



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CAMPUS DE SOBRAL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

TIAGO SANTOS MENDES

**EFEITOS DA HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA SOBRE A MOTILIDADE
GASTRINTESTINAL EM RATOS**

SOBRAL

2014

TIAGO SANTOS MENDES

**EFEITOS DA HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA SOBRE A MOTILIDADE
GASTRINTESTINAL EM RATOS**

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

Orientador: Prof^o. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça

Co-orientador: Prof^o. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva

SOBRAL-CE

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca do Curso de Medicina – *Campus* de Sobral

-
- M492e Mendes, Tiago Santos.
 Efeitos da hemorragia subaracnóidea sobre a motilidade gastrointestinal em ratos. / Tiago Santos Mendes. – 2014.
 82 f. : il. color., enc. ; 30 cm.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Curso de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Sobral, 2014.
 Área de Concentração: Macromoléculas.
 Orientação: Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça.
 Coorientação: Prof. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva.
1. Esvaziamento gástrico. 2. Pressão intracraniana. I. Título.

TIAGO SANTOS MENDES

**EFEITOS DA HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA SOBRE A MOTILIDADE
GASTRINTESTINAL EM RATOS**

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

Aprovada em: 18/03/2014.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o Dr José Ronaldo Vasconcelos da Graça (Orientador)
Faculdade de Medicina -*Campus* de Sobral
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^o Dr Moisés Tolentino Bento da Silva (Co-orientador)
Curso de Educação Física
Faculdades INTA-Sobral

Prof^a Dra. Claudia Roberta de Andrade
Curso de Medicina Veterinária
Faculdades INTA-Sobral

Dedico este trabalho a Deus, aos meus Avós,
minha estimada Mãe Maria do Socorro Bastos
dos Santos, minha rocha e fortaleza!

AGRADECIMENTOS

*Agradeço a Deus pela vida e por ter me dado nesse momento muita saúde, paciência para poder enfrentar tal caminhada.

*A toda minha família, em especial aos meus avós Vilmar e Eunice, bem com minha mãe, sempre importantes para mim;

*Ao orientador e grande amigo, Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça, por todo acolhimento, paciência, dedicação, ensinamentos, colaboração ao longo desse trabalho e a quem me inspiro para continuar seguindo nessa árdua caminhada acadêmica;

*Aos ilustríssimos professores Claudia Roberta de Andrade e Moisés Tolentino Bento da Silva, pela disponibilidade e atenção para com esse trabalho;

*A todos os animais experimentais utilizados, por permitirem minhas pesquisas;

*Aos amigos e parceiros de mestrado Francisco Socorro Rocha e Francisco Ronaldo Farias Lima, por todo compromisso para comigo, dedicação e colaboração ao longo desse estudo;

*Ao amigo José Cirlânio Sousa Albuquerque, por todo compromisso, atenção e cooperação para com a minha pessoa e para com meus experimentos, bem como aos amigos de turma do Mestrado em Biotecnologia da UFC;

*Ao grande amigo, companheiro e técnico do Laboratório de Fisiologia da UFC, Francisco José Gomes, por todo ensinamento e colaboração ao longo desse trabalho;

*Aos alunos de iniciação científica e amigos, do Laboratório de Fisiologia da UFC, Carol, Neto, Ivo, Heloisa, Gisele e Pedro Alberto; e os novos, Jamille, Alana, Rubens, Petrônio e Lilyane pela cooperação na realização dos meus experimentos.

.

“O único lugar aonde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário”

Albert Einstein

RESUMO

EFEITOS DA HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA SOBRE A MOTILIDADE GASTRINTESTINAL EM RATOS. **Tiago Santos Mendes. Orientador: Prof^o Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça. Co-orientador: Prof^o Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina *Campus* Sobral. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – março de 2014.**

A hemorragia subaracnóidea (HSA) pode advir de diversos agravos ao sistema nervoso central. A HSA pode aumentar a pressão intracraniana (PIC) a patamares de grande morbidade. Além de sintomas neurológicos e cardiovasculares, bem descritos na literatura; sintomas gastrintestinais como náuseas, vômitos e gastroenterites são comuns, mas pouco estudados. O retardo do esvaziamento gástrico (EG) é uma das alterações fisiológicas encontrada em pacientes com hipertensão intracraniana (HIC). Tal distúrbio reduz as respostas terapêuticas tendo em vista a redução na absorção dos nutrientes e fármacos, além de levar à aspiração pulmonar, que pode levar a óbito. Avaliamos o efeito da HSA sobre as alterações da motilidade gastrintestinal (Esvaziamento Gástrico - EG; Trânsito Intestinal – TI e Complacência Gástrica – CG), dos parâmetros hemodinâmicos (Pressão Arterial Média – PAM, Frequência Cardíaca - FC) e sobre a PIC. Bem como os mecanismos neuro-humorais relacionados a essas alterações. Utilizamos ratos Wistar (300-350g, N=113), sob auspícios do COBEA (CEUA/UFC- Protocolo 41/13). Após anestesia (Ketamina/Xilasina 20-10mg/Kg-IP), os animais foram contidos por estereotáxico sendo injetados 0,1; 0,2 ou 0,3ml na cisterna magna (sangue autólogo – grupo HSA ou Liquor *simile* – grupo Sham). No momento da indução da HSA os animais foram submetidos à canulação dos ventrículos laterais para monitoração da PIC e dos vasos femorais Direito a fim de se obter dados hemodinâmicos. Após 72h da indução, e sob jejum (24h) com solução de reidratação oral *ad libitum*, procedemos aos estudos de EG, TI e CG. Para determinação da taxa de EG, uma refeição teste (1ml/100g) (vermelho-fenol 0,5mg/ml em glicose-5%) foi administrada via gavagem. Já o TI foi determinado com administração direta da refeição no duodeno por meio de cânula previamente implantada. Já a CG foi avaliada utilizando um sistema de barostato a 4, 8 e 12 cm de pressão de distensão gástrica. A PA, FC e PIC foram aferidas no momento da avaliação da motilidade gastrintestinal. Os dados, média±EPM, foram analisados pelo teste “t” de Student (P<0,05). A HSA retardou o EG (38,90±2,73 vs 47,00±0,72%; 52,85±5,14 vs 31,12±2,0% ou 22,89±4,46 vs 46,24±3,56%) e aumentou a PIC (3,33±0,47 vs 16,10±0,47cmH₂O; 7,68±0,650 vs 30,86±0,82cmH₂O ou 17,50±1,29 vs 37,90±1,38cmH₂O) nos diferentes volumes de sangue, seja 0,1; 0,2 ou 0,3ml respectivamente, quando comparados ao controle. A HSA também promoveu retarde no TI e diminuição da CG, aumento da PA e diminuição da FC. A vagotomia subdiafragmática, a esplancnotomia e o pré-tratamento com guanetidina reverteram o efeito da HSA sobre as alterações do EG. Os resultados sugerem que os agravos gastrintestinais advindos da HSA refletem um padrão de dismotilidade secundários a HIC, mostrando uma forte correlação com os valores de PIC.

Palavras-chave: esvaziamento gástrico; hemorragia subaracnóide; pressão intracraniana; rato.

ABSTRACT

SUBARACHNOID HEMORRHAGE EFFECTS ON GASTROINTESTINAL MOTILITY IN RATS . **Tiago Santos Mendes. Advisor: Prof^o Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça. Co- Advisor : Prof^o Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva. Federal University of Ceará. College of Medicine of Sobral. Master's Program in Biotechnology - March 2014.**

Subarachnoid hemorrhage (SAH) can arise from various types of damage to the central nervous system. The HSA can increase intracranial pressure (ICP) to levels high morbidity. In addition to neurological and cardiovascular symptoms, well described in the literature; gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting and gastroenteritis are common but little studied. The delay gastric emptying (GE) is one of the physiological changes found in patients with intracranial hypertension (ICH). This disorder reduces therapeutic responses with a view to reducing the absorption of nutrients and drugs, and lead to lung aspiration, which can lead to death. We evaluated the effect of HSA on gastrointestinal motility disorders (Gastric Emptying - EG; Intestinal Transit – IT or Gastric Compliance - CG), hemodynamic parameters (Mean Arterial Pressure - MAP, Heart Rate - HR) and the PIC. As well as neurohumoral mechanisms related to these changes. We used Wistar rats (300 - 350g, N=113) under the auspices COBEA (CEUA/UFC- Protocol 41/13). After anesthesia (Ketamine/Xylazine 20-10mg/Kg-IP), the animals were restrained by stereotactic apparatus being injected 0.1, 0.2 or 0.3 ml in the cisterna magna (autologous blood - HSA group or Liquor *simile* - Control group). At the time of induction of HSA, the animals were subjected to cannulation of the lateral ventricles for measurement of ICP and right femoral vessels in order to obtain the hemodynamic data. After 72h of induction, and fasted (24h) animals with oral rehydration solution *ad libitum*, proceeded studies EG, IT and CG. To determine the rate of GE a test meal (1ml/100g - phenol red - 0.5 mg/ml in 5 % glucose) was administered by gavage. The IT was already determined on direct administration of the meal into the duodenum through previously implanted cannula. Since the CG was evaluated using a barostat system at 4, 8 and 12 cm of gastric pressure distension. The MAP, HR and ICP were measured when assessing gastrointestinal motility. Data, mean \pm SEM, were analyzed by the "t" Student test ($p < 0.05$). The HSA delayed gastric emptying (38.90 ± 2.73 vs 47.00 ± 0.72 %; 52.85 ± 5.14 vs 31.12 ± 2.0 % and 22.89 ± 4.46 vs $46,24 \pm 3.56$ %) and increased the ICP (3.33 ± 0.47 vs 16.10 ± 0.47 cmH₂O; 7.68 ± 0.650 vs 30.86 ± 0.82 cmH₂O and 17.50 ± 1.29 vs 37.90 ± 1.38 cmH₂O) in different volumes of blood, either 0.1, 0.2 or 0.3 ml, respectively, when compared to control. The HSA also promoted delay in IT and GC, increased BP and decreased HR. The subdiaphragmatic vagotomy, the esplanctomia and pretreatment with guanethidine reversed the effect of HSA on changes in EG. The results suggest that the SAH arising gastrointestinal diseases reflect a pattern of secondary gut dysmotility, showing a strong correlation with the values of ICP.

Keywords: gastric emptying, subarachnoid hemorrhage, intracranial pressure, rat.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C – Graus Celsius;
% – Percentagem;
ABS – Absorbância;
ATP – Adenosina trifosfato;
COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal;
D – Direita;
Dt – Intestino distal;
E – Esquerda;
EGc – Esplacnotomia e gangliectomia celíaca;
EG – Esvaziamento gástrico;
E.P.M – Erro padrão da média;
Et – Estômago;
et al – E Colaboradores;
g – Grama;
GI- Gastrintestinal;
h – Horas;
HSA – Hemorragia Subaracnóidea;
HIC – Hipertensão intracraniana;
Kg – Quilograma;
ml – mililitro;
M – Intestino medial;
mg – Miligramas;
min. – Minuto;
N – Normal;
n° – número;
NaCl – Cloreto de Sódio;
NaOH – Hidróxido de Sódio;
nm – Nanômetros;
P – Intestino proximal;
PIC – Pressão intracraniana;
rpm – Rotação por minuto;

TCA – Ácido Tricloroacético;

TI – Trato Intestinal;

TGI – Trato Gastrintestinal;

UFC – Universidade Federal do Ceará;

VF – Vermelho de fenol;

VO – Via oral;

Vol. (v) – Volume visceral;

Vol. (p) – Volume da proveta contendo 100ml;

Vol. (t) – Volume total [Vol. (p) + víscera];

VSD – Vagotomia Subdiafragmática.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01 – Fixação dos animais no estereotáxico para punção cerebral na cisterna magna segundo Lebedev (2004)	32
FIGURA 02 – Delineamento dos protocolos experimentais utilizados para o estudo do efeito da Hemorragia subaracnóidea (HSA) ou Líquor símile (Líquor) sobre esvaziamento gástrico (EG) de líquidos em ratos acordados.....	33
FIGURA 03 – Representação esquemática do estudo da progressão intestinal da refeição teste em ratos acordados.....	36
FIGURA 04 – Desenho esquemático da técnica do barostato.....	37
FIGURA 05 – Delineamento dos protocolos experimentais.....	39
FIGURA 06 – Delineamento dos protocolos experimentais.....	40
FIGURA 07 – Delineamento dos protocolos experimentais.....	41
FIGURA 08 – Retenção fracional da refeição teste 10 min. Pós-prandial com indução de 0,1ml.....	42
FIGURA 09 – Retenção fracional da refeição teste 10 min. Pós-prandial com indução de 0,2ml.....	43
FIGURA 10 – Retenção fracional da refeição teste 10 min. Pós-prandial com indução de 0,3ml.....	44
FIGURA 11 – Retenção fracional da refeição teste 20 min. Pós-prandial com indução de 0,2ml.....	45
FIGURA 12 – Retenção fracional da refeição teste 30 min. Pós-prandial com indução de 0,2ml.....	46
FIGURA 13 – Curva de esvaziamento gástrico ao longo de 10, 20 ou 30min. Pós-prandiais.....	47
FIGURA 14 – Efeito da indução com 0,2ml sobre o transito intestinal de ratos acordados.....	48
FIGURA 15 – Comportamento da complacência nos ratos submetidos a indução com 0,2ml de sangue autólogo ou líquido- <i>símil</i>	49

FIGURA 16 – Curva de correlação linear entre a retenção gástrica e a pressão intracraniana.....	53
FIGURA 17 – Curva de variação entre os diferentes volumes de indução e a pressão intracraniana.....	54
FIGURA 18 – Retenção fracional da refeição teste 10 min. Pós-prandial com indução de 0,2ml nos ratos pré-tratados cirurgicamente com vagotomia troncular subdiafragmática.....	56
FIGURA 19 – Retenção fracional da refeição teste 10 min. Pós-prandial com indução de 0,2ml nos ratos pré-tratados cirurgicamente com esplancnotomia e gangliectomia céliaca.....	58
FIGURA 20 – Retenção fracional da refeição teste 10 min. Pós-prandial com indução de 0,2ml nos ratos pré-tratados farmacologicamente com guanetidina.....	60

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 – Determinação da classificação segundo a gravidade dos sinais/sintomas vindos da HSA determinados por Hunt e Hess, (1968).....	27
TABELA 02 – Padrões de avaliação da PA, FC e PIC 3 dias após indução com 0,1ml.....	50
TABELA 03 – Padrões de avaliação da PA, FC e PIC 3 dias após indução com 0,1ml.....	51
TABELA 04 – Padrões de avaliação da PA, FC e PIC 3 dias após indução com 0,1ml.....	52

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1.Histórico e importância da Hipertensão intracraniana (HIC)	18
2.2.Importância da vascularização do sistema nervoso	20
2.3.Neuroanatomofisiologia	21
2.3.1. Aspectos gerais	21
2.3.2. Divisão fisiológica do Sistema Nervoso.....	21
2.3.3. Sistema ventricular	22
2.3.4. Meninges	23
2.3.5. Líquor	24
2.3.6. Considerações sobre a hipertensão intracraniana	25
2.4.Fisiopatologia da Hemorragia subaracnóide	26
2.5.Autorregulação e mecanismos homeostáticos da HSA	27
2.6.Motilidade gastrointestinal e HSA	28
3. OBJETIVO	30
3.1.Geral	30
3.2.Específicos.....	30
4. METODOLOGIA.....	31
4.1.Procedimentos cirúrgicos e indução da hemorragia subaracnóide	31
4.2.Protocolos de indução da HSA.....	32
4.3.Avaliação da motilidade gastrointestinal.....	33
4.3.1. Protocolo do estudo do Esvaziamento Gástrico (EG) e Transito intestinal (TI)....	33
4.4.Estudo da complacência gástrica	36
4.5.Estudo das alterações hemodinâmicas e da pressão intracraniana	37
4.6.Estudo dos mecanismos neuro-humorais relacionados às alterações na motilidade secundaria a HSA	38

4.6.1. Vagotomia Subdiafragmática	38
4.6.2. Esplancnotomia e gangliectomia céliaca.....	39
4.6.3. Guanetidina.....	40
4.7. Análise estatística	41
5. RESULTADOS	42
5.1. Estudo do esvaziamento gastrintestinal de líquidos em ratos acordados nos animais submetidos à HSA ou Líquor- <i>Símile</i>	42
5.1.1. Esvaziamento gastrintestinal com indução de 0,1ml de sangue autólogo ou líquido- <i>símile</i> 10 min. Pós-prandial	42
5.1.2. Esvaziamento gastrintestinal com indução de 0,2ml de sangue autólogo ou líquido- <i>símile</i> 10 min. Pós-prandial	43
5.1.3. Esvaziamento gastrintestinal com indução de 0,3ml de sangue autólogo ou líquido- <i>símile</i> 10 min. Pós-prandial	44
5.1.4. Esvaziamento gástrico no tempo de 20 minutos	45
5.1.5. Esvaziamento gástrico no tempo de 30 minutos	46
5.1.6. Curva temporal do esvaziamento gastrintestinal com indução de 0,2ml de sangue autólogo ou líquido- <i>símile</i>	47
5.1.7. Estudo do trânsito intestinal nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução	48
5.1.8. Estudo da complacência gástrica com indução de 0,2ml de sangue autólogo ou líquido- <i>símile</i>	49
5.2. Estudo das variações hemodinâmicas e da Hipertensão intracraniana com indução de 0,2ml de sangue autólogo ou líquido- <i>símile</i>	50
5.2.1. Variações hemodinâmicas nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução com 0,1ml de sangue ou líquido	50
5.2.2. Variações hemodinâmicas nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml de sangue ou líquido	51
5.2.3. Variações hemodinâmicas nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução com 0,3ml de sangue ou líquido	52

5.3. Curva de variação entre os diferentes volumes de indução e a pressão intracraniana nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml	53
5.4. Curva de correlação linear entre a retenção gástrica e a pressão intracraniana nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml	54
5.5. Estudo dos mecanismos neurais e farmacológicos nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml	55
5.5.1. Estudo do esvaziamento gástrico com pré-tratamento da vagotomia subdiafragmática nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução	55
5.5.2. Estudo do esvaziamento gástrico com pré-tratamento da esplancnotomia e gangliectomia celíaca nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução	57
5.5.3. Estudo do esvaziamento gástrico com pré-tratamento da guanetidina nos animais submetidos à HSA ou Líquor <i>Símile</i> 3 dias após a cirurgia de indução	59
6. DISCUSSÃO	61
7. CONCLUSÕES.....	71
REFERÊNCIAS	72

1. INTRODUÇÃO

A hemorragia subaracnóidea (HSA), que ocorre principalmente de forma secundária em aneurisma e afeta 1 em cada 10.000 pessoas por ano, é uma doença grave, com alta mortalidade entre os indivíduos que experimentam uma HSA (BEDERSON, *et al.*, 2009).

Estudos recentes têm mostrado que lesões cerebrais após HSA parecem contribuir para a alta mortalidade desses pacientes. Os possíveis efeitos maléficos incluem o aumento da pressão intracraniana, redução do fluxo sanguíneo cerebral, ruptura da barreira sangue-cérebro e edema cerebral (CAHILL E ZHANG. 2009). Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que os sintomas agudos de HSA são atribuídos ao aumento da pressão intracraniana (PIC), diminuição da pressão de perfusão cerebral resultando isquemia (CAHILL, *et al.*, 2006; HASEGAWA, *et al.*, 2011).

Apesar das consequências potencialmente devastadoras de vasoespasmos cerebrais, têm sido realizadas intensas investigações nas últimas 4 décadas, sobre a patogênese detalhada dos vasoespasmos cerebrais, que podem decorrer da HSA, que não são completamente compreendidas, e nenhum tratamento para esse mal ainda não foi estabelecido. Muitos avanços têm sido feitos para compreender as complicações secundárias comuns que ocorrem após a HSA, com especial incidência sobre as desordens que ocorrem no início, como as lesões cerebrais (KUSAKA, *et al.*, 2004; CAHILL, *et al.*, 2006; CHEN, *et al.*, 2011). Contudo pouco se atenta para os efeitos em outros sistemas corporais, como por exemplo, o trato gastrintestinal.

Dentre os diversos sistemas que podem ser afetados em consequência da HSA podemos citar o trato gastrintestinal (TGI) que tem um importante papel do ponto de vista fisiológico na manutenção da hemodinâmica dos organismos. Se constituindo na principal porta de aporte aos organismos de nutrientes (energia), co-fatores (enzimas), sais e água (GUYTON E HALL, 1997).

Nos últimos anos tem surgido na literatura um conjunto de dados que suporta a ideia de uma participação mais abrangente do TGI na homeostase do controle hídrico e eletrolítico, pois o mesmo parece funcionar simultaneamente como um reservatório que ajusta seu padrão motor e a sua permeabilidade a sal e água de acordo com as necessidades orgânicas por volume líquido. Vale ressaltar que estas modificações na fisiologia do TGI podem ser essenciais à estabilização hemodinâmica quando de desafios volêmicos (MILLER E DALE,

1978). A restituição da volemia e a sobrevivência imediata de animais monogástricos, como o rato e o coelho, frente à sangria ficam comprometidas naqueles animais previamente submetidos à enterectomia ou ao jejum (REDFORS, 1987; DARLINGTON, *et al.*, 1995).

O aumento da pressão intracraniana também pode modificar a motilidade gastrintestinal e a absorção intestinal de água e eletrólitos em pacientes e animais (CHAN, *et al.*, 1993; MANN, *et al.*, 1998; JUUL, *et al.*, 2000; CRISTINO-FILHO, *et al.*, 2009). Diversos sintomas gastrintestinais são referidos e vários sinais podem ser observados em pacientes com síndrome hipertensiva intracraniana, como sensação de plenitude gástrica, náuseas, vômitos, tontura, cefaléia e pressão arterial elevada ou baixa como reflexo autonômico (SUNDBARG, *et al.*, 1987; UNTERBERG, *et al.*, 1993; O'SULLIVAN, *et al.*, 1994).

A hipertensão intracraniana (HIC) é um achado clínico de suma importância e deveras frequente na prática clínica; podendo ser secundária a diversas patologias agudas e crônicas. A hipertensão intracraniana aguda pode ser secundária a traumatismos cranianos com formação de hematomas, a acidente vascular cerebral e a aneurisma cerebral bem como à hemorragia subaracnóidea de diversas origens. O controle nervoso das funções gastrintestinais pode se dar de forma intrínseca (sistema nervoso entérico - SNE) e extrínseca (sistema nervoso autônomo - SNA), sendo o produto desta interação ainda pouco estudado e conhecido (GUYTON E HALL, 1997).

A conexão nervosa anatômica e funcional do Sistema Nervoso Central (SNC) com o TGI via SNE se dá pelo SNA, seja pelos componentes craniano e crânio caudal parassimpático ou pelo componente toracolombar simpático. Deste modo temos demonstrado o papel do controle central, sobre a complacência gástrica e a motilidade gastrintestinal dos animais submetidos à indução da Hemorragia subaracnóidea. (CRISTINO-FILHO, *et al.*, 2009; GONDIM, 2001).

Tendo em vista que a HIC aguda modifica tanto a motilidade quanto o transporte gastrintestinal foi nosso intuito investigar os efeitos da hemorragia subaracnóidea, como um modelo de HIC crônica sobre a motilidade gastrintestinal em modelos experimentais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico e importância da Hipertensão intracraniana (HIC)

Relatos da primeira observação sobre o importante significado dos estudos clínicos da HIC aparecem nos achados de Edwin Smith no antigo Egito em um documento denominado “*papyrus*”. Desde então, foram encontradas múmias com seus crânios apresentando um orifício de craniotomia, possivelmente para gerar conforto nas pessoas com HIC (BREASTED, 1965).

O conhecimento sobre a PIC tem somado sobremaneira nos últimos anos. Numa reunião da Sociedade Médico-Cirúrgica de Edimburgo, Jorge Kellie, proporcionou estudos em autópsia de duas mortes devidas à exposição ao frio, cujas observações pareciam confirmar a tese do seu mentor, Alexander Monro, de que o crânio rígido protege o cérebro, mediante impedimento de modificações do volume de sangue (KELLIE, 1824).

O cérebro acomodado, pouco compressível, está contido dentro de uma caixa óssea segura e rígida, privado dos possíveis traumas e da pressão atmosférica e tem assegurada a plenitude do seu sistema vascular. Dessa forma, nenhuma porção de líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser retirada da cavidade cranial, sem que o seu lugar seja prontamente ocupado por um volume análogo.

“A quantidade de sangue dentro do crânio deve ser sempre a mesma, ou quase a mesma, em todas as oportunidades, quer com saúde ou doença, em vida ou depois da morte, excetuando-se apenas aqueles casos em que água ou outra matéria é derramada ou segregada dos vasos sanguíneos; porque nestes, uma quantidade de sangue igual ao volume da matéria derramada será pressionada para fora do crânio”.

(KELLIE, 1824).

Os primeiros passos referidos na literatura ao monitoramento da PIC, empregando metodologias de punções arteriais em seres humanos foram promulgados por (QUINCKE, 1905 e 1911).

Seguiram-se os marcantes estudos de Queckenstedt (1916) e de Ayer (1927), que determinaram o valor da PIC normal, além de demonstrarem os efeitos das mudanças na

posição corporal e na ventilação pulmonar sobre a mesma, especialmente o efeito da manobra de Valsalva sobre a PIC.

Já Browder e Meyers (1936) apontaram, em cuidadosos estudos de pacientes com lesões cranianas, as discrepâncias observadas entre os valores de PIC medidos através de punções lombares e o estado clínico do paciente, bem como alertaram sobre a possibilidade de haver deterioração clínica após a punção lombar.

Harvey Cushing trouxe inúmeras contribuições para o desenvolvimento da neurocirurgia moderna. Da mesma forma, foi o pioneiro nos estudos experimentais acerca da regulação via centro vasomotor sobre os parâmetros hemodinâmicos durante a HIC. Isto é evidenciado já em 1901 quando Harvey Cushing desenvolveu um modelo para desenvolvimento de HIC em cães acordados (CUSHING, 1902).

Como se pode evidenciar, já no início do século passado a fisiopatologia da HIC vinha sendo estudada. Em 1901, Harvey Cushing estudou o efeito da compressão cerebral desencadeada pela infusão de líquido no espaço subaracnóideo, sobre a homeostase cardiovascular de cães acordados, mostrando definitivamente o papel do centro vasomotor no controle da pressão sanguínea (CUSHING, 1902). Quando a pressão no LCR se iguala aos níveis da pressão arterial (PA) sistêmica, a compressão das artérias cerebrais leva à redução do suprimento sanguíneo ao cérebro, o que inicia resposta do sistema nervoso central à isquemia, com aumento da PA. Quando essa se eleva a níveis maiores que a pressão do CR, há regressão da isquemia. Esse fenômeno ficou conhecido como reflexo de Cushing – resposta vital por proteger o cérebro da isquemia e da perda de nutrição.

Desde então, inúmeros estudos foram realizados para conhecimento dos efeitos da HIC sobre diversos sistemas orgânicos avaliados de maneira aguda, bem como o seu manejo em pacientes traumatizados (KACKER, *et al.*, 1999; CRISTINO-FILHO, *et al.*, 2009). Contudo, ainda existe carência de informações sobre esses mecanismos nos sistemas, com verificação crônica do evento, onde podemos citar o trato gastrointestinal como exemplo.

2.2 Importância da vascularização do sistema nervoso

O sistema nervoso é composto de estruturas nobres e altamente especializadas, que exigem para seu metabolismo um suprimento permanente e elevado de glicose e oxigênio. Com efeito, a atividade funcional do encéfalo depende de um processo de oxidação dos carboidratos e não pode, mesmo temporariamente, ser sustentada por metabolismo anaeróbico. Assim, o consumo de oxigênio e glicose pelo encéfalo é muito elevado, o que requer um fluxo sanguíneo geralmente intenso, sendo superado apenas pelo do rim e do coração. Calcula-se que em um minuto circula pelo encéfalo uma quantidade de sangue aproximadamente igual a seu próprio peso (MACHADO, 2013).

Quedas na concentração de glicose e oxigênio no sangue circulante ou, por outro lado, a suspensão do afluxo sanguíneo ao encéfalo não são toleradas além de um período muito curto. A parada da circulação cerebral por mais de sete segundos leva o indivíduo a perda da consciência. Após cerca de cinco minutos começam a aparecer lesões que são irreversíveis, pois, como se sabe, as células nervosas não se regeneram. Isso acontece, por exemplo, como consequência de paradas cardíacas que podem ocorrer acidentalmente durante anestésias gerais (MACHADO, 2013).

Áreas diferentes do sistema nervoso central podem ser lesadas em tempos diferentes, sendo que as áreas filogeneticamente mais recentes são as que primeiro se alteram. Assim o neocórtex será lesado antes do páleo e do arquicórtex, e o sistema nervoso supra segmentar antes do segmentar. A área lesada por último é o centro respiratório situado no bulbo. Os processos patológicos que acometem os vasos cerebrais, tais como trombozes, embolias e hemorragias, ocorrem com uma frequência cada vez maior com o aumento da vida média do homem moderno (MACHADO, 2013).

2.3 Neuroanatomofisiologia

2.3.1 Aspectos gerais

O sistema nervoso pode ser dividido em sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), neste estão compreendidos aqueles segmentos cuja denominação é nervos. Os nervos constituem feixes de axônios tanto eferentes (sensórios) quanto aferentes (motores), ou seja, o axônio faz parte do SNP, enquanto que o corpo celular faz parte do SNC. O SNC coexiste em dois padrões de organização, o encéfalo e a medula espinhal (CURI, 2009).

2.3.2 Divisão fisiológica do Sistema Nervoso

Determina-se essa divisão em três sistemas: o sensorio organiza-se segundo um padrão básico, que independe da informação sensorial. Sendo perfeitamente capaz de transmitir e modular uma informação de forma a amplificar o sinal e organizar o mais relevante para o menos relevante em um organismo, mesmo dentro de uma balburdia ou confusão de estímulos (MACHADO, 2013).

O sistema motor igualmente se estabelece com princípios hierárquicos, onde estruturas encefálicas modulam as estruturas do tronco e tálamo, que por sua vez definem os padrões dos neurônios motores. Onde o estímulo se apresenta no neurônio sensorio primário e em seguida seu equivalente neurônio motor alfa responde ao estímulo com uma determinada resposta, que pode ser: falar, sorrir, correr, comer, enfim várias respostas motoras possíveis (MACHADO, 2013).

Por ultimo tem-se o sistema vegetativo, responsável pelas funções básicas essenciais para a sobrevivência. A manutenção desses parâmetros frequentemente implica o controle de diversas vísceras (intestinos, coração etc.). As ações do sistema vegetativo são exercidas sobre músculos e glândulas (MACHADO, 2013).

2.3.3 Sistema ventricular

Os hemisférios cerebrais possuem cavidades revestidas de epêndima e contendo líquido cérebro-espinhal, os ventrículos laterais esquerdo (convencionalmente, I ventrículo) e direito (II ventrículo), que se comunicam com o III ventrículo pelo respectivo forame interventricular. Exceto por este forame, cada ventrículo é uma cavidade completamente fechada, cuja capacidade varia de indivíduo para outro e apresenta sempre uma parte central e três cornos (anterior, posterior e inferior) que correspondem aos três polos do hemisfério (MACHADO, 2013).

O corno anterior é a parte do ventrículo lateral que se situa adiante do forame interventricular. O corno posterior estende-se para dentro do lobo occipital e termina posteriormente em ponta, depois de descrever uma curva de concavidade medial. O corno inferior curva-se inferiormente e a seguir anteriormente em direção ao polo temporal a partir do trígono colateral (MACHADO, 2013).

A pia-máter, que ocupa a fissura transversa do cérebro, penetra entre o fórnix e o tálamo, empurra de cada lado o epêndima que reveste a cavidade ventricular, para construir com ele o plexo coriódio da parte central dos ventrículos laterais. Este plexo continua com o do III ventrículo através do forame interventricular e, acompanhando o trajeto curvo do fórnix e da fimbria, atinge o corno inferior do ventrículo lateral. Os cornos anterior e posterior não possuem plexos coriódios (MACHADO, 2013).

2.3.4 Meninges

O sistema nervoso central é envolvido por membranas conjuntivas denominadas meninges e que são classificadas em três: a dura-máter, a mais superficial, espessa e resistente, formada por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas, contendo vasos e nervos, a aracnoide, delicada e justaposta à dura-máter, da qual se separa por um espaço virtual, o espaço subdural, contendo pequena quantidade de líquido necessário para lubrificação das superfícies de contato das suas membranas. A aracnoide separa-se da pia-máter pelo espaço subaracnóideo, que contém o líquido, havendo ampla comunicação entre o espaço subaracnóideo do encéfalo e da medula, e por último a pia-máter, que é a mais interna das meninges, aderindo intimamente à superfície do encéfalo e da medula, cujos relevos e depressões acompanham, descendo até o fundo dos sulcos cerebrais (MACHADO, 2013).

A aracnoide justapõe-se à dura-máter e ambas acompanham apenas grosseiramente a superfície do encéfalo. Deste modo, a distância entre a pia-máter e aracnoide, ou seja, a profundidade do espaço subaracnóideo é variável, sendo muito pequena no cume dos giros e grande nas áreas onde parte do encéfalo se afasta de parede craniana. Formam-se assim nestas áreas dilatações no espaço subaracnóideo, as cisternas subaracnóideas, que contêm grande quantidade de líquido. As cisternas mais importantes são: a cisterna cerebelo-medular ou cisterna magna, cisterna pontinha, cisterna interpeduncular, cisterna quiasmática, cisterna superior e a cisterna da fossa lateral do cérebro (MACHADO, 2013).

2.3.5 Líquor

O líquido, líquido cérebro-espinhal ou ainda, líquido cérebro raquidiano é um fluido aquoso e incolor que ocupa o espaço subaracnóideo e as cavidades ventriculares. A função primordial do líquido é a proteção mecânica do sistema nervoso central, formando um verdadeiro coxim de líquido entre este e o estojo ósseo. Qualquer pressão ou choque que se exerça em um ponto deste coxim líquido, em virtude do princípio de pascal, distribuir-se-á igualmente a todos os pontos. Desse modo, o líquido constitui um eficiente mecanismo amortecedor dos choques que frequentemente atingem o sistema nervoso central. Por outro lado, em virtude da disposição do espaço subaracnóideo, que envolve todo o sistema nervoso central, este fica totalmente submerso em líquido e, de acordo com o princípio de Arquimedes, o torna muito mais leve, o que reduz o risco de traumatismos do encéfalo resultantes do contato com os ossos do crânio (MACHADO, 2013).

O estudo do líquido é especialmente valioso para o diagnóstico dos diversos tipos de meningites. Algumas propriedades físico-químicas do líquido normal variam conforme o local de obtenção da amostra a ser estudada, sendo ainda bastante diferente no recém-nascido. O líquido normal do adulto é límpido e incolor, apresenta de zero a quatro leucócitos por mm^3 e uma pressão de 5 a 20cm de água, obtida na região lombar. Embora o líquido tenha mais cloretos que o sangue, a quantidade de proteínas é muito menor do que a existente no plasma. O volume total do líquido é de 100 a 150 cm^3 , renovando-se completamente a cada oito horas (MACHADO, 2013).

Desde o início do século, sabe-se hoje que ele é ativamente secretado pelo epitélio endimático, principalmente dos plexos corioides, e sua composição é determinada por mecanismos de transportes específicos. Sua formação envolve transporte ativo de Na^+ e Cl^- , através das células endimárias dos plexos corioides, acompanhado de certa quantidade de água necessária à manutenção do equilíbrio osmótico.

Os ventrículos laterais contribuem com o maior contingente líquido, que passa ao III ventrículo pelos forames interventriculares e daí ao IV ventrículo através do aqueduto cerebral. Através das aberturas medianas e laterais do IV ventrículo, o líquido formado no interior dos ventrículos ganha o espaço subaracnóideo, sendo reabsorvido no sangue principalmente através das granulações aracnóideas que se projetam no interior dos seios da dura-máter (MACHADO, 2013).

A circulação do líquido é extremamente lenta e são ainda discutidos os fatores que a determinam. Sem dúvida, a produção do líquido em uma extremidade e a sua absorção em outra já são suficientes para causar sua movimentação (MACHADO, 2013).

2.3.6 Considerações sobre a hipertensão intracraniana

O conhecimento das cavidades cerebrais que contêm líquido, assim como as meninges e suas relações com o encéfalo, é de grande relevância para a compreensão de uma série de condições patológicas com que frequentemente se depara na clínica, onde uma delas é a hipertensão intracraniana, que do ponto de vista neurológico, um dos aspectos mais importantes da cavidade crânio-vertebral e seu revestimento de dura-máter é o fato de ser uma cavidade completamente fechada, que não permite a expansão de seu conteúdo. Desse modo, o aumento de volume de qualquer componente da cavidade craniana reflete-se sobre os demais, levando a um aumento da pressão intracraniana. Tumores, hematomas e outros processos expansivos intracranianos comprimem não só todas as estruturas em sua vizinhança imediata, mas todas as estruturas da cavidade craniovertebral, determinado em quadro de hipertensão craniana sobressai à dor de cabeça. Pode ocorrer também a formação de hérnias de tecido nervoso (MACHADO, 2013).

2.4 Fisiopatologia da Hemorragia subaracnóide

O crânio consiste em um compartimento rígido de volume constante, ocupado por parênquima cerebral (80% do total), líquido cefalorraquidiano (LCR) (10%) e sangue (10%). Qualquer alteração do volume de um desses componentes será compensada com adaptações volumétricas das outras frações. Quando os mecanismos compensatórios se esgotam, surge um quadro de hipertensão intracraniana (HIC), caracterizado por aumento da pressão intracraniana (PIC) acima de 20 mmHg. A HIC aguda pode ser desencadeada por traumatismos cranianos com formação de hematomas, acidente vascular cerebral, aneurisma cerebral, hemorragia subaracnóide (HSA), dentre outras condições (GUYTON, 2006).

A Hemorragia subaracnóidea (HSA) aneurismática é um evento clínico grave que se caracteriza por ruptura e sangramento abrupto, ficando o sangue geralmente limitado ao espaço do líquido cefalorraquidiano (LCR), compreendido entre as membranas pia-máter e aracnoide (PULSINELLI, 2001). Sendo assim a HSA trata-se da condição definida pelo extravasamento do sangue espaço subaracnóide. Sangue ativa nociceptores meníngeos centrais de dor no lobo occipital (KWIATKOWSKI, 2005).

Hemorragia gera um processo de coagulação no local do aneurisma, ou provoca um aumento da PIC, bem como para à alteração da pressão arterial média (PAM) (MCCORMICK *et al.*, 1994).

Uma rede fibrinosa de nervos é atingida em seguida surge à infiltração dos eritrócitos no espaço subaracnóide, e há um influxo de leucócitos para o local de hemorragia (WEIR E MACDONALD, 1993). O diagnóstico é feito através da confirmação de sangue nas cisternas basais, a elevação da contagem de células brancas, dor de cabeça de início súbito e presença de sangue no Líquido Cefalorraquidiano. A classificação do paciente é determinada pela gravidade dos sintomas/sinais como mostra na tabela 1 de Hunt e Hess a seguir: (OGILVY E CARTER, 1998).

Tabela 1 – Determinação da classificação segundo a gravidade dos sinais/sintomas vindos da HSA determinados por Hunt e Hess, (1968).

Escala de classificação clínica para aneurismas intracranianos	
Grau	Condição Clínica
0	Sem ruptura
1	Assintomática ou mínima dor de cabeça e rigidez na nuca
2	Moderada a severa dor de cabeça, sem déficit neurológico e paralisia do nervo craniano.
3	Sonolência, Confusão e déficit focal leve.
4	Estupor, hemiparesia moderada a grave, possível rigidez descerebrada e distúrbio vegetativo.
5	Coma profundo, rigidez descerebrada, aparência moribunda e vasoespasmos cerebrais ou doença sistêmica.

(Fonte: Hunt e Hess, 1968)

2.5 Autorregulação e mecanismos homeostáticos da HSA

Manutenção do fluxo sanguíneo cerebral adequado garante o metabolismo cerebral, é o objetivo da auto-regulação cerebral, um processo sofisticado e complexo (ULLMAN E BEDERSON, 1996). Essa auto-regulação é a pressão controlada, para manter a pressão de perfusão cerebral (PPC), através do fluxo sanguíneo cerebral adequado (FSC), tendo em conta os valores da Pressão intracraniana (PIC) e Pressão Arterial média (PAM). PPC é a diferença entre PAM e PIC ($PPC = PAM - PIC$) (JORDAN, 1995).

Os principais determinantes do fluxo sanguíneo cerebral são a pressão arterial, a viscosidade do sangue, função cardíaca e resistência vascular cerebral. Uma alteração ou interrupção em qualquer um desses componentes vai alterar a FSC, com uma adaptação nos outros determinantes para manter o cérebro saudável. PIC normal é considerada como sendo inferior a 10 mmHg, e PPC normal de 70-100mmHg no cérebro saudável.

Autoregulação cerebral é sugerido ser comprometida significativamente, como resultado de maior vasodilatação de abastecimento arterial cerebral a seguir a ruptura do aneurisma, como resultado do aumento da acidose láctica e arterial em tônus do músculo liso (BEDERSON *et al.*, 1998;. LODI E URSONI, 1999).

Como resultado, a acidose metabólica pode ocorrer devido à necessidade de respiração anaeróbia em áreas hipóxicas (MCKHANN E LEROUX, 1998). Este é representado por valores elevados de lactato no LCR determinado por gasometria no sangue

arterial (MA *et al.*, 2000). Em tais casos, a administração de dextrose pode ser potencialmente fatal como até mesmo a hiperglicemia moderada pode agravar a isquemia cerebral, através do aumento do metabolismo anaeróbico e diminuindo o pH sanguíneo (MCKHANN E LEROUX, 1998).

Aqueles cujos aneurismas são de regiões com bom suprimento de sangue são mais propensos a auto-regulação que descomprometimento (LODI E URSONI, 1999). Como PAM sobe para compensar a redução da pressão de perfusão cerebral e da PIC elevada, a hipertensão intracraniana pode realmente causar o colapso ou estreitamento das veias intracranianas terminais, causando congestionamento dentro da circulação cerebral (LODI E URSONI, 1999).

2.6 Motilidade gastrintestinal e HSA

A HSA é um exemplo de agravo capaz de elevar a PIC a patamares de grande morbidade. Sua principal causa são as lesões cerebrais traumáticas, observadas em uma incidência de até 59% nos casos classificados como Traumas Crânio Encefálicos (TCE) grave. Deve-se ressaltar que a HSA é marcador de pior prognóstico nos pacientes com TCE, especialmente quando a escala de coma de Glasgow apresenta-se igual ou menor a treze pontos, sendo o tratamento ideal desses pacientes baseado em medidas de neurointensivismo. Transformações do TGI em pacientes com o nível de consciência modificado podem seguir o curso com êmese e pré-tensão do conteúdo gástrico para a árvore traqueobrônquica, abrangendo sua morbidade (MATTHEWS, *et al.*, 1988; RHONEY, *et al.*, 2002).

A dilatação gástrica aguda e o retardo do Esvaziamento Gástrico (EG) são alterações de relevância fisiopatológica em pacientes com HIC, sendo a normalização desses parâmetros, útil para um manejo clínico efetivo. Apesar dessa constatação, os mecanismos das alterações gastrintestinais em humanos com HIC ainda são compreendidos de forma incipiente (COLLINS, *et al.*, 1979; MULVIHILL, *et al.*, 1986).

O EG é modulado pela ação do SNA. Distúrbios na motilidade gastrintestinal de pacientes com TCE podem ser provocados pela biomecânica do trauma de forma direta, por dano neural, ou indireta, através da liberação de mediadores. A HIC gera um fenômeno bifásico de estimulação autonômica sistêmica, sendo resultado de uma hiperatividade do sistema parassimpático e do simpático em diferentes momentos. Estudos experimentais

recentes comprovaram a presença de uma resposta autonômica anormal secundária em pacientes com elevação da PIC, demonstrando um rápido aumento do EG durante a fase inicial, enquanto o tempo de trânsito gástrico foi prolongado em uma fase posterior (OTT, *et al.*, 1991).

A elevação da PIC, como consequência da HSA, induz um aumento maciço da atividade simpática, a qual é responsável por diversos sintomas periféricos em resposta à alteração cerebral (SCHNOOR, *et al.*, 2006). Esse fato reforça a influência fisiopatológica da estimulação simpática através do seu efeito inibitório sobre a motilidade gástrica e a capacidade da HIC em modificar a dinâmica gastrintestinal, alterando a motilidade e a absorção intestinal hidroeletrolítica. Vale ressaltar que essas modificações na fisiologia do TGI podem ser essenciais para estabilização homeostática em momentos de instabilidade hemodinâmica. A restituição da volemia e a sobrevivência imediata de animais monogástricos, como o rato e o coelho, frente à sangria, ficam comprometidas naqueles animais previamente submetidos à enterectomia ou ao jejum (BETTICE, 1971). Observações experimentais nesse contexto são importantes para compreender o difícil manejo nutricional e volêmico de pacientes em terapia intensiva que evoluem com HIC secundária a um TCE grave (BETTICE, 1971).

O reforço da atividade colinérgica pode ser útil na normalização desse efeito inibitório (KACKER, *et al.*, 1999). Os nervos simpáticos que inervam o estômago levam fibras eferentes adrenérgicas com influência inibitória na motilidade gástrica, sendo mediados por receptores pré-sinápticos do tipo α -adrenérgicos presentes nos neurônios colinérgicos intramurais (ABRAHAMSSON, *et al.*, 1984; GILLESPIE, *et al.*, 1977). Nesse sentido, receptores do tipo α_1 -adrenérgicos foram encontrados centralmente na zona quimiorreceptora de gatilho e seu bloqueio parece prevenir a êmese induzida por noradrenalina. O aumento da PIC leva à ativação de centros medulares, primariamente por transmissão de pressão até o tronco encefálico ou secundariamente por ativação hipotalâmica das vias descendentes modulatórias (JENKINS, *et al.*, 1971).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar os efeitos da hemorragia subaracnóidea sobre a motilidade gastrintestinal em ratos.

3.2 Específicos

- 1- Utilizar um modelo de HSA como promotor da HIC crônica em ratos;
- 2- Determinar a curva de Esvaziamento Gástrico e trânsito intestinal de líquido nos animais sob HSA;
- 3- Observar os efeitos da HSA sobre complacência gástrica;
- 4- Determinar as alterações da pressão arterial, frequência cardíaca e da PIC nos animais sob HSA;
- 5- Investigar os mecanismos Neuro-humorais envolvidos nas possíveis alterações de motilidade gastrintestinal causadas pela HSA.

4 METODOLOGIA

No presente trabalho, foram utilizados 140 ratos Wistar, machos, pesando entre 220 e 310g e provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará. Tais animais eram mantidos no Biotério Setorial da Faculdade de Medicina de Sobral – UFC nas dependências do Centro de Controle de Zoonoses da Prefeitura Municipal de Sobral. Importante frisar, que todos os protocolos experimentais, aqui descritos, foram conduzidos de acordo com as normas do “Guia de Cuidados Animal” do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Faculdade de Medicina da UFC sob o protocolo 41/2013.

4.1 Procedimentos cirúrgicos e indução da hemorragia subaracnóidea

Após anestesia com (Ketamina/Xilasina 20-10mg/Kg-IP), e aposição dos animais em aparato estereotáxico para pequenos animais (Insigth Equipamentos[®]), os animais foram submetidos à incisão longitudinal de 1cm na região posterior do pescoço a nível da articulação atlanto-axial. A seguir foi implantada na cisterna magna uma cânula de aço inoxidável de 2cm de comprimento (27G) provida de um cateter de polietileno (PE 10) na sua extremidade distal para posterior injeção de sangue ou líquido *simile* (NaCl 126,5 mmMol; NaHCO₃ 27,5 mmMol, KCl 2,4 mmMol, KH₂PH₄ 0,5 mmMol, CaCl₂ 1,1 mmMol, MgCl₂ 0,85 mmMol, Na₂SO₄ 0,5 mmMol e glicose 5,9 mmMol e pH 7,3 ajustado com carbogênio 95/5 O₂/CO₂). De acordo com Lebedev (2004) a cânula implantada na cisterna magna seguiu as seguintes coordenadas 1,3mm caudal a partir do ponto marcado na protuberância occipital, com a cabeça do animal posicionada a um ângulo de 30°, aproximadamente, afim de obter espaço entre a primeira vertebra e osso occipital; e, 1,5mm dorso-ventral para infusão do sangue autólogo ou líquido *simile* (LEBEDEV, 2004). (FIGURA 01).

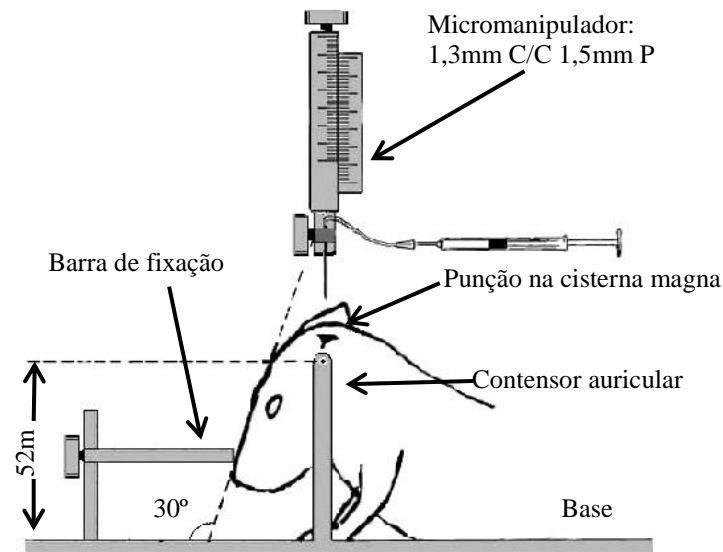


FIGURA – 01 – Fixação dos animais no estereotáxico para punção cerebral na cisterna magna segundo Lebedev (2004).

Posteriormente os animais dos respectivos grupos foram acondicionados em gaiolas com até 04 animais por gaiola, com livre acesso à solução polieletrólítica com glicose (SRO - NaCl 3,5g, KCl 1,5g, Citrato de Sódio 2,9g e Glicose 20g/L) e à ração (YOSHIDA *et al.*, 1990). Quando, eventualmente, avaliamos a motilidade gastrointestinal (complacência gástrica, esvaziamento gástrico, transito gastrointestinal e transito intestinal), parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial e frequência cardíaca) assim como a pressão intracraniana.

4.2 Protocolos de indução da HSA

A HSA foi induzida mediante injeção intratecal de 0,1; 0,2 ou 0,3ml de sangue autólogo (grupo HSA) ou líquido *simile* (grupo Sham) em injeção única sendo os animais estudados 3 dias após a indução da HSA (VATTER, *et al.*, 2005). O estudo da motilidade gastrointestinal se deu 3 dias após a indução da HSA objetivando avaliar o efeito desta sobre a complacência gástrica, o esvaziamento gástrico, transito gastrointestinal e intestinal, bem como cardiovascular (PA e FC) e a PIC. (FIGURA 02).

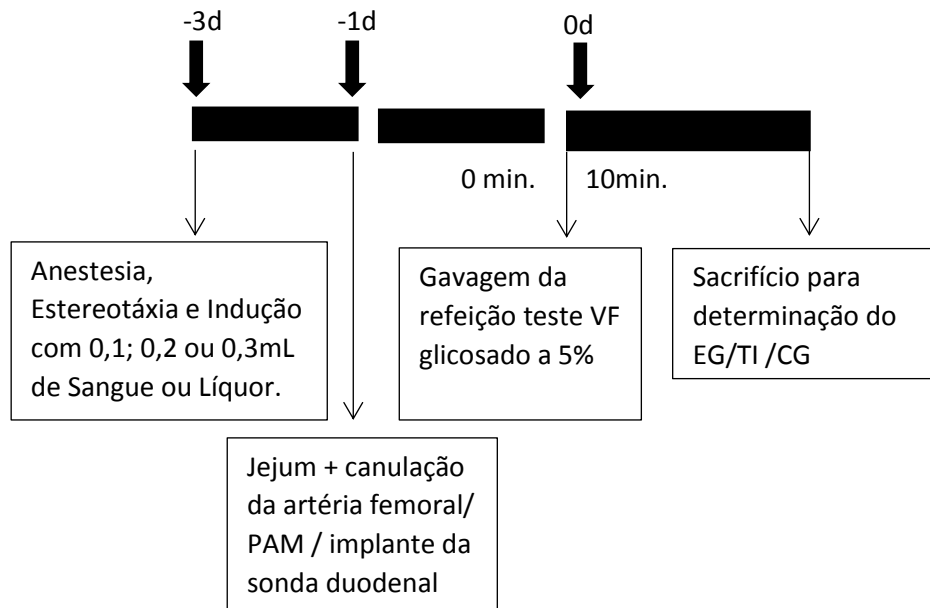


FIGURA – 02 – Delineamento dos protocolos experimentais utilizados para o estudo do efeito da Hemorragia subaracnóidea (HSA) ou Líquor *similar* (Líquor) sobre a complacência gástrica (CG), o esvaziamento gástrico (EG) e Transito intestinal (TI) de líquidos em ratos acordados.

4.3 Avaliação da motilidade gastrointestinal

4.3.1 Protocolo do estudo do Esvaziamento Gástrico (EG) e Transito intestinal (TI)

Para a avaliação da taxa de EG foi utilizada a técnica de retenção fracional de corante, não absorvível ou secretado pelo trato gastrointestinal, originalmente descrita por Reynel e Spray (1956), e bastante utilizada pelo Laboratório de Fisiologia da UFC – Campus de Sobral (GONDIN *et al.*, 1998; SANTOS *et al.*, 1991; GRAÇA *et al.*, 2002, PALHETA-JR, 2006; SILVA, 2008).

Após 24h de jejum alimentar, porém com SRO *ad libitum*, dependendo do grupo em teste, os animais, receberam, com auxílio da agulha de gavagem, 1,5ml de uma refeição-teste composta por vermelho fenol (VF) na dose de 0,5 mg/ml e solução de glicose a 5%, mediante gavagem.

Decorridos 10; 20 ou 30min, os animais foram um a um sacrificados através de injeção de anestésico (tiopental sódico, 20mg/kg) e, então, submetidos à laparotomia mediana com exposição das vísceras abdominais (estômago e intestino delgado). Para tanto e de forma

delicada, foram realizadas ligaduras obstrutivas, primeiramente, ao nível da região pilórica, com intuito de não mais permitir a passagem da refeição teste para o duodeno, seguido por uma segunda ligadura do esôfago abdominal ao nível da cárdia. Após as duas primeiras ligaduras, o estômago e o intestino delgado foram, então, cuidadosamente removidos (exérese) e posteriormente estendidos sobre uma prancha, com intuito de se determinar sua extensão, mensurado em cm. Finalmente, uma terceira ligadura foi colocada no íleo terminal, ao nível da junção íleocecal. As vísceras expostas foram divididas em quatro segmentos consecutivos: Estômago (Et), Intestino proximal (P – inicial), Intestino medial (M – intermediário) e Intestino distal (Dt – final). O intestino foi dividido nas seguintes proporções: P (40%), M (30%) e Dt (30%).

Para determinação dos volumes das vísceras, foi utilizada uma simples diferença volumétrica, como mostra a fórmula abaixo:

$$\text{VOL. (v)} = \text{VOL. (t)} - \text{VOL. (p)}$$

Onde:

Vol. (v) = Volume visceral.

Vol. (p) = Volume da proveta contendo 100ml.

Vol. (t) = Volume total [Vol. (p) + víscera].

Após determinação dos volumes, os segmentos viscerais que se encontravam em provetas, juntamente com o NaOH, foram colocados em béqueres para fragmentar em (pedaços menores), através de homogeneização por 30 segundos utilizando um mixer elétrico (sector[®]). Após tal processo, o homogeneizado foi então, mantido em repouso por 20 min à temperatura ambiente. Posteriormente foram retirados 10ml do sobrenadante para uma primeira centrifugação à 2800rpm durante 10min. Dessa primeira centrifugação, foram retirados 5ml para que as proteínas contidas nesse volume fossem precipitadas em 0,5ml de ácido tricloroacético 20% (TCA) e, posteriormente, centrifugadas por 20min a 2800rpm. Por fim, 3ml desse mais novo sobrenadante foram adicionados a 4ml de NaOH a 0,5N para determinação, por espectrofotometria, da absorbância (ABS) das amostras em 560nm de comprimento de onda.

A retenção percentual (%) da refeição teste (vermelho-fenol + glicose 5%) em cada segmento foi calculada pela seguinte equação:

$$\text{Retenção no segmento X} = \frac{\text{Quantidade de VF recuperado no segmento X}}{\Sigma \text{ da quantidade de VF recuperada nos segmentos do TGI}}$$

Σ – Somatório; VF – Vermelho de fenol

Onde:

VF = Vermelho de fenol.

x = Segmento em questão

A retenção fracional de corante em cada segmento se prestara para estimar o trânsito intestinal da refeição de acordo com o método do centro geométrico (Miller *et al.*, 1981). De acordo com este princípio, obteremos o produto da retenção fracional de cada segmento (estômago, delgado 2, delgado 3, delgado 4, delgado 5, delgado 6 e cólon) pelo dígito identificador do respectivo segmento: (1; 2; 3; 4; 5; 6 e 7, respectivamente). A somatória destes valores indicara o centro geométrico da refeição propelida ao longo do intestino, aos moldes do centro de massa dos objetos (FIGURA 03).

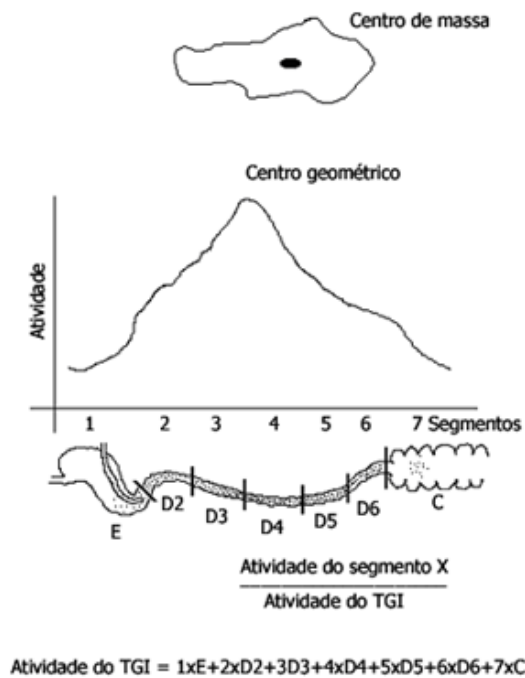


FIGURA-03- Representação esquemática do estudo da progressão intestinal da refeição teste em ratos acordados.

A retenção fracional da refeição pelo trato gastrointestinal, dada pelo somatório das contagens dos segmentos (estômago, delgado *ii*, *iii*, *iv*, *v*, *vi* e cólons), sendo a retenção fracional de cada segmento expressa como a percentagem desse total. O somatório dos valores do produto entre a retenção fracional de cada segmento pelo seu dígito identificador (respectivamente 1; 2; 3; 4; 5; 6 e 7) determinou a posição do centro geométrico da refeição.

(SANTOS, 1997)

4.4 Estudo da complacência gástrica

Para avaliar o efeito da HSA sobre a complacência gástrica, utilizamos um sistema de barostato, associado a um pletismômetro, conforme descrição anterior (GRAÇA, *et al.*, 2000; GOIANA, *et al.*, 2010). Inicialmente, os ratos passam pela cirurgia de indução da HSA, segundo protocolo descrito acima. Trinta e seis horas após a indução HSA e sob jejum de 24h, ambos os grupos de ratos foram anestesiados com uretana (1,2g/kg, via i.p). Em seguida, realizamos incisão na região cervical, para exposição e canulação da traqueia com um cateter plástico flexível (sonda uretral nº06). A seguir, inserimos, por via oral, um cateter contendo na ponta um balão, o qual foi posicionado na cárdia dos ratos, sendo a extremidade livre conectada ao fundo de um reservatório em “U” de um sistema de pletismografia (Ugo Basille®). Ao preenchermos o barostato com solução contendo (0,3ml de solução iônica padrão, 45mg de NaCl e 50µl de embebiante para um volume de 100ml de água destilada), criávamos um sistema de vasos comunicantes que serviu para registrar continuamente o volume gástrico dos ratos. Elevando o nível líquido do barostato 4cmH₂O acima do apêndice xifóide do rato, o estômago foi distendido e o volume gástrico registrado manualmente ao final de cada minuto por um período basal de 30 minutos. Em seguida, o animal foi submetido

consecutivamente à pressão de distensão de 4cmH₂O, 8cmH₂O e 12cmH₂O, sendo o volume gástrico registrado a cada vez por um período de 10 minutos, conforme mostrados na figura 04.

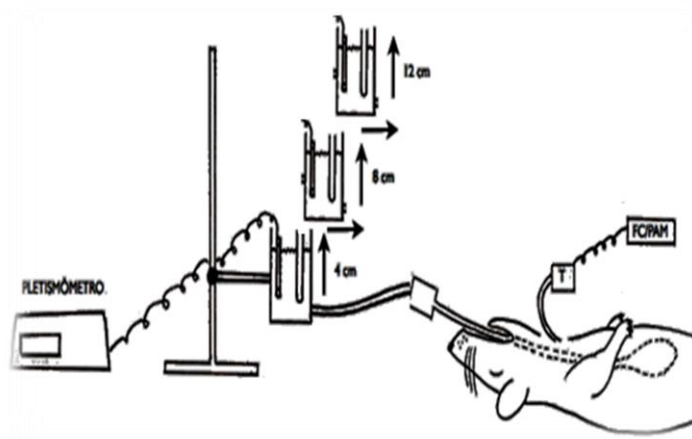


FIGURA 04 - Desenho esquemático da técnica do barostato adotada para avaliação da complacência gástrica em ratos anestesiados. Esquema adaptado de Graça *et al.*, (2000) e Goiana *et al.*, (2010).

4.5 Estudo das alterações hemodinâmicas e da pressão intracraniana

No momento da indução da HSA ou grupo Sham, os ratos foram submetidos à canulação dos vasos femorais D, por meio da inserção de cateteres PE10 na artéria femoral direita para posterior medição da pressão arterial. Os cateteres femorais foram identificados, e preenchidos com solução salina heparinizada (50UI/ml). Após o implante, foram conduzidos, por via subcutânea, até o dorso, onde foram ali fixados por fios cirúrgicos (3/0).

Implantamos 2mm de uma cânula guia (25G) de 10mm no ventrículo lateral cerebral por meio de aparato de estereotaxia. Esta cânula se destinou a medida da pressão intracraniana (PIC). Este implante obedeceu as seguintes coordenadas 0,8mm caudal, 1,5mm lateral e 2,0mm dorsoventral tomando-se como referencia o bregma (PAXINUS, 1998).

Para o registro da PIC, da PA e da FC, as cânulas do ventrículo lateral, da artéria femoral direita, foram conectadas a transdutores de pressão acoplados (MLT250 - ADInstruments™) a um sistema computadorizado de aquisição de sinais biológicos

(Powerlab-ADInstruments™) sendo posteriormente armazenados em microcomputador para análise.

4.6 Estudo dos mecanismos neurais e farmacológicos relacionados as alterações de motilidade secundarias a HSA

4.6.1 Vagotomia subdiafragmática

Os animais do grupo vagotomia subdiafragmática foram inicialmente submetidos a um jejum por 24 horas, mantendo-se à livre acesso ao soro de reidratação oral (SRO). Após anestesia com (Ketamina/Xilasina 20-10mg/Kg-IP), os animais foram submetidos a laparotomia mediana seguida da vagotomia subdiafragmática, realizada por meio da serotomia do esôfago cerca de 1 a 1.5cm acima do cárdia, seguida da instilação de álcool a 100%, segundo Taché e Maeda-hagiwara (1987). Em seguida, os animais foram distribuídos em 2 grupos, a saber: Grupo falsa vagotomia subdiafragmática e Grupo vagotomia subdiafragmática, então seguiu-se o protocolo de esvaziamento gastrointestinal.

No grupo Falsa vagotomia subdiafragmática, os ratos sofreram uma incisão abdominal mediana, seguida de exposição do esôfago abdominal, mantendo-se os nervos vagos intactos. Em seguida, os animais foram mantidos em gaiolas individuais com livre acesso ao SRO e alimentação por mais 48 horas, quando então foram submetidos a novo jejum de 24 horas. Em seguida, os animais foram submetidos ao estudo do esvaziamento gastrointestinal. (FIGURA 05)

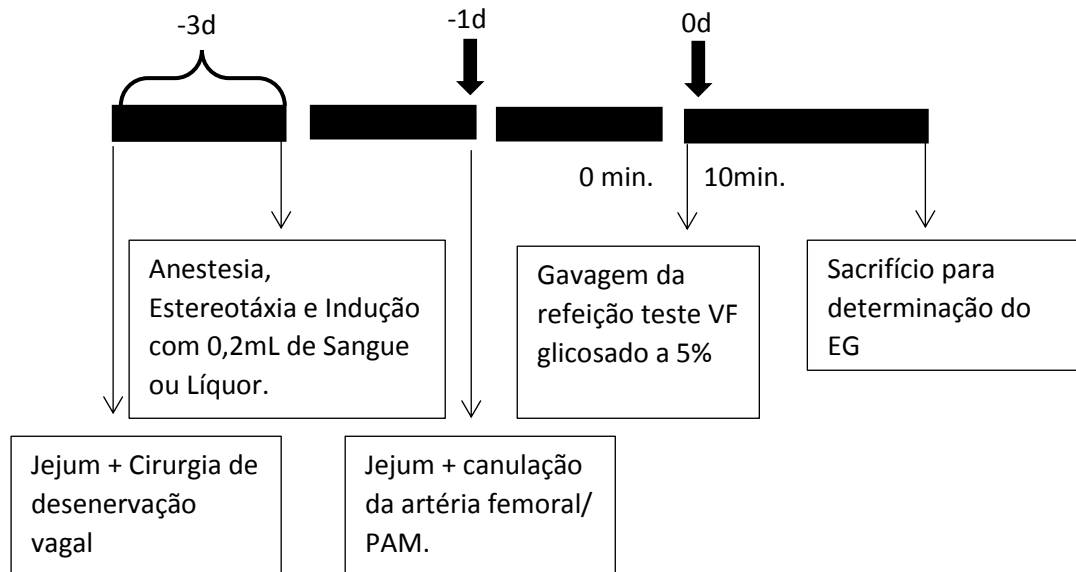


FIGURA – 05 – Delineamento dos protocolos experimentais utilizados para o estudo do esvaziamento gástrico (EG) de líquidos, em ratos sobre Hemorragia subaracnóidea (HSA) ou Líquor *simile* (Líquor).

4.6.2 Esplancnotomia e gangliectomia celiaca

Os animais do grupo esplancnotomia + gangliectomia celiaca foram inicialmente submetidos a um jejum por 24 horas, mantendo-se o livre acesso ao SRO. Após anestesia com (Ketamina/Xilasina 20-10mg/Kg-IP) os animais foram submetidos a laparotomia mediana com exposição das vísceras abdominais e do tronco celiaco. Em seguida, os animais foram distribuídos em 2 grupos, a saber: Grupo falsa esplancnotomia + Gangliectomia celiaca e Grupo esplancnotomia + Gangliectomia celiaca, realizada por meio de dissecação, seguida da secção do gânglio celiaco e dos nervos esplâncnicos, segundo Taché e Maeda-hagiwara (1987). No grupo falsa esplancnotomia + Gangliectomia celiaca, após a visualização do tronco celiaco e dos nervos esplâncnicos, a cavidade abdominal foi fechada. Vinte e quatro horas depois, os animais foram submetidos ao estudo do esvaziamento gastrintestinal. (FIGURA 06)

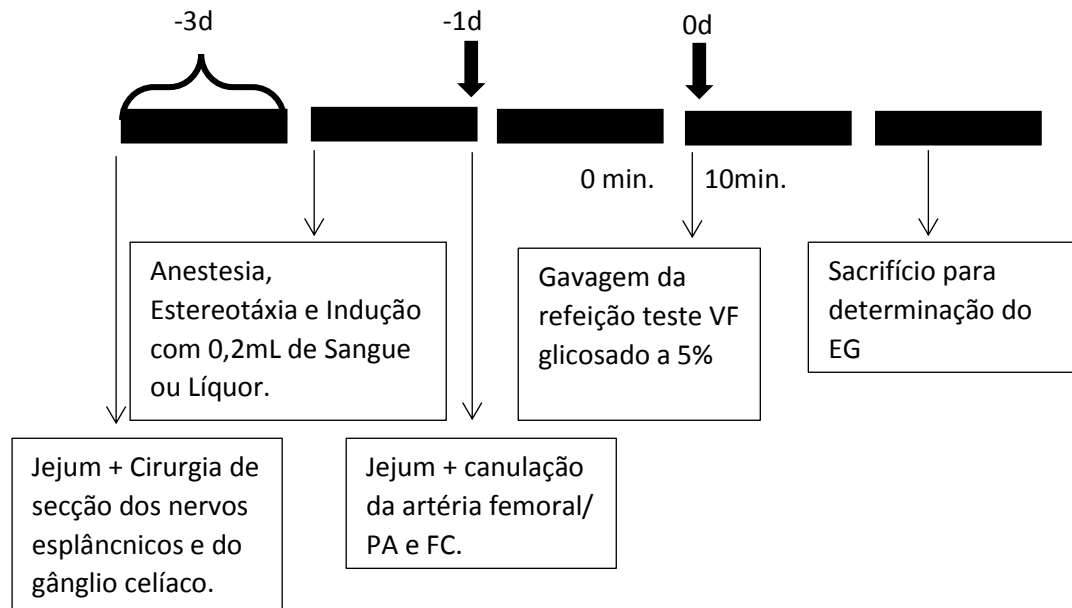


FIGURA – 06 – Delineamento dos protocolos experimentais utilizados para o estudo do esvaziamento gástrico (EG) de líquidos, em ratos sobre Hemorragia subaracnóidea (HSA) ou Líquor *simile* (Líquor).

4.6.3 Guanetidina

No intuito de verificar a eventual participação das vias adrenérgicas, pré-tratamos 12 ratos com o Sulfato de Guanetidina (SIGMA[®], St. Louis) diluído em solução salina 0,9% e utilizado na dose de (10 mg/kg, s.c), seguido 40min após, aplicação do protocolo de EG como descrito anteriormente nos animais com HSA ou líquido-*simile*. (FIGURA 07).

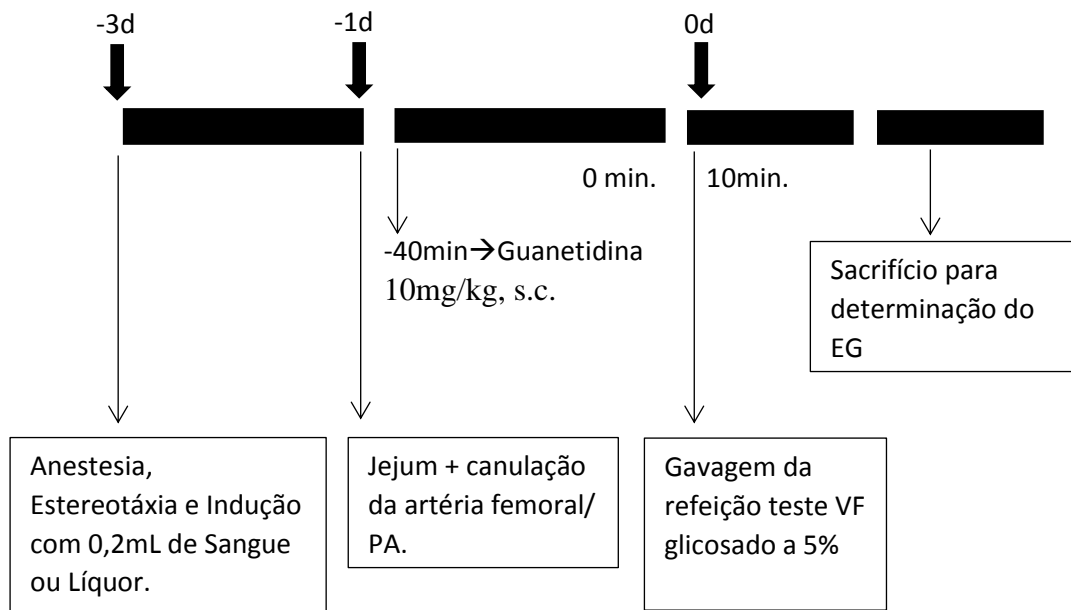


FIGURA – 07 – Delineamento dos protocolos experimentais utilizados para o estudo do esvaziamento gástrico (EG) de líquidos, em ratos sobre Hemorragia subaracnóidea (HSA) ou Líquor *simile* (Líquor).

4.7 Análises estatísticas

A apresentação dos resultados do EG, TGI, TI, PA, FC e PIC se deu na forma de média±EPM. Os gráficos para a apresentação dos resultados de EG, trânsito gastrintestinal, trânsito intestinal foram na forma de histograma representativos de cada um dos estudos. Já os resultados de PA e FC foram apresentados na forma de tabela como média±EPM.

Afim de verificar a correlação da PIC com a retenção fracional do corante no estômago foi realizado teste de regressão linear (sigma plot[®]), com gráfico de linha única representando a progressão dos dados individuais, seguindo a equação $F(x)=ax+b$.

Para avaliar as diferenças estatísticas, utilizamos as diferenças entre as médias±EPM da CG foram analisadas por teste “t” de Student. Representadas pelo gráfico *box and whiskers plots*, onde a linha central significa a mediana dos dados, a linha superior indica o percentil 70 e a inferior indica o percentil 25. Todas as diferenças foram consideradas significativas se *P<0,05.

5 RESULTADOS

5.1 Investigação da indução da HSA ou Líquor *Símile* sobre o esvaziamento gastrointestinal de líquidos em ratos acordados

5.1.1 Efeito da indução com 0,1mL de sangue autólogo ou líquido-*símile* sobre o esvaziamento gastrointestinal

A figura 08 representa a retenção fracional da refeição teste pelo estômago e intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à indução de 0,1mL de Líquor *símile* ou Hemorragia subaracnóidea. Observamos um aumento ($P<0,05$) da retenção no estômago no grupo HSA ($46,85\pm 2,019$ vs $56,46\pm 3,166$) 10 minutos pós prandial, quando comparamos esses resultados aos do grupo controle. Observamos ainda que na porção proximal do intestino delgado houve diminuição da retenção no HSA ($P<0,05$) ($29,43\pm 1,284$ vs $22,89\pm 1,444$) quando comparamos aos animais do grupo controle.

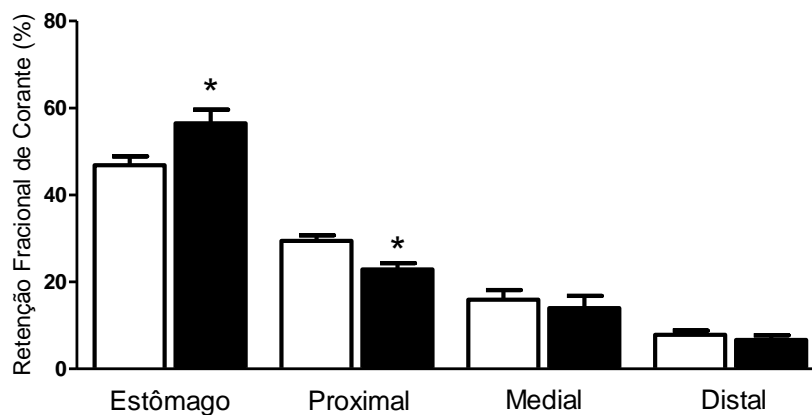


FIGURA 08: Retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrointestinal (estômago e intestino delgado proximal, medial e distal) em animais acordados, previamente submetidos à Hemorragia subaracnóidea (■ – N=06) ou Líquor *símile* (□ – N=06). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução com 0,1ml e sacrificados 10 min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560 nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. * $P<0,05$ vs controle. Teste “t” de Student.

5.1.2 Efeito da indução com 0,2mL de sangue autólogo ou líquido-*similar* sobre o esvaziamento gastrointestinal

A figura 09 representa a retenção fracional da refeição teste pelo estômago e intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à indução de 0,2mL de Líquor *similar* ou Hemorragia subaracnóidea. Observamos um aumento ($P<0,05$) da retenção no estômago no grupo HSA ($38,90\pm 2,733$ vs $47,00\pm 0,723$) 10 minutos pós prandial, quando comparamos esses resultados aos do grupo controle. Observamos ainda que na porção proximal do intestino delgado houve diminuição da retenção no HSA ($P<0,05$) ($31,54\pm 2,421$ vs $24,72\pm 2,061$) quando comparamos aos animais do grupo controle.

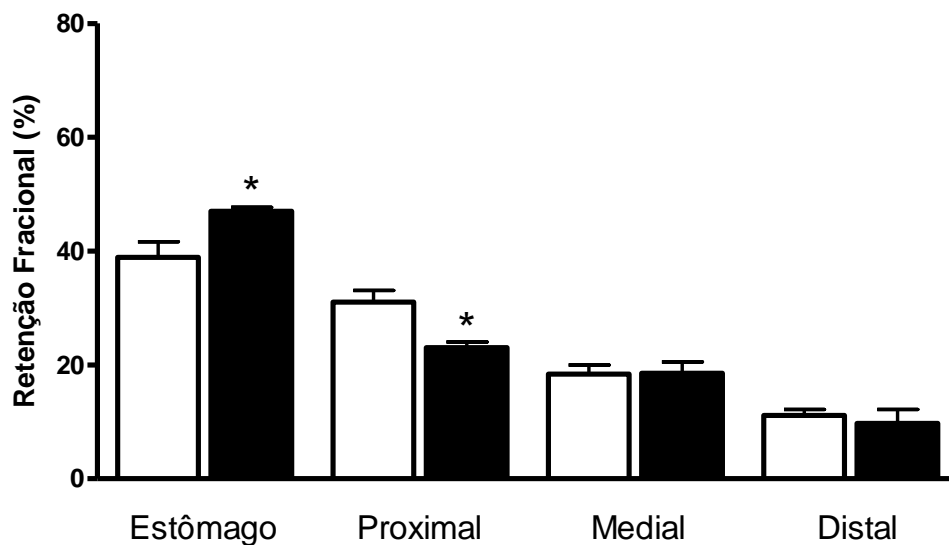


FIGURA 09: Retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrointestinal (estômago e intestino delgado proximal, medial e distal) em animais acordados, previamente submetidos à Hemorragia subaracnóidea (■ – N=06) ou Líquor *similar* (□ – N=06). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml e sacrificados 10 min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560 nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. * $P<0,05$ vs controle. Teste “t” de Student.

5.1.3 Efeito da indução com 0,3mL de sangue autólogo ou líquido-*símile* sobre o esvaziamento gastrointestinal

A Figura 10 representa a retenção fracional da refeição teste pelo estômago e intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à indução de 0,3mL de Líquor *símile* ou Hemorragia subaracnóidea. Observamos um aumento ($P<0,05$) da retenção no estômago no grupo HSA ($45,38\pm 3,766$ vs $55,75\pm 2,815$) 10 minutos pós prandial, quando comparamos esses resultados aos do grupo controle. Observamos ainda que nas porções do intestino delgado houve diminuição da retenção no HSA ($P<0,05$) na porção proximal ($29,33\pm 2,342$ vs $21,86\pm 1,248$) quando comparamos aos animais do grupo controle.

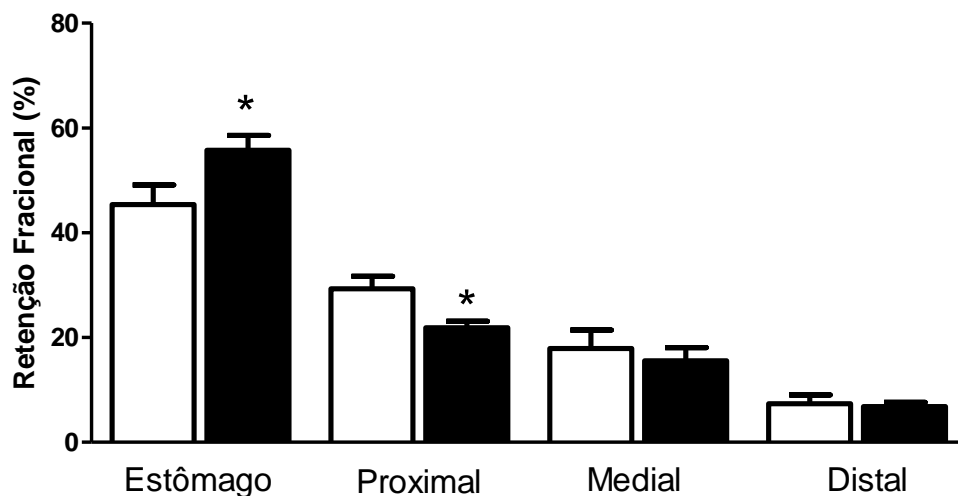


FIGURA 10: Retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrointestinal (estômago e intestino delgado proximal, medial e distal) em animais acordados, previamente submetidos à Hemorragia subaracnóidea (■ – N=06) ou Líquor *símile* (□ – N=06). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução com 0,3ml e sacrificados 10min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560 nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. * $P<0,05$ vs controle Teste “t” de Student.

5.1.4 Efeito da indução com 0,2mL de sangue autólogo ou líquido-*similar* sobre o esvaziamento gastrointestinal

A figura 11 representa a retenção fracional da refeição teste pelo estômago e intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à indução de 0,2mL de Líquor *similar* ou Hemorragia subaracnóidea. Observamos um aumento ($P<0,05$) da retenção no estômago no grupo HSA ($24,40\pm 2,858$ vs $47,95\pm 2,575$) 20 minutos pós prandial, quando comparamos esses resultados aos do grupo controle. Observamos ainda que na porção proximal do intestino delgado não houve diferença da retenção no HSA ($P>0,05$) ($35,35\pm 1,338$ vs $33,18\pm 1,504$) quando comparamos aos animais do grupo controle. Já em relação a porção medial houve diminuição ($P<0,05$) da retenção e na distal houve aumento da retenção, respectivamente, ($41,59\pm 1,781$ vs $14,66\pm 1,929$; $0,7479\pm 0,2226$ vs $4,365\pm 1,100$) quando comparamos os resultados do grupo o Sham e o HSA.

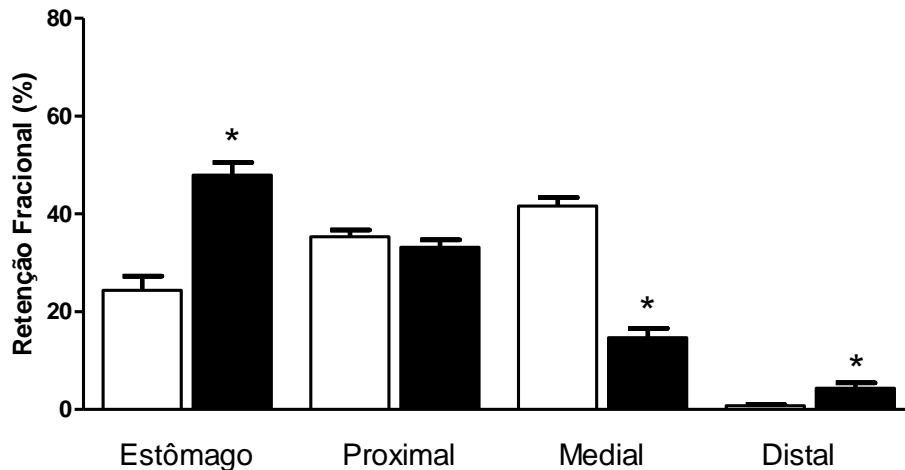


FIGURA 11: Retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrointestinal (estômago e intestino delgado proximal, medial e distal) em animais acordados previamente submetidos à Hemorragia subaracnóidea (■ – N=06) ou Líquor *similar* (□ – N=06). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução 0,2ml e sacrificados 20 min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. * $P<0,05$ vs controle Teste “t” de Student.

5.1.5 Efeito da indução com 0,2mL de sangue autólogo ou líquido-símile sobre o esvaziamento gastrointestinal

A figura 12 representa a retenção fracional da refeição teste pelo estômago e intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à indução de 0,2mL de Líquor *símile* ou Hemorragia subaracnóidea. Observamos um aumento ($P<0,05$) da retenção no estômago no grupo HSA ($22,89\pm 4,462$ vs $46,24\pm 3,658$) 30 minutos pós prandial, quando comparamos esses resultados aos do grupo controle. Observamos ainda que nas porções do intestino delgado proximal, medial e distal diminuição ($P<0,05$) da retenção, respectivamente, ($37,72\pm 1,773$ vs $31,06\pm 0,3675$; $40,86\pm 2,895$ vs $14,66\pm 2,574$; $4,636\pm 1,390$ vs $0,7751\pm 0,3649$), quando comparamos os resultados do grupo o Sham com os do grupo HSA.

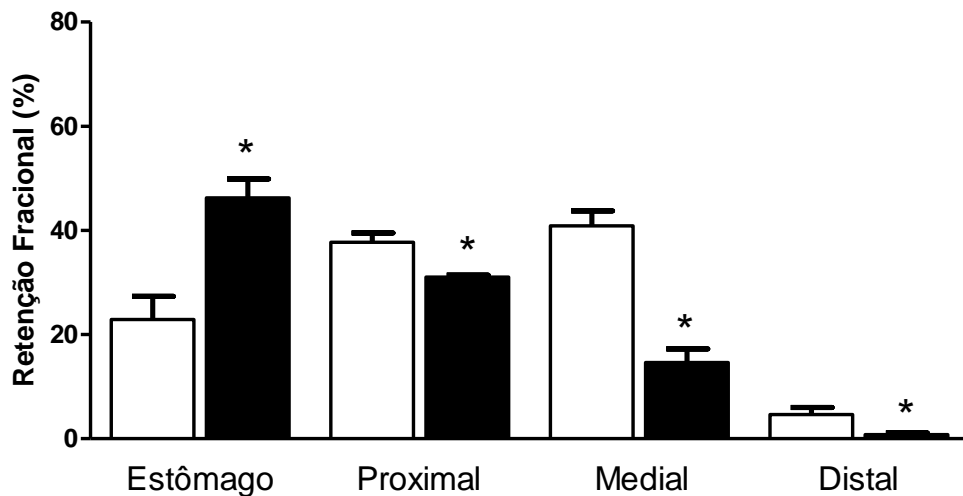


FIGURA 12: Efeito da indução com 0,2mL de sangue autólogo ou líquido-símile sobre o esvaziamento gastrointestinal (estômago e intestino delgado proximal, medial e distal) em animais acordados previamente submetidos à Hemorragia subaracnóidea (■ – N=06) ou Líquor *símile* (□ – N=06). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml e sacrificados 30 min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. * $P<0,05$ vs controle Teste “t” de Student.

5.1.6 Curva temporal do esvaziamento gastrointestinal com 0,2mL de sangue autólogo ou líquido-símile

A figura 13 representa a curva de retenção fracional da refeição teste pelo estômago de ratos acordados previamente submetidos à indução com 0,2ml de Líquor *símile* ou Hemorragia subaracnóidea. Observamos que houve um aumento ($P<0,05$) da retenção gástrica nos animais do grupo HSA em diferentes tempos pós prandiais 10; 20 e 30 min. respectivamente, ($38,90\pm 2,733$ vs $47,00\pm 0,723$; $24,40\pm 2,858$ vs $47,95\pm 2,575$; e $22,89\pm 4,462$ vs $46,24\pm 3,568$), quando comparamos esses resultados ao grupo sham.

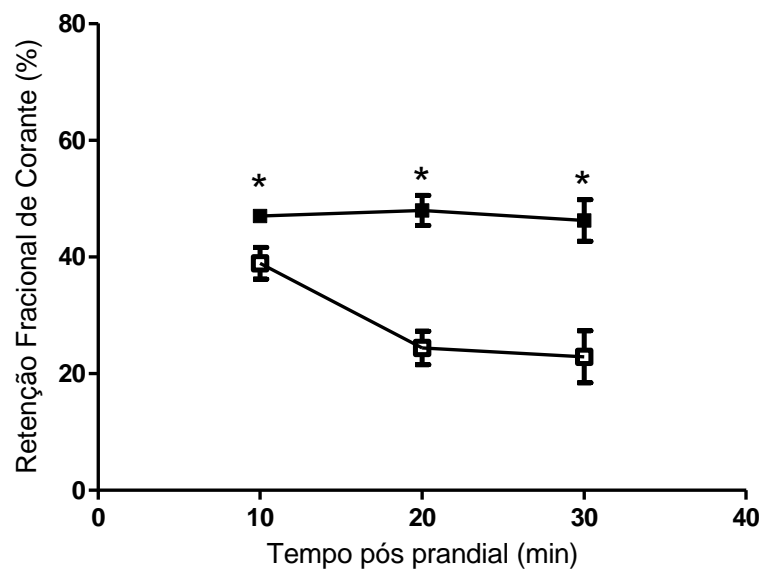


FIGURA 13: Curva de esvaziamento gástrico dos animais acordados previamente submetidos à Hemorragia subaracnóidea (■ - N=06) ou Líquor *símile* (□ - N=06). Determinada a partir de retenção fracional do corante na refeição teste. Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução e sacrificados 10; 20 ou 30 min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol (VF) em solução de glicose a 5%). Os quadrados abertos ou fechados representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada tempo pós-prandial e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico. * $P<0,05$ vs controle. ANOVA seguida de bonferroni.

5.1.7 Efeito da indução com 0,2mL de sangue autólogo ou líquido-*símile* sobre o trânsito intestinal nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia

A figura 14 representa apresentados nos valores médios do trânsito intestinal referente aos animais submetidos à Líquor *símile* ou Hemorragia subaracnóidea 10 minutos pós prandial, respectivamente, onde observamos uma diminuição do centro de massa no grupo HSA ($P < 0,05$) ($2,127 \pm 0,1327$ vs $2,858 \pm 0,2285$), quando comparamos aos animais do grupo Sham.

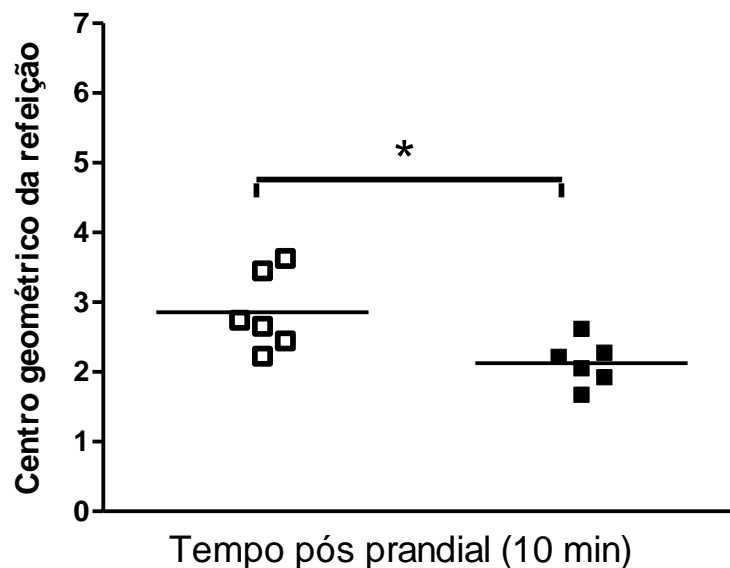


FIGURA 14: Efeito da indução de 0,2ml de sangue autólogo (HSA) ($n = 5$, ■) ou líquido *símile* (líquor) ($n = 6$, □) sobre o trânsito intestinal de ratos acordados. Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução e sacrificados 10 min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%), após a exérese as vísceras foram divididas em estomago, cinco partes iguais do intestino delgado e intestino grosso. Os quadrados representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal no grupo líquido e os círculos no grupo HSA. A retenção de corante nas sete porções do trato gastrintestinal foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de trânsito intestinal. * $P < 0,05$ vs controle Teste “t” de Student.

5.1.8 Efeito da indução com 0,2mL de sangue autólogo ou líquido-*símile* sobre a complacência gástrica

Na Figura 15 observamos o comportamento da complacência gástrica de ratos previamente submetidos à indução com 0,2ml de Líquor *símile* ou Hemorragia subaracnóidea, respectivamente, nos animais do grupo HSA apresentaram diminuição ($P < 0,05$) nos valores de volume gástrico em todos as pressões intragástricas de 4cmH₂O ($2,673 \pm 0,3462$ vs $1,334 \pm 0,1123$ ml), 8cmH₂O ($3,163 \pm 0,2367$ vs $1,764 \pm 0,1999$ ml) e 12cmH₂O ($3,925 \pm 0,1551$ vs $2,180 \pm 0,2522$ ml), quando comparamos esses resultados aos dos animais do grupo Sham.

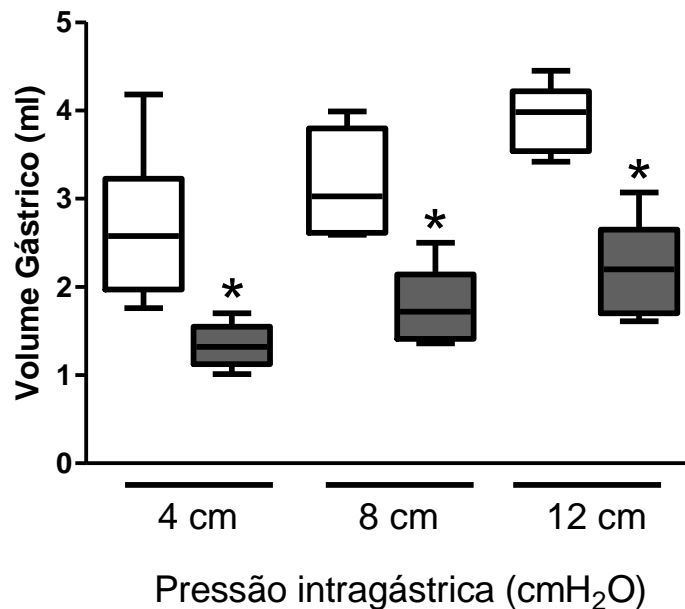


FIGURA 15: Comportamento da complacência gástrica de ratos previamente submetidos à indução com 0,2ml seja para o grupo Hemorragia subaracnóidea (■ – N=06) ou Líquor *símile* (□ – N=06). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml e, em seguida, o Volume Gástrico foi monitorizado por 30 min, os valores desse período foram alocados em 3 intervalos iguais para as diferentes pressões intragástricas de 4; 8 e 12cmH₂O e consecutivos de 10 min. Os dados do Volume Gástrico foram obtidos por meio de um estudo com barostato de líquido e estão representados na forma de *box and whiskers plots* com a linha horizontal representando a mediana a linha superior indica o percentil 70 e a inferior o percentil 25. * $P < 0,05$ vs controle. Teste “t” de Student.

5.2 Estudo das alterações hemodinâmicas e Hipertensão intracraniana nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução com diferentes volumes

5.2.1 Variações de PA, FC e PIC nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução com 0,1ml

A tabela 02 resume os resultados das variações hemodinâmicas dos animais submetidos à indução com volume de 0,1ml de sangue autólogo para o grupo Hemorragia Subaracnóidea (HSA) e para o controle Líquor *Símile* (Líquor). Quando comparamos os valores da PIC, PA e FC obtidos nos líquor aos do grupo HSA observamos aumento (*P<0,05) da PIC, enquanto, PA e FC neste grupo de ratos, não apresentou diferença.

Tabela 02- Padrões de avaliação da PA, FC e PIC dos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução com 0,1mL

Parâmetros	Líquor- <i>símile</i>	HSA
Pressão Arterial Média - PAM (mmHg)	92,314±8,78 (N=06)	92,584±3,68 (N=06)
Frequência Cardíaca - FC (bpm)	346,56±34,64 (N=06)	321,48±33,45 (N=06)
Pressão Intracraniana - PIC (CmH ₂ O)	3,332±1,06 (N=06)	16,102±1,40* (N=06)

Onde: N, número de animais, *P<0,05 vs Sham, teste “t” de Student.

5.2.2 Variações de PA, FC e PIC nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml

A tabela 03 resume os resultados das variações hemodinâmicas dos animais submetidos a indução com volume de 0,2ml de sangue autólogo para o grupo Hemorragia Subaracnóidea (HSA) e para o controle Líquor *Símile* (Líquor). Quando comparamos os valores da PIC, PA e FC obtidos nos líquor aos do grupo HSA observamos aumento (*P<0,05) da PIC e da FC, enquanto, a PA neste grupo de ratos, não apresentou diferença.

Tabela 03- Padrões de avaliação da PA, FC e PIC dos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2mL

Parâmetros	Líquor-<i>símile</i>	HSA
Pressão Arterial Média - PAM (mmHg)	93,36±7,38 (N=06)	101,78±4,45 (N=06)
Frequência Cardíaca - FC (bpm)	352,78±5,82 (N=06)	329,54±33,50* (N=06)
Pressão Intracraniana - PIC (CmH₂O)	7,688±1,45 (N=06)	30,86±1,82* (N=06)

Onde: N, número de animais, *P<0,05 vs Sham, teste “t” de Student.

5.2.3 Variações de PA, FC e PIC nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml

A tabela 04 resume os resultados das variações hemodinâmicas dos animais submetidos a indução com volume de 0,3ml de sangue autólogo para o grupo Hemorragia Subaracnóidea (HSA) e para o controle Líquor *Símile* (Líquor). Quando comparamos os valores da PIC, PA e FC obtidos nos líquor aos do grupo HSA observamos aumento (*P<0,05) da PIC e da FC, enquanto, a PA neste grupo de ratos, não apresentou diferença.

Tabela 03- Padrões de avaliação da PA, FC e PIC dos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução com 0,3mL

Parâmetros	Líquor-<i>símile</i>	HSA
Pressão Arterial Média - PAM (mmHg)	105,94±3,87 (N=06)	116,72±5,42* (N=06)
Frequência Cardíaca - FC (bpm)	352,1±2,57 (N=06)	314,28±6,70* (N=06)
Pressão Intracraniana - PIC (CmH₂O)	17,5±2,88 (N=06)	37,9±3,095* (N=06)

Onde: N, número de animais, *P<0,05 vs Sham, teste “t” de Student.

5.3 Curva de correlação linear entre a retenção gástrica e a pressão intracraniana nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml

A figura 16 representa curva de correlação linear entre os valores da retenção gástrica dos animais previamente submetidos à indução com 0,2ml de sangue autólogo com a pressão intracraniana (PIC) nos mesmos animais em que podemos estabelecer uma correlação direta entre a retenção gástrica com o aumento da PIC, como indicado pela equação $F(x) = -18.05x + 1,04$ onde o $r^2 = 0,982$ e $P < 0,05$. Representamos as médias para retenção gástrica e PIC, respectivamente, $(47,00 \pm 0,723)$ e $(37,90 \pm 1,385)$.

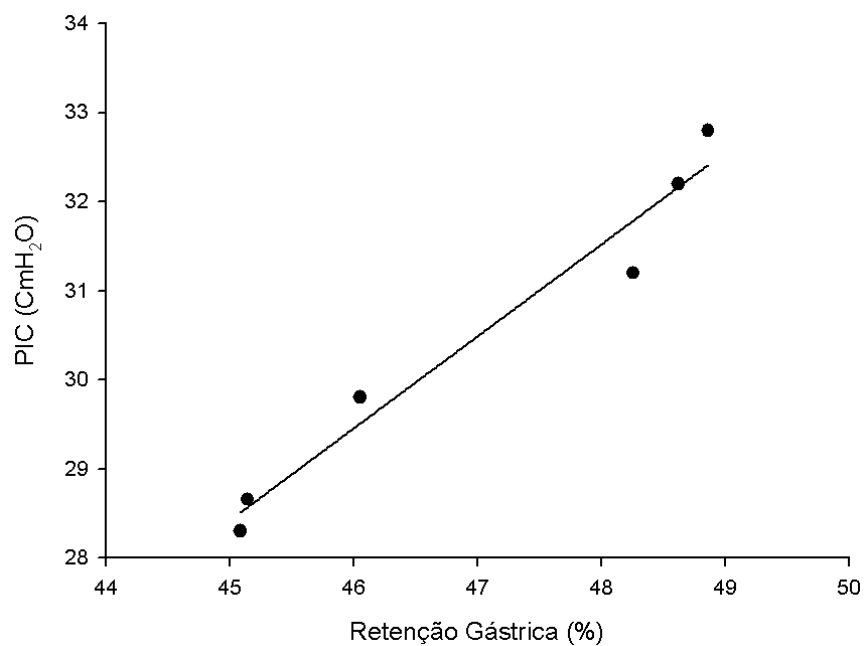


FIGURA 16: Curva de correlação linear entre a retenção gástrica e a pressão intracraniana nos animais submetidos à indução de Hemorragia subaracnóidea com 0,2ml de sangue autólogo. Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução, monitorados os padrões hemodinâmicos e sacrificados 10 min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%).

5.4 Curva de variação entre os diferentes volumes de indução e a pressão intracraniana nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução

A Figura 17 curva de variação entre os diferentes volumes de indução 0,1; 0,2 e 0,3ml e a pressão intracraniana (PIC) nos animais submetidos à Líquor *símile* ou Hemorragia subaracnóidea de ratos acordados. Observamos que houve um aumento progressivo ($P < 0,05$) da PIC nos animais do grupo HSA em diferentes volumes de indução 0,1; 0,2 e 0,3ml respectivamente, ($3,33 \pm 0,474$ vs $16,10 \pm 0,474$; $7,68 \pm 0,650$ vs $30,86 \pm 0,817$; e $17,50 \pm 1,292$ vs $37,90 \pm 1,385$), quando comparamos esses resultados ao grupo sham, mostrando que quanto maior o volume mais alto será o valor da PIC.

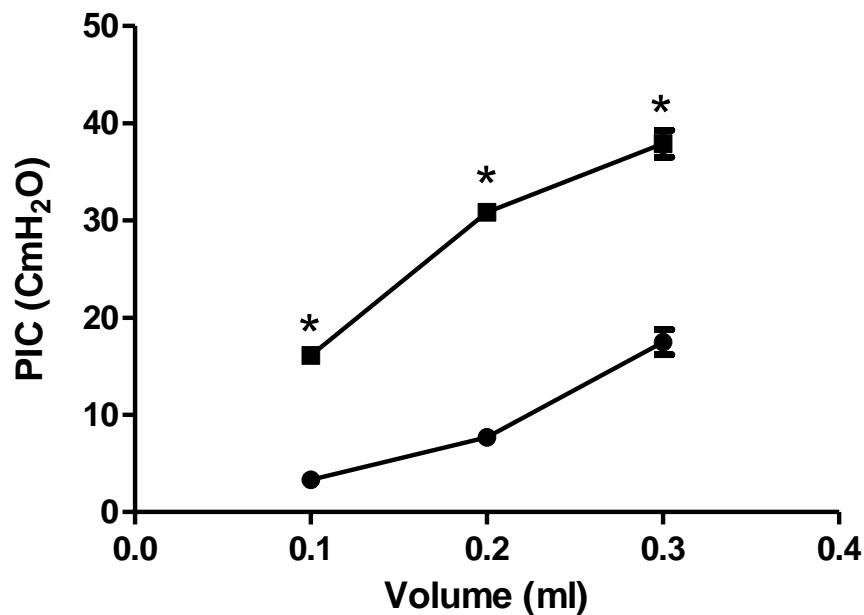


FIGURA 17: Curva de variação entre os diferentes volumes de indução e a pressão intracraniana nos animais submetidos à HSA (n=06, ■) ou Líquor *Símile* (n=06, ●) 3 dias após a cirurgia de indução com 0,2ml. Os valores são expressos em média com E.P.M. (* $P < 0,05$). São apresentados os valores médios da curva de variação entre os diferentes volumes de indução e a pressão intracraniana (PIC) nos animais submetidos à Hemorragia subaracnóidea ou Líquor *símile*. Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia de indução, monitorados os padrões hemodinâmicos e sacrificados 10 min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). Os quadrados representam a média dos valores no grupo HSA e os círculos no grupo líquor. * $P < 0,05$ vs controle. Teste “t” de Student.

5.5 Estudos dos mecanismos neurais e farmacológicos nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução de 0,2ml

5.5.1 Estudo do esvaziamento gástrico com pré-tratamento da vagotomia subdiafragmática nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução

A figura 18 representa a retenção fracional da refeição teste pelo estômago e intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos a HSA 10 minutos pós prandial. Observamos que o pré-tratamento cirúrgico com Vagotomia Subdiafragmática (VSd) não alterou ($P>0,05$) os resultados da retenção gástrica de líquido quando comparamos estes resultados aos animais do grupo falso operado ($36,29 \pm 2,787$ vs $37,24 \pm 2,138$). Observamos ainda que em relação ao grupo HSA a VSd apresentaram aceleração ($P<0,05$) do esvaziamento gástrico, ($35,41 \pm 4,590$ vs $23,26 \pm 3,078$). Por outro lado e tomando como base valores de retenção fracional encontrados nos respectivos animais controle, a VSd não alterou a retenção do corante seja nos intestinos proximal, medial e distal, ($31,54 \pm 2,421$ vs $24,72 \pm 2,061$; $18,40 \pm 1,568$ vs $18,55 \pm 1,963$; $11,16 \pm 1,008$ vs $9,723 \pm 2,455$, respectivamente).

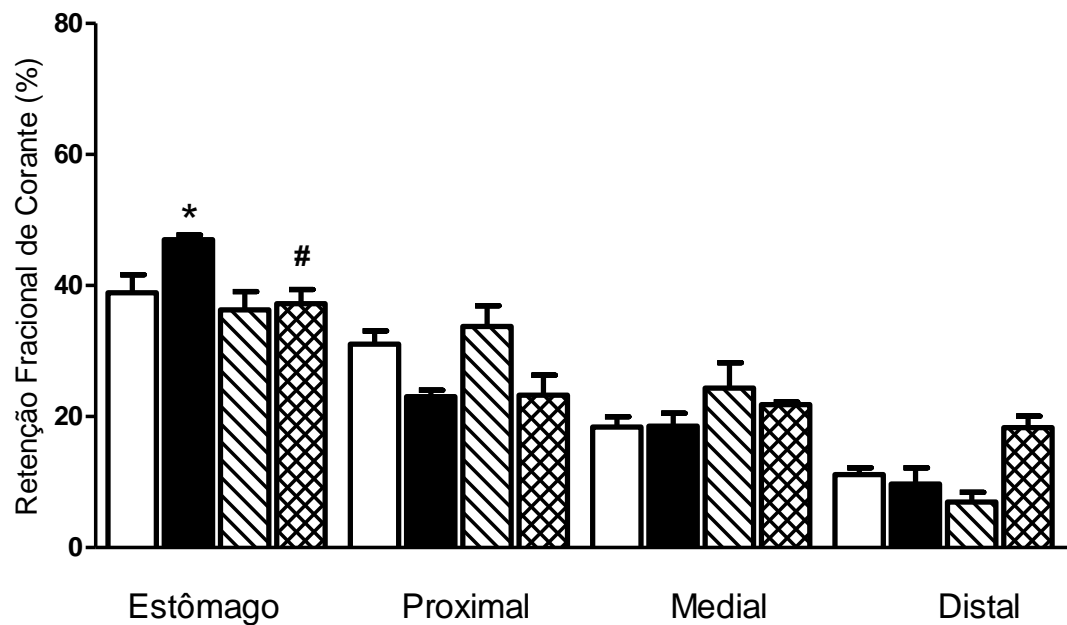


FIGURA 18: Retenção fracional da refeição teste determinada 10min pós-prandial no estômago e intestino delgado (Proximal, Medial e Distal) em animais previamente submetidos à indução da Hemorragia Subaracnóideia com 0,2ml, seja Para o grupo controle (líquor *símile*; N=06, □) ou experimental (HSA, N=06, ■) e pré-tratados cirurgicamente com Vagotomia Subdiafragmática (VSd), seja para grupo controle (líquor + VSd; N=05, ▨) ou experimental (HSA + VSd; N=05, ▩). Os animais foram estudados 3 dias após o protocolo cirúrgico Padrão e sacrificados 10min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal e as linhas verticais indicam o erro Padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal. *, $P < 0,05$ vs controle. #, $P < 0,05$ em relação ao Sham + VSd vs HSA + VSd. ANOVA seguida do teste Bonferroni.

5.5.2 Estudo do esvaziamento gástrico com pré-tratamento da esplancnotomia e gangliectomia celiaca nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução

A figura 19 representa a retenção fracional da refeição teste pelo estômago e intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos a HSA 10 minutos pós prandial. Observamos que os animais pré-tratados cirurgicamente com Esplancnotomia e gangliectomia celiaca (EGc) apresentaram uma diminuição ($P < 0,05$) da retenção gástrica de líquido quando comparamos aos animais do grupo falso operado ($36,29 \pm 2,787$ vs $18,68 \pm 2,510$), que culminou no aumento da retenção ($P < 0,05$) na porção distal do intestino delgado ($12,96 \pm 2,699$ vs $18,66 \pm 2,268$). Por outro lado e tomando como base valores de retenção fracional encontrados nos respectivos animais controle, a EGc não alterou a retenção do corante nas porções do intestino delgado proximal e medial, tanto nos animais HSA+EGc como entre os animais falso operados ($35,41 \pm 4,590$ vs $26,74 \pm 3,772$; $32,67 \pm 5,539$ vs $21,59 \pm 1,422$, respectivamente).

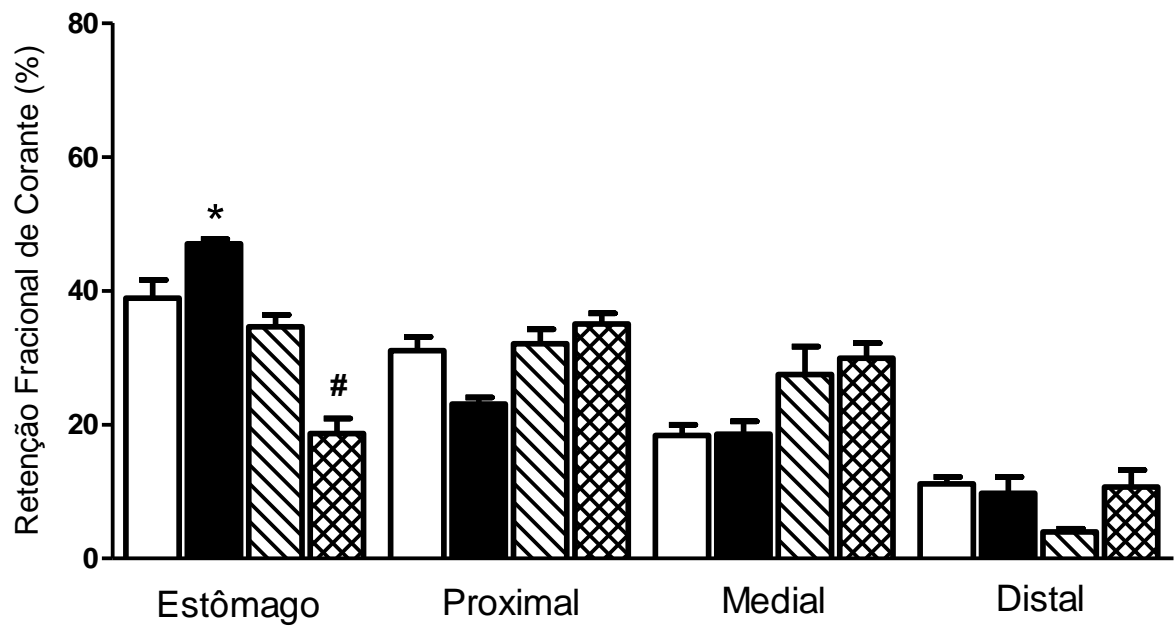


FIGURA 19: Retenção fracional da refeição teste determinada 10min pós-prandial no estômago e intestino delgado (Proximal, Medial e Distal) em animais previamente submetidos a indução com 0,2ml de sangue autólogo (HSA) líquor *similar* e pré-tratados cirurgicamente com esplanctomia e gangliectomia celíaca (EGc). Seja para o grupo controle (líquor *similar*; N=06, □) ou experimental (HSA, N=06, ■) e pré-tratados cirurgicamente com EGc, seja para grupo controle (líquor + EGc; N=05, ▨) ou experimental (HSA + EGc; N=05, ▩). Os animais foram estudados 3 dias após o protocolo cirúrgico padrão e sacrificados 10min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560 nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. *, P<0,05 vs controle. #, P<0,05 em relação ao Sham + EGc vs HSA + EGc. ANOVA seguida do teste Bonferroni.

5.5.3 Estudo do esvaziamento gástrico com pré-tratamento com guanetidina nos animais submetidos à HSA ou Líquor *Símile* 3 dias após a cirurgia de indução

A figura 20 – representa a retenção fracional da refeição teste pelo estômago e intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos a HSA 10 minutos pós prandial. Observamos que os animais HSA pré-tratados com guanetidina (GUA) não apresentaram alteração da retenção gástrica ($39,56 \pm 4,628$ vs $39,10 \pm 2,173$) de líquido quando comparamos aos animais do grupo Sham+GUA. Observamos ainda que em relação ao grupo HSA+GUA apresentou aceleração ($P < 0,05$) do esvaziamento gástrico, ($39,10 \pm 2,173$ vs $47,00 \pm 0,723$) quando comparamos esses resultados aos animais do grupo HSA. Por outro lado e tomando como base valores de retenção fracional encontrados nos respectivos animais controle, o pré-tratamento com GUA não alterou a retenção do corante seja nos intestinos proximal, medial e distal, tanto entre os animais Sham+GUA como naqueles submetidos à HSA+GUA, respectivamente ($39,56 \pm 4,628$ vs $39,10 \pm 2,173$; $46,64 \pm 7,055$ vs $52,92 \pm 2,830$; $9,502 \pm 5,367$ vs $7,618 \pm 2,939$; $1,497 \pm 0,08761$ vs $2,522 \pm 1,246$), quando comparamos esses resultados aos seus respectivos controles.

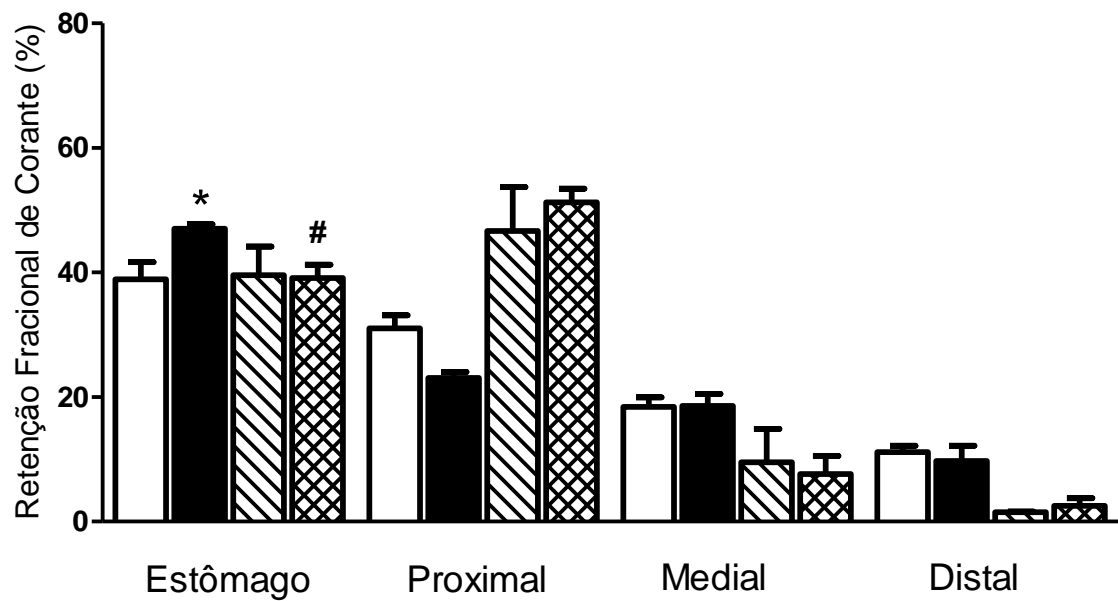


FIGURA 20: Retenção fracional da refeição teste determinada 10min pós-prandial no estômago e intestino delgado (Proximal, Medial e Distal) em animais previamente submetidos à indução com 0,2ml de sangue autólogo (HSA) ou líquido *simile* e pré-tratados farmacologicamente com guanetidina (GUA). Seja para o grupo controle (líquor *simile*; N=06, □) ou experimental (HSA, N=06, ■) e pré-tratados farmacologicamente com GUA, seja para grupo controle (líquor + GUA; N=05, ▨) ou experimental (HSA + GUA; N=05, ▩). Os animais foram estudados 3 dias após o protocolo farmacológico padrão e sacrificados 10min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. *, $P < 0,05$ vs controle. #, $P < 0,05$ em relação ao Sham + GUA vs HSA + GUA. ANOVA seguida do teste Bonferroni.

6. DISCUSSÃO

Os resultados do nosso trabalho demonstram que a partir de indução da hemorragia subaracnóidea (HSA) há um aumento da pressão intracraniana (PIC) em ratos, além de promover bradicardia e hipertensão arterial (características do reflexo de Cushing), promove também retarde do esvaziamento gástrico e aumento do tônus gástrico; efeito este que pode ser revertido por vagotomia subdiafragmática bem como por esplancnotomia e ainda antagonista adrenérgico.

Diversas metodologias têm sido descritas na literatura científica para a medição e monitoramento da PIC em seres humanos, compreendendo o uso de monitores epidurais (GIULIONI *et al.*, 1986), subdurais (RAHIMIFAR *et al.*, 1989) ou intracerebroventriculares (BRAKKEE, WIEGANT, GISPEN, 1979), ou mesmo de cateteres implantados na cisterna magna (HAYES E COREY, 1970). Cada um destes métodos tendo suas conveniências e entraves.

Desta forma ainda inúmeros pesquisadores em seus grupos de pesquisa têm inserido cateteres permanentes na cisterna magna de ratos para a injeção subaracnóidea de conteúdos ou para a medição e monitoramento da PIC. Solomon e colaboradores (1985) propuseram uma metodologia original de hemorragia subaracnóidea experimental com infusão de sangue no espaço subaracnóideo, mediante um cateter implantado através do osso occipital. No entanto, a monitoração da PIC não pôde ser alcançada, devido a assoreamento do cateter em sua extremidade proximal. Outros pesquisadores obtiveram a medida da PIC mediante punção na membrana atlanto-occipital (HAYES E COREY, 1970; MELTON E NATTIE, 1984; JONES E BUCKNALL, 1987). Tais métodos são extremamente favoráveis para a medida imediata da PIC, consentindo, contudo, somente a monitoração transitória da PIC.

Já Brakkee e colaboradores (1979) apresentaram o emprego da estereotáxia de cateter intracerebroventricular de maneira a injetar fármacos no ventrículo lateral de ratos acordados. Empregando método análogo, Mandell e Zimmerman conseguiram, em 1980, a avaliação da PIC. Já Nakamura e colaboradores (1987) lograram obter concomitantemente a infusão intraventricular de substâncias e o registro sucessivo da PIC em ratos acordados, utilizando um cateter duplo antecipadamente implantado no terceiro ventrículo. Por fim,

Rahimifar e colaboradores (1989) desenvolveram um estudo idêntico, sendo a medida da PIC impetrada por meio de cateter subdural.

A elevação aguda da PIC foi obtida de forma elegante e simplificada por (ANDREWS *et al.*, 1988). Aplicando um cateter com balão flácido na extremidade distal, obtiveram a compressão do hemisfério cerebral e, por conseguinte, a indução de HIC em ratos anestesiados. Contudo, esse procedimento é restrito pela obrigação de uma cirurgia suplementar para a aquisição consecutiva da PIC epidural.

A partir de tal contexto, empregou-se uma modificação dos métodos de Nakamura, Osborn, Cowley (1987) e de Mandel e Zimmerman (1980), pois necessitávamos do registro contínuo da PIC por um cateter, já que passávamos 3 dias após a indução da HSA, para obtenção da HIC. Além disso, como o método utilizado para medida do volume gástrico necessitava manter o rato em decúbito dorsal, implantou-se uma cânula-guia no córtice frontal para obter acesso ao ventrículo lateral direito. Por meio deste arranjo, foi possível monitorar a PIC enquanto se mantivesse o animal acordado antes dos estudos de motilidade e anestesiado de acordo com o protocolo de medida do volume gástrico (GRAÇA *et al.*, 2002).

Vale ainda salientar que os valores de PIC obtidos durante o período basal são similares àqueles indicados na literatura para ratos anestesiados (BARTH *et al.*, 1992). Ademais, as diferenças encontradas nos valores de PIC basal entre os diversos grupos estudados bem como nos valores de PIC no grupo controle ao longo do período de monitoração, se mostraram significantes – indicando a estabilidade da preparação.

Deste modo, resultados descritos na literatura (KACKER, *et al.*, 1999; CRISTINO-FILHO, *et al.*, 2009) monitoraram a PIC com modelos agudos de indução da HIC em animais. Então, partimos para um estudo crônico de avaliação da PIC às custas da metodologia descrita por Lebedev e colaboradores (2004), considerada pelo nosso grupo como um modelo adequado por possibilitar a infusão de sangue na cisterna magna, caracterizando uma HSA.

Após a escolha dessa metodologia tivemos a preocupação de manter um sistema cuidadosamente preenchido com solução eletrolítica de composição LCR-símile de modo que ao fluir para os ventrículos cerebrais não apresentasse desequilíbrio hidroeletrólítico no LCR, que pudesse provocar alterações indesejadas da atividade neuronal, inclusive daquelas zonas cerebrais com reconhecida influência na motilidade gastrintestinal (BURKS, 1990; HUSEBYE, 1997; FERREIRA *et al.*, 2002).

De modo a avaliar a repercussão da HSA sobre os parâmetros hemodinâmicos cuidamos de monitorar durante todo o experimento a Pressão Arterial (PA) e Frequência Cardíaca (FC), sob um cuidado relevante quando se leva em conta a demonstração por Harvey Cushing em 1902 em que a HIC pode promover hipertensão arterial e bradicardia reflexas.

Para tanto, utilizamos metodologia considerada padrão pela literatura (VOITKEVICH, 1969; KAUFMAN, 1981; SAMSEL *et al.*, 1994). Os cateteres nos vasos, conectados a transdutores de pressão, permitiram o registro contínuo destes parâmetros pelo sistema digital de aquisição de sinais biológicos. A inserção da cânula na artéria femoral direita parece ter sido inócua, pois os índices hemodinâmicos encontrados durante o período basal foram similares aos descritos na literatura (LESKINEN *et al.*, 1995; GRINDSTAFF *et al.*, 2000; PYNER *et al.*, 2002).

Os dados hemodinâmicos por nós encontrados durante o período basal foram similares aos valores de PA e de FC descritos na literatura (HARADA *et al.*, 1992; BERTRAM *et al.*, 2000; GRAÇA *et al.*, 2002) e, no caso dos animais do grupo controle, se mantiveram em níveis bem estáveis. Já nos animais submetidos à HSA, ocorreram, hipertensão arterial e bradicardia – fenômenos estes manifestos tão mais precocemente quanto maior o grau de infusão do volume sanguíneo, mas, no entanto, de duração fugaz, no volume de 0,2ml, devido há alta taxa de mortalidade nos animais submetidos à indução de HSA com 0,3ml. Ademais, sinais de desconforto respiratório foram evidentes em todos os animais dos grupos submetidos a HSA, sendo esse fenômeno mais precoce quanto maior for a PIC.

No que se refere ao respectivo aumento da PIC que é conhecido por causar alterações na função gástrica. Náuseas e vômitos são sintomas clínicos clássicos associados (GARRICK, *et al.*, 1988). Vômitos preocupam por ser possível aspiração quando o estado de consciência é alterado (MATTHEWS, *et al.*, 1988), e pode ser uma das causas de morte. Além disso, os pacientes muitas vezes não toleram alimentação enteral (HUNT, *et al.*, 1985), por um período que se estende até 15 dias após o trauma que pode ser HSA (NORTON, *et al.*, 1988). Esta intolerância se manifesta por vômitos, diarreia, distensão abdominal e aumento de resíduos gástricos (OTT, *et al.*, 1991).

Para avaliar a motilidade gastrointestinal, faz-se uso de refeição teste com um corante, como marcador não absorvível para avaliação do esvaziamento gástrico, vermelho de fenol glicosado a 5%, segundo Bueno e colaboradores (1978) e Gondim e colaboradores (1999), tem como principal vantagem o fato desta não produzir radiação ionizante, além de

ser bastante eficiente no tocante a avaliação da motilidade GI, tendo, portanto uma boa acurácia e uma boa utilidade em investigações pré-clínicas. Em nosso estudo utilizamos a técnica da determinação percentual da retenção fracional do corante ao longo dos segmentos, estômago e intestino delgado, em período pós-prandial de 10 minutos (SOUZA *et al.*, 2009; GONDIM, *et al.*, 1999). A literatura ainda cita que várias outras técnicas metodológicas são indicadas para se avaliar a motilidade gastrointestinal, sejam em estudos *in vitro* como em publicações de Karakida e colaboradores (1989) e Barlow e colaboradores (2001), sejam em estudos *in vivo* como já mostrados por Reynel e colaboradores (1956), Capelo e colaboradores (1983), Bojo e colaboradores (1991), Schwizer e colaboradores (1996), Gilja e colaboradores (1999) e Van der Velde e colaboradores (1999).

Diante do exposto vimos que nossos resultados demonstram que com a indução com diferentes volumes, 0,1; 0,2 ou 0,3ml de injeção com líquor ou sangue, houve retarde do esvaziamento gastrointestinal, mostram ainda, efeitos diretos ao se realizar a curva de esvaziamento gástrico nos tempos de 10; 20 ou 30 min. pós prandiais, onde se percebe uma clara retenção maior no estomago dos animais submetidos à HSA em comparação ao grupo controle, confirmados ao plotarmos os tempos de forma individual. Sendo os mecanismos destas alterações gastrintestinais desconhecidos (GARRICK, *et al.*, 1988). Bem como, diminuição do centro de massa do transito intestinal nos animais do grupo HSA descrito. Posteriormente, Kacker e colaboradores (1999) desenvolveram uma série importante de estudos acerca dos efeitos agudos da HIC sobre o esvaziamento gástrico e transito intestinal em ratos acordados onde os mesmos foram alimentados por gavagem com refeição teste à base de metil-celulose e vermelho fenol, onde houve uma maior retenção do corante no estômago.

Com relação ao estudo da complacência gástrica, alguns trabalhos mais antigos (STRUNZ E GROSMAN, 1978); (JOHANNSEN, *et al.*, 1981) e (BOJO *et al.*, 1991) utilizaram balões intragástricos que foram conectados por vasos comunicantes a reservatórios de líquidos que funcionam como barostatos, tendo seu peso monitorado. Posteriormente, Azpiroz e Malagelada (1985) desenvolveram para estudo da CG um sistema eletrônico com balão intragástrico e reservatório de ar, mantido à pressão ou volume constante.

Este método, originalmente desenvolvido para cães e posteriormente adaptado para seres humanos, não está, entretanto, disponível para aplicação em animais de pequeno porte. Desta forma, optou-se neste trabalho pelo método adaptado por Graça e colaboradores (2002). Teve-se basicamente, um sistema de vasos comunicantes, formado por balão

intragástrico, cateter e reservatório preenchido com solução iônica padrão. Tal reservatório, com a capacidade de 30 ml e diâmetro de 2.5 cm, continha sensor eletrônico de volume, acoplado ao pletismômetro. Como as alterações de volume do reservatório advindas das variações no tônus do estômago foram, neste sistema, de pequena magnitude comparadas ao volume total do reservatório, tais alterações não promovem modificação significativa no nível líquido do reservatório — elevado à altura de 4 cmH₂O em relação ao apêndice xifóide. Deste modo, o sistema utilizado pode ser considerado um barostato que distende o estômago à pressão constante, fator crucial neste trabalho, pois se monitorou apenas o volume do reservatório. Ademais, conforme constatação de Souza e colaboradores (2003), o estudo da complacência por pletismografia se mostra um método confiável, reproduzível e de fácil execução.

A partir de tal contexto e baseado na metodologia bastante difundida, observamos que o aumento da PIC advinda da HSA inferiu uma diminuição nos valores do volume gástrico em todas as pressões intragástricas 4; 8 e 12 cmH₂O, como demonstrado anteriormente por Cristino-Filho e colaboradores (2009). Ademais, os valores do volume gástrico encontrados no período basal foram similares aos descritos por outros autores (SOUSA *et al.*, 2003), indicando que os danos teciduais cerebrais ficaram possivelmente restritos à via de penetração das cânulas intracerebroventriculares, não tendo interferido com a avaliação do tônus gástrico.

Uma revisão da literatura descrita por Krakau e colaboradores (2006) mostrou que a maioria dos pacientes com lesão cerebral traumática de moderada a grave têm intolerância gastrintestinal superior nas primeiras semanas após a lesão (KRAKAU, *et al.*, 2006). Sendo essa intolerância alimentar dos pacientes com Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE) causada pela motilidade gastrintestinal prejudicada e absorção intestinal reduzida (TAN, *et al.*, 2011).

Visto também que distúrbios da motilidade em pacientes que sofreram lesões cerebrais podem incluir refluxo gastroesofágico relacionado à redução do tônus no esfíncter inferior do esôfago e retardo esvaziamento gástrico (NORTON, *et al.*, 1988; KAO, *et al.*, 1998) em que a disfunção gastrintestinal, incluindo distúrbios da motilidade, pode levar a aumento de complicações sépticas em pacientes com TCE (MCDONALD, *et al.*, 1994; ENGEL, *et al.*, 2010). Além disso, a absorção de drogas e o estado nutricional de pacientes com TCE, fundamental para a recuperação, é muitas vezes comprometida devido à disfunção gastrintestinal (TEASDALE, *et al.*, 1974; VAN OUDENHOVE, *et al.*, 2004).

Sendo assim como anteriormente demonstrado através do estudo do trânsito intestinal, observamos ainda nas correlações entre a PIC e a retenção fracional do corante no estômago dos animais é evidente que a HSA afeta de forma considerável a motilidade gástrica, retardando-a, sendo um evento evidenciado pela análise das variações entre os diferentes volumes de indução que aumentam de forma progressiva a PIC, mostrando que quanto maior o volume injetado mais alto será a pressão intracraniana, conseqüentemente aumentando a retenção no estômago, correlacionando-se diretamente com a PIC, enquanto que no intestino parece não exercer tanta influência, possivelmente por uma alta pressão contrátil do músculo esfíncter pilórico, sendo capaz de mesmo com a complacência estando diminuída como visto e corroborando com a literatura (CRISTINO-FILHO, *et al.*, 2009), promover acomodação da refeição teste administrada por gavagem em estômago pouco complacente, causando assim uma dismotilidade gástrica com conseqüente retarde do esvaziamento gastrintestinal.

Apesar da dismotilidade no trato gastrintestinal superior tenha sido relatada em pacientes e em modelos animais, ambos de lesão cerebral, os efeitos da lesão cerebral na motilidade do intestino delgado não são bem compreendidos. Wang e colaboradores mostraram recentemente que o TCE diminuiu o trânsito intestinal (WANG, LIU, YANG. 2011), no entanto, os efeitos do TCE em contratilidade do músculo liso intestinal são desconhecidos. Além disso, há inflamação da camada mucosa do intestino delgado, levando a um aumento da permeabilidade que têm sido demonstrada sugerindo dano inflamatório no intestino delgado (HANG, *et al.*, 2003; WANG, LIU, YANG. 2011), no entanto, é desconhecido se as camadas de músculo liso intestinal, também estão sujeitos a danos inflamatórios após o TCE.

Tendo em vista todos estes fatores, para o estudo dos mecanismos neurais possivelmente envolvidos no retarde do EG, realizamos nos grupos de ratos pré-tratados cirurgicamente foram submetidos ao mesmo protocolo experimental empregado no grupo EG por um período de 10 minutos pós prandial, com o volume de 0,2 ml de indução da HSA. Esta escolha se justifica, pois sob este nível pressórico intracraniano já ocorre efetiva diminuição da motilidade gástrica e intestinal com uma taxa segura de mortalidade nos animais.

Apesar de estatísticas impressionantes sobre o número de pessoas que sofrem com esse tipo de trauma, 1 em cada 10.000 pacientes, o tratamento para Traumas Crânio Encefálico se limita a controlar a PIC, otimizando a pressão de perfusão cerebral, e minimizar a hipóxia para evitar lesão cerebral secundária (COX, *et al.*, 2011).

Ainda assim, sabe-se que o TCE pode levar a várias complicações fisiológicas, incluindo a disfunção gastrointestinal, pacientes com lesão cerebral traumática, muitas vezes têm algum nível de intolerância alimentar que se manifesta por vômitos e distensão abdominal (KRAKAU, *et al.*, 2006; TAN, ZHU E YIN. 2011). Bem como, dilatação gástrica aguda é uma sequela comum de traumatismo craniano (COLLINS, *et al.*, 1979). Visto também um efeito negativo sobre a motilidade do músculo liso esofágico e gastrointestinal em que pode se ver um retarde no esvaziamento gástrico, o qual tem sido implicado, cada vez com mais frequência, na associação com o sistema nervoso central (VANTRAPPEN *et al.*, 1986).

Diante do exposto, resolvemos então estudar a participação via parassimpática como via neural do sistema digestório. Seguida o pré-tratamento com a cirurgia de vagotomia subdiafragmática (VSd), os resultados mostram um envolvimento da via vagal, com uma redução significativa da marcação do corante no estômago, como nos achados propostos por Palheta-Jr e colaboradores (2010). Importante lembrar que em nosso protocolo experimental, observamos exclusivamente a ação da VSd sobre os animais com HSA, não estando essa, associada a nenhum outro procedimento como demonstra a literatura. Interessante ainda ressaltar que Palheta-Jr (2006) observou que em animais vagotomizados subdiafragmaticamente, a diminuição do volume gástrico após distensão atrial foi prevenida, levando-nos a pensar com isso em uma maior retenção de conteúdo gástrico, semelhante ao encontrado em nosso estudo. Podemos assim correlacionar o envolvimento do sistema nervoso central através da ativação vagal com as variações da motilidade gastrointestinal.

Assim sendo, a literatura nos traz que a vagotomia inibe as contrações de fase III-como prolongando a duração do ciclo Complexo Motor Migratório (CMM) (HASSELBALCH, *et al.*, 1995; TANAKA, *et al.*, 2001; ZHENG, *et al.*, 2009). Em concordância com estudos anteriores, em paralelo com o esvaziamento gástrico, foi demonstrado que, em todos os grupos o índice de motilidade aumenta com a vagotomia subdiafragmática (TAO, *et al.*, 2013), contudo, em tratamentos farmacológicos utilizando agonistas e antagonistas (carbacol, cisaprida, clonidina, prazosin ou ondasetrona) observou-se uma influência considerável da via vagal sobre os efeitos da PIC induzida de forma aguda, onde relataram um efeito protetor com administração do carbacol e cisaprida (KACKER, *et al.*, 1999).

Sabe-se que a via parassimpática origina-se no tronco cefálico e na medula espinhal (YANG *et al.*, 1999). Segundo Porreca e Burks (1983), Taché e colaboradores (1989) e Garrick e colaboradores (1989), grande parte da inervação dessa via parte do núcleo

dorsal do nervo vago, X par de nervo craniano, onde agem peptídeos capazes de promover a contração gástrica, como por exemplo o hormônio tireotrófico. De acordo com a literatura (TACHÉ *et al.*, 1990) ainda não existe total elucidação a respeito da ação de peptídeos sobre a ativação inibitória das sinapses com neurônios mioentéricos ou sobre a inibição de fibras ganglionares excitatórias. Yang e colaboradores (1999) citam que no núcleo motor saem os neurônios que se projetam pelos nervos vagos.

Além da via parassimpática, no presente trabalho estudamos também a participação da via simpática como via neural sobre o trato digestório. Essa via possui fibras originadas da medula espinhal, mais precisamente das regiões torácicas e lombares. As fibras eferentes partem para sinapse com os neurônios presentes tanto nos gânglios celíacos, quanto nos para-vertebrais, assim como nos mesentéricos superiores e inferiores. Os corpos neuronais dos gânglios para-vertebrais direcionam-se para o trato digestório onde realizam conexões sinápticas com o sistema nervoso entérico, através de seus neurônios, innervando também a musculatura e a mucosa gastroentérica, além de seus vasos (WOOD, 2005). Segundo Abrahamsson e Glise (1984) os nervos simpáticos agem tanto sobre o estômago quanto sobre as alças intestinais promovendo efeitos inibitórios sobre a contratilidade de tais vísceras. Nesse sentido utilizamos como protocolo para avaliar a via simpática no fenômeno do esvaziamento gástrico, o mesmo adotado por Palheta-Jr (2010) e já descrito na literatura (FUJITA E DONAVAN, 2005), envolvendo a técnica de esplancnotomia (remoção do nervo esplâncnico) seguido por gangliectomia celíaca (remoção dos gânglios celíacos).

Em nosso estudo o uso do protocolo de pré-tratamento cirúrgico esplancnotomia e gangliectomia celíaca (EGc) demonstramos que a HIC às custas da HSA, como avaliação crônica do aumento da PIC, sugerem um efeito inibitório sobre o tônus gástrico, além de acelerar o EG, provável que seja por relaxamento do esfíncter pilórico, possibilitando assim que a refeição líquida transcorra com maior rapidez do estômago para o intestino. Tal achado foi semelhantemente identificado por Parente e colaboradores (2010). No tocante ao fenômeno com relação aos segmentos intestinais, os achados também estão de acordo com esse autor. Enquanto que Gondim e colaboradores (1999) observaram que a EGc não interfere no retarde do esvaziamento gástrico decorrente de hipervolemia com uso de infusão de salina em ratos acordados. Já Graça (1999) observou que mesmo com a remoção das vias esplâncnicas, o aumento do tônus gástrico após transfusão sanguínea não se altera em ratos anestesiados. Observado por Goiana e colaboradores (2001) em seu estudo, preveniu o

efeito de aumento do tônus gástrico através da EGc em animais submetidos a transecções da medula espinhal.

Reconhecidamente, a HIC promove aumento generalizado na atividade simpática, que seria responsável por muitos dos sintomas periféricos da lesão cerebral (ROSNER E BECKER, 1984; SOBLOSKY *et al.*, 1992). No trabalho clássico de Richardson e Woods, em 1957, foram realizadas as primeiras medidas de catecolaminas plasmáticas em cães anestesiados sob HIC. Estes autores aumentaram a PIC para 180 mmHg por 1 minuto, pela infusão de salina dentro da cisterna magna e, em seguida, mediram os valores da PA, da FC, da contratilidade miocárdica e dos níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina. A adrenalectomia bilateral prévia não alterou os níveis séricos de adrenalina, mas os de noradrenalina permaneceram significativamente elevados. O pré-tratamento com bloqueadores simpáticos pré-ganglionares não seletivos preveniu este efeito. Em cães acordados, Graf e Rossi (1978), obtiveram a HIC mediante insuflação de um balão no espaço epidural, que produziu uma descarga súbita de catecolaminas no plasma. Mesmo em humanos acometidos com TCE, Turney e colaboradores (1973) verificaram que o aumento da PIC e a subsequente elevação da PACO², aumenta a excreção urinária de catecolaminas.

Embora este fenômeno também tenha sido descrito por Haider e colaboradores (1975), o assunto parece ainda controverso. Brashear e Rossi (1971) relataram que em cães anestesiados submetidos a aumento da PIC para 100 e 400 mmHg, o tratamento prévio com bloqueadores adrenérgicos (com ou sem bloqueio ganglionar) não altera os níveis plasmáticos de noradrenalina, em nosso estudo o pré tratamento com guanetidina mostrou uma redução significativa da marcação do corante no estômago. Contudo, vale ressaltar que no sistema nervoso central (SNC) há vários outros mediadores que são responsáveis pela ativação de vias alternativas do controle da homeostase (ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 1992; COLOMBARI *et al.*, 2000; GRINDSTAFF E CUNNINGHAM, 2001; POTTS *et al.*, 2000). Em nosso estudo podemos inferir o efeito noradrenérgico, por conta do bloqueio causado pela guanetidina. Por outro lado, o pré-tratamento com guanetidina não interferiu com a inibição do esvaziamento gástrico advinda da distensão do balão intra-atrial (PALHETA-JR, *et al.*, 2010). Aliás, a guanetidina também não havia influenciado a retenção gástrica de líquidos após infusão de salina em ratos (GONDIM *et al.*, 1999).

Assim sendo é sabido que os nervos simpáticos inervam o estômago levando fibras eferentes adrenérgicas com influência inibitória na motilidade gástrica. Estudos morfológicos mostraram que as terminações nervosas simpáticas adrenérgicas não terminam

somente nos vasos sanguíneos e nas células da camada muscular própria do intestino, mas também se estendem largamente para o plexo intramural mioentérico. O trabalho clássico de Jansson e Martinson (1966), ao estudar o estômago de gatos anestesiados, sugeriu que a descarga adrenérgica responsável pela inibição da motilidade gástrica também inibia neurônios intramurais colinérgicos na parede do estômago. Como a HIC determina descarga adrenérgica, a inibição simpática dos neurônios colinérgicos intramurais envolvidos no relaxamento receptivo resultaria na dismotilidade.

Neste trabalho, nos animais submetidos a EGc, verificou-se que a HIC acelerou os valores de retenção no EG, sugerindo que o fenômeno de aumento do tônus do estômago induzido pela HIC seja mediado por via esplâncnica. Assim, deve-se enfatizar que nos animais do grupo esplanctomia a percentagem do EG em relação aos seus respectivos valores basais tenha apresentado valor significativamente menor à percentagem similar encontrada no respectivo grupo falso-operado. Sabe-se que a estimulação simpática é capaz de inibir a motilidade gástrica (ABRAHAMSSON E GLISE, 1984).

Considerando ainda o aumento da PIC que leva à ativação de centros medulares, primariamente por transmissão de pressão até o tronco encefálico ou secundariamente por ativação hipotalâmica das vias descendentes modulatórias (MARMAROU, 2004). A descarga descendente ativa conduz, por sua vez, a instalação da resposta hiperadrenérgica sistêmica, inclusive tendo como um dos componentes a via simpática esplâncnica. Como essa ativação simpática exerce efeito na motilidade gástrica, ainda é foco de muita discussão e necessita de estudos adicionais.

Tomados em conjunto é válido rememorar que os resultados do presente trabalho experimental em ratos acordados demonstraram que a HIC às custas da HSA compromete a motilidade gástrica, fenômeno este agravado sob maiores valores de PIC. Assim, no âmbito clínico, pode-se questionar a indicação de alimentação enteral em pacientes com TCE grave e com níveis elevados de PIC. Entretanto, como a nutrição enteral precoce de tais pacientes é extremamente benéfica, urge desenvolver pesquisas em humanos que avaliem assim a capacidade receptiva do estômago e a taxa de esvaziamento gástrico nesta condição clínica. Deve-se estabelecer, então, em que nível de PIC é possível alimentar com segurança por via enteral tais pacientes ou se em todos os casos seja necessário recorrer à nutrição parenteral, favorecendo o trânsito gastrintestinal, a absorção dos nutrientes e a recuperação mais efetiva desses pacientes.

7. CONCLUSÕES

A hipertensão intracraniana advinda da HSA, além de produzir hipertensão arterial e bradicardia, causa retarde do esvaziamento gastrintestinal e do transito intestinal de líquidos em ratos acordados, bem como um aumento do tônus gástrico.

Este modelo de indução da Hemorragia subaracnóidea mostrou-se como um bom modelo de obtenção da hipertensão intracraniana.

O pré-tratamento com vagotomia subdiafragmática altera o Esvaziamento Gástrico induzido pela hipertensão intracraniana, enquanto o pré-tratamento com esplancnotomia + gangliectomia celíaca, o acelera, onde, observamos que o pré-tratamento com guanetidina modifica o EG, sugerindo ser este fenômeno possivelmente seja mediado por via noradrenérgica.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSSON H, Glise H. Sympathetic nervous control of gastric motility and interaction with vagal activity. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984;89:83-7.
- ANDREWS, B.T, LEVY, M., McINTOSH, T.K., PITTS, L.H. An epidural intracranial pressure monitor for experimental use in the rat. *Neurol Res*, 10:123-126, 1988.
- ANTUNES-RODRIGUES J.; MACHADO, B.H.; ANDRADE, H.A.; MAUAD, H.; RAMALHO, M.J.; REIS, L.C.; SILVA-NETTO, C.R.; FAVARETTO, A.L.; GUTKOWSKA, J.; MCCANN, S.M. Carotid-aortic and renal baroreceptors mediate the atrial natriuretic peptide release induced by blood volume expansion. *Proc Natl Acad Sci USA.*, v.89, p. 6829–6831, 1992.
- AYER, J.B. Analysis of the lumbar cerebrospinal fluid in sixty-seven cases of tumors and cysts of the brain. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis*, 8:189-199, 1927.
- AZPIROZ, F., MALAGELADA, J.R. Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat. *Am J Physiol*, 248:G229-G237, 1985.
- BARLOW, R.B.; BOND, S.M.; GRANT, C.; MCQUEEN, D.S.; YAQOOB, Z. A comparison of effects measured with isotonic and isometric recording: II. Concentration-effect curves for physiological antagonists. *Br J Pharmacol.* 2001; 133:1087-95.
- BARTH, K.N.M., ONESTI, S.T., KRAUSS, W.E., SOLOMON, R.A. A simple and reliable technique to monitor intracranial pressure in the rat: technical note. *Neurosurgery*, 30:138-140, 1992.
- BEDERSON JB, CONNOLLY ES Jr, BATJER HH et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, *American Heart Association.* Stroke 2009; 994–1025.
- BEDERSON JB, Levy AL, Ding WH, Kahn R, DiPerna CA, Jenkins III AL, et al. Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Journal Neurosurgery.* 1998;42:352—60.
- BERTRAM, D., BARRES, C., CHENG, Y., JULIEN, C. Norepinephrine reuptake, baroreflex dynamics, and arterial pressure variability in rats. *Am J Physiol*, 279(4): R1257-1267, 2000.
- BETTICE D. The cause of vomiting of tube feedings by neurosurgical PATients. *J Neurosurg Nurs.* 1971;3:93-112.
- BOJO, L., NELLGARD, P., CASSUTO, J. Effects of selective adrenergic agonists and antagonists on gastric tone in the rat. *Acta Physiol Scand*, 142:517-522, 1991.
- BRAKKEE, J.H., WIEGANT, V.W., GISPEN, W.H. A simple technique for rapid implantation of a permanent cannula into the rat brain ventricular system. *Lab Anim Sci*, 29:78-81, 1979.
- BRASHEAR, R.E., ROSSI, J.C. Circulating beta adrenergic stimulator during elevated cerebrospinal fluid pressure. *Arch Intern Med*, 127:748-753, 1971.

- BREASTED, J.H. The Edwin Smith surgical Papyrus. In: WILKINS, R.H., ed.: *Neurosurgical Classics*. New York, *Johnson Reprint Corp.*, pp. 1-5, 1965.
- BROWDER, J., MAYERS, R. Observations on behavior of the systemic blood pressure following craniocerebral injury. *Am J Surg*, 31:402-426, 1936.
- BUENO, L.; FERRE, J.P.; RUCKEBUSCH Y.; Effects of anesthesia and surgical procedures on intestinal myoelectric activity in rats. *Digestive diseases and Sciences*. 1978; v.23, n. 8.
- BURKS, T.F. Central nervous system regulation of gastrointestinal motility. *Ann N Y Acad Sci*. 597:36-42, 1990.
- CAHILL J, ZHANG JH. Subarachnoid hemorrhage: is it time for a new direction? *Stroke* 2009; S86–S87
- CAHILL J., J.W. Calvert, J.H. Zhang, Mechanisms of early brain injury after sub-arachnoid hemorrhage, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2006)1341–1353.
- CAPELO, L.R.; CAVALCANTE, D.M.; LEITÃO, I.A.; FILHO, G.C.; SILVA, E.A.T.da. Modifications of gastric compliance in dogs related to changes of extracellular fluid volume: a possible physiological role. *Braz. J. Med. Biol. Res.*1983; 16:73-76.
- CHEN G., Q. Fang, J. Zhang, D. Zhou, Z. Wang, Role of the Nrf2-ARE pathway in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage, *Journal of Neuroscience Research* 89 (2011) 515–523.
- COLLINS WF, Venes JL, Wagner FC, Spencer DD. Neurologic surgery. In: Schwartz SI, editor. *Principles of surgery*. New York: McGraw-Hill; 1979. p.1759-807.
- COLOMBARI, D.S.; COLOMBARI, E.; LOPES, O.U.; CRAVO, S.L. Afferent pathways in cardiovascular adjustments induced by volume expansion in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, v279, p.R884–R890, 2000.
- COX CS JR, BAUMGARTNER JE, HARTING MT et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery* 2011; 68: 588–600.
- CRISTINO-FILHO G, Leal PR, Lira GH, Souza SG, Rola FH, Oliveira RB, Souza MA, Santos AA. Acute intracranial hypertension increases gastric tonus in anesthetized rats. *Auton Neurosci*. 2009. 12-146(1-2):95-101.
- CURI, Rui, Araújo Filho, Joaquim Procopio. *Fisiologia Básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- CUSHING, H. Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 12:290-299, 1901.
- CUSHING, H. Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci*, 124:375-400, 1902.
- DARLIGTON, D.N. et al. (1995) Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. *J. Appl. Physiol.* 78: 2025, 1995.

- ENGEL DR, Koscielny A, Wehner S et al. T helper type 1 memory cells disseminate postoperative ileus over the entire intestinal tract. *Nat Med*. 2010; 16: 1407–13.
- FERREIRA, M. Jr., SAHIBZADA, N., SHI, M., PANICO, W., NIEDRINGHAUS, M., WASSERMAN, A., KELLAR, K.J., VERBALIS, J., GILLIS, R.A. CNS site of action and brainstem circuitry responsible for the intravenous effects of nicotine on gastric tone. *J Neurosci*. 22(7):2764-2779, 2002.
- FUJITA, S.; DONOVAN, C.M. Celiac-superior mesenteric ganglionectomy, but not vagotomy, suppresses the sympathoadrenal response to insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*, v.54, suppl.11, p.3258-64, 2005.
- GARRICK, T.; STEPHENS, R.; ISHIKAWA, T.; SIERRA, A.; AVIDAN, A.; WEINER, H.; TACHÉ Y. Medullary sites for TRH analogue stimulation of gastric contractility in the rat. *Am J Physiol*. v.256, p.G1011-5, 1989.
- GILJA, O. H., HAUSKEN, T., ODEGAARD, S. BERSTAD, A. *World J Gastroenterol*. 1999; 5(2):93-94.
- GILLESPIE JS, Khoyi MA. The site and receptors responsible for the inhibition by sympathetic nerves of intestinal smooth muscle and its parasympathetic motor nerves. *J Physiol*. 1977;267:767-89.
- GIULIONI, M., URSUO, M., GALLERANI, M., CAVALCANTI, S., PAOLINI, F., CERISOLI, M., ALVISI, C. Epidural pressure measurement in the rat. *J Neurosurg Sci*, 30(4):177-181, 1986.
- GOIANA, S.W. ; SANTOS, A.A. ; GRAÇA, J.R.V. . Cervical spinal cord transection (SCT) increases gastric compliance in anesthetized rats. *Neurogastroenterology and Motility (Print)*, v. 22, p. 157-158, 2010.
- GONDIM F de A, Rodrigues CL, da Graca JR, Camurca FD, de Alencar HM, dos Santos AA, Rola FH. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid after thoracic spinal cord transection in awake rats. *Auton Neuroscience*. 2001 Feb 20;87(1):52-8.
- 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*. v.31, suppl7, p.967-73, 1998.
- GONDIM, F.A.; 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*. v.11, p. 93-9, 1999.
- GRAÇA, J.R.V., LEAL, P.R.L., GONDIM, F.A.A., ROLA, F.H., SANTOS, A.A. Variations in gastric compliance induced by acute blood volume changes in anaesthetized rats. *Braz J Med Biol Res*, 35(3):405-410, 2002.
- GRAÇA, J.R.V.; GONDIM, F.A.A.; CAVALCANTE, D.I.M.; XAVIER-NETO, J.; MESSIAS, E.L.M.; REGO, M.C.V.; MARQUES, J.A.P.; SANTOS, A.A.; ROLA, F.H. Gastroduodenal resistance and neural mechanisms involved in saline flow decrease elicited by

acute blood volume expansion in anesthetized rats. *Braz J Med Biol Res.* v.30, suppl.10, 1997.

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. *Jour of Pharmacol Toxicol Methods.* V.43, p.25-30, 2000.

GRAF, C.J., ROSSI, N.P. Catecholamine response to intracranial hypertension. *J Neurosurg*, 49:862-868, 1978.

GRAF, C.J., ROSSI, N.P. Catecholamine response to intracranial hypertension. *J Neurosurg*, 49:862-868, 1978.

GRINDSTAFF RR, GRINDSTAFF RJ & CUNNINGHAM JT. Effects of right atrial distension on the activity of magnocellular neurons in the supraoptic nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* v.278, p.R1605–R1615, 2000.

GRINDSTAFF, R.R.; CUNNINGHAM, J.T. Lesion of the perinuclear zone attenuates cardiac sensitivity of vasopressinergic supraoptic neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* v.280, p.R630–R638, 2001.

GUYTON AC, Hall JE. Regulação renal de potássio, cálcio, fosfato e magnésio; Integração dos mecanismos renais para o controle o volume sanguíneo e do volume do líquido extracelular. In: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* 11a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.p.365-81.

GUYTON, A.C. E HALL, J.E. (1997). Integração dos mecanismos renais para o controle o volume sanguíneo e do volume do líquido extracelular; e regulação do potássio, do cálcio, do fosfato e do magnésio. In: *Tratado de Fisiologia Médica.* Nona edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p 339.

HAIDER, W., BENZER, H., KRYSTOF, G., LACKNER, F., MAYRHOFER, O., STEINBEREITHNER, K., IRSIGLER, K., KORN, A., SCHLICK, W., BINDER, H., GERSTENBRAND, F. Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage. *Eur J Intensive Care Med*, 1:115-123, 1975.

HAIDER, W., BENZER, H., KRYSTOF, G., LACKNER, F., MAYRHOFER, O., STEINBEREITHNER, K., IRSIGLER, K., KORN, A., SCHLICK, W., BINDER, H., GERSTENBRAND, F. Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage. *Eur J Intensive Care Med*, 1:115-123, 1975.

HANG CH, Shi JX, Li JS, Wu W, Yin HX. Alterations of intestinal mucosa structure and barrier function following traumatic brain injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2003; 9: 2776–81.

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(3 Pt 2): R524-528, 1992.

HASEGAWA Y., H. Suzuki, T. Sozen, O. Altay, J.H. Zhang, Apoptotic mechanismsfor neuronal cells in early brain injury after subarachnoid hemorrhage, *Acta Neurochirurgica Supplement* 110 (2011) 43–48.

- HASSELBALCH SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hageman LP, Holm S, PAulson OB. Blood-brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during shortterm starvation in humans. *American Journal of Physiology* 1995;268:E1161–6.
- HAYES, K.C., COREY, J. Measurement of cerebrospinal fluid pressure in the rat. *J Appl Physiol*, 28:872-873, 1970.
- HUNT WE, Hess RM. Surgical risks as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28:14—20.
- HUSEBYE, E. Communication between CNS and ENS: do regulatory peptides play a role in control of sleep modulation of gastrointestinal motility? *Neurogastroenterology and Motility.* 9(1):1-3, 1997. inputs. Neuroscience. v.95, p.499-511, 2000.
- JANSSON, G., MARTINSON, J. Some quantitative considerations on vagally induced relaxation of gastric smooth muscle in the cat. *Acta Physiol Scand*, 63:351-357, 1965.
- JENKINS LC, Lahay D. Central mechanisms of vomiting related to catecholamine response: anaesthetic implication. *Can Anaesth Soc J.* 1971;18:434-41.
- JOHANNSEN, U.J., SUMMERS, R., MARK, A.L. Gastric dilatation during stimulation of cardiac sensory receptors. *Circulation*, 63:960-964, 1981.
- JONES, H.C., BUCKNALL, R.M. Changes in cerebrospinal fluid pressure and outflow from the lateral ventricles during development of congenital hydrocephalus in the H-Tx rat. *Exp Neurol*, 98:573-583, 1987.
- JORDAN KG. Neurophysiologic monitoring in the neuroscience intensive care unit. *Neurol Clin.* 1995;13:579—626.
- JUUL, N., Morris, G. F., Marshall, S. B. et al. – Intracranial Hypertension and Cerebral Prefusion Pressure: Influence on Neurological Deterioration and Outcome in Severe Head Injury. *J Neurosurg.* 92: 1-6, 2000.
- KACKER V, Mehta VS, Gupta YK. Acute intracranial hypertension-induced inhibition of gastric emptying: evaluation in conscious rats. *Eur J Pharmacol.* 1999;369:65-72.
- KACKER, V., GUPTA, Y.K. An experimental model to study intracranial hypertension-induced vomiting in conscious dogs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 18:315-320, 1996.
- KAO, C.H.; HSU, Y.H.; WANG, S.J. Delayed gastric emptying in patients with chronic renal failure. *Nucl. Med. Commun.* 1996; 17:164-67.
- KARAKIDA, T., HOMMA, S. Compliance changes of the gastrointestinal tract in streptozotocin induced diabet rats. *Jpn J Physiol*, 39(4):559-570, 1989.
- 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.* v.241, p.H248-H254, 1981.
- KELLIE, G. An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3d, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th, November 1821, with some reflections on the pathology of the brain. *Trans Med Chir Soc Edinb*, 1:84-169, 1824.

- KRAKAU K, OMNE-PONTEN M, KARLSSON T, BORG J. Metabolism and nutrition in patients with moderate and severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 2006; 20: 345–67.
- KUSAKA Takashi, Kawada Kou, Okubo Kensuke, Nagano Keiko, Namba Masanori, Okada Hitoshi, Imai Tadashi, Isobe Kenichi, Itoh Susumu. Noninvasive Optical Imaging in the Visual Cortex in Young Infants. *Human Brain Mapping* 22:122–132. 2004.
- KWIATKOWSKI T, Alagappan K. Headache. In: Marx J, *et al.* *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. Philadelphia, pa: Mosby-Elsevier; 2005. p. 1635-7.
- LEBEDEV, S.V., Blinov, D.V., Petrov, S.V. Spatial characteristics of cisterna magna in rats and novel technique for puncture with a stereotactic manipulator. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 137:6; 717-720, 2004
- LESKINEN, H.; WOLTEENAHO, O.; LEPPFILUOTO, J.; RUSKOAHO, H. Role of Nitric Oxide on Cardiac Hormone Secretion: Effect of w-Nitro-L-Anine Methyl Ester on Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide Release. *Endocrinology*. v.135, suppl.3, 1995.
- LODI CA, Ursoni M. Hemodynamic effect of cerebral vasospasm in humans: a modeling study. *Annals Biomed Eng*. 1999;27:257—73.
- MA X, Willumsen L, Hauerberg J, Pederson DB, Juhler M. Effects of graded hyperventilation on cerebral blood flow autoregulation in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:718—25.
- MACHADO, Angelo e Haertel, Lucia Machado. *Neuroanatomia Funcional*. 3ª Edição, Atheneu Editora, São Paulo, 2013.
- MANDELL, E.C., ZIMMERMAN, E. Continuous measurement of cerebrospinal fluid pressure in unrestrained rats. *Physiol Behav*, 24:399-402, 1980.
- MANN, S. D., Danesh, B. J., Kamm, M. A. – Intractable vomiting due to a brainstem lesion in the absence of neurological signs or raised intracranial pressure. *Gut*, 42(6): 875-7, 1998.
- MARMAROU, A. The pathophysiology of brain edema and elevated intracranial pressure. *Cleve Clin J Med*, 71(Suppl.) 1:S6-8, 2004.
- MATTHEWS DE, Heimansohn DA, Papaila JG, Lopez R, Vane DW, Grosfeld JL. The effect of increased intracranial pressure (ICP) on gastric motility. *J Surg Res*. 1988;45:60-5.
- MATTHEWS, D.E., HEIMANSOHN, D.A., PAPAILA, J.G., LOPEZ, R., GROSFELD, J.L. The effect of increased intracranial pressure (ICP) on gastric motility. *J Surg Res*, 45:60-65, 1988.
- MCCORMICK PW, McCormick J, Zabramski JM, Spetzler RF. Hemodynamics of subarachnoid hemorrhage arrest. *J Neurosurg*. 1994; 80:710—5.
- MCDONALD CM, Jaffe KM, Fay GC *et al.* Comparison of indices of traumatic brain injury severity as predictors of neurobehavioral outcome in children. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994; 75: 328–37.

- MCKHANN II GM, LeRoux PD. Perioperative and intensive care unit care of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery Clinical North American*. 1998;9:595—613.
- MELTON, J.E., NATTIE, E.E. Intracranial volume adjustments and cerebrospinal fluid pressure in the osmotically swollen rat brain. *Am J Physiol*, 246:R533-541, 1984.
- MILLER MS, GALLIGAN JJ, BURKS TF. Accurate measurement of intestinal transit in the rat. *J Pharmacol Methods*. v.6, p.211-7, 1981.
- MILLER, W.L. E Dale, H.E. (1978) Restoration of hemorrhaged plasma volume by gastrointestinal fluid in the dog. *Am. J. Physiol*. 234: H80.
- MULVIHILL SJ, Pappas TN, Debas HT. Effect of increased intracranial pressure on gastric acid secretion. *Am J Surg*. 1986;151:110-6.
- NAKAMURA, K., OSBORN, J.W., COWLEY, A.W. Pressor response to small elevations of cerebroventricular pressure in conscious rats. *Hypertension*, 10:635-641, 1987.
- NORTON, J.A., OTT, L.G., McCLAIN, C., ADAMS, L., DEPMSEY, R.J., HAACK, D., TIBBS, P.A., YOUNG, A.B. Intolerance to enteral feeding in the brain-injured patient. *J Neurosurg*, 68:62-66, 1988.
- O'SULLIVAN, M. G., Statham, P. F. X., Jones, P. A. et al. – Role of intracranial pressure monitoring in severely head injured PATients without signs of intracranial hipertension of initial computerized tomography. *J Neurosurg*. 80: 46-50, 1994.
- OGILVY CS, Carter BS. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Journal Neurosurgery*. 1998; 42:959—70.
- OTT L, Young B, Phillips R, McClain C, Adams L, Dempsey R, et al. Altered gastric emptying in the head injured patient: relationship to feeding intolerance. *J Neurosurg*. 1991;74:738-42.
- PALHETA Jr, R.C. A distensão atrial direita diminui a complacência gástrica em ratos anestesiados e normovolêmicos. Dissertação de mestrado, *Universidade Federal do Ceará*, Fortaleza, 2006.
- PALHETA JR, R.C. Caracterização das vias neuro-humorais no retarde do esvaziamento gástrico de líquidos advindo da distensão mecânica atrial direita em ratos acordados. Tese de Doutorado, *Universidade Federal do Ceará*, Fortaleza, 2010.
- PALHETA JR, R.C.; ROLA, F.H.; LIRA, G.S.; CARVALHO, F.M.; GOMES, D.A.; ELIAS, L.L.K.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; OLIVEIRA, R.B.; SANTOS, A.A. Atrial stretch increases the gastric tonus of anesthetized rats. *Lifes Sci*. v.86, p.441-447, 2010.
- PARENTE, C.C; Efeitos da hipervolemia crônica sobre a motilidade gastrointestinal e transporte intestinal de água e eletrólitos em ratos sob nefrectomia parcial. Dissertação de mestrado, *Universidade Federal do Ceará*, Sobral, 2010.
- PORRECA, F.; BURKS, T.F. Centrally administered bombesin affects gastric emptying and small and large bowel transit in the rat. *Gastroenterology*. v.85, suppl.2, p.313-7, 1983.

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 *Exp Physiol*. v.87, p.25-32, 2000.

PRAXINOS, G., WATSON, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 4 edition. *Academic Press*. 1998.

PULSINELLI WA. Doenças vasculares cerebrais-princípios. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil: *tratado de medicina interna*. 21nd. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 2352-9.

PYNER, J.; DEERING; COOTE, J.H. Right atrial stretch induces renal nerve inhibition and c-fos expression in parvocellular neurones of the paraventricular nucleus in rats. *Exp Physiol*. v.87, p.25-32, 2002.

QUECKENSTEDT, H. Zur diagnose der ruckenmark-kompression. *Deutsh Z Nervenheilk*, 55:325-333, 1916.

QUINCKE, H. Die diagnostische und therapeutische bedeutung der lumbalpunktion. *Klinischer Vortrag Deutsch Med Wochenschr*, 31:1825-1828, 1869-1872, 1905.

RAHIMIFAR, M., TATOR, C.H., SHANLIN, R.J., SOLE, M.J. Effect of blood transfusion, dopamine, or normal saline on neurogenic shock secondary to acutely raised intracranial pressure. *J Neurosurg*, 70:932-940, 1989.

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

REYNELL, P.C.; & SPRAY, G.H. A technique for the simultaneous measurement of gastrointestinal transit and intestinal absorption in rats. *J. Physiol* (London). 1956,131:452-62.

RHONEY DH, Parker DJ Jr, Formea CM, Yap C, Coplin WM. Tolerability of bolus versus continuous gastric feeding in brain-injured patients. *Neurol Res*. 2002;24:613-20.

RICHARDSON J.A., WOODS, E.F. RICHARDSON A.K. Plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine during anesthesia. *J Pharmacol Exp Ther*, 119(3): 378-384, 1957.

ROSNER, M.J.; BECKER, D.P. Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J Neurosurg*, 60:312, 1984.

SAMSEL, R. W., SCHMIDT, G. A., HALL, J.B., WOOD, D.H., SHROFF, S. G., SCHUMACKER, P. T. *Advances in Physiology Education*, v.1, p.S36-, 1994.

SANTOS, A.A. Efeito de variações agudas da volemia sobre a motilidade duodenal em cães anestesiados e o esvaziamento gástrico de líquido em ratos anestesiados. *Universidade de São Paulo*, Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina. Tese de Doutorado, Ilust. 277p., 1997.

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

SCHNOOR J, Zoremba N, Korinth MC, Kochs B, Silny J, Rossaint R. Short-term elevation of intracranial pressure does neither influence duodenal motility nor frequency of bolus transport events: a porcine model. *BMC Emerg Med.* 2006;6:1.

SCHWIZER, W.; FRASER, R.; BOROVICKA, J.; ASAL, K.; CRELIER, G.; KUNZ, P.; BOESIGER, P.; FRIED, M. Measurement of proximal and distal gastric motilidade with magnetic resonance imaging. *Am. J. Physiol.* 1996; 271:G217-G222.

SILVA, M.T.B. A sobrecarga aguda cardíaca advinda de fístula aorto-caval retarda o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados. In: Dissertação de mestrado. Fortaleza, *Universidade Federal do Ceará*, 2008.

SOBLOSKY, J.S., ROGERS, N.L., ADAMS, J.A., FARRELL, J.B., DAVIDSON, J.F., CAREY, M.E. Central and peripheral biogenic amine effects of brain missile wounding and increased intracranial pressure. *J Neurosurg*, 76:119-126, 1992.

SOLOMON, R.A., ANTUNES, J.L., CHEN, R.Y.Z., BLAND, L., CHIEN, S. Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: A new animal model. *Stroke*, 16:58-64, 1985.

SOUZA, M.A.; SOUZA, M.H.; PALHETA JR., R.C.; CRUZ, P.R.; MEDEIROS, B.A.; ROLA, F.H.; MAGALHÃES, P.J.; TRONCON, L.E.; SANTOS, A.A. Evaluation of gastrointestinal motility in awake rats: a learning exercise for undergraduate biomedical students. *Adv Physiol Educ.* v.33, suppl.4, p.343-8, 2009.

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 indomethacin-induced gastric damage in rats. *Braz J Med Biol Res*, 36:1383-1390, 2003.

STRUNZ, U.T., GROSSMAN, M.I. Effect of intragastric pressure on gastric emptying and secretion. *Am J Physiol*, 253(4):E552-E555, 1978.

SUNDBARG, G., Nordstrom, C-H., Messetter, K. et al. – A ComPARison of IntraPArenchymatous and Intraventricular Pressure Recording in Clinical Practice. *J Neurosurg.* 67: 841-5, 1987.

TACHÉ, Y., MAEDA-HAGIWARA, M. Central nervous system action of corticotropin-releasing factor to inhibit gastric emptying in rats. *Am J Physiol*, 253:G-241-245, 1987.

TACHÉ, Y.; GARRICK, T.; RAYBOULD, H. Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function. *Gastroenterology.* v.98, suppl.2, p.517-28, 1990.

TACHÉ, Y.; STEPHENS JR., R.L.; ISHIKAWA, T. Central nervous system action of TRH to influence gastrointestinal function and ulceration. *Ann N Y Acad Sci.* v.553, p.269-85, 1989.

TAN M, ZHU JC, YIN HH. Enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: reasons for intolerance and medical management. *Br J Neurosurg.* 2011; 25: 2–8.

TANAKA T, VanKlompberg LH, Sarr MG. Selective role of vagal and nonvagal innervation in initiation and coordination of gastric and small bowel PAtterns of interdigestive and postprandial motility. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2001;5:418–33.

- TAO Li, Jie Zhang, Rong-Yao Liu, Zhi-Gang Lian, Xiao-Lin Chen, Li Ma, Hao-Min Sun, Yuan-Li Zhao. The role of the sonic hedgehog signaling Pathway in ealy brain injury after expermental subarachnoid hemorrhage in rats. *Neuroscience Letters*. 2013, 552: 81-86.
- TEASDALE G, Jennett B. Assessment of coma and imPAired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2: 81-4.
- TURNEY, S.Z., LABROSSE, E., PAUL, R., MCASLAN, T.C., DUNN, J., COWLEY, R.A. The symPAthetic and cardiopulmonary changes upon altering PaCO₂. *Ann Surg*, 177:86-92, 1973.
- ULLMAN JS, Bederson JB. Hypertensive, hypervolemic, hemodilutional therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Is it efficacious? Yes. *Crit Care Clin*. 1996:697—707.
- UNTERBERG, A., Kiening, K., Schmiedek, P. et al. – Long-Term Observations of Intracranial Pressure After Severe Head Injury. The Phenomenon of Secondary Rise of Intracranial Pressure. *Neurosurgery*. 32: 17-24, 1993.
- VAN DER VELDE, P.; KOSLOWSKY, I.; KOOPMANS, H.S. Measurement of gastric emptying during and between meal intake in free-feeding lewis rats. *Am. J. Physiol*. 1999; 276:R597-605.
- VAN OUDENHOVE L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 663–80.
- VANTRAPPEN, G., JANSSENS, J., COREMANS, G., JIAN, R. Gastrointestinal motility disorders. *Dig Dis Sci*, 31(Suppl.):5S-25S, 1986.
- VOITKEVICH, V.I. Polyethylene cannula with an attachment device for insertion into animal blood vessels. *Biull Eksp Biol Med*. v.68, p.21-3, 1969.
- WANG YB, Liu J, Yang ZX. Effects of intestinal mucosal blood flow and motility on intestinal mucosa. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 657–61.
- WASSERMAN, A., KELLAR, K.J., VERBALIS, J., GILLIS, R.A. CNS site of action and brainstem circuitry responsible for the intravenous effects of nicotine on gastric tone. *J Neurosci*. 22(7):2764-2779, 2002.
- WEIR B, MacDonald L. Cerebral vasospasm. *Clin Neurosurg*. 1993; 40:40—55.
- WOOD, J.D. Neurogastroenterologia e Motilidade Gastrintestinal. In: Rhoades, R.A., Tanner, G. A. *Fisiologia Médica*. 2ed. Guanabara, p.439-469, 2005.
- YANG, M.; ZHAO, X.; MISELIS, R.R. The origin of catecholaminergic nerve fibers in the subdiaphragmatic vagus nerve of rat. *J Auton Nerv Syst*. v.28, suppl.76, p.108-17, 1999.
- YOSHIDA A, Saji S, Sakata K. Neurogenic stress ulceration caused by laPArotomy under anesthesia plus restraint. The device of a new rat model. *Jpn J Surg*. 1990 Nov;20:677-84.
- ZHENG J, Ariga H, Taniguchi H, Ludwig K, Takahashi T. Ghrelin regulates gastric phase III-like contractions in freely moving conscious mice. *Neurogastroenterology and Motility* 2009;21:78–84.