898 com a observação de Tigerstedt e Bergman das propriedades hipertensivas de extratos renais. Com o desenvolvimento por Goldblatt (1934) do modelo de hipertensão renovascular pela constrição mecânica da artéria renal em cães acordados, foi possível a Page e Menendez isolar em 1939 a angiotensina no plasma da veia renal. Surge daí o conceito de sistema renina-angiotensina-aldosterona de papel crucial na regulação da volemia. Ademais, o aparelho túbulo-glomerular ajuda a manter o balanço de sódio, ao minimizar os efeitos de eventuais mudanças na perfusão renal e na filtração glomerular (Navar, 1998; Schnermann, 1998).

Estudando voluntários sadios submetidos à gravidade zero, Gauer et. al. (1954) verificaram notável diurese, indicando a influência de um terceiro fator na regulação da volemia. A identificação do fator natriurético atrial (ANF) só ocorreu, entretanto, em 1981 quando de Bold et. al descreveram que o balanço hidro-eletrolítico afeta a granulação de miócitos enquanto os extratos atriais são capazes de induzir intensa diurese e natriurese, a ponto de elevar o hematócrito e abaixar a pressão arterial.

Desde o século passado se sabe que a massagem do seio carotídeo, simulando um pico hipertensivo, ocasiona inibição da atividade simpática e estimulação vagal cardíacas além de inibir o tônus simpático vascular. Desta forma, o abrandamento da atividade cardíaca e a vasodilatação associada podem restaurar, portanto, a normotensão (Heymans & Folkow, 1982). Além da influência notável na regulação reflexa da atividade cardiovascular, os baroreceptores carotídeos afetam ainda a função renal. Segundo Guyton et al. (1952), a estimulação do baroreceptor carotídeo em ratos acordados aumenta a excreção renal de sódio, independente da filtração e da perfusão renal enquanto a súbita oclusão da carótida aumenta as atividades simpáticas sistêmica e renal, promovendo assim a anti-diurese (Keeler, 1974; Gross et. al., 1980; Beers et. al., 1986). Vale ainda salientar que a atividade baroreceptora afeta inclusive a permeabilidade entérica ao sal e água; pois a súbita

oclusão da carótida de gatos anestesiados eleva a absorção jejunal de fluidos e eletrólitos — fenômeno prevenido pela desnervação simpática da alça intestinal (Sjövall et al., 1986a).

Há ainda mecanorreceptores menos conhecidos noutros territórios, como no aparelho urinário. Em cães anestesiados, a obstrução ureteral aguda ocasiona queda expressiva da absorção jejunal de fluidos e eletrólitos — como se fora um reflexo reno-jejunal — sendo tal fenômeno inclusive abolido pela desnervação renal ou pelo uso endovenoso de atropina (Suzuki et. al., 1992).

Segundo o paradigma prevalente em livros texto (Aires, 1999; Guyton & Hall, 2002), o equilíbrio nos volumes do líquido extracelular e sanguíneo seria alcançado mediante a interação funcional exclusiva dos sistemas cardio-vascular e renal. No entanto, acumulam-se, na literatura, evidências da intervenção do trato gastrointestinal na regulação do volume sanguíneo. Dado suas características morfofisiológicas, Michell (2002) ressaltou a importância do trato gastrointestinal como fator primordial para a absorção e secreção de água e eletrólitos, sendo tal característica importante nos mamíferos, notadamente nos herbívoros. Tal fato se sustenta pela notória capacidade dos ruminantes em suportar desidratação prolongada, uma vez que o rumem pode funcionar como reservatório de água (Silanikove, 1994). Um exemplo notável da contribuição do trato gastrointestinal na homeostase volêmica ocorre nos camelos que desenvolveram ao longo da deriva natural a capacidade de suportar desidratação intensa, de até 30% do peso corpóreo. Ao contrário do que ocorre com outros animais, o camelo não perde o apetite, reduz a perda de líquidos pelas fezes enquanto é capaz de ingerir, em menos de dez minutos, um volume de líquido o suficiente para restituir a volemia e assim corrigir a desidratação prévia (Schmidt-Nielsen, et. al. 1956). Ademais, mesmo em animais monogástricos, como o coelho e o rato, a restituição da volemia e a sobrevivência frente à sangria está comprometida acaso sejam submetidos previamente ao jejum ou à enterectomia (Redfors, 1987; Darlington et. al., 1995).

A nossa contribuição sobre o tema decorre de uma série de estudos desenvolvidos desde o final dos anos setenta. Inicialmente, Capelo et. al. (1983) verificaram que a infusão endovenosa de salina isotônica até um volume de 50ml/kg

em cães anestesiados tornava o estômago mais resistente à distensão enquanto a sangria até um volume de 30ml/kg aumentava a complacência gástrica, A seguir, Rola et. al. (1989) observaram fenômeno similar numa alça intestinal de cães anestesiados, com aumento do tônus jejunal após a hipervolemia e aumento da complacência jejunal após a hipovolemia. Tais resultados nos levaram a considerar o TGI como reservatório cuja capacidade fosse modificada de acordo com a volemia. Como tais resultados haviam sido obtidos com segmentos estanques do TGI, investigamos então o efeito destas variações volêmicas sobre o fluxo gastroduodenal de líquido. Em cães anestesiados, a hipervolemia diminui o fluxo gastroduodenal de líquido, fenômeno que se manifesta ainda durante a infusão de salina e assim permanece nos 90min posteriores. Já a sangria aumenta o fluxo gastroduodenal de líquido, efeito revertido com a reposição de sangue (Santos et al. 1991).

A despeito da originalidade das observações do Prof. Capelo, o modelo e o delineamento experimentais utilizados limitam a interpretação dos resultados, pois os cães além de anestesiados eram submetidos à variações volêmicas consecutivas. Estudando a retenção gástrica de uma refeição líquida em ratos acordados, Gondim et. al. (1998) observaram que a infusão de salina (18ml/kg) retarda o esvaziamento gástrico da refeição teste enquanto a sangria (1,5ml/100g) o acelera em relação as taxas de retenção gástrica do grupo mantido sob normovolemia. Ademais, o próprio trânsito gastrintestinal parece ser modulado pelo volume sanguíneo: a infusão endo-venosa de salina retarda a progressão gastrintestinal de refeição teste em ratos acordados (Oliveira et. al 1998). Entretanto, a infusão de salina induz hemodiluição, acidose e hipoxemia, introduzindo uma série de vieses enquanto a sangria, de tão intensa, quase precipitava o choque hemorrágico. No intuito de tentar dirimir tais questões, Graça et al. (2002) decidiram re-investigar o fenômeno em ratos. Para tanto inicialmente desenvolveram um novo modelo de avaliação do tônus gástrico mediante pletismografia (Graça et al., 2000). A seguir, estudaram um conjunto de ratos anestesiados sob diferentes condições volêmicas. Os ratos normovolêmicos mantêm o volume gástrico quase constante ao longo de 90 minutos de monitoração. Já a hipervolemia pela transfusão de sangue (12.5ml/kg) diminui em 11,3% o volume gástrico. Tal fenômeno persiste até 1hora após a transfusão, mesmo em ratos submetidos à secção dos nervos vago ou esplâncnico. Por outro lado, a

sangria (10ml/kg) torna o estômago mais complacente, aumentando o volume gástrico em 15,8%, fenômeno revertido pela reposição do sangue.

Investigamos ainda se a redistribuição do volume sanguíneo afeta a motilidade gastrointestinal em ratos acordados. A perda aguda da função renal mediante nefrectomia bilateral provoca, além da esperada azotemia, retarde no esvaziamento gástrico de líquido — fenômeno tão mais evidente quanto maior o grau de hipervolemia advindo da retirada do rim (Silva et. al., 2002). O comportamento motor gastrointestinal também se reajusta frente à insuficiência cardíaca congestiva: o infarto agudo do miocárdio subsequente à oclusão da coronária esquerda ocasiona retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrointestinal de uma refeição teste — fenômeno inclusive diretamente proporcional à área de infarto miocárdico (Camurça et al. 2004).

Tendo em vista este contexto, decidimos verificar se a mera distensão cardíaca influenciaria a motilidade gastrointestinal. Para tanto e baseado na literatura, optamos estudar os efeitos sobre o volume gástrico da distensão de balão intra-atrial mediante a injeção de 30, 50 ou 70 μ l de salina. Para o estudo das vias neurais eventualmente envolvidas na diminuição do gástrico, utilizamos o menor grau de distensão atrial capaz de aumentar de forma consistente a pressão venosa central — ou seja, a expansão do balão intra-atrial com 50 μ l de salina — mesmo volume empregue por Kauffman (1987) nos estudos acerca dos efeitos renais da distensão atrial.

Segundo Lindem et. al. (1982), não há procedimentos atraumáticos e seletivos para avaliação do papel dos mecanorreceptores cardiopulmonares. Assim, a mera infusão de sangue ou salina pode introduzir vieses feito a elevação da pressão arterial, a diminuição da pressão oncótica plasmática e do hematócrito, a acidose, a hipoxemia ou até influenciar a hemodinâmica renal (Franchini, 1998; Inoue et. al. 2000). Outras técnicas envolvem a oclusão das válvulas mitral ou aórtica e até a estimulação do nervo cardíaco — requerendo, entretanto, a toracotomia (Ober & Thoren 1973; Mason & Ledson, 1974).

Já a distensão cardíaca com balões pode eventualmente estimular diferentes receptores, de acordo com a localização do balão e do volume de distensão — fato de importância adicional nos estudos com ratos e camundongos. Contudo, o desenvolvimento dos tubos de silicone possibilitou a confecção de cateteres padronizados tendo na extremidade um balão inflável. Investigando o papel fisiológico do hormônio natriurético atrial na permeabilidade do néfron ao sal e água, Kauffman et. al. (1990) utilizaram tais balões para distender a junção da veia cava superior com o átrio direito, procedimento capaz de induzir marcante natriurese e diurese em ratos acordados — fenômenos independentes de hormônio anti-diurético, aldosterona ou inervação simpática renal. Kauffman et. al. (1987; 1990) descreveram ainda que a distensão de balão intra-atrial com 50 μ l não impede o retorno venoso ao coração de ratos com cerca de 330g de peso — simulando, assim, a expansão intravascular advinda da transfusão de sangue. No presente trabalho, a distensão intra-atrial com 50 e 70 μ l aumentou de forma significativa os níveis da PVC enquanto a pressão arterial permaneceu inalterada. Vale salientar que tal procedimento parece não alterar de forma relevante o débito cardíaco: em um grupo separado de animais obtivemos, pela técnica de termo-diluição, valores de débito cardíaco similares aos indicados na literatura para ratos anestesiados. Ademais, fenômeno similar de aumento no tônus gástrico ocorreu naqueles ratos submetidos a meros 30 μ l de distensão atrial, embora não tenha provocado elevação estatisticamente significativa nos valores de PVC (0,7 \pm 0,2 vs 0,8 \pm 0,2 cmH₂O).

No presente trabalho, a distensão de balão intra-atrial diminuiu de forma significativa e consistente a frequência cardíaca, ao contrário de trabalhos anteriores nos quais a distensão mecânica atrial em cães e ratos anestesiados e acordados se associam à taquicardia reflexa (Kaufman et al, 1981; Schultz et. al. 1982). No caso, do efeito *per si* do peptídeo natriurético atrial sobre a regulação da frequência cardíaca, evidências que disponho indicam que a infusão intravenosa ou intra-cardíaca de tal peptídeo também induz bradicardia reflexa em estudos com caprino e rato (Thomas et al, 1998; Thomas, 2001). Tal bradicardia reflexa é um efeito protetor cardíaco observado em eventos como infarto do miocárdio, ao impedir a ocorrência de disritmia cardíaca mediada pelo tônus simpático (Rosenfeld, 1988). No entanto, não descartamos a possibilidade da diferença observada nos demais trabalhos devido ser em animais acordados ou da utilização de diferentes anestésicos

(Kaufman, 1981). Vale salientar que os animais do grupo controle apresentaram queda progressiva embora não significativa na frequência cardíaca ao longo dos 50min de monitoração — talvez conseqüente à anestesia com uretana (Gross, 1994).

Embora o estômago seja considerado víscera única, suas porções proximal e distal exibem funções distintas, tanto em termos da secreção como na motilidade. No caso dos ratos, há inclusive limites visíveis destas porções: a porção proximal apresenta características aglandulares e funciona como reservatório alimentar e de processamento de digestão bacteriana enquanto a porção distal está envolvida com a fragmentação e a mistura do alimento com secreções digestivas, assim como a regulação do esvaziamento gástrico (Swenson & Reece, 1996).

A propriedade gástrica de armazenamento foi revelada ainda em 1904 por Cannon mediante radioscopia. Em humanos sob jejum, o estômago proximal se mostra retraído, contendo um pouco de ar e uns 50ml de secreção gástrica. Com a ingestão das refeições há, simultânea ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior, breve dilatação do estômago proximal (relaxamento receptivo) seguida doutra mais duradoura, advinda da distensão das paredes da víscera pelo volume recém-ingerido (relaxamento adaptativo). Assim, o fundo e o corpo gástricos acomodam alimentos em camadas segundo a densidade, incorporando refeições relativamente volumosas sem incremento expressivo na pressão intragástrica. Apesar da natureza elástica das fibras musculares lisas que deslizam passivamente entre si ao serem estiradas, o aumento na complacência gástrica decorre principalmente de inibição reflexa por via vagovagal da musculatura lisa do fundo e do corpo gástrico — sendo abolido *ex vivo*. Tal fenômeno envolve neurotransmissão não-adrenérgica não-colinérgica (NANC), possivelmente do tipo NOérgica e/ou VIPérgica (Takahashi & Owyang, 1997; Ergun et. al., 2001)

O estômago proximal também exhibe contrações fásicas que geram pressão suave, mas suficiente para mover o conteúdo luminal para o estômago distal. Tal atividade surge após as refeições, ao cessarem os estímulos para o relaxamento gástrico. A duração desse processo varia segundo o volume e a composição da refeição ingerida. Além do já mencionado efeito vagal inibitório sobre a complacência gástrica, a ingestão alimentar também libera hormônios, como secretina,

colecistocinina (CCK) e polipeptídio inibitório gástrico (GIP) que contribuem para o relaxamento visceral. Já as contrações do estômago proximal, certamente dependem de fibras excitatórias colinérgicas (Meyer, 1987).

Ainda segundo Cannon, a trituração do alimento envolve quase somente a porção distal. Tal fato foi sublinhado por Alvarez em 1922 ao registrar o eletrogastrograma, cujo traçado no estômago proximal é bem estável enquanto o distal exhibe despolarização cíclica. Em 1969, Code descreveu com maior acurácia tais fenômenos em cães acordados: há um gradiente no potencial trans-membrana; que se torna mais eletronegativo desde o corpo gástrico para o piloro. De fato, o estômago dispõe de marca-passo, responsável pelo ritmo elétrico básico, ao nível do terço superior corpo e na grande curvatura. Sobre tal atividade elétrica flutuante pode se superpor espículas as quais denotam o influxo de cálcio e as conseqüentes contrações gástricas. À medida que tal atividade se propaga ao piloro se torna mais intensa e veloz (~3x por minuto em humanos). As contrações gástricas são vigoradas pela estimulação vagal enquanto a estimulação simpática as enfraquecem (Sarna, 2002).

Em relação ao esvaziamento gástrico, é consenso que cada refeição evoca uma percepção peculiar de plenitude gástrica. Tal fenômeno foi descrito ainda em 1822, pelo Dr. William Beaumont ao cuidar de Alexis St. Martin, ferido por tiro no hipocôndrio. Para surpresa de todos, o paciente sobreviveu ao trauma, restando na parede abdominal uma fístula gástrica através da qual pôde admirar pela primeira vez o esvaziamento gástrico humano. Assim, a natureza do alimento ingerido determina o grau de dissipação do quimo no estômago: mais rápido para líquidos que para sólidos e, mais rápido para carboidratos que proteínas e estas que lipídios. Em meados do século XX, o advento da técnica de intubação gástrica, de refeições teste com corantes e a mensuração do conteúdo luminal permitiu caracterizar o esvaziamento gástrico como fenômeno reprodutível. Surgem então relatos da influência da dimensão das partículas e do próprio volume da refeição ingerida bem como da osmolaridade e da acidez na taxa de esvaziamento gástrico. Mais recentemente, o advento e ulterior refinamento da cintilografia, combinando isótopos emissores de radiação gama, geração e análise de imagens

digitais permitiram ampliar tais estudos, finalmente realizáveis de forma não-invasiva. (Van der Velde et al., 1999).

Embora cada refeição líquida evoque padrão peculiar de esvaziamento gástrico, ao sabor das suas propriedades (volume e composição), padrões gerais estão definidos. O efluxo de soluções de baixa viscosidade dá-se tão logo sejam ingeridas, de modo exponencial e inversamente proporcional à osmolaridade, à acidez e ao teor de ácidos graxos de cadeia longa. Soluções eletrolíticas neutras e de osmolaridade similar à do plasma esvaziam-se rapidamente, enquanto as de osmolaridade ou acidez elevada, ou ricas em triglicérides ou proteínas esvaziam-se lentamente. Aliás, a própria taxa de esvaziamento gástrico de líquidos diminui com o tempo pós-prandial, embora inicialmente seja proporcional ao volume da refeição. Tal efeito do grau de distensão da víscera sobre o padrão de esvaziamento gástrico parece ter base física, pois o raio de um cilindro varia com a raiz quadrada do volume e a tensão circunferencial é proporcional ao raio (Lei de Laplace)(Meyer, 1987). Considera-se que a parcela do estômago envolvida na geração da pressão intra-luminal necessária à evacuação de líquido seja o fundo e o terço proximal do corpo. Aliás, a fundectomia acelera o esvaziamento gástrico de líquidos, mas não altera a retenção fracional de sólidos (Wilbur et al., 1974).

Já o esvaziamento dos sólidos depende da atividade motora do estômago distal. A cada 20s surge da zona de marca-passo onda de contração, que evolui com velocidade e vigor crescentes, passando de 0,5cm/s e suave depressão na parede do estômago proximal para alcançar o antro a 4cm/s quase ao ponto de ocluir o lúmen e elevar a pressão intragástrica até 150mmHg. As contrações antrais, além de impulsionarem o quimo em direção pilórica, atritam as partículas entre si ao turbilhonar o conteúdo gástrico, fragmentando-as ainda mais. Através do piloro passam só partículas pequeninas (raio<1mm) enquanto as maiores são retidas e retropelidas para o corpo gástrico. Assim, os sólidos, acaso ingeridos em grandes bocados, só são esvaziados após haver suficiente solubilização; daí o lapso entre o fim da ingestão de uma refeição e o início do esvaziamento de elementos sólidos. No caso de refeição mista, o líquido ingerido pode até postergar o esvaziamento do sólido se aquele tiver composição capaz de estimular mecanismos frenadores (p.ex. alto teor de

gordura). Por fim, vazam do estômago as partículas indigeríveis, horas após a última refeição (Weisbrodt, 2001).

A motilidade do estômago distal já foi comparada à “bomba” cardíaca, capaz de esguichar o quimo para o duodeno a cada “sístole” antral. Graças à combinação de achados radiológicos e manométricos, o estômago distal é considerado um moinho, que tritura o quimo, mas também serve de resistência. À medida em que a massa do alimento é moída para baixo, os pequeninos fragmentos solúveis se esvaziam junto da fase líquida, enquanto as partículas maiores são retidas pelo estômago. Ademais, como o piloro se contrai vigorosamente ao mesmo tempo ou logo depois do antro terminal, o esvaziamento gástrico ocorre entre e não durante as contrações antrais. Aliás, a antrectomia ocasiona nítido retarde na evacuação de sólidos mantendo inalterado a retenção gástrica de líquidos em humanos (Donovan, 1976).

Embora seja importante marco anatômico, o papel funcional do piloro na regulação do esvaziamento gástrico é discutível. A excisão ou implantação de tubo rígido no piloro não afeta as taxas de esvaziamento gástrico para vasta gama de refeições. Ao invés do esfíncter esofágico inferior, tonicamente contraído que ao se relaxar deixa o *bolus* passar livremente, o piloro é abertura estreita, apertada periodicamente pelas retrações geradas na camada circular, donde o tamanho da abertura pilórica determina o tamanho máximo da partícula que o atravessa. O antro, o piloro e o bulbo reagem de forma síncrona à onda de contração, que ao atingir o piloro, este se retrai e, em seguida, o bulbo duodenal. Além do piloro, o duodeno, cujo diâmetro é menor que o do antro, também impõe resistência ao efluxo gástrico. Assim, a motilidade duodenal oferece resistência significativa, segundo a intensidade e o grau de coordenação com o antro e o piloro, donde o quimo jorra do estômago no curto período entre a oclusão do piloro e a contração do bulbo duodenal. Já as contrações peristálticas por vezes desaparecem do duodeno, dando lugar a contrações estacionárias ou mesmo anti-peristálticas, ocasionando refluxo duodeno-gástrico — condição potencialmente lesiva da bile à barreira da mucosa gástrica (Rao & Schulze-Delrieu, 1993).

No presente trabalho, observamos que a distensão atrial diminui o volume gástrico em 16%, indicativo de aumento no tônus gástrico. Dado o curto espaço de tempo entre a distensão atrial e a primeira diminuição significativa no volume gástrico (da ordem de minutos) não se pode afastar a possibilidade de intermediação de vias autonômicas no presente fenômeno. De fato, a distensão do átrio, seja mediante a expansão intravascular por infusão de solução salina ou pela inflação de balão na junção veno-atrial, aumenta o volume urinário e a natriurese em cães, efeitos estes atenuados pela prévia vagotomia cervical (Henry & Pearce, 1956).

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 desnervação 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). Vale salientar a existência no nervo vago na região torácica de fibras de origem simpática, nas quais foram encontradas o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), além da tirosina hidroxilase e da dopamina β -hidroxilase (Yang e Zhao, 1999). 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. Ainda em relação acerca das vias serotoninérgicas, James et. al. (2005) observaram aumento do tônus no fundo gástrico, bem como no antro e piloro de ratos quando do tratamento com inibidor de recaptação de serotonina (Fluoxetina).

No que se refere aos ajustes do TGI frente às variações agudas da volemia, Sjövall et. al. (1983) verificaram em gatos anestesiados que a inspiração sob pressão negativa torna o epitélio intestinal de absorptivo para secretor — fenômeno esse dependente da atividade vagal. No nosso laboratório, o retardo no esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados submetidos à infusão de salina foi prevenido pela vagotomia subdiafragmática (Gondim et al., 1999). Entretanto, em ratos anestesiados, as vagotomias, cervical ou sub-diafragmática, não interferiram no aumento do tônus gástrico advindo da transfusão sanguínea (Graça, 1999).

Já no presente trabalho, a vagotomia subdiafragmática preveniu a diminuição do volume gástrico pela distensão do balão intra-atrial. Vale salientar que a hipervolemia além de estimular os receptores cardiopulmonares (tal como ocorre quando da distensão mecânica cardíaca), pode interferir na atividade dos baroreceptores, receptores renais, bem como receptores no sistema nervoso central (Potts et. Al., 2000). Neste sentido, em outra linha de pesquisa no laboratório acerca dos efeitos da elevação aguda da pressão intracraniana sobre a motilidade gastrintestinal, Cristino (2004) descreveu que vagotomia sub-diafragmática também não conseguiu prevenir o aumento do tônus gástrico induzido pela hipertensão intracraniana.

Já a inervação simpática para as vísceras gastrintestinais é proveniente das regiões torácica e lombar superior da medula espinal. As fibras eferentes simpáticas saem da medula espinal pela raiz ventral, para fazer sua primeira conexão sináptica com neurônios situados nos gânglios simpáticos para-vertebrais, celiaco, mesentérico superior e mesentérico inferior. Dos gânglios pré-vertebrais, os corpos neuronais se projetam para o trato digestivo, onde fazem sinapses com os neurônios do sistema nervoso entérico. Além disso, inervam os vasos sanguíneos, a mucosa e as regiões especializadas da musculatura (Wood, 2005).

Tais nervos simpáticos inervam o estômago levando fibras eferentes com influência inibitória sobre a contratilidade visceral, sendo que as vias adrenérgicas ocasionam hiperpolarização das células gástricas (Abrahamson & Glise, 1984). Estudando o relaxamento adaptativo do estômago de gatos anestesiados, Jansson (1966) sugeriu que a descarga adrenérgica responsável pela inibição da motilidade gástrica também inibia neurônios intramurais colinérgicos na parede do estômago.

É conhecida a importância das vias adrenérgicas para a sobrevivência de mamíferos em situações de estresse, como no choque hemorrágico, onde há necessidade de restituição do líquido corpóreo (Redfords & Sjoval, 1984). De acordo com Sjoval (1985), a atividade dos nervos esplâncnicos estaria tonicamente inibida por aferentes cardíacos. Em gatos anestesiados, a diminuição da pré-carga cardíaca, mediante inspiração sob pressão positiva, torna o epitélio intestinal maximalmente absorptivo — fenômeno esse dependente da atividade alfa simpática pois o aumento na permeabilidade intestinal induzido pela respiração sobre pressão positiva seria abolido após secção dos nervos esplâncnicos (Sjoval, et. al., 1984).

No que concerne aos ajustes do TGI frente às variações agudas da volemia, Gondim et. al. (1999) registrou que a esplancnotomia não interfere no retarde do esvaziamento gástrico de líquidos observado após a infusão intravenosa de salina em ratos acordados. Mesmo em ratos anestesiados, o aumento do tônus gástrico após a transfusão sanguínea não se altera com a retirada das vias esplâncnicas, segundo Graça (2004). Já no presente trabalho, o aumento do tônus gástrico após a distensão do balão intra-atrial foi exacerbado nos animais do grupo esplancnotomia

quando comparado aos animais com a via esplâncnica intacta ($0,42 \pm 0,05$ vs. $0,25 \pm 0,04$ ml, $P < 0.05$ teste “t” não pareado). A nosso ver, esta exacerbação resultaria da ausência do feedback negativo (inibição da motilidade) oriundo das vias simpáticas, e desta forma há supremacia do efeito de origem vagal originário da distensão atrial.

Outra possibilidade de explicação para o fenômeno em questão é de a distensão mecânica cardíaca ter promovido a ativação de vias parácrino-humorais. A distensão de balão intra-atrial promove caracteristicamente a liberação de oxitocina, óxido nítrico, endotelina, e do hormônio natriurético atrial cujas propriedades vasodilatadoras e natriuréticas podem, em conjunto ou isoladamente, dar vazão ao excesso virtual de volume no organismo (Ruskoaho et. al., 1997; Skvorak & Dietz, 1997). Algumas destas substâncias, com reconhecidas propriedades vasoativas e moduladoras da função renal, têm influência na atividade motora do TGI e eventualmente podem estar envolvidos na diminuição do gástrico descrito neste trabalho.

Neste sentido, Henry et al (1956) demonstraram que a distensão atrial esquerda em cães anestesiados induz diurese. Do mesmo modo, Goetz et al 1970 empregando em cães o modelo de tamponamento atrial, elucidou que mudanças na pressão transmural do átrio controlaria a excreção de Na^+ e água. Com isso, associou-se diurese e natriurese com aumento da tensão atrial, estabelecendo a função do átrio no controle da homeostasia (Linden, 1979; Kaczmarczyk et. al., 1981; Cowley et. al., 1988). Foi quando em 1981 Bold et. al., descreveu a existência de um fator atrial, responsável pela diurese e natriurese, a partir daí surgiram evidências que eventos como a indução de hipervolemia por infusão aguda de solução salina, aumento da pré-carga cardíaca pela posição supina, o exercício, a taquicardia e disfunção ventricular são fatores que redundam na liberação do peptídeo natriurético atrial (PNA) ao plasma (Antunes-Rodrigues, 1991; Espiner, 1994). Vários estudos em animais e humanos confirmam que a distensão atrial e/ou aumento da pressão intra-atrial desencadeiam a liberação do PNA (Ruskoaho et. al., 1986; Lohmeier et. al., 1994). Estima-se que um aumento na pressão atrial na ordem de 1mmHg esteja associado a um aumento dos níveis plasmático de PNA da ordem de 10 para 15 pmol/L aproximadamente (Espiner et al., 1995).

Neste sentido, diversos trabalhos estabelecem relações entre os átrios, seu peptídeo natriurético, e os mecanismos de regulação hídrico-eletrolítica (Seeber et. Al, 1986). Em 1988, Kaufman demonstrou que a distensão do átrio direito, além de reduzir a ingestão de sal e água, aumenta significativamente o conteúdo de fluido intestinal em ratos. Ademais, a diminuição na absorção entérica de fluidos e eletrólitos após a hipervolemia é abolida pela extirpação prévia da auriculeta do átrio direito (Pettersson & Jonsson 1989). De fato, a importância fisiológica do PNA na regulação da absorção de água e eletrólitos pelo trato gastrointestinal foi evidenciado com a observação de queda significativa na absorção intestinal de água e sal em ratos quando da administração de extrato atrial ou de PNA (Catto-Smith et al, 1991; Seeber et al, 1986). Além disso, o PNA também afeta a motilidade gastrointestinal, aumentando a magnitude das contrações duodenais em estudos de contratilidade *in vitro* (Godellas, 1991). Em ratos acordados, Scott & Maric (1991), observaram que a injeção intravenosa de PNA com (1.25 nmol/100g, p.v) acelera o trânsito intestinal aboral de líquidos.

Assim sendo e tendo em vista as evidências existentes na literatura e o conjunto de experimentos anteriores, resolvemos avaliar, em colaboração com o Laboratório de Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (coordenado pelo Prof. Antunes Rodrigues juntamente com a Profa. Lucila e Margareth), se o PNA estaria envolvido no aumento do tônus gástrico observado após a distensão mecânica do balão intra-atrial. Para tanto utilizamos um grupo separado de animais, submetidos aos mesmos procedimentos descritos anteriormente. A determinação do PNA foi feita por RIE segundo a técnica de Gutkowska et. al. (1984). Assim, verificamos aumento significativo nos níveis séricos de PNA, que passaram do basal de $13,0 \pm 1,7$ para $30 \pm 5,0$ pg/ml durante os 5 min de distensão atrial, retornando há valores próximos aos basais após os 10min da deflação do balão intra-atrial (10.0 ± 2.0 pg/ml). No entanto, a anestesia impõe sérias limitações na interpretação dos fenômenos hormonais (Antunes-Rodrigues, 2004). Isto ficou bem evidente ao se demonstrar que apenas o ato da anestesia foi capaz de reduzir em 72 % os níveis plasmáticos basais de PNA que passou de (73.0 ± 6.0 pg/ml) nos animais acordados, para (20.5 ± 4.0 pg/ml) após a anestesia. Vale ainda ressaltar que segundo Sakata et al. (1988) o estado de vigília não interfere nos efeitos renais da expansão sanguínea em ratos Brattleboro e Long-Evans, não havendo diferença na diurese e na

natriurese entre ratos acordados ou anestesiados, sendo tal resposta nos animais anestesiados dependente do PNA.

Por fim, tendo em vista a dinâmica da refeição no estômago, é de se esperar a aceleração do esvaziamento gástrico de líquido conseqüente ao presente aumento no tônus gástrico. Contudo, em experimentos preliminares verificamos retarde no esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados quando da distensão de balão intra-atrial com 30, 50 ou 70 μ l de salina; isto é, aumenta a retenção gástrica aos 10min pós-prandiais (respectivamente 58,1; 69,8 e 66,1 vs 44,0%). Em verdade, há diferenças óbvias no comportamento motor gastrointestinal segundo o estado de vigília entre animais anestesiados e acordados — o que explicariam tal discrepância. Entretanto, fenômeno similar ocorreu nos nossos estudos prévios onde a expansão volêmica, tanto em cães (Capelo et. al., 1983) quanto em ratos anestesiados (Graça et. al., 2002), diminuem a complacência gástrica embora a expansão da volemia em ratos acordados diminua o esvaziamento gástrico, bem como o trânsito gastrointestinal de líquidos (Gondim et. al., 1998; Oliveira et. al., 1998). Assim, pode haver a intervenção de algum outro fator, como por exemplo, um aumento na resistência duodenal. Neste sentido, vale salientar que a transfusão de sangue em cães anestesiados aumenta a freqüência e a amplitude das contrações duodenais (Santos & Oliveira, 1998). Da mesma forma, Scott & Maric, 1991, observou em tiras isoladas do intestino de rato, que o PNA é responsável pelo efeito dual de aumento da contração no músculo circular e relaxamento da musculatura longitudinal.

Com isso, corroboramos com a idéia que os receptores cardio-pulmonares, tão importantes para a homeostase do volume sanguíneo ao influenciarem tanto a diurese renal (Gilmore & Aggett, 1966) como a permeabilidade intestinal aos fluidos e eletrólitos (Sjövall et. Al, 1984), modulam ainda o comportamento motor das porções proximais do TGI, dado a influência da distensão atrial sobre o tônus gástrico. No intuito de esclarecer a contribuição das vias neuro e humorais, estudos futuros serão conduzidos com objetivo de investigar os eventuais mecanismos intercorrentes da distensão atrial sobre a motilidade gastrointestinal em ratos acordados.

6- Conclusão

A distensão mecânica atrial direita, mediante a inflação de balão intra-atrial, além de produzir aumento na pressão venosa central e bradicardia, diminui o volume gástrico de ratos anestesiados.

Tal fenômeno manifesta-se ainda durante a distensão do balão com 30, 50 ou 70µl de salina e persiste por pelo menos 30 min após o término.

A diminuição do volume gástrico mostrou-se diretamente proporcional ao grau de distensão do balão intra-atrial direita.

O pré-tratamento com vagotomia subdiafragmática preveniu a diminuição do volume gástrico induzido pela distensão atrial.

O pré-tratamento com esplancnotomia + gangliectomia celíaca intensificou a diminuição do volume gástrico induzido pela distensão atrial.

Referências Bibliográficas

Abrahamsson, H., Glise, H. Sympathetic nervous control of gastric motility and interaction with vagal activity. **Scand J Gastroenterol**, 19:83-87, Suppl.89, 1984

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

Aires, M.M. Regulação da Excreção Renal de Eletrólitos e do volume do Fluido Extracelular, **In:Fisiologia Margarida de Mello Aires**, Guanabara, 2 edição, p613-624, 1999.

Antunes-Rodrigues, J., McCann, S.M., Rogers, L.C., Samson, W.K. Atrial natriuretic factor inhibits water intake in conscious rats. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 82: 8720-8724, 1985.

Arborelius, M.J., Ballidin, U.I., Lilja, B., Lundgren, C.E. Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. **Aerosp Med** 43:592–598, 1972.

Azpiroz, F., Malagelada, J.R. Physiological variations in canine gastric tone measured by electronic barostat. **Am J Physiol**, 247:229-237, 1985

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

Bainbridge, F. A. The influence of venous filling upon the rate of heart. **J. Physiol.** 50:65-84, 1915.

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.** 133:1087-95, 2001.

Beers, E.T., Carroll, R.G., Young, D.B., Guyton, A.C. Effects of graded changes in reflex renal nerve activity on renal function. **Am J Physiol** 250:F559–F565, 1986.

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

Braun-Menéndez, E., Fasciolo, J.C., Leloir, L.F., Muñoz, J.M. La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. **Rev Soc Arg Biol.** 1939; 15:420–425.

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

Burton, A. C. Por que é necessária a circulação, **In: Fisiologia e Biofísica da Circulação**, 2ed. Guanabara, p02-13, 1977.

Camurca. F.D., De Queiroz, D.A., Leal, P.R., Rodrigues, C.L., Gondim, F.A., D.A. Graca, 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.** 49:757-62, 2004.

Capelo, L.R., Cavalcante D.M, Leitão I. A., Filho, G.C., da Silva, E. A.T. Modifications of gastric Compliance in dogs Related to Changes in Dogs Related to Changes in Extracellular Fluid Volemu: a Possible Physiological Role. **Braz Jour of Med and Biol Res** , 16: 73-76, 1983

Catto-Smith, A. G., Hardin, J. A. , Patrick, M. K. , O'loughlin, E. V., Gall, D. G. The effect of atrial natriuretic peptide on intestinal eletrolyte transport. **Regul. Pept.** Oct 1; 36(1): 29-44, 1991.

Cho, K.W., Seul, K.H., Ryu, H., Kim, S.H., Koh, G.Y. Characteristics of distension-induced release of immunoreactive atrial natriuretic peptide in isolated perfused rabbit atria. **Regul Pept.** 22:333-45, 1988.

Cristensen, F. The enteric nervous system. In: **Wingate, D & Kumar, D. An illustrated Guide to Gastrointestinal Motility.** Second edition, Churchill livingstone, p10-31, 1993.

Coleridge, H.M., Coleridge, J.C., Kidd, C. Cardiac receptors in the dog with particular reference to two types of apparent endings in the ventricular wall. **J Physiol (Lond)** 174:323, 1964.

Cowley, A.W.J., Anderas, P.R., Skelton, M.M. Acute saline loading in normal and bilaterally atrial-resected conscious dogs. **Am J Physiol** 255:H144–H152, 1988.

Cristino-Filho, G. Efeito da hipertensão intracraniana sobre a complacência gástrica de ratos anestesiados: Caracterização do fenômeno e dos mecanismos neurais. **Tese de doutorado.** UFC, 2004

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 awakerats. **J.Appl.Physiol.**78:2025-32,1995.

Dawes, G.S., Comroe, J.H. Chemoreflexes from the heart and lungs. **Physiological Rev**; 34:167–201, 1954.

DiBona, G.F., Sawin, L.L. Renal nerve activity in conscious rats during volume expansion and depletion. **Am J Physiol** 248:F15–F23, 1985.

Donovan IA. The different components of gastric emptying after gastric surgery. **Ann R Coll Surg Engl.** 58:368-73, 1976.

Duffy, P.A., Granger, D.N., Taylor, A.E. Intestinal secretion induced by volume expansion in the dog. **Gastroenterology.** 75:413-8, 1978.

Ergun, Y., Ogulener, N., Dikmen, A. Involvement of nitric oxide in non-adrenergic now cholinergic relaxation and action of vasoactive intestinal polypeptide in circular muscle strips of the rat gastric fundus. **Pharmacol. Res.** 44:221-227, 2001.

- Espiner, E.A. Physiology of natriuretic peptides. **J Intern Med** 235:527–541, 1994.
- Espiner, E.A., Richards, A.M., Yandle, T.G., Nicholls, M.G. Natriuretic hormones. **Endocrinol Metab Clin North Am** 24:481–509, 1995.
- Epstein, M., Duncan, D.C., Fishman, L.M. Characterization of the natriuresis caused in normal man by immersion in water. **Clin Sci** 43:275–287, 1972.
- Epstein, M., Pins, D.S., Arrington, R., Denunzio, A.G., Engstrom, R. Comparison of water immersion and saline infusion as a means of inducing volume expansion in man. **J Appl Physiol** 39:66–70, 1975.
- Fahim, M. Cardiovascular sensory receptors and their regulatory mechanisms. **Indian J Physiol Pharmacol.** 47(2):124-46, 2003.
- Fonteles, M.C., Greenberg, R.N., Monteiro, H.S., Currie, M.G., Forte, L.R. Natriuretic and kaliuretic activities of guanylin and uroguanylin in the isolated perfused rat kidney. **Am J Physiol** 275:F191–F197, 1998.
- Franchini, K.G. Hemodilution mediates changes in renal hemodynamics after acute volume expansion in rats. **Am J Physiol.** 274:R1670-6, 1998.
- Fried, T.A., Osgood, R.W., Stein, J.H. Tubular site(s) of action of atrial natriuretic peptide in the rat. **Am J Physiol.** 255:F313-6, 1988.
- Gauer, O.H., Henry, J.P., Sieker, H.O., Wendt, W.E. The effect of negative pressure breathing on urine flow. **J Clin Invest.** 33(2):287-96, 1954.
- Gilja, O. H., Hausken, T., Odegaard, S. Berstad, A. **World Journal of Gastroenterology**, 5(2):93-94, 1999.
- Gilmore, J. P., & Daggett W.M. Response of the chronic cardiac denervated dog to acute volume expansion. **Am J. Physiol.** 210(3):509-512, 1966.
- Goetz, K.L, Hermreck, A.S, Slick, G.L, Starke, H.S. Atrial receptors and renal function in conscious dogs. **Am J Physiol** 219:1417–1423, 1970.
- Godellas, C.V.; Gower, W.R. Jr.; Fabri, P.J.; Knierim, T.H.; Giordano, A.T.; Vesely, D.L. Atrial natriuretic factor: a possible new gastrointestinal regulatory peptide. **Surgery. Res.** 110(6): 1022-7, 1991
- Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R.F., Summerville, W.W. Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. **J Exp Med.** 59:347–379, 1934.
- 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.** 31(7):967-73, 1998.

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.**11(2):93-9, 1999.

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.

Graça, J.R.V., Leal,P.R.L., Gondim, F.A.A., Rola, F.H. and Santos, A.A. Variations in gastric compliance induced by acute blood volume changes in anesthetized rats. **Braz J Med and Biol Res.** 35: 405-410, 2002

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. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.** 43: 25-30, 2000.

Greenwood B & Read NW. Vagal control of fluid transport, transmural potential difference, and motility in the ferret jejunum. **Am J Physiol.** 249:G651-4, 1985.

Gross, R. & Kirchheim, H. Effects of bilateral carotid and auditory stimulation on renal blood flow and sympathetic nerve activity in the conscious dog. **Pflugers Arch** 383:233–239, 1980.

Guyton, A.C., Scanlon, C.J., Armstrong, G.G. Effects of presso-receptor reflex and Cushing's reflex on urinary output. **Fed Proc** 11:61, 1952.

Gutkowska J, Thibault G, Januszewicz P, Cantin M, Genest J. Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. **Biochem Biophys Res Commun.** 1984 Jul 31;122(2):593-601.

Haberich, F.J. Significance of the portal circulation and the liver in regulation of the water-electrolyte balance. **Hippokrates**, 39:793-805, 1968.

Hansson, M. Natriuretic peptides in relation to the cardiac innervation conduction system. **Microsc. Res. Tech.** 58:378-86, 2002.

Harada, S., Imaizumi, T., Ando, S., Hirooka, Y., Sunagawa, K., Takeshita, A. Arterial baroreflex dynamics in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Am J Physiol**, 263:R524-528, 1992

Henry, J.P., Gauer, O.H., Reeves, J.L. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. **Circ Res** 4:85, 1956.

Henry, J.P. & Pearce, J.W. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. **J Physiol.** 131:572-85, 1956.

Herring, N. ; Zaman, J. A. B., Paterson,D.J. Natriuretic peptides like NO facilitate cardiac vagal neurotransmission and bradycardia via a cGMP pathway. **Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.** 281: H2318-2327, 2001.

Heymans, C. F., Folkow, B. Vasomotor Control and Regulation of blood pressure. In: Fishman, A.P. & Richards, D.W. Circulation of the blood, Men and Ideas. **Am. Physiol. Society**, 545-606, 1982.

Higgins, J.T. Jr., Blair, N.P. Intestinal transport of water and electrolytes during extracellular volume expansion in dogs. **J Clin Invest.** 50:2569-79, 1971.

Hosomi, H. & Morita, H. Hepatorenal and hepatointestinal reflexes in sodium homeostasis. **News in Physiological Sciences** 11:103–107, 1996.

Humphreys, M. & Earley, L. The mechanism of decreased intestinal sodium and water absorption after acute volume expansion in the rat. **J. Clin. Invest.** 50:2355-2367, 1971.

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.** 279(6):R2243-51, 2000.

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

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

Jansson, G. Vago-vagal reflex relaxation of the stomach in the cat. **Acta. Scand. Physiol.** 75:245-252, 1969.

Kaczmarczyk, G., Drake, A., Eisele, R., Mohnhaupt, R., Noble, M.I., Simgen, B., Stubbs, J., Reinhardt, H.W. The role of the cardiac nerves in regulation of sodium excretion in conscious dogs. **Pflugers Arch** 390:125–130, 1981.

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

Kaufman, S. central venous cannula in the rat Chronic, nonocclusive, and maintenance-free. **Am J Physiol.** 239:123-125, 1980.

Kaufman, S. ; Stelfox, J. Atrial stretch-induced diuresis in Brattleboro rats. **Am. J. Physiol.** 252:R503-R506, 1987.

Kaufman, S. Renal and Hormonal responses to prolonged atrial stretch. **Am. J. Physiol.** 258:R1286-R1290, 1990.

Kaufman, S. Role of Right Atrial Receptors in the Control of Drinking in the Rat. **J. Physiol.** 349: 389-396. 1984

Kaufman, S. Mackay, B; Kappagoda, C.T. Effect of stretching the superior vena cava on heart rate in rats. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.** 241:H248-H254:1981.

Kaufman, S. & Monckton, E. Influence of right atrial stretch and atrial natriuretic factor on rat intestinal fluid content. **J. Physiol. Res.** 402: 1-8, 1988

Kaufman, S., Chan, G. Effect of nitric oxide on basal and stretch-induced release of atrial natriuretic factor (ANF) from isolated perfused rat atria. **Regul. Pept.** 98:111-114, 2001

Keeler, R. Natriuresis after unilateral stimulation of carotid receptors in unanesthetized rats. **Am J Physiol** 226:507–511, 1974.

Kirchheim, H.R., Ehmke, H., Hackenthal, E., Lowe, W., Persson, P. Autoregulation of renal blood flow, glomerular filtration rate and renin release in conscious dogs. **Pflugers Arch** 410:441–449, 1987.

Levens, N. R. Control of intestinal absorption by the renin-angiotensin system. **Am. J. Physiol.** 249: G3-15, 1985

Linden, R.J. Atrial reflexes and renal function. **Am J Cardiol** 44:879–883, 1979.

Lohmeier, T.E., Shin, Y., Reinhart, G.A., Hester, R.L. Angiotensin and ANP secretion during chronically controlled increments in atrial pressure. **Am J Physiol** 266:R989–R996, 1994.

Mason, J.M., Ledson, J.R. Effects of obstruction of the mitral orifice or distention of the pulmonary vein-atrial junctions on renal and hind-limb vascular resistance in the dog. **Circ Res.** 35:24-32, 1974.

Mellander, S., Oberg, B. Transcapillary fluid absorption and other vascular reactions in the human forearm during reduction of the circulating blood volume. **Acta Physiol Scand** 71:37–46, 1967.

Meyer, J.H. Motility of the stomach and gastroduodenal junction: In: Johnson, L.R. **Physiology of the gastrointestinal tract**, Vol.1, 2 edição. 613:630, 1987

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

Miller, J.A., Floras, J.S., Skorecki, K.L., Blendis, L.M., Logan, A.G. Renal and humoral responses to sustained cardiopulmonary baroreceptor deactivation in humans. **Am J Physiol** 260:R642–R648, 1991.

Morita, H., Ohyama, H., Hagiike, M., Horiba, T., Miyake, K., Yamanouchi, H., Matsushita, K., Hosomi H. Effects of portal infusion of hypertonic solution on jejunal electrolyte transport in anesthetized dogs. **Am J Physiol** 259:R1289–R1294, 1990.

Myers, B.D., Peterson, C., Molina, C., Tomlanovich, S.J., Newton, L.D., Nitkin, R., Sandler, H., Murad, F. Role of cardiac atria in the human renal response to changing plasma volume. **Am J Physiol** 254:F562–F573, 1988.

Nabel, E.G., Colucci, W.S., Lilly, L.S., Cutler, S.S., Majzoub, J.A., John Sutton, M.G., Dzau, V.J., Creager, M.A. Relationship of cardiac chamber volume to baroreflex activity in normal humans. **J Clin Endocrinol Metab** 65:475–481, 1987.

Nakazato, M. Guanylin family: New intestinal peptides regulating electrolyte and water homeostasis. **J Gastroenterol** 36:219–225, 2001.

Navar, L.G. Integrating multiple paracrine regulators of renal microvascular dynamics. **Am J Physiol** 274:F433–F444, 1998.

Oberg, B. & Thoren, P. Circulatory responses to stimulation of medullated and non-medullated afferents in the cardiac nerve in the cat. **Acta Physiol Scand.** 87:121-32, 1973

Ohman, I. E. & Johnson A. K. Role of lateral parabrachial nucleus in the inhibition of water intake produced by right atrial stretch. **Brain Research.** 695:275-278, 1995.

Oliveira, G.R, Gondim, F.A., Graça, J.R, Xavier-Neto, J.R, Dantas, R.P, Gondim R.B, Santos, A.A., Rola, F.H. Acute blood volume expansion delays the gastrointestinal transit of a charcoal meal in awake rats. **Braz J Med Biol Res.**31(6):835-40, 1998.

Page, I.H. On the nature of the pressor action of renin. **J Exp Med.** 70: 521–542, 1939.

Paintal, A.S. The conduction velocities of respiratory and cardiovascular afferent fibers in the vagus nerve. **J Physiol.** 121:341, 1953.

Pettersson, A., Jonsson, C.O. Effects of atrial natriuretic peptide (ANP) on jejunal net fluid absorption in the rat. **Acta Physiol Scand.** 136:419-26,1989.

Phillips, M.I., Kimura, B., Wang, H., Hoffman, W.E. Effect of vagotomy on brain and plasma atrial natriuretic peptide during hemorrhage. **Am J Physiol.** 257:R1393-9, 1989.

Patterson, S.W., Piper, H., Starling, E.H. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. **J. Physiol.(Lond.)**,48:357,1914.

Pettersson, A., Hedner, J., Ricksten, S.E., Towle, A.C., Hedner, T. Acute volume expansion as a physiological stimulus for the release of atrial natriuretic peptides in the rat. **Life Sci.** 38:1127-33, 1986.

Persson, P. B. Modulation of cardiovascular control mechanism and their interaction. **Physiol.** 76:193, 1996

Potts, P.D., Ludbrook, J., Gillman-Gaspari, T.A., Horiuchi, J., Dampney, R.A. Activation of brain neurons following central hypervolaemia and hypovolaemia: contribution of baroreceptor and non-baroreceptor inputs. **Neuroscience.** 95:499-511, 2000.

Quail, A.W., Woods, R.L., Korner, P.I. Cardiac and arterial baroreceptor influences in release of vasopressin and renin during hemorrhage. **Am J Physiol** 252:H1120–H1126, 1987.

Rao, S.S.C & Schulze-Delrieu, K. The stomach, pylorus and duodenum. In: Wingate, D & Kumar, D. **An illustrated Guide to Gastrointestinal Motility**. Second edition, Churchill livingstone, p373-392, 1993.

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

Richards, A.M.; Nicholls, M.G.; Ikram, H., Webster, M.W.I, Yandle, T.G. Espiner, E.A. Renal, Hemodynamic and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic in healthy volunteers. **Lancet**, 1:545-549, 1985.

Rola,F.H, Santos, A.A.,Xavier-Neto,J., Cristino-Filho,G., Rocha,C.I, Santiago Jr., A.T.,Gondin,F.A.A., Pereira, J.M., Capelo, L.R. Effects of volemic changes on jejunal compliance in dogs. **Braz. J. Med Biol Res.**22:523-531,1989.

Rosenfeld, LE. bradyarrhythmias, abnormalities of conduction, and indications for pacing in acute myocardial infarction. **Cardiol Clin.** 6(1):49-61,1988.

Rouzade, M.L., Fioramonti, J., Bueno, L. A model for evaluation of gastric sensitivity in awake rats. **Neurogastroenterol Motil.** 10:157-63, 1998.

Ruskoaho, H., Tholken, H., Lang, R.E. Increase in atrial pressure releases atrial natriuretic peptide from isolated perfused rat hearts. **Pflugers Arch** 407:170–174, 1986.

Sakata, M., Greenwald, J.E., Needleman, P. Paradoxical relationship between atriopeptin plasma levels and diuresis-natriuresis induced by acute volume expansion. **Proc Natl Acad Sci U S A** 85:3155–3159, 1988.

Samsel, R. W., Schmidt, G. A., Hall, J.B., Wood, D.H., Shroff, S. G., Schumacker, P. T. **Advances in Physiology Education**, 1: S36-, 1994

Santos, AA & Oliveira, RB Acute volemic changes modify the duodenal motility in anesthetized dogs. **Digestion** 59: 657, 1998.

Sarna, S. K. Myoelectrical and contractile Activities of the Gastrointestinal Tract. In:Schuster, M. M., Crowell, M.D., Kenneth, L.K. **Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease**. 2 edição, BC Decker. 01-18, 2002

Seeber, A. M., Vical, N. A.; Carchio, S. M. & Karara, A. L. Inhibition of water-sodium intestinal absorption by an atrial extract. **Canadian Journal of Physiology and pharmacology** 64, 244-247, 1986.

Swenson, M.J & Reece, W.O. **In: Dukes: Fisiologia dos Animais Domésticos**, 11 edição, 1996

Schmidt-Nielsen, B., Schmidt-Nielsen, K., Houpt, T.R., Jarnum, S.A. Water balance of the camel. **Am J Physiol.** 185:185-94, 1956.

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

Sieker, O.H, Gauer,O.H.,Henry, J.P. The effect of continuous negative pressure breathing on water and electrolyte excretion by the human kidney. **J Clin Invest.** 33: 572–577, 1954.

Smith, H. W. Renal Physiology. In: Fishman, A.P. & Richards, D.W. Circulation of the blood, Men and Ideas. **Am. Physiol. Society**, 545-606,1982.

Schnermann, J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. **Am J Physiol** 274:R263–R279, 1998.

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.** 271:G217-G222., 1996.

Schultz, H.D., Fater, D.C., Sundet, W.D., Geer, P.G., Goetz, K.L. Reflexes elicited by acute stretch of atrial vs. pulmonary receptors in conscious dogs. **Am J Physiol.** 242:H1065-76, 1982.

Scott, R. B. & Maric, M. The effect of atrial natriuretic peptide on small intestinal contractility and transit. **Peptides**, 12:799-803, 1991.

Silanikove, N. The struggle to maintain hydration and osmoregulation in animals experiencing severe dehydration and rapid rehydration: the story of ruminants. **Exp Physiol.** 79:281-300, 1994.

Sjovall, H., Butcher, P., Biber, B., Martner, J. Carotid sinus baroreceptor modulation of fluid transport and blood flow in the feline jejunum. **Am J Physiol.** 250:G736-41, 1986a.

Sjövall, H. Afferent vagal control of fluid absorption in the feline jejunum. **Acta Physiol Scand**, 125:125-133, 1985.

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.** 117:351-357, 1983

Sjoval, H., Staffan, R., Bjorn, B., Martner, J, Winso, O. Evidence for cardiac volume-receptor regulation of feline jejunal blood flow and fluid transport. **Am. J. Physiol.** 246:G401-410,1984.

Sjövall, H., Butcher, P.; Martner, J., Sellden, H. Cardiac receptor modulation of blood flow and fluid transport in feline jejunum. **Am. J. Physiol.** 253 (16): G116-G123, 1987.

Sjovall, H., Abrahamsson, H., Westlander, G., Gillberg, R., Redfors, S., Jodal, M., Lundgren, O. Intestinal fluid and electrolyte transport in man during reduced circulating blood volume. **Gut**. 27:913-8, 1986b.

Souza, M.H., Troncon, L. E., Cunha, F. Q., Oliveira, R. B. Decreased gastric tone and delayed gastric emptying precede neutrophil infiltration and mucosal lesion formation in indometacin-induced gastric damage in rats. **Braz J Med Biol Res**, 36:1383-1390, 2003.

Suzuki, S., Khanchowdhury, M.R., Uemura, N., Morita, H., Hosomi, H. Renojejunal reflex controlling jejunal absorption of fluid and NaCl. **J Auton Nerv Syst**. 39:219-27,1992.

Takahashi, T & Owyang, C. Characterization of vagal pathways mediating gastric accommodation reflex in rats. **J. Physiol**. 504:479-488, 1997.

Thomas, C. J., Clive N. M., Atul D. S., Robyn, L. W. ANP, BNP, and CNP enhance bradycardic responses to cardiopulmonary chemoreceptor activation in conscious sheep. **Am. J. Physiol**. 280:R282-R288, 2001.

Thomas, C.J , Rankin, A. J., Head, G.A., Woods, R.L. ANP and enhances bradycardic reflexes in normotensive but not spontaneously hypertensive rats. **Hypertension** 29:1126-1132, 1998.

Thomas, C, J.& Robyn, L.W. Guanylyl Cyclase Receptors Mediate Cardiopulmonary Vagal Reflex Actions of ANP. **Hypertension**.279-284, 2003.

Torrente, A., Robertson, G.L., McDonald, K.M., Schrier, R.W. Mechanism of diuretic response to increased left atrial pressure in the anesthetized dog. **Kidney Int** 8:355–361, 1975.

Tsui, B.C., Mosher, S.J., Yeung, P.K. A reliable technique for chronic carotid arterial catheterization in the rat. **J Pharmacol Methods**. 25:343-52, 1991.

Waynforth, H. B. & Flecnell, P.A. **Experimental and Surgical technique in rat. Second edition**. Academic Press. Ny, 1992.

Weaver, L.C. Cardiopulmonary sympathetic afferent influences on renal nerve activity. **Am J Physiol** 233:H592–H599, 1977.

Weisbrodt, N. W. Gastric emptying. In: Johnson, L. R. **Gastrointestinal Physiology**, 6ed. Mosby, USA, p37-46, 2001

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

Wilbur, B.G, Kelly, K.A., Code, C.F. Effect of gastric fundectomy on canine gastric electrical and motor activity. **Am J Physiol**. 226:1445-9, 1974.

Winaver, J., Hoffman, A., Burnett, J.C. Jr., Haramati, A. Hormonal determinants of sodium excretion in rats with experimental high-output heart failure. **Am J Physiol.** ;254:R776-84, 1988.

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

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.** 276; R597-605, 1999.

Voitkevich, V.I. Polyethylene cannula with an attachment device for insertion into animal blood vessels. **Biull Eksp Biol Med.** 68:121-3, 1969.

Vuolteenaho, O., Arjamaa, O., Vakkuri, O., Maksniemi, T., Nikkila, L., Kangas, J, Puurunen, J., Ruskoaho, H., Leppaluoto, J. Atrial natriuretic peptide (ANP) in rat gastrointestinal tract. **FEBS Lett.** Res. 233: 79-82, 1988.

Zullo, M. A. Atrial regulation of intravascular volume: Observations on the tachycardia-polyuria syndrome. **Am. Heart Jour.** 122:188-194, 1991

Yang, Z., Coote J.H. Role of GABA and NO in the paraventricular nucleus-mediated reflex inhibition of renal sympathetic nerve activity following stimulation of right atrial receptors in the rat. **Exp Physiol.** 88:335-42 , 2003

Yang, M., Zhao, X., Miselis, R.R. The origin of catecholaminergic nerve in the subdiaphragmatic vagus nerve of rat. **J Auton Nerv Syst.** 76(2-3):108-17, 1999.

Anexos

Apêndice 1: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais controles;

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	107,60	104,500	102,40	104,20	107,300
R2	88,20	95,500	95,50	94,20	93,100
R3	90,60	89,510	86,90	84,57	84,080
R4	87,00	82,500	86,80	90,14	87,690
R5	87,51	88,240	83,30	88,40	90,820
R6	100,66	97,050	94,56	91,37	92,560
Média/error	93,6±3,5	92,8±3,1	91,5±2,9	92,1±2,7	92,6±3,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	1,24	1,93	2,90	3,00	2,50
R2	-	-	-	-	-
R3	0,71	1,00	-0,14	0,34	-0,07
R4	1,46	0,28	0,28	0,64	0,10
R5	0,28	0,30	0,15	0,00	-0,10
R6	1,30	1,50	1,45	1,39	1,23
Média/error	1,00±0,2	1,0±0,3	0,9±0,5	1,0±0,5	0,7±0,5

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	386	380	373	362	367
R2	392	383	375	367	370
R3	389	387	371	365	373
R4	437	434	421	410	415
R5	390	387	384	379	378
R6	353	348	357	361	350
Média/error	391± 11	386,5 ±11	380 ± 9	374 ± 7	375 ± 9

VG (ml)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	1,9000	1,9400	1,9600	1,9400	1,8900
R2	2,3000	2,3100	2,3200	2,2700	2,1600
R3	2,6000	2,6000	2,6000	2,6300	2,6000
R4	2,1500	2,1800	2,2000	2,1900	2,1700
R5	2,2700	2,2800	2,3100	2,3000	2,2700
R6	2,3000	2,2900	2,2700	2,2600	2,2700
Médiana/Int. i nterquartil	2,28[2,02;2,4]	2,28[2,06;2,45]	2,29[2,08;2,46]	2,26[2,06;2,46]	2,22[2,02;2,43]

Apêndice 2: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos à distensão atrial por 30 μ L;

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	110,0	108,5	109,6	110,3	111,6
R2	95,6	97,8	98,4	97,8	97,2
R3	102,9	101,6	101,2	95,5	93,9
R4	98,3	94,2	96,0	94,5	93,7
R5	88,1	96,0	94,5	93,7	93,7
R6	88,8	85,0	87,6	92,3	97,8
Média/error	97,2 \pm 3,6	97,1 \pm 3,4	97,9 \pm 3,6	97,3 \pm 2,7	98,0 \pm 2,8

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	0,26	1,40	0,08	0,4	0,79
R2	0,61	0,16	0,5	0,8	- 1,00
R3	0,7	0,96	0,43	0,0	- 0,1
R4	1,14	1,15	0,76	0,35	0,2
R5	1,64	0,72	0,57	1,28	1,47
R6	0,35	0,00	0,68	1,00	0,25
Média/error	0,8 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2	0,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,2	0,2 \pm 0,3

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	404	392	388	383	380
R2	390	383	378	372	367
R3	380	367	362	357	351
R4	386	371	370	366	366
R5	441	405	397	352	360
R6	419	414	431	385	380
Média/error	403 \pm 9	388 \pm 7	387 \pm 10	369 \pm 5	367 \pm 4

VG (ml)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	2,3	2,34	2,30	2,12	2,12
R2	2,1	2,07	2,04	1,94	1,80
R3	2,3	2,25	2,18	2,09	2,07
R4	2,2	2,2	2,10	1,97	1,84
R5	2,1	2,1	2,08	1,91	1,88
R6	2,35	2,32	2,24	2,02	1,75
Médiana/Intin terquartil	2,25[2,10;2,3]	2,22[2,08;2,3]	2,14[2,06;2,2]	1,99[1,92;2,0]*	1,86[1,77;2,09]*

Apêndice 3: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos à distensão atrial por 50 μ L

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	109,0	112,3	111,0	112,2	114,5
R2	114,7	112,9	118,6	117,4	115,1
R3	88,4	99,1	93,5	95,1	95,1
R4	105,3	106,0	105,7	102,5	99,9
R5	78,9	81,4	82,0	82,8	82,7
R6	74,6	80,8	72,1	78,0	81,0
Média/error	95,1 \pm 6,8	98,7 \pm 5,9	97,2 \pm 7,3	98,0 \pm 6,5	98,0 \pm 6,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	-2,47	3,84	4,02	4,32	5,09
R2	-0,8	-0,2	-3,93	4,4	4,21
R3	3,33	3,35	2,70	2,86	3,26
R4	4,79	5,5	5,45	5,07	6,5
R5	-0,48	1,92	0,57	0,23	0,89
R6	5,58	10,2	4,96	5,25	5,37
Média/error	1,6 \pm 1,3	4,1 \pm 1,4	0,9 \pm 1,7	0,7 \pm 1,7	0,8 \pm 2,0

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	368,2	366,9	365,0	361,9	358,2
R2	359,4	339,0	345,9	340,1	335,4
R3	376,0	368,9	372,6	365,7	358,4
R4	355,2	346,1	335,7	319,4	307,1
R5	386,3	375,0	369,2	360,7	352,8
R6	347,5	350,0	359,6	347,7	351,0
Média/error	365 \pm 5	357 \pm 5,9	356 \pm 6,0	349 \pm 7,0	343 \pm 8,1

VG (ml)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	2,40	2,40	2,33	2,28	2,21
R2	2,42	2,46	2,42	2,35	2,22
R3	2,20	2,20	2,16	2,02	1,86
R4	2,32	2,24	2,11	2,05	1,97
R5	2,43	2,44	2,39	2,32	2,21
R6	2,10	2,10	2,04	1,93	1,93
Médiana/Int interquartil	2,36[2,15;2,42]	2,32[2,15;2,45]	2,24[2,07;2,40]	2,16[1,9;2,33]	2,09[1,89;2,21]

Apêndice 4: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos à distensão atrial por 70 μ L;

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	111,20	118,20	110,30	115,60	109,2
R2	86,60	90,50	81,60	79,90	78,2
R3	80,00	89,70	84,80	86,20	95,6
R4	96,99	101,78	101,89	100,44	99,9
R5	105,3	99,9	103,2	102,5	103,5
R6	96,5	98,7	97,3	96,5	94,6
Média/error	96,1 \pm 4,7	99,8 \pm 4	96,5 \pm 4,5	96,8 \pm 5,1	96,8 \pm 4,3

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	3,07	5,48	5,59	4,22	3,58
R2	-1,79	7,76	7,06	6,90	-3,51
R3	-0,74	1,12	-1,35	-1,21	-1,00
R4	0,39	3,12	1,32	-1,97	-3,34
R5	4,04	6,17	8,23	8,15	7,07
R6	2,85	3,95	3,00	3,10	3,00
Média/error	1,3 \pm 0,9	4,6 \pm 0,9	3,9 \pm 1,5	3,2 \pm 1,7	0,9 \pm 1,7

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	389,	372,	365,	360,	356,
R2	401,	390,	386,	376,	380,
R3	406,	397,	392,	384,	384,
R4	364,	360,	352,	343,	330,
R5	383,	371,	358,	342,	338,
R6	385,	379,	371,	358,	349,
Média/error	388 \pm 6	378 \pm 5	370 \pm 6	360 \pm 7	356 \pm 9

VG (ml)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	2,1000	2,1100	2,0200	1,9200	1,8300
R2	1,8500	1,8500	1,8300	1,7400	1,6300
R3	2,2000	2,1800	1,9500	1,8400	1,8100
R4	2,2700	2,2900	2,2300	2,0800	1,8700
R5	2,0300	2,0400	1,9300	1,7500	1,5900
R6	1,9000	1,9100	1,8500	1,7100	1,5700
Mediana/Int interquartil	2,06[1,87;2,23]	2,07[1,88;2,23]	1,94[1,84;2,12]*	1,79[1,72;2,00]*	1,72[1,58;1,85]*

Apêndice 5: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos a vagotomia subdiafragmática prévia e distensão atrial por 50 μ L;

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	70,90	88,040	86,240	91,650	92,870
R2	102,60	104,100	98,700	96,600	96,600
R3	114,40	109,500	107,060	101,500	96,730
R4	100,20	93,400	99,900	98,600	98,000
R5	92,96	88,040	92,690	91,660	90,860
R6	96,52	91,010	101,950	96,500	96,140
Média/error	96,2 \pm 5,9	95,6 \pm 3,6	97,7 \pm 3,0	96,0 \pm 1,6	95,2 \pm 1,1

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	-0,33	-0,530	-0,49	-0,5	-0,210
R2	-0,54	1,530	-0,04	-0,45	0,200
R3	-0,14	1,810	-0,77	-0,28	-0,130
R4	-1,15	1,610	-0,77	-0,74	-0,740
R5	-0,54	1,490	-0,51	-0,49	-0,220
R6	-0,54	1,520	-0,51	-0,49	-0,220
Média/error	-0,5 \pm 0,1	1,2 \pm 0,3	-0,5 \pm 0,1	-0,5 \pm 0,0	-0,2 \pm 0,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	381,0	369,0	373,0	364,0	360,0
R2	388,0	379,0	376,0	367,0	362,0
R3	389,0	369,0	351,0	332,0	332,0
R4	340,0	342,0	342,0	339,0	301,0
R5	385,0	371,0	370,0	367,0	363,0
R6	412,0	393,0	378,0	373,0	365,0
Média/error	382 \pm 9	370,5 \pm 6	365 \pm 6	357,0 \pm 7	347 \pm 10

VG (ml)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	1,850	1,870	1,860	1,850	1,810
R2	2,000	2,020	2,030	2,030	2,010
R3	1,980	2,000	2,030	2,040	2,050
R4	2,220	2,240	2,270	2,290	2,300
R5	2,000	2,020	2,000	2,000	1,990
R6	2,010	2,020	2,010	2,000	1,960
Médiana/Int Interquartil	2,00[1,91;2,11]	2,02[1,93;2,13]	2,02[1,93;2,15]	2,01[1,92;2,16]	2,00[1,88;2,17]

Apêndice 6: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais controles da vagotomia subdiafragmática e submetidos à distensão atrial por 50 μ L;

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	97,52	97,64	95,46	94,73	97,52
R2	84,35	87,29	87,82	87,30	84,35
R3	91,16	92,66	91,46	91,60	91,16
R4	90,90	92,48	90,10	92,16	90,90
R5	93,83	93,96	90,96	91,73	93,83
R6	89,22	91,95	92,98	92,10	89,22
Média/error	92,8 \pm 2,4	91,1 \pm 1,8	92,6 \pm 1,3	91,4 \pm 1,0	91,6 \pm 1,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	1,44	2,360	0,960	0,400	0,080
R2	-2,19	-1,420	-1,500	-2,420	-2,000
R3	1,00	2,155	1,400	1,100	0,900
R4	0,47	2,370	-0,330	1,850	1,420
R5	0,40	8,040	3,010	2,700	2,000
R6	0,57	1,540	0,400	0,520	0,100
Média/error	0,3 \pm 0,5	2,5 \pm 1,2	0,6 \pm 0,6	0,7 \pm 0,7	0,4 \pm 0,5

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	434	427	387	388	383
R2	393	391	391	390	389
R3	395	388	375	373	370
R4	370	363	346	337	334
R5	353	358	347	347	341
R6	425	404	407	404	403
Média/error	395 \pm 12	388 \pm 10	375 \pm 10	373 \pm 10	370 \pm 11

VG (ml)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	2,02	2,02	2,00	1,98	1,90
R2	2,28	2,28	2,26	2,19	2,07
R3	2,00	2,00	1,97	1,90	1,82
R4	2,00	2,00	1,95	1,90	1,82
R5	1,98	1,98	1,87	1,83	1,78
R6	2,02	2,02	2,00	1,98	1,90
Mediana/Int interquartil	2,01[1,99;2,15]	2,01[1,99;2,15]	1,98[1,91;2,13]*	1,94[1,86;2,08]*	1,86[1,80;1,98]*

Apêndice 7: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais submetidos à esplanctomia e distensão atrial por 50 µL;

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	102,0	99,6	98,0	97,0	98,5
R2	97,40	100,10	92,3	93,88	98,56
R3	96,55	98,02	98,9	98,40	98,30
R4	87,70	84,20	82,1	82,20	84,00
R5	87,90	89,70	91,3	93,90	97,30
R6	109,0	112,3	111,0	112,2	114,5
Média/error	96,76±3,3	97,32±4,0	95,60±3,9	96,26±3,9	98,53±4,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	1,00	2,60	1,80	1,36	1,50
R2	2,90	4,40	1,83	1,02	1,05
R3	1,18	1,75	0,30	0,07	0,70
R4	2,60	3,14	1,94	0,02	0,67
R5	1,35	2,46	1,65	1,50	1,08
R6	0,80	1,93	1,00	0,65	0,62
Média/error	1,638±0,3	2,713±0,4	1,420±0,2	0,7700±0,3	0,9367±0,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	390,0	385,0	380,0	365,0	359,0
R2	415,	396,	398,	348,	351,
R3	373,	368,	357,	363,	364,
R4	408,	397,	369,	363,	352,
R5	357,	346,	343,	337,	335,
R6	406,	397,	390,	385,	380,
Média/error	391,5±9,2	381,5±8,4	372,8±8,4	360,2±6,6	356,8±6,1

VG (ml)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	1,95	1,87	1,67	1,43	1,38
R2	1,90	1,90	1,78	1,65	1,53
R3	1,80	1,78	1,73	1,67	1,60
R4	1,82	1,82	1,71	1,59	1,47
R5	1,95	1,88	1,70	1,52	1,43
R6	2,00	2,00	1,90	1,64	1,47
Médiana/Int interquartil	1,92[1,81;1,97]	1,87[1,80;1,95]	1,72[1,68;1,84]*	1,61[1,47;1,66]*	1,47[1,40;1,56]*

Apêndice 8: valores individuais da PA, PVC , FC e VG dos animais controles da esplanctomia e submetidos à distensão atrial por 50 µL;

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	97,5	98,0	96,9	96,2	95,7
R2	98,5	97,00	96,50	96,00	95,00
R3	96,08	102,28	93,88	97,96	100,11
R4	87,95	87,51	86,30	90,13	91,40
R5	99,84	101,50	101,48	104,39	106,39
R6	96,92	95,17	96,17	93,94	93,57
Média/error	96,1±1,7	96,9±2,1	95,2±2,0	96,4±1,9	97,0±2,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	0,4	2,1	0,3	0,2	0,15
R2	0,50	2,00	0,70	0,40	0,80
R3	-0,13	2,28	1,29	-0,66	-1,85
R4	-0,38	0,66	-0,15	0,29	-1,00
R5	2,57	4,29	2,10	2,37	2,58
R6	-0,29	1,38	1,38	1,48	0,84
Média/error	0,4±0,4	2,1±0,5	0,9±0,3	0,7±0,4	0,2±0,6

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	406	397	392	384	384
R2	389	369	351	335	330
R3	384	363	350	352	310
R4	323	357	324	337	307
R5	388	378	330	345	339
R6	393	365	368	366	365
Média/error	380±12	371±6	352±10	353±7	339±12

VG (ml)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min	30 min
R1	2,07	2,07	2,05	2,00	1,94
R2	2,40	2,40	2,34	2,14	1,94
R3	2,00	2,00	1,95	1,89	1,80
R4	2,00	2,00	1,95	1,85	1,80
R5	2,00	2,00	1,91	1,82	1,77
R6	1,98	1,98	1,88	1,73	1,67
Médiana/Int interquartil	2,00[1,99;2,23]	2,00[1,99;2,23]	1,95[1,89;2,19]	1,87[1,77;2,07]*	1,79[1,72;1,93]*