



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CAMPUS DE SOBRAL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ALOISIO GAZAL ROCHA**

**Efeitos da Hemorragia Subaracnóidea Sobre a Complacência  
Gástrica em Ratos**

**SOBRAL**

**2015**

**ALOISIO GAZAL ROCHA**

**Efeitos da Hemorragia Subaracnóidea Sobre a Complacência  
Gástrica em Ratos**

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

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça

**SOBRAL-CE**

**2015**

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

- 
- R571e Rocha, Aloisio Gazal.  
Efeitos da hemorragia subaracnóidea sobre a complacência gástrica em ratos. / Aloisio Gazal Rocha. – 2015.  
89 f. : il. color., enc. ; 30 cm.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Curso de Medicina *Campus* de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2015.  
Área de Concentração: Ciências da Saúde.  
Orientação: Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça.

1. Hipertensão intracraniana I. Título.

# **Efeitos da Hemorragia Subaracnóidea Sobre a Complacência Gástrica em Ratos**

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

Apresentada em 29 de setembro de 2015

## **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça (Orientador)  
Faculdade de Medicina - Campus de Sobral  
Universidade Federal do Ceará – UFC – Sobral

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Paulo Roberto Lacerda Leal  
Neurocirurgião da Santa Casa de Misericórdia - Sobral  
Neurocirurgião do Hospital Regional Norte - Sobral

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Ana Cristina Ribeiro Rocha  
Faculdade de Medicina  
INTA-Sobral

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Luiz Derwal Salles Júnior  
Faculdade de Medicina - Campus de Sobral  
Universidade Federal do Ceará – UFC – Sobral

**Dedico este trabalho à minha mãe Elma e à minha esposa Ana,  
mulheres que sempre olharam e olham por mim!**

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus pela vida e por ter me dado saúde para esta caminhada;

À minha esposa Ana por ser meu norte;

Aos meus filhos Bruno, Beatriz e Aloisio, por suas inspirações;

Ao Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça, por sua orientação e;

A todos os animais experimentais que permitiram estas pesquisas.

***“Não cruze os braços para os problemas, pois o maior Homem do mundo morreu de braços abertos.”***

**Bob Marley**

# SUMÁRIO

## RESUMO

## ABSTRACT

## LISTA DE ABREVIATURAS

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01: Divisão Paquimérica do Corpo Humano .....	19
FIGURA 02: Componentes do Sistema Nervoso Central .....	20
FIGURA 03: Encéfalo .....	21
FIGURA 04: Cavidade Craniana e Crânio Ósseo .....	21
FIGURA 05: Meninges e Espaços Meníngeos .....	22
FIGURA 06: Circulação Liquórica .....	23
FIGURA 07: Vascularização do Sistema Nervoso Central .....	25
FIGURA 08: Vascularização do SNC (Polígono de Willis) .....	26
FIGURA 09: Localização Anatômica do Estômago .....	31



FIGURA 10: Divisão Anatômica do Estômago .....	32
FIGURA 11: Visão Externa e Interna do Estômago .....	32
FIGURA 12: Irrigação Arterial Gástrica (Tronco Celíaco) .....	33
FIGURA 13: Inervação Parassimpática Gástrica (Tronco Vagal Anterior) .....	35
FIGURA 14: Inervação Parassimpática Gástrica (Tronco Vagal Posterior) .....	35
FIGURA 15: Inervação Simpática Gástrica (Nervos Esplâncnicos Torácicos) .....	37
FIGURA 16: Inervação Simpática Gástrica (Gânglio Celíaco) .....	37

## **LISTA DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 01: Curva de Fluxo Sanguíneo e Pressão de Perfusão Cerebral .....	29
GRÁFICO 02: Curva de Relação entre Pressão e Volume Intracraniano .....	29
GRÁFICO 03: Efeitos da indução com 0,1 ml de sangue autólogo e líquido-símile na complacência gástrica após 24h de observação .....	53
GRÁFICO 04: Efeitos da indução com 0,1 ml de sangue autólogo e líquido-símile na complacência gástrica após 72h de observação .....	54
GRÁFICO 05: Efeitos da indução com 0,1 ml de sangue autólogo e líquido-símile na complacência gástrica após 120h de observação .....	55

GRÁFICO 06: Efeitos da indução com 0,2 ml de sangue autólogo e líquido-símile na complacência gástrica após 24h de observação .....	56
GRÁFICO 07: Efeitos da indução com 0,2 ml de sangue autólogo e líquido-símile na complacência gástrica após 72h de observação .....	57
GRÁFICO 08: Efeitos da indução com 0,2 ml de sangue autólogo e líquido-símile na complacência gástrica após 120h de observação .....	58
GRÁFICO 09: Efeitos da indução com 0,3 ml de sangue autólogo e líquido-símile na complacência gástrica após 24h de observação .....	59
GRÁFICO 10: Efeitos da indução com 0,3 ml de sangue autólogo e líquido-símile na complacência gástrica após 72h de observação .....	60
GRÁFICO 11: Efeitos da indução com 0,3 ml de sangue autólogo e líquido-símile na complacência gástrica após 120h de observação .....	61
GRÁFICO 12: Curva de variação entre volumes de indução e pressão intracraniana nos animais submetidos à hemorragia subaracnóica/hipertensão intracraniana com sangue autólogo e líquido-símile .....	66
GRÁFICO 13: Efeitos da vagotomia supradiafragmática sobre a complacência gástrica em animais submetidos à hemorragia subaracnóica/hipertensão intracraniana com sangue autólogo e líquido-símile .....	67
GRÁFICO 14: Efeitos da esplanctomia e gangliectomia celíaca sobre a complacência gástrica em animais submetidos à hemorragia subaracnóica/hipertensão intracraniana com sangue autólogo e líquido-símile .....	68

## **LISTA DE ESQUEMAS**

ESQUEMA 01: Protocolo Experimental de Punção da Cisterna Magna .....44

ESQUEMA 02: Protocolo Experimental de Efeitos da Hipertensão Intracraniana sobre a Complacência Gástrica ..... 45

ESQUEMA 03: Esquema do Barostato-Pletismômetro no Estudo da Complacência Gástrica ..... 47

ESQUEMA 04: Protocolo Experimental de Estudo de Complacência Gástrica em Ratos Submetidos à VagotomiaSubdiafragmática ..... 49

ESQUEMA 05: Protocolo Experimental de Complacência Gástrica em Ratos Submetidos à Esplancnotomia e Gangliectomia Celíaca ..... 51

## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 01 - Padrões Hemodinâmicos dos Animais Submetidos à Hipertensão Intracraniana com 0,1 ml .....63

TABELA 02 - Padrões Hemodinâmicos dos Animais Submetidos à Hipertensão Intracraniana com 0,2 ml .....64

TABELA 03 - Padrões Hemodinâmicos dos Animais Submetidos à Hipertensão Intracraniana com 0,3 ml ..... 65

<b>01. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>02. REVISÃO DE LITERATURA</b>	
2.1. Neuroanatomia e Neurofisiologia .....	19
2.2. Anatomia e Fisiologia Gástrica .....	31
<b>03. OBJETIVOS</b>	
3.1. Objetivos Principais .....	42
3.2. Objetivos Secundários .....	42
<b>04. METODOLOGIA</b>	
4.1. Procedimento Anestésico-Cirúrgico .....	43
4.2. Protocolo de Indução de HSA/HIC .....	45
4.3. Protocolo de Estudo de Complacência Gástrica .....	46
4.4. Estudo das Alterações Hemodinâmicas e da PIC .....	47
4.5. Estudo dos Mecanismos Neurais secundários à HIC .....	48
4.6. Protocolo Cirúrgico (Vagotomia Subdiafragmática) .....	48
4.7. Protocolo Cirúrgico (Esplancnotomia e Gangliectomia Celíaca) .....	50
<b>05. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>52</b>

## **06. RESULTADOS**

6.1. Indução HSA/HIC com 0,1 ml HSA eSham .....	53
6.2. Indução HSA/HIC com 0,2 ml HSA eSham .....	56
6.3. Indução HSA/HIC com 0,3 ml HSA eSham .....	60
6.4. Alterações Hemodinâmicas Secundárias à HSA/HIC .....	62
11.4.1 Induzidas com 0,1 ml HSA eSham .....	62
11.4.2 Induzidas com 0,2 ml HSA eSham .....	63
11.4.3 Induzidas com 0,3 ml HSA eSham .....	64
6.5. Curva de Variação entre Volume de Indução e PIC .....	65
6.6. Estudo dos Mecanismos Neurais Secundários à HSA/HIC .....	66

<b>07. DISCUSSÃO</b> .....	69
----------------------------	----

<b>08. CONCLUSÃO</b> .....	78
----------------------------	----

<b>09. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	79
---	----

## RESUMO

Efeitos da Hemorragia Subaracnóidea Sobre a Complacência Gástrica em Ratos.  
**Aloisio Gazal Rocha. Orientador Profº Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça.**  
**Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina Campus Sobral.**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Setembro de 2015.**

A hemorragia subaracnóidea (HSA) é a presença de sangue no espaço subaracnóideo, sendo capaz de aumentar a pressão intracraniana (PIC) a níveis que promovem alto grau de morbidade e mortalidade. Apresenta diferentes etiologias. Poucos estudos demonstram os efeitos da HSA sobre o trato gastrointestinal (TGI). Trabalhos científicos prévios demonstraram alterações na motilidade do TGI, especificamente sobre a complacência gástrica (CG), em indivíduos com hipertensão intracraniana (HIC), tornando-os impossibilitados de utilizar a via enteral, com conseqüente comprometimento da absorção de alimentos e medicamentos. O objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos da HSA sobre a CG. Neste estudo foram utilizados ratos Wistar (300-350 g), sob os auspícios do COBEA (CEUA/UFC-Protocolo nº 41/2013). A anestesia foi realizada com Ketamina/Xilasina (20-10 mg/Kg;ip). A hemorragia subaracnóidea e secundariamente a hipertensão intracraniana foram obtidas por injeção intratecal de 0,2 ml de sangue autólogo no Grupo Teste (HSA) e líquido-cérebro no Grupo Controle (Sham). Um grupo de animais foi submetido, anteriormente à indução, a tratamento cirúrgico para estudo da participação neural autonômica no controle da CG. No momento da indução da HIC/HSA os animais foram submetidos à canulação do ventrículo cerebral para aferição da PIC e da artéria femoral para obtenção de dados hemodinâmicos. Após 72 h da indução, considerada como fase intermediária do processo inflamatório da HIC os animais foram novamente anestesiados e submetidos à mensuração da CG. Esta foi avaliada mediante sistema de reservatório em “U” acoplado a sistema de pletismografia (Ugo Basille®). Simultaneamente foram mensuradas PIC, PA e FC. Os dados foram analisados por teste “t” student, sendo considerados estatisticamente significativos com  $p < 0,05$ .

Os resultados do modelo experimental utilizados no estudo de indução de hemorragia subaracnóidea mostrou-se bom modelo de obtenção de hipertensão intracraniana crônica.

A hipertensão intracraniana secundária à hemorragia subaracnóidea, além de produzir hipertensão e bradicardia diminuiu a complacência gástrica nos ratos anestesiados; estando esta tanto mais diminuída quanto maior os níveis de pressão intracraniana.

O pré-tratamento cirúrgico com vagotomia subdiafragmática não modificou os valores da complacência gástrica, enquanto que o pré-tratamento cirúrgico com esplancnotomia e gangliectomia celíaca preveniu a diminuição da complacência gástrica induzida por hipertensão intracraniana secundária à hemorragia subaracnóidea.

Palavras-Chave: complacência gástrica; hemorragia subaracnóidea; pressão intracraniana; rato.

## **ABSTRACT**

**The effect of subarachnoid hemorrhage on gastric compliance of rats. Aloisio Gazal Rocha. Advisor: Prof<sup>o</sup> Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça. Federal University of Ceará. College of Medicine of Sobral. Master's Program in Health Sciences – September 2015.**

In addition to increase in the intra cranial pressure, subarachnoid hemorrhage (SAH) is responsible for high morbidity grade and high mortality levels. Varied consequences are well documented, though little is known on the impact of SAH on the gastrointestinal tract (GIT). However, we have previously documented that intracranial hypertension reduces gastric compliance (GC), which may hamper enteric nutrition and efficiency of oral administered drugs in affected patients. We studied the effects of SAH on GC. After authorization by the COBEA(CEUA/UFC-Protocol n° 41/2013), 130 male Wistar (300-350) rats were anesthetized (Ketamine/Xylazine (20-10 mg/Kg; ip) before being subjected to SAH or Sham protocol. Autologous blood was injected intra-theca, constituting the SAH protocol; while injection of a similar volume (0.2ml) of a líquor-símile fluid formed the Sham-protocol. A brain ventricle was cannulated, to later verify increase in intra-cranial pressure (ICP) during GC experiments, while the femoral artery was utilized to measure simultaneous hemodynamic values: cardiac frequency (CF) and arterial pressure (AP). Another group of animals were operated upon to study the role of the autonomic nervous system in this phenomenon. After 72hs, the animals were anesthetized and submitted to GC measurement protocol; by pletysmography (Ugo Basille®). Simultaneous values of ICP, CF and PA were recorded. Data was compared and analyzed by “t” student test, with values p (where  $p < 0.05$ ) considered statistically significant.

**Key Words: Gastric compliance, subarachnoid hemorrhage, intra-cranial pressure, rats.**



## LISTA DE ABREVIATURAS

CaCl<sub>2</sub> – Cloreto de Cálcio;  
CG – Complacência Gástrica;  
cm H<sub>2</sub>O – Centímetros de água;  
COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal;  
DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofageano;  
EEI – Esfíncter Esofageano Inferior;  
EGC – Esplancnotomia e Gangliectomia Celíaca;  
EPM – Erro Padrão da Média;  
et al – e Colaboradores;  
g – Grama;  
FSC – Fluxo Sanguíneo Cerebral;  
GCS – Escala de Coma de Glasgow;  
GI- Gastrointestinal;  
h – Horas;  
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica;  
HCl – Ácido Clorídrico;  
HSA – Hemorragia Subaracnóidea;  
HIC – Hipertensão Intracraniana;  
KCl – Cloreto de potássio;  
KH<sub>2</sub>PH<sub>4</sub> – Fosfato de potássio;  
Kg – Quilograma;  
LCR – Líquido Céfalo-Raquidiano;  
mg – Miligramas;  
min – Minuto;  
ml – Mililitro;  
mm Hg – milímetros de mercúrio;  
N – Normal;  
nº – Número;  
MgCl<sub>2</sub> – Cloreto de magnésio;  
NaCl – Cloreto de Sódio;

NaHCO<sub>3</sub> – Carbonato de sódio;  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – Sulfato de sódio;  
PA – Pressão Arterial;  
PAM – Pressão Arterial Média;  
pH – potencial hidrogeniônico;  
PIC – Pressão Intracraniana;  
PPC – Pressão de Perfusão Cerebral;  
RGE – Refluxo Gastroesofageano;  
SG 5% - Solução de Glicose a 5%;  
SF 0,9% - Solução Salina ou Fisiológica a 0,9%;  
SNA – Sistema Nervoso Autônomo;  
SNC – Sistema Nervoso Central;  
SNP – Sistema Nervoso Parassimpático;  
SNS – Sistema Nervoso Simpático;  
SRO – Solução de Reidratação Oral;  
TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico;  
TGI – Trato Gastrointestinal;  
UFC – Universidade Federal do Ceará;  
VSD – Vagotomia Subdiafragmática.



## 1. INTRODUÇÃO

No intuito de posicionar o leitor no tema proposto, considera-se relevante uma revisão crítica sobre os conhecimentos de hipertensão intracraniana (HIC), hemorragia subaracnóidea (HSA) e motilidade gástrica, mais especificamente da complacência gástrica (CG).

Historicamente os primeiros relatos conhecidos sobre HIC vêm de *papyrus* datados de cerca de 3.000 AC, descrito por Edwin Smith, no Egito antigo, onde surgem os primeiros casos de trepanação descritos em múmias, provavelmente utilizados no alívio de HIC (BREASTED, 1965).

A hemorragia subaracnóidea (HSA) caracteriza-se pela presença de sangue no espaço subaracnóideo; podendo ser de etiologia traumática ou não traumática.

Tem prevalência de 10 a 15 casos para 100.000 indivíduos ao ano, sendo doença com alto grau de mortalidade (BEDERSON, et al., 2009).

A HSA não traumática é secundária à ruptura aneurismática (51%), doença aterosclerótica (15%), má-formações arteriovenosas (06%) ou tumores (06%) envolvendo os vasos que compõe a circulação intracraniana (Polígono de Willis) (KNOBEL, 1994).

A HSA traumática decorre dos traumatismos crânio-encefálicos (TCE). O TCE é a principal causa de HSA/HIC em pacientes com menos de 45 anos. Acomete cerca de 600 a 900 pacientes para 100.000 indivíduos ao ano, com mortalidade estimada em até 20% dos casos (BRUNS JR e HAUSER, 2003).

No Brasil, MASINI (1994) estimou a incidência de TCE em Brasília em 341 casos para 100.000 habitantes.

Em Sobral (CE), no ano de 2000, 436 pacientes foram internados na Santa Casa de Misericórdia de Sobral vítimas de TCE, sendo 43,1% dos casos com TCE graves (GCS abaixo de oito) (CRISTINO FILHO, 2004).

As lesões cerebrais secundárias à HSA evoluem com redução do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), ruptura da barreira hemato-encefálica, edema cerebral e hipertensão intracraniana (HIC) (CAHILL e ZHANG, 2009).

Todos os sistemas orgânicos são afetados pela HSA, dentre eles o trato gastrointestinal (TGI), que tem papel primordial na manutenção da homeostase orgânica, por ser a “porta de entrada” de nutrientes; sejam macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas), micronutrientes (enzimas e vitaminas), eletrólitos (sódio, potássio, cloro, etc) ou água (GUYTON e HALL, 1997).

O aumento da PIC modifica a motilidade do TGI e a absorção de água e eletrólitos (CHAN, et al., 1993; MANN, et al., 1998; JUUL, et al., 2000; CRISTINO FILHO, et al., 2004).

Diferentes sinais e sintomas estão relacionados aos quadros de HIC. No TGI prevalece plenitude gástrica, náuseas e vômitos. Vertigens, cefaléia, hipertensão e/ou hipotensão arterial, secundárias aos reflexos autonômicos tem alta prevalência (SUNDBARG, et al., 1987; UNTERBERG, et al., 1993; O’SULLIVAN, et al., 1994).

Os pacientes com lesão cerebral traumática grave apresentam intolerância relacionada ao TGI superior nas primeiras semanas (KRAKAU, et al., 2006), causada por motilidade e absorção reduzidas (TAN, et al., 2011).

Os distúrbios da motilidade do TGI em pacientes que sofreram lesões cerebrais incluem redução no tônus do esfíncter inferior do esôfago (EEI) e retardo no esvaziamento gástrico (EG) (NORTON, et al., 1988; KAO, et al., 1996).

A dilatação gástrica aguda é uma seqüela frequente do TCE grave (COLLINS, et al., 1979) com efeitos negativos sobre a atividade muscular lisa do TGI (VANTRAPPEN et al., 1986).

Os vômitos assumem relevância primordial nos quadros de broncoaspiração quando o nível de consciência encontra-se rebaixado (MATTHEWS, et al., 1988).

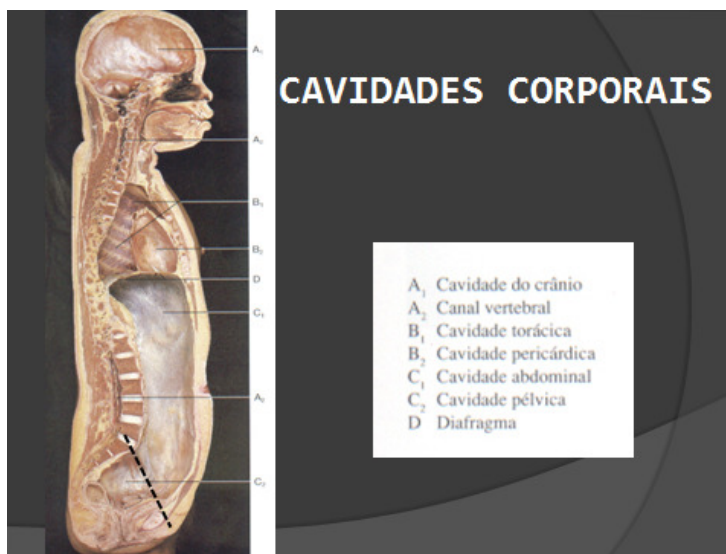
A disfunção do TGI pode levar a aumento das complicações sépticas (pneumonia por broncoaspiração) em pacientes com TCE (MCDONALD, et al., 1994; ENGEL, et al., 2010).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. NEUROANATOMIA e NEUROFISIOLOGIA:

O organismo humano é dividido anatomicamente de três formas distintas. De forma antimérica em porções direita e esquerda. De forma metamérica em segmentos transversais (ou metâmeros) e de forma paquimérica em cavidades anterior e posterior. A primeira denomina-se paquímero visceral (ou ventral), subdividida em cavidades torácica, abdominal e pélvica, ocupada por suas respectivas vísceras (GARDNER, 1988).

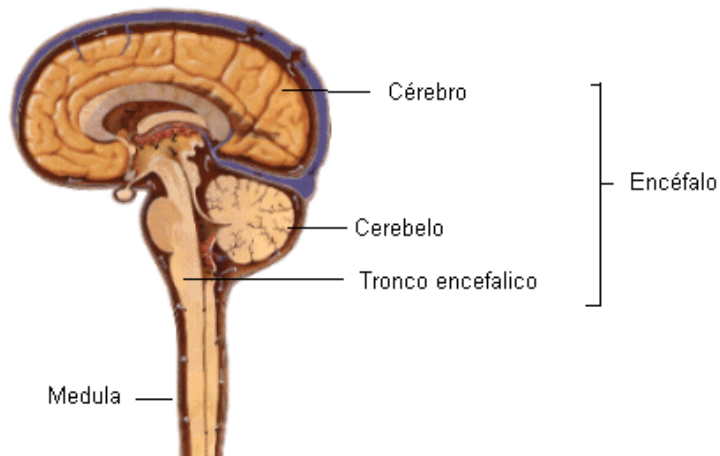
A segunda denomina-se paquímero neural (ou dorsal), subdividida em cavidades craniana e vertebral, localizada no interior do esqueleto axial. Esta cavidade é ocupada pelo SNC, composto pelo encéfalo e medula espinhal, com desenvolvimento embrionário comum (de origem ectodérmica)(GARDNER, 1988)conforme a FIGURA 01.



**FIGURA 01: Divisão Paquimérica do Corpo Humano.**

Fonte: ROHEN, J.W. & YOKOCHI C. Atlas Fotográfico de Anatomia Sistêmica e Regional; 2ª edição: Editora Manole, 1989.

O encéfalo é constituído pelo cérebro, representado pelo telencéfalo (lobos cerebrais), diencefalo, tronco cerebral (mesencéfalo, ponte e bulbo) e cerebelo (MACHADO, 1993) conforme a FIGURA 02.

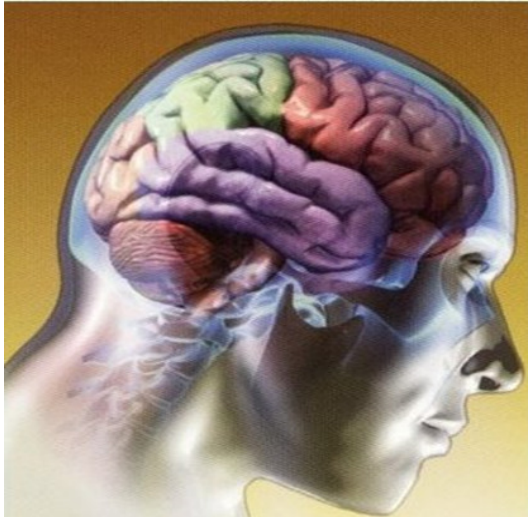


**FIGURA 02: Componentes do Sistema Nervoso Central.**

Fonte: MACHADO, A. & HAERTEL, L.M. Neuroanatomia Funcional; 2ª Edição: Editora Atheneu, 1993.

O encéfalo ocupa a cavidade craniana. Esta é formada pelos ossos do neurocrânio (de origem mesodérmica), divididos em abóbada craniana (ou calvária) que delimita suas porções superior, lateral e posterior, além dos ossos da base do crânio (porção inferior). Conferir proteção ao encéfalo é a função básica da caixa craniana. Contudo esta cavidade, diferentemente de todas as outras do organismo, não possui paredes musculares, sendo totalmente inelástica (MACHADO, 1993), conforme mostrado na FIGURA 04.





**FIGURA 03: Encéfalo.**

Site:<http://magiadailha.blogspot.com.br/2011/10/corpo-fisico-sistema-nervoso-e-o-corpo.html>.



**FIGURA 04: Cavidade Craniana e Crânio Ósseo.**

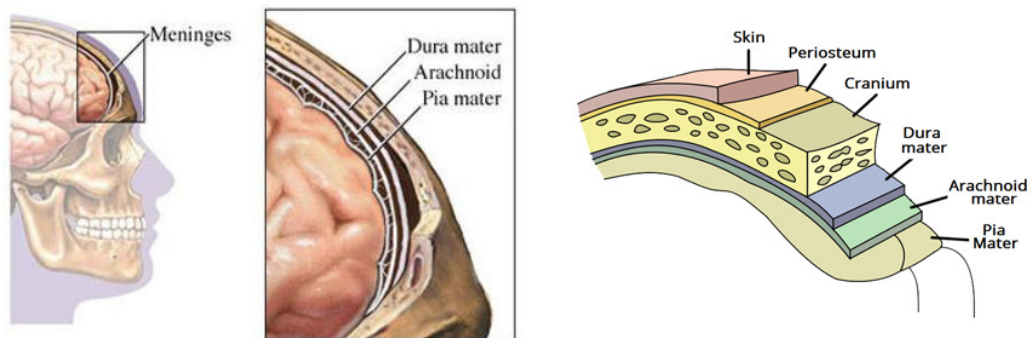
Fonte: ROHEN, J.W. & YOKOCHI C. Atlas Fotográfico de Anatomia Sistêmica e Regional; 2ª edição: Editora Manole, 1989.

A cavidade craniana é preenchida pelo encéfalo, (porção sólida), correspondendo por 87% de seu volume total. O líquido e o sangue compõem a porção líquida, respondendo com 9% e 4%; respectivamente. Estas porções obrigatoriamente têm de permanecer em equilíbrio, pois como a cavidade craniana é inelástica, seu volume final tem que permanecer o mesmo.

Qualquer aumento pressórico em um dos componentes reflete-se diretamente sobre os outros (PLUM e POSNER, 1972).

Externamente ao encéfalo há um revestimento protetor de tecido conjuntivo formado por três camadas denominadas meninges. A paquimeninge, a mais espessa e externa denomina-se duramater. Internamente existem outras duas mais finas denominadas leptomeninges: a aracnóide e a piamater; respectivamente a média e a interna; esta intimamente aderida ao encéfalo (MACHADO, 1993), conforme FIGURA 05.

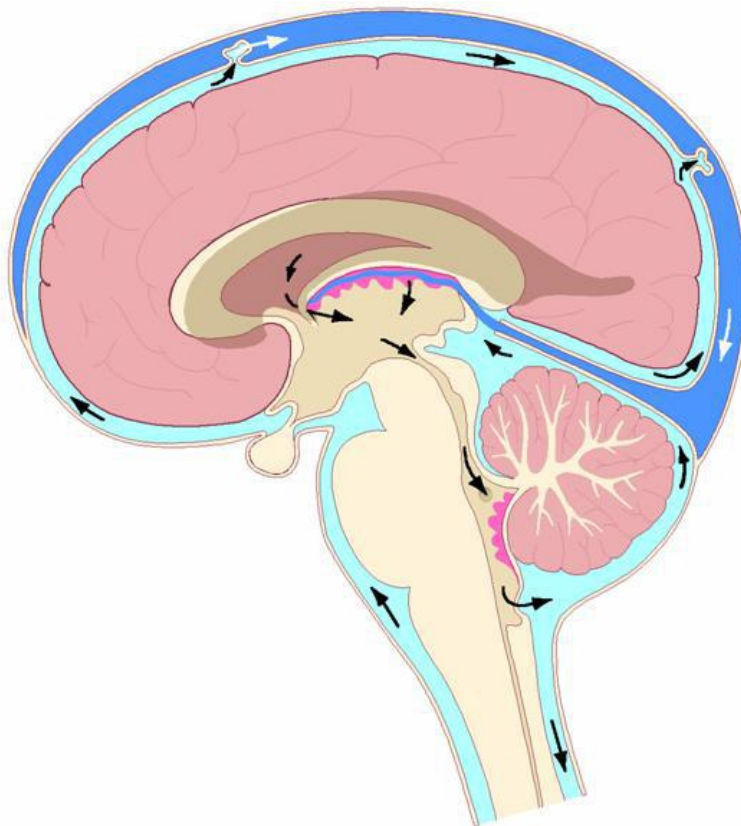
As meninges determinam a criação de três espaços. O espaço extradural, localizado entre o perióstio interno do crânio e a duramater. O espaço sudural, localizado entre a duramater e a aracnóide e o espaço subaracnóideo, localizado entre a aracnóide e a piamater. Por este último circula o líquido céfalo-raquidiano ou líquido (MACHADO, 1993).



**FIGURA 05: Meninges e Espaços Meníngeos.**

Fonte: <http://teachmeanatomy.info/neuro/structures/meninges/>

O líquido tem características semelhantes ao plasma, porém com baixo teor de proteínas. É produzido nas granulações coróides localizadas principalmente nos ventrículos cerebrais laterais. Desta localização, através dos forames interventriculares atinge o terceiro ventrículo. Daí, através do aqueduto cerebral alcança o quarto ventrículo, a cisterna magna e o espaço subaracnóideo (MACHADO, 1993). É reabsorvido pelas granulações da duramater, presentes principalmente no seio sagital superior conforme mostrado na FIGURA 06. Seu volume estimado é de 100 a 150 ml; renovando-se completamente a cada oito horas (MILHORAT et al; 1971).



**FIGURA 06: Circulação liquórica.**

Fonte: <https://oimedicina.wordpress.com/2012/08/31/neuronios-sinapses-visao-geral-do-sistema-nervoso-fluxo-sanguineo-e-liquorico-do-snc/>

O líquido envolve todo o SNC (encéfalo e medula espinhal) formando um verdadeiro coxim líquido entre os ossos do crânio e o encéfalo. Segundo o princípio de Pascal qualquer aumento de pressão acometendo o SNC transmite-se igualmente em todos os pontos, criando um eficiente “sistema amortecedor”. Da mesma forma todo o SNC encontra-se submerso em líquido, tornando-o muito mais leve. Segundo o princípio de Arquimedes o SNC que pesa 1.200 a 1.500 mg, em casos de traumatismos, comporta-se como se pesasse somente 50 g. (CRISTINO FILHO, 2004).

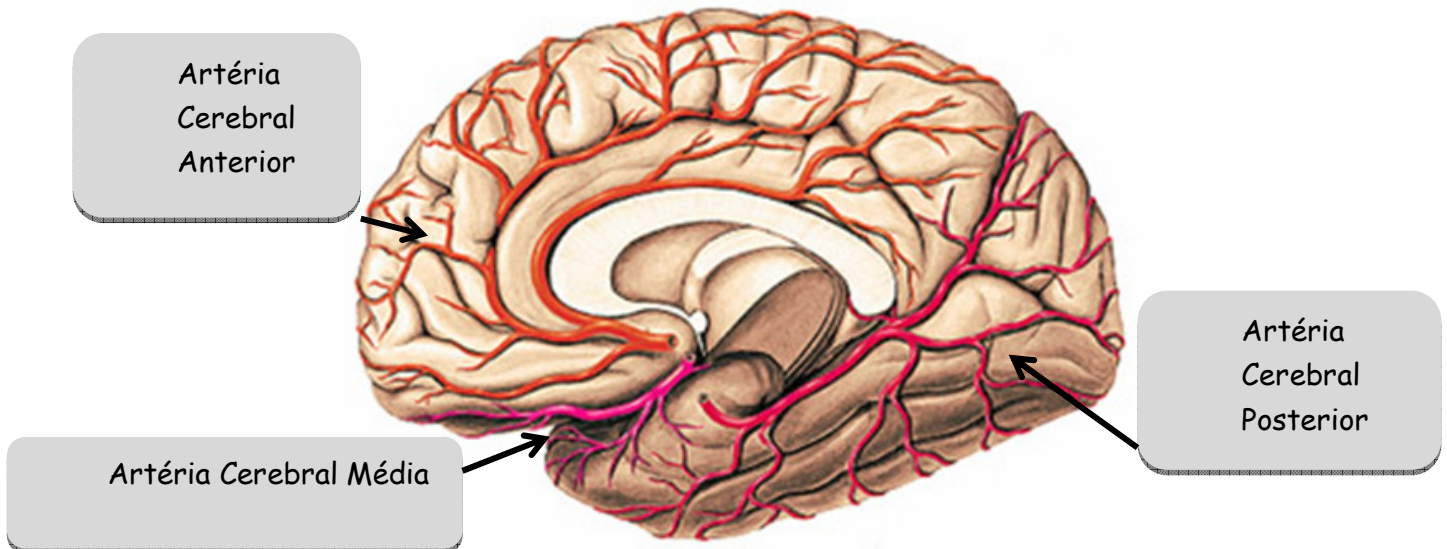
A vascularização do SNC nos seres humanos é um sistema diferenciado. O encéfalo é a segunda maior víscera do organismo, pesando 1.200 a 1.500 mg, equivalente à 2% do peso corporal total. Apesar de seu peso recebe 15% a 20% da volemia, algo em torno de 750 a 900 ml de sangue por minuto. Não só o alto fluxo sanguíneo diferencia a circulação do SNC do restante da de outras vísceras. Não há hilo vascular no SNC, localizando-se suas artérias na base do crânio.

Diferentemente de outros mamíferos a circulação intracraniana (do SNC) no ser humano apresenta poucas anastomoses com o sistema vascular extracraniano, impedindo sua irrigação em casos de obstrução da artéria carótida interna (MACHADO, 1993).

Histologicamente a adventícia das artérias do SNC é fina, semelhante a das veias. Tem por objetivo facilitar as trocas gasosas e de nutrientes dos vasos com o parênquima cerebral, predispondo-o a contusão e lesões traumáticas.

Dois troncos vasculares irrigam o SNC. O primeiro e mais importante origina-se da artéria carótida interna, penetrando no crânio pelo canal carótico da fossa craniana média. Divide-se no interior do parênquima cerebral em artérias cerebral anterior e média, sendo responsável pela vascularização dos lobos frontal, parietal e temporal, da cápsula interna e da órbita (GARDNER, 1988). O segundo tronco origina-se da artéria vertebral. Este vaso ascende da base do pescoço, atravessando os forames transversários das vértebras cervicais. Penetra no crânio pelo forame magno da fossa craniana posterior. No interior do crânio, as artérias vertebrais fundem-se originando a artéria basilar.

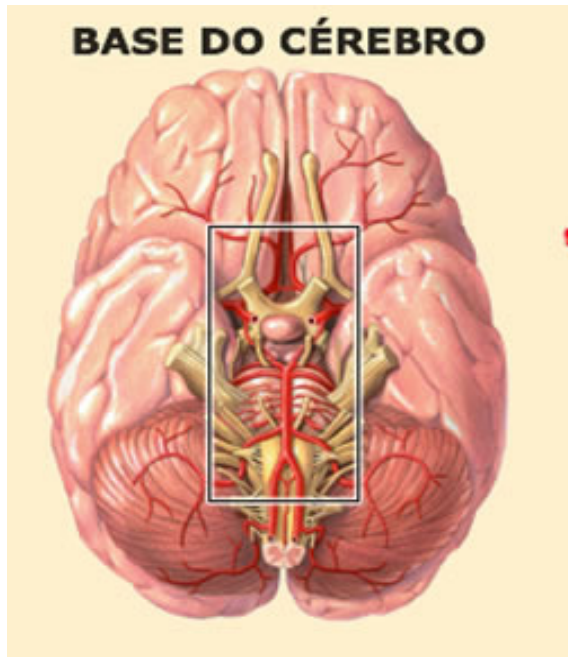
A artéria basilar divide-se em duas artérias cerebrais posteriores, responsáveis pela vascularização do tronco cerebral, do lobo occipital, do cerebelo e do ouvido interno (labirinto) (GARDNER, 1988), conforme FIGURA 07.



**FIGURA 07: Vascularização do SNC.**

Fonte: <http://www.auladeanatomia.com/neurologia/vascularizacao.htm>

Na base do cérebro estes dois troncos vasculares se anastomosam formando o círculo sanguíneo cerebral ou “Polígono de Willis”. Entretanto esta rede anastomótica é somente “potencial”, pois não há em condições fisiológicas fluxo sanguíneo importante entre os lados direito e esquerdo do SNC; assim como não há fluxo entre as artérias carótida interna e vertebral (GARDNER, 1988), conforme FIGURA 08.



**FIGURA 08: Vascularização do SNC (Polígono de Willis).**

Fonte: <https://prezi.com/-njj5ptgsraa/vascularizacao-do-snc/>

A drenagem venosa do SNC, diferentemente dos outros sistemas orgânicos não acompanha as artérias principais. Suas veias tributam nos seios da duramater, localizado no espaço subaracnóideo, convergindo na veia jugular interna. É constituída pelo sistema venoso superficial e profundo. O sistema venoso superficial é formado pelas veias cerebrais superficiais superiores e inferiores. As veias superiores drenam a face súpero-lateral dos lobos cerebrais e tributam no seio sagital superior. As inferiores drenam a face ínfero-lateral dos lobos cerebrais e tributam nos seios da base (cavernoso e petroso) e no seio transversal (GARDNER, 1988).

O sistema venoso profundo drena as porções profundas do SNC: tronco cerebral, cápsula interna e diencéfalo. É formado principalmente pela veia cerebral magna (ou veia de Galeno), que tributa no seio reto e posteriormente na veia jugular interna. Não há vasos linfáticos no sistema nervoso central (GARDNER, 1988).

Fisiologicamente existe na caixa craniana um nível pressórico denominado depressão intracraniana (PIC). A PIC é medida em relação à pressão atmosférica (LEE e HOFF, 1997). Em condições fisiológicas oscila entre 05 a 15 mm Hg (“Doutrina de Monro-Kellie”). Qualquer alteração volumétrica nos componentes da caixa craniana (encéfalo, sangue ou líquido), que ultrapasse os mecanismos compensatórios, evolui com hipertensão intracraniana (HIC), caracterizada por valores de PIC acima de 20 mm Hg (MONRO e KELLIE, 1824).

Existem dois mecanismos básicos de compensação de HIC no SNC. O primeiro mecanismo denominado “tampão de volume” atua de duas formas distintas. Inicialmente há diminuição do volume extracelular do parênquima cerebral. Desta forma consegue-se diminuir em até 50% o volume do SNC (CSERR, 1991). Em uma segunda etapa o “mecanismo-tampão” atua bloqueando a produção e/ou aumentando a reabsorção de líquido (WEISS e WERTMAN, 1978).

Esgotado o primeiro mecanismo de compensação de PIC (tampão de volume e líquido) entra em funcionamento o segundo sistema denominado “autoregulação do fluxo sanguíneo cerebral” (FSC) (MILLER, STANEK e LANGFITT, 1972).

A PIC compromete o funcionamento do SNC pela diminuição do FSC (MILLER, STANEK e LANGFITT, 1972).

Segundo a Lei de Laplace o fluxo de um fluido (como o sangue) é proporcional ao grau de pressão e inversamente proporcional à resistência oferecida à sua passagem. O FSC depende da pressão de perfusão cerebral (influxo arterial do SNC) e da resistência vascular cerebral (efluxo venoso do SNC). A resistência vascular cerebral pode ser considerada como sendo a própria PIC, visto que as veias do SNC têm alta complacência e resistência próxima à zero.

O FSC é diretamente proporcional à pressão de perfusão cerebral (PPC) e inversamente proporcional à resistência vascular cerebral (RVC) (CARLOTTI Jr.et al; 1998). Desta maneira a PPC pode ser expressa pela diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC).

A PAM é calculada pelos valores da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) (KNOBEL, 1994).

$$PAM = \frac{PAS + 2 PAD}{3}$$

De forma similar, o FSC pode ser representado pela equação abaixo(KNOBEL, 1994).

$$\boxed{FSC = \frac{PPC}{RVC} = \frac{PAM - PIC}{RVC}} \quad \boxed{FSC = PAM - PIC}$$

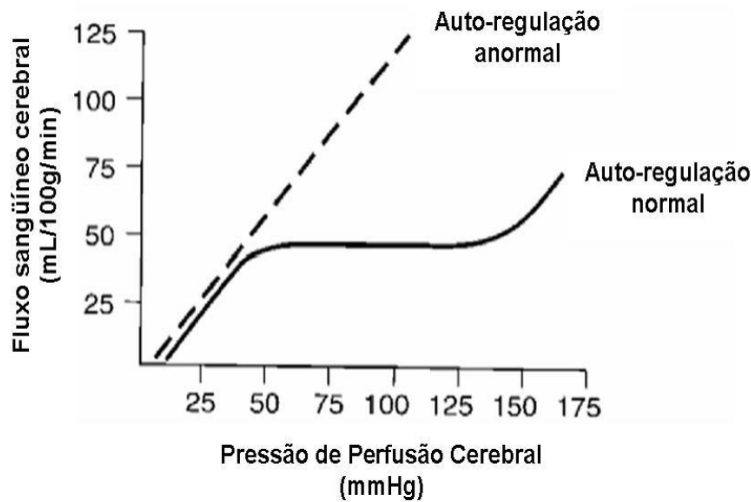
O FSC é um sistema de autoregulação diferenciado que mantém os níveis de PIC inalterados com níveis de PAM variáveis entre 50 e 160 mm Hg.

Este sistema de autorregulação comporta-se inversamente ao que ocorre no restante do organismo. Nos momentos em que há aumento da PAM (hipertensão arterial) há vasoconstricção cerebral; e nos momentos em que há queda na PAM (hipotensão arterial) há vasodilatação cerebral, preservando-se assim o FSC(KNOBEL, 1994; CARLOTTI Jr.et al; 1998).

A regulação do FSC é mediada pela concentração sanguínea de gás carbônico (CO<sub>2</sub>). As alterações de concentração de CO<sub>2</sub> interferem diretamente no pH tecidual, com potente ação vasodilatadora sobre os vasos do SNC. Conseqüentemente nos momentos em que ocorre acidose tecidual (diminuição pH) há acúmulo de CO<sub>2</sub> e vasodilatação cerebral. Quando há alcalose tecidual (aumento do pH) há vasoconstricção cerebral(KNOBEL, 1994; CARLOTTI Jr et al; 1998).

Os aumentos de PIC que ultrapassam a capacidade de autorregulação cerebral comprometem o FSC, conforme demonstrado no GRÁFICO 01.

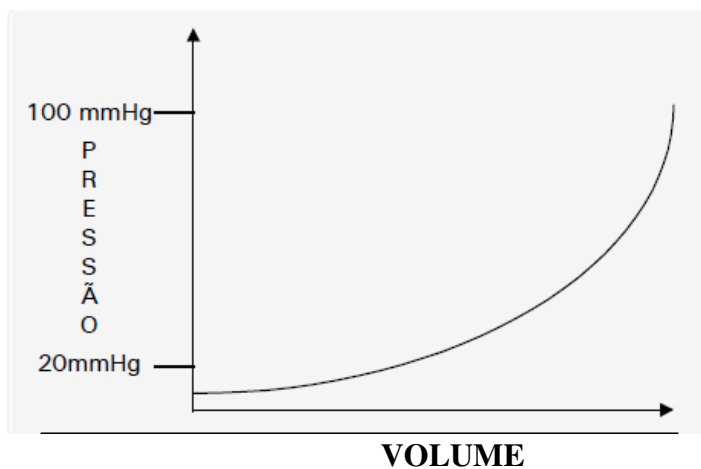




**GRÁFICO 01: Curva de Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) e Pressão de Perfusão Cerebral (PPC)**

Fonte: FILHO, G.C.; 2004.

Quando ambos os sistemas compensatórios de PIC (tampão de volume e autoregulação de fluxo sanguíneo) são vencidos pequenos aumentos de volume promovem enorme aumento de pressão no SNC com HIC e comprometimento do FSC. A diminuição do FSC compromete a PPC. Quando a PPC está abaixo de 40 mm Hg há isquemia e dano neuronal no SNC (CRISTINO FILHO, 2004).



**GRÁFICO 02: Curva de relação pressão e volume intracraniano**

Fonte: CARLOTTI Jr, C.G.; 1998.

A hipertensão intracraniana (HIC) promove liberação maciça de catecolaminas, que evolui posteriormente com hipertensão arterial, na tentativa de aumentar a PAM e compensar o FSC. A hipertensão sistêmica grave com PIC elevada é conhecida como Reflexo de Cushing, indicando prognóstico reservado (MIHM, 1983).

## 6.1. ANATOMIA e FISILOGIA GÁSTRICA:

O estômago é órgão intraperitoneal, localizado no andar superior do abdome e derivado embriologicamente do intestino primitivo anterior. Interpõe-se entre o esôfago abdominal e o duodeno, conforme a FIGURA 09.

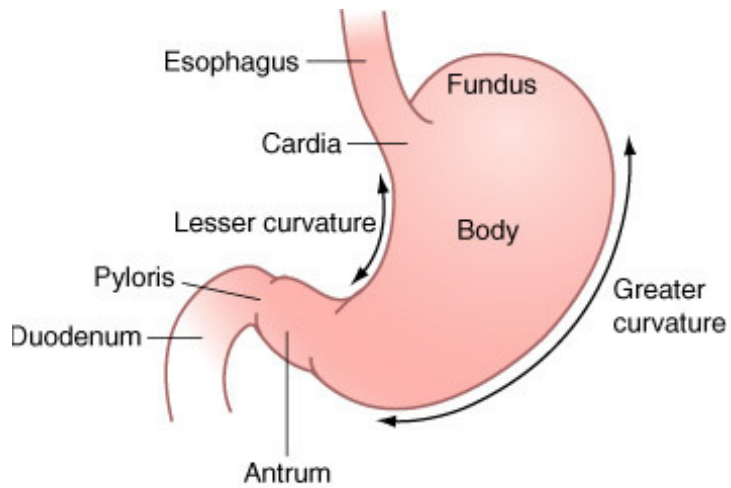


**FIGURA 09: Localização anatômica do estômago.**

Fonte: <https://www.elblogdelasalud.info/pt/cancer-de-estomago-factores-de-riesgo-sintomas-y-tratamiento/4449>

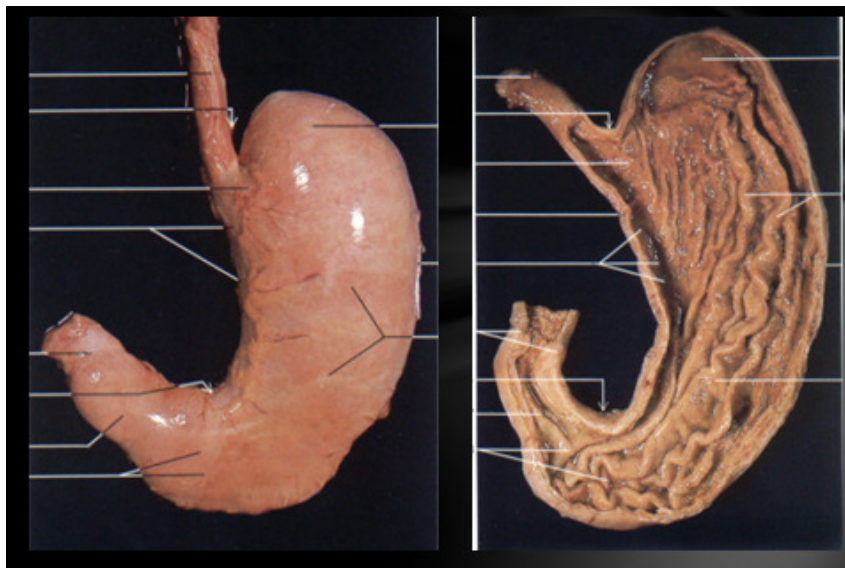
Divide-se anatomicamente em duas porções. A porção proximal (3/4 proximais), representada pelo fundo e corpo, também é como estômago glandular ou motor. É responsável pela produção de ácido clorídrico (HCl) e pepsina, pelas células parietais e principais respectivamente; imprescindíveis à digestão de proteínas e pelo recebimento dos alimentos.

A porção distal (1/4 distal) é composta pelo antro e canal pilórico, conhecida como estômago endócrino. Contém as células G produtoras de gastrina, neuropeptídeo responsável pela secreção parácrina de HCl, e por liberação de histamina, conforme demonstrado nas FIGURAS 09, 10 e 11.



**FIGURA 10: Divisão anatômica do estômago.**

Fonte: <http://www.misodor.com/ESTOMAGO%20CIRURGICAL.html>

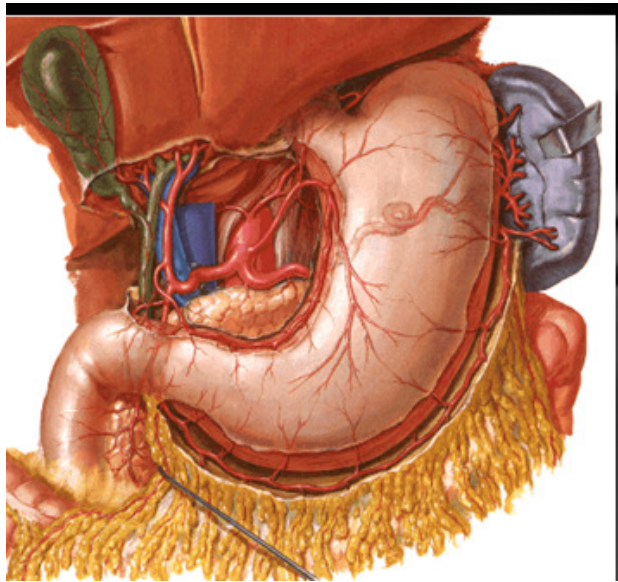


**FIGURA 11: Visão externa e interna do estômago.**

Fonte: ROHEN, J.W. & YOKOCHI C. Atlas Fotográfico de Anatomia Sistêmica e Regional; 2ª edição: Editora Manole, 1989.

No antro localizam-se também as células endócrinas produtoras de somatostatina. São estimuladas em resposta ao aumento da acidez gástrica ou mediante a ativação das terminações nervosas do SNE. A somatostatina inibe a liberação de histamina, a secreção ácida estimulada pela gastrina e a função motora do TGI (MELO, SALIM, BARBOSA-SILVA,2004).

O estômago é vascularizado pelo tronco celíaco, primeiro ramo visceral da aorta abdominal, através de seus ramos: a. hepática comum, a. gástrica esquerda e a. esplênica (FIGURA 12). Sua drenagem venosa tributa à veia porta (GARDNER, 1988).



**FIGURA 12: Irrigação Arterial Gástrica (Tronco Celíaco)**

Fonte: NETTER, F. H. Atlas de Anatomia Humana; 6ª edição: Editora Artmed, 2015.

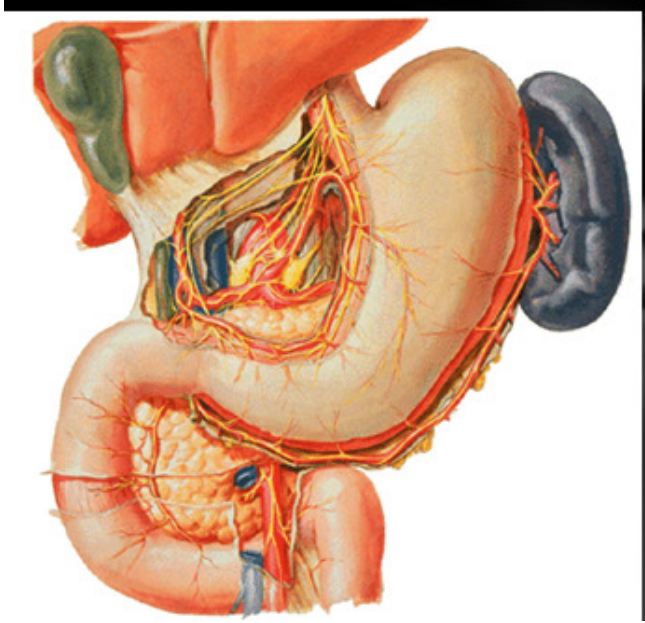
Recebe sua inervação de duas formas distintas. A primeira derivada do sistema nervoso autônomo é conhecida como inervação extrínseca e divide-se em sistema nervoso parassimpático (SNP) e sistema nervoso simpático (SNS). Tem conexões e é controlada diretamente pelo SNC.

A segunda inervação, conhecida como inervação intrínseca ou sistema nervoso entérico (SNE) tem seus núcleos no próprio TGI, formando dois plexos. Um localizado entre a camada muscular longitudinal externa e circular interna, denominado plexo muscular (ou de Meissner), responsável pela motilidade gástrica. O outro plexo denominado plexo submucoso (ou de Auerbach) localiza-se entre a camada mucosa e submucosa, responsável pela secreção gástrica. A inervação extrínseca e intrínseca forma uma extensa rede de comunicação, sendo independentes entre si. (CRISTINO FILHO, 2004).

A inervação autônoma parassimpática é dependente do nervo vago, décimo par craniano, responsável por 80% de todas as fibras colinérgicas do organismo. Apresenta dois núcleos localizados no tronco encefálico (bulbo), emergindo pelo forame jugular da fossa posterior do crânio (GARDNER, 1988).

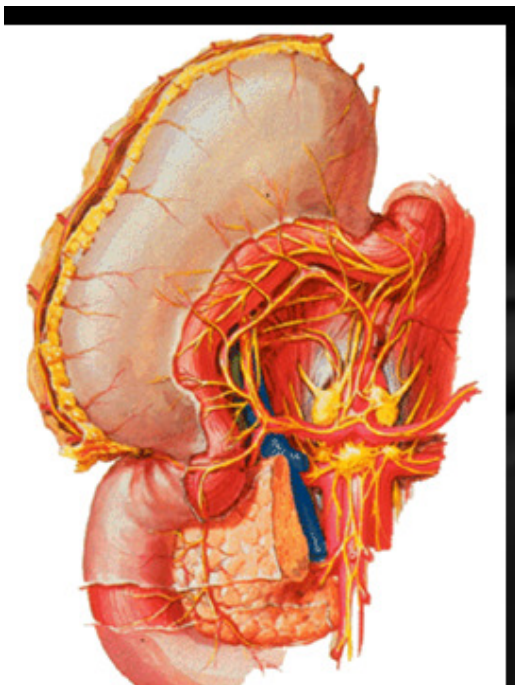
Denominava-se “nervo pneumogástrico” devido à diversidade de sua distribuição. É responsável pela inervação da árvore respiratória (da laringe aos pulmões), do sistema cardio-vascular e do TGI (da faringe ao cólon esquerdo) (MACHADO, 1993).

Acompanha o esôfago, onde forma o plexo esofageano, ultrapassando o diafragma pelo hiato esofageano. No andar superior do abdome forma dois troncos. O tronco vagal anterior (ou nervo vago esquerdo) é responsável pela motilidade gástrica (ramos pilóricos) e pela inervação hepática. O tronco vagal posterior (ou nervo vago direito) fornece fibras que se unem ao gânglio celíaco. Contém fibras motoras (eferentes viscerais) e sensitivas ( aferentes viscerais) relacionadas às vísceras descritas (GARDNER, 1988), conforme demonstrado nas FIGURAS 13 e 14.



**FIGURA 13: Inervação Parassimpática (Tronco Vagal Anterior).**

Fonte: NETTER, F. H. Atlas de Anatomia Humana; 6ª edição: Editora Artmed, 2015.



**FIGURA 14: Inervação Parassimpática (Tronco Vagal Posterior).**

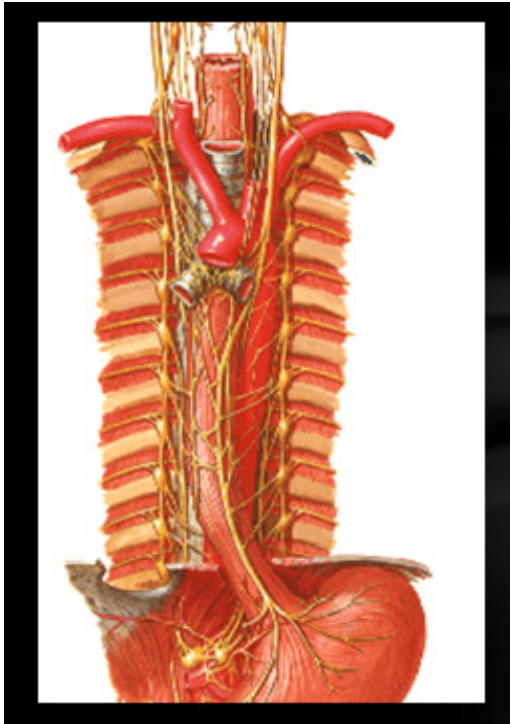
Fonte: NETTER, F. H. Atlas de Anatomia Humana; 6ª edição: Editora Artmed, 2015.

A inervação autônoma simpática é dependente do gânglio celíaco. Diferentemente do sistema nervoso parassimpático, o sistema nervoso simpático tem seus núcleos (corpos neuronais) localizados na porção torácica e lombar da medula espinhal. Da porção torácica originam-se três nervos. O nervo esplâncnico torácico maior, o principal e mais calibroso, originando-se do quinto ao décimo segmento medular (T5 – T10). O décimo primeiro e décimo segundo segmentos medulares originam respectivamente, o nervo esplâncnico torácico menor (T11) e nervo esplâncnico torácico imo (T12). A porção lombar da medula espinhal contribui com cinco segmentos, originando os nervos esplâncnicos abdominais. Estas fibras simpáticas se conectam principalmente ao nervo esplâncnico torácico maior (GARDNER, 1988).

A porção simpática do SNA localiza-se no espaço pré-vertebral, anteriormente à aorta. “Aglomera-se” em determinados pontos, dando origem aos gânglios ou plexos simpáticos. O número de gânglios é variável, sendo na maioria das vezes em número de cinco (GARDNER, 1988).

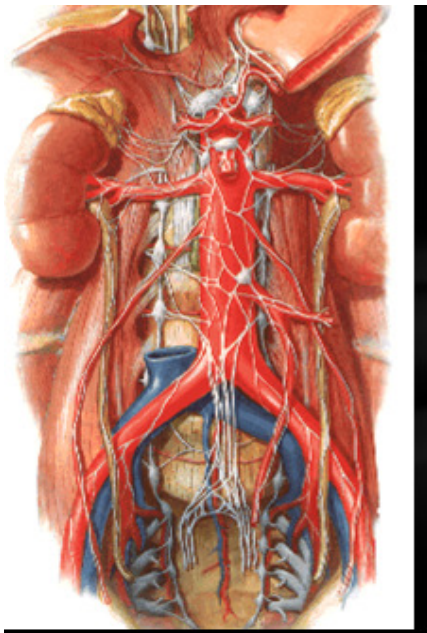
O gânglio celíaco é o principal “aglomerado” de tecido nervoso simpático. Localiza-se no andar superior do abdome, junto à décima segunda vértebra torácica (T12), conduzindo a maior quantidade de fibras nervosas do sistema nervoso simpático, além de fibras parassimpáticas do tronco vagal posterior (GARDNER, 1988), conforme FIGURAS 15 e 16.





**FIGURA 15: Inervação Simpática (Nervos Esplâncnicos Torácicos).**

Fonte: NETTER, F. H. Atlas de Anatomia Humana; 6ª edição: Editora Artmed, 2015.



**FIGURA 16: Inervação Simpática e Gânglio Celíaco.**

Fonte: NETTER, F. H. Atlas de Anatomia Humana; 6ª edição: Editora Artmed, 2015.

Fisiologicamente o estômago também se divide em porções proximal e distal, com capacidade volumétrica aproximada de 1.000 a 1.500 ml (CODE e HEIDEL, 1968).

Na porção proximal (corpo e fundo) dá-se o armazenamento dos alimentos. O estímulo vagal promove o relaxamento do fundo (relaxamento receptivo) e do corpo (acomodação gástrica). Devido ao relaxamento receptivo e à acomodação gástrica o estômago pode acomodar até 2.000 ml de volume com aumento de pressão intraluminal de apenas 10 mm Hg (JAHNBERG, 1977). Além do estímulo vagal, participam deste processo neuropeptídeos, como o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e o óxido nítrico (NO) (VANTRAPPEN et al., 1986).

O relaxamento receptivo e a acomodação gástrica iniciam os movimentos de contratilidade da porção proximal denominado de contração tônica; responsável pela manutenção da pressão intragástrica de repouso (ou tônus gástrico). A contração tônica tem amplitude entre 5 e 20 mm Hg, duração aproximada de seis minutos e é responsável por impulsionar o alimento em direção ao estômago distal (JAHNBERG, 1977).

O relaxamento receptivo e a acomodação gástrica encontram-se abolidos após a vagotomia troncular e/ou seletiva (MELO, SALIM, BARBOSA-SILVA, 2004).

No antro (porção distal) ocorre a mistura e propulsão dos alimentos, assim como a regulação do esvaziamento gástrico. Os movimentos de contratilidade nesta porção denominam-se contrações fásicas. Funcionam propelindo o alimento de volta ao fundo gástrico. Duram em torno de 15 segundos, podendo atingir amplitudes de até 100 mm Hg e repetir-se até três vezes por minuto (MEYER, 1987). Promovem a fragmentação completa do alimento. Somente quando as partículas de alimento atingem dois milímetros de diâmetro (quimo) é que conseguem ultrapassar o piloro (MELO, SALIM, BARBOSA-SILVA, 2004).

O piloro, canal ou esfíncter pilórico é a porção final do estômago. Tem o lúmen estreito, relaxando-se somente entre as contrações gástricas. Sua inervação é dependente do nervo vago (MELO, SALIM, BARBOSA-SILVA, 2004).

Além da inervação colinérgica (vagal) existem outros neuropeptídeos envolvidos no processo de relaxamento do esfíncter pilórico, como óxido nítrico, gastrina e colecistocinina. Em contraste secretina, somatostatina, polipeptídeo gastroinibidor, hormônio liberador de tireotropina e prostaglandina inibem a motilidade antro-pilórica (MELO, SALIM, BARBOSA–SILVA, 2004).

A peristalse gástrica é o conjunto de contrações tônicas que impulsionam o alimento da região proximal à distal. Estas contrações iniciam-se na curvatura maior, junto ao fundo gástrico. Nesta localização o tempo de recuperação de potencial elétrico é mais rápido que no restante do órgão, sendo conhecida como marcapasso gástrico. As contrações tônicas seguem até o piloro, não se propagando ao duodeno.

O controle do marcapasso gástrico é vagal, recebendo influências de hormônios duodenais, mecanorreceptores, osmorreceptores, neuropeptídeos e da secreção parácrina gástrica (MELO, SALIM, BARBOSA–SILVA, 2004).

Nos seres humanos além da peristalse gástrica (marcapasso gástrico) observa-se outro padrão de atividade elétrica: o complexo motor migratório (CMM) presente nos períodos interdigestivos. Este padrão é cíclico, iniciando-se também no fundo gástrico, porém propagando-se até a válvula ileocecal. Tem por função realizar a “limpeza” de restos alimentares não digeridos do estômago e do intestino delgado (MELO, SALIM, BARBOSA–SILVA, 2004).

Finalizada a digestão mecânica (mistura e fragmentação) dos alimentos é necessário que haja esvaziamento gástrico, que se dá pela abertura do esfíncter pilórico; processo depende de componentes gástricos e duodenais.

O componente gástrico condiciona a abertura do esfíncter pilórico. É dependente de volume alimentar intragástrico e do diâmetro de suas partículas, além da secreção de gastrina. O volume de alimentos é diretamente proporcional ao fluxo de esvaziamento gástrico, enquanto que o tamanho de suas partículas é inversamente proporcional. Os alimentos líquidos ultrapassam o piloro em poucos minutos, enquanto que os sólidos demoram até duas horas no interior do estômago (MELO, SALIM, BARBOSA–SILVA, 2004).

A velocidade de passagem dos alimentos pelo estômago depende de sua composição. Carboidratos, proteínas e gorduras; nesta ordem, têm velocidades cada vez menores de passagem gástrica. A porção fibrosa dos alimentos só é retirada do estômago nos períodos interdigestivos, quando surge o CMM (BURKS, 1990).

A secreção de gastrina, estimulada pela presença de proteínas no estômago, funciona aumentando a motilidade antro-pilórica (MELO, SALIM, BARBOSA-SILVA, 2004).

O componente duodenal regula a inibição da abertura do esfíncter pilórico. Está condicionado ao volume intraduodenal, ao pH do quimo, ao grau de osmolaridade e ao teor de proteína ou gordura no duodeno. O fator mais relevante para a abertura do esfíncter pilórico é a acidez (queda do pH) na primeira porção duodenal (MELO, SALIM, BARBOSA-SILVA, 2004).

A inibição da abertura pilórica depende de dois mecanismos. O primeiro é mediado pelo SNE, através de reflexos entero-gástricos inibitórios. O segundo é dependente da inervação simpática, através dos nervos esplâncnicos torácicos e abdominais (MELO, SALIM, BARBOSA-SILVA, 2004).

Apesar do controle neural (SNA e SNE) estar devidamente esclarecido em relação à motilidade do TGI há outras vias não-colinérgicas e não-adrenérgicas, envolvidas no mecanismo de motilidade e esvaziamento gástrico. O óxido nítrico (NO) é um neuropeptídeo sintetizado pela enzima óxido nítrico sintetase, presente nas células do SNE, que atua diretamente nas células do TGI, através da ativação da enzima guanilato-ciclase. Participa na secreção gastrointestinal, na vasodilatação da submucosa e na inibição da contratilidade das células musculares lisas (MILLER, 1981).

O desempenho motor adequado do estômago depende do funcionamento harmônico entre as porções proximal e distal (MALAGELADA e ALPIROZ, 1985).

Deficiências na acomodação gástrica encontram-se documentadas em pacientes submetidos à vagotomia troncular (HARTLEY e MACKIE, 1991), em pacientes portadores de neuropatia diabética (OLIVEIRA et al., 1984), em pacientes

chagásicos (OLIVEIRA et al., 1980) e mais recentemente em pacientes com dispepsia funcional.

Neste experimento torna-se importante conceituar complacência gástrica, termo criado em angiologia que será abordado em nosso estudo. A complacência (ou capacitância) de um órgão é a relação entre a quantidade de volume necessário para elevar a pressão deste órgão em uma unidade (RIBAS et al; 1994). Também pode ser conceituada como sendo o produto da distensibilidade pelo volume deste órgão (GUYTON; 1997).

$$\text{COMPLACÊNCIA} = \frac{\text{VOLUME}}{\text{PRESSÃO}}$$

Quanto maior a capacidade de um órgão ou sistema orgânico em acomodar aumentos de volume sem aumentos de pressão maior será sua complacência. A título de exemplo o leito vascular venoso tolera grandes aumentos de volume sem alterações relevantes na pressão arterial, sendo considerado de alta complacência. O leito vascular arterial apresenta grandes alterações na pressão arterial quando submetido a pequenas variações no volume sanguíneo. Este sistema apresenta baixa complacência.

A capacidade do estômago em distender-se de forma aguda (relaxamento receptivo e acomodação gástrica) sem aumentos expressivos da pressão intragástrica é conhecida como complacência gástrica (MALAGELADA e ALPIROZ, 1985).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:**

Investigar os efeitos da hemorragia subaracnóidea (HSA) como modelo de hipertensão intracraniana (HIC) crônica em animais de experimentação acordados e sua interferência na complacência gástrica (CG)

#### **3.1. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:**

- A) Investigar os efeitos da HSA/HIC com 0,1 ml de sangue autólogo e líquido semelhante na CG.
- B) Investigar os efeitos da HSA/HIC com 0,2 ml de sangue autólogo e líquido semelhante na CG.
- C) Investigar os efeitos da HSA/HIC com 0,3 ml de sangue autólogo e líquido semelhante na CG.
- D) Investigar os efeitos da HSA/HIC com 0,2 ml de sangue autólogo e líquido semelhante na CG em animais previamente submetidos à vagotomia subdiafragmática (VSD).
- E) Investigar os efeitos da HSA/HIC com 0,2 ml de sangue autólogo e líquido semelhante na CG em animais previamente submetidos à esplancnotomia e gangliectomia celíaca (EGC).

## 4. METODOLOGIA

Neste trabalho foram utilizados 130 ratos Wistar (*rattus norvegicus albinnus*), machos, pesando entre 220 e 300g provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará. Tais animais foram mantidos no Biotério Setorial da Faculdade de Medicina de Sobral/UFC e no Centro de Controle de Zoonoses da Prefeitura Municipal de Sobral.

Todos os protocolos experimentais foram conduzidos de acordo com as normas do “Guia de Cuidados Animais” do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e submetidos à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Faculdade de Medicina da UFC sob o protocolo n° 41/2013.

### 4.1. PROCEDIMENTO ANESTÉSICO-CIRÚRGICO:

Os animais foram anestesiados com (Ketamina/Xilasina 20-10mg/Kg, i.p.), colocados em aparato estereotáxico (Insigth Equipamentos<sup>®</sup>) e submetidos à cervicotomia longitudinal posterior de um centímetro ao nível da articulação atlantoaxial. A seguir foi implantada na cisterna magna uma cânula de aço inoxidável de dois centímetros de comprimento (27G), provida de um catéter de polietileno (PE10) em sua extremidade distal para injeção de sangue ou líquido-símile, conforme descrito no ESQUEMA 01.

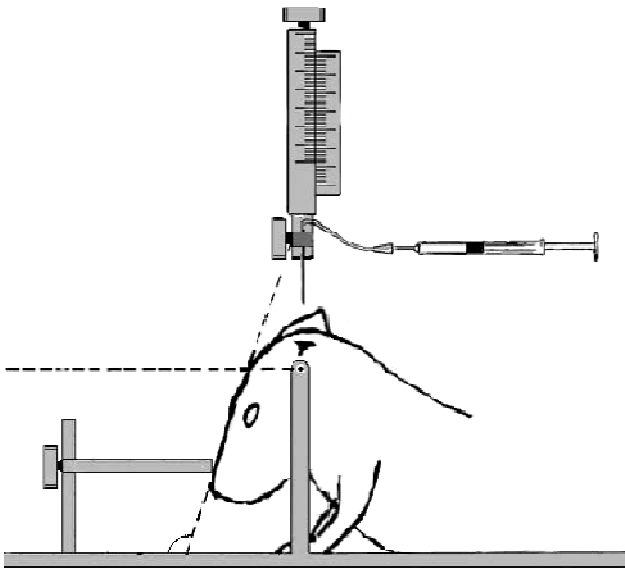
O líquido-símile era composto por NaCl 126,5 mmol; NaHCO<sub>3</sub> 27,5 mmol, KCl 2,4 mmol, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,5 mmol, CaCl<sub>2</sub> 1,1 mmol, MgCl<sub>2</sub> 0,85 mmol, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5 mmol, glicose 5,9 mmol e pH 7,3 ajustado com carbogênio 95/5 O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>.

A cânula implantada na cisterna magna seguiu as seguintes coordenadas: 1,3mm caudal a partir de ponto marcado na protuberância occipital com a cabeça do

animal posicionada a um ângulo de 30°, afim de obter espaço entre a primeira vértebra cervical (C1) e o osso occipital, 1,5mm dorsoventral para acesso ao espaço subaracnóideo, conhecido também como acesso intratecal; segundo LEBEDEV (2004), conforme descrito no ESQUEMA 01.

Após obtenção do acesso intratecal adequado, a hipertensão intracraniana foi induzida com sangue autólogo no Grupo Teste (ou HSA) ou com líquido-símile no Grupo Controle (ou Sham) nos diferentes volumes do experimento.

Após a indução da HSA/HIC os animais foram separados em 26 grupos e acondicionados em gaiolas, com até cinco animais por gaiola. Tiveram livre acesso à solução eletrolítica com glicose (SRO: NaCl 3,5 g, KCl 1,5 g, citrato de sódio 2,9 g e glicose 20 g/l) e ração (YOSHIDA et al., 1990) por 48h. Neste estudo foram avaliados: complacência gástrica, parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial/PAM e frequência cardíaca/FC) e pressão intracraniana (PIC).

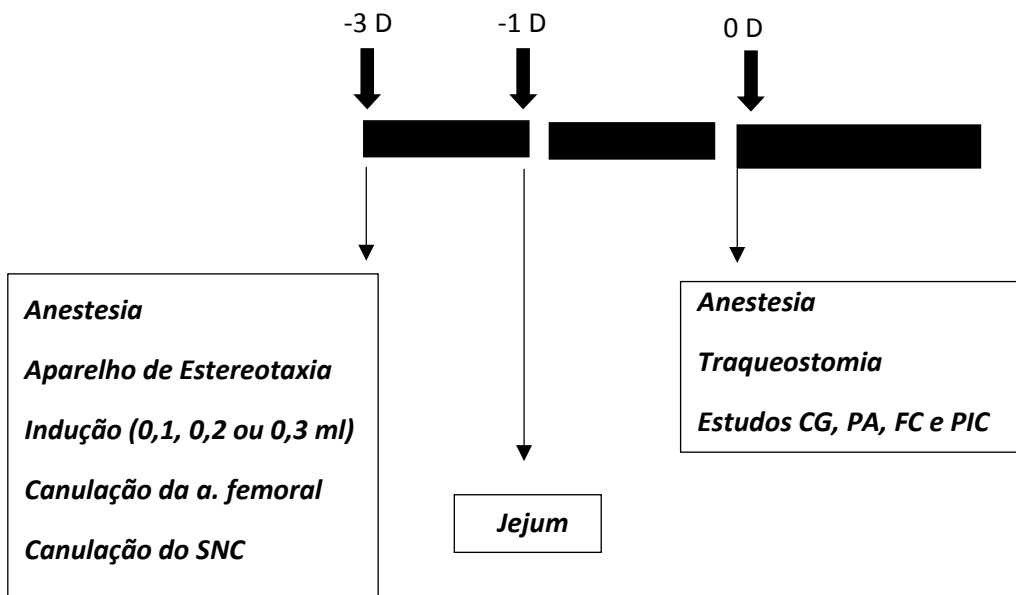


**ESQUEMA 01: Fixação dos animais em aparelho estereotáxico para punção da cisterna magna segundo LEBEDEV (2004).**



## 6.2. PROTOCOLO DE INDUÇÃO DE HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA:

A hipertensão intracraniana (HIC) secundária à hemorragia subaracnóidea (HSA) foi obtida através de injeção intratecal de 0,1, 0,2 ou 0,3ml de sangue autólogo (Grupo Teste ou HSA) ou de líquido-símile (Grupo Controle ou Sham) em injeção única, sendo os animais mantidos em observação em gaiolas e avaliados 72h (três dias) após a indução da HSA/HIC, conforme descrito no ESQUEMA 02.



**ESQUEMA 02:** Delineamento de protocolos experimentais utilizados nos estudos de efeitos de HIC provocada por sangue autólogo (Grupo HSA) ou por líquido-símile (Grupo Sham) sobre a complacência gástrica (CG).

### 6.3. PROTOCOLO DE ESTUDO DE COMPLACÊNCIA GÁSTRICA:

Para avaliar os efeitos da HSA/HIC sobre a CGfoiutilizado um sistema de barostatoacoplado a pletismômetro (GRAÇA, et al., 2000; GOIANA, et al., 2010).

O barostato é um dispositivo utilizado para aferir diferenças de pressão e o pletismômetro às de volume. No experimento estes aparelhos estão conectados e mensuramindiretamente as diferenças de volume (equivalente à complacência gástrica) pelos valores obtidos pelas medidas da pressão.

Inicialmente os ratos foram anestesiados (ketamina e xilazina) e submetidos à HSA/HIC segundo o protocolo do ESQUEMA 01. Foram alimentados normalmente após o experimento e observados em suas gaiolas por 48h (quarenta e oito horas). Após este períodoforam mantidos em jejum pormais 24h (vinte e quatro horas).

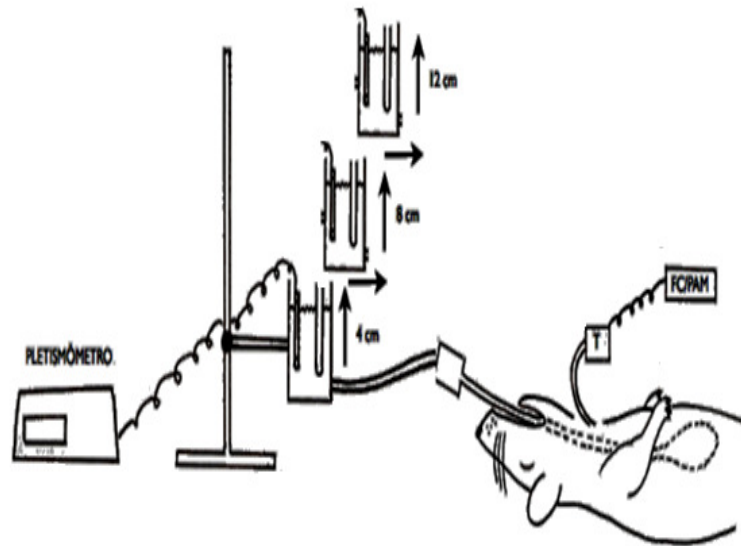
Após período de 72h de observação, ambos os grupos (HSA e Sham), foram novamente anestesiados com uretana (1,2g/kg, i.p) e submetidos à cervicotomia anterior para confecção de traqueostomia (canulação da traquéia) com catéter plástico flexível (sonda uretral nº 06).

Na sequência foi inserido, por via oral, um catéter, contendo em sua extremidadedistal um balão, posicionado na cárdia (barostato). Sua extremidade proximal (livre) foi conectada ao reservatório em “U” do sistema de pletismografia (Ugo Basile®).

O barostato-pletismômetrofoi preenchido com solução iônica padrão (contendo 45mg de NaCl e 50µl de embebiante para um volume de 100 ml de água destilada), sendo criado um sistema de vasos comunicantes que registrava continuamente os volumes gástricos, conforme mostrado no ESQUEMA 03.

Elevando-se o nível líquido do barostato a quatrocentímetrosde água (H<sub>2</sub>O) acima do apêndice xifóide do rato, o estômago foi distendido e o volume gástrico (equivalente à complacência gástrica) registrado manualmente ao final de cada minuto por um período de 30 minutos, totalizando trinta registros.

Em seguida, o animal foi submetido consecutivamente à pressão de distensão gástrica de oito e doze centímetros de água, sendo o volume registrado a cada trinta segundos por um período de dez minutos. Ao final do experimento foram medidos setenta registros consecutivos.



**ESQUEMA 03: Desenho esquemático da técnica do barostato-pletismômetro adotada para avaliação da complacência gástrica (CG) em ratos anestesiados. Esquema adaptado de GRAÇA et al., (2000) e GOIANA et al., (2010).**

#### 6.4. ESTUDO DAS ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS e DA PIC:

Após indução de HSA/HIC, em ambos os grupos, os animais foram submetidos à canulação da artéria femoral direita, por meio da inserção de catéter de polietileno (PE10) para posterior aferição de pressão arterial (PA) e de frequência cardíaca (FC). Os catéteres foram identificados e preenchidos com solução salina heparinizada (50 UI/ml). Após a heparinização foram conduzidos, por via subcutânea, até o dorso onde foram fixados. Permaneceram nesta posição durante o período de observação.

Uma cânula de dez milímetros (25G) destinada à medida da PIC foi implantada no ventrículo cerebral lateral, a dois milímetros de profundidade, por meio de aparato de estereotaxia, conforme descrito no ESQUEMA 01.

Para registro da PIC, da PA e da FC, as cânulas do ventrículo cerebral e 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 armazenado em microcomputador para análise posterior.

#### **6.5. ESTUDO DE MECANISMOS NEURAIS SECUNDÁRIOS À HSA:**

A fim de esclarecer o papel das vias moduladoras autonômicas (simpáticas e parassimpáticas) secundariamente à hemorragia subaracnóidea (HSA) e suas interferências sobre a complacência gástrica (CG) oito grupos de animais foram submetidos a dois tratamentos cirúrgicos distintos antes da indução da HSA/HIC.

Os procedimentos cirúrgicos realizados vagotomia subdiafragmática (VSD) e esplancnotomia/gangliectomia celíaca (EGC) tinhamo objetivo de excluir os efeitos da ação colinérgica e adrenérgica sobre a complacência gástrica (CG); respectivamente.

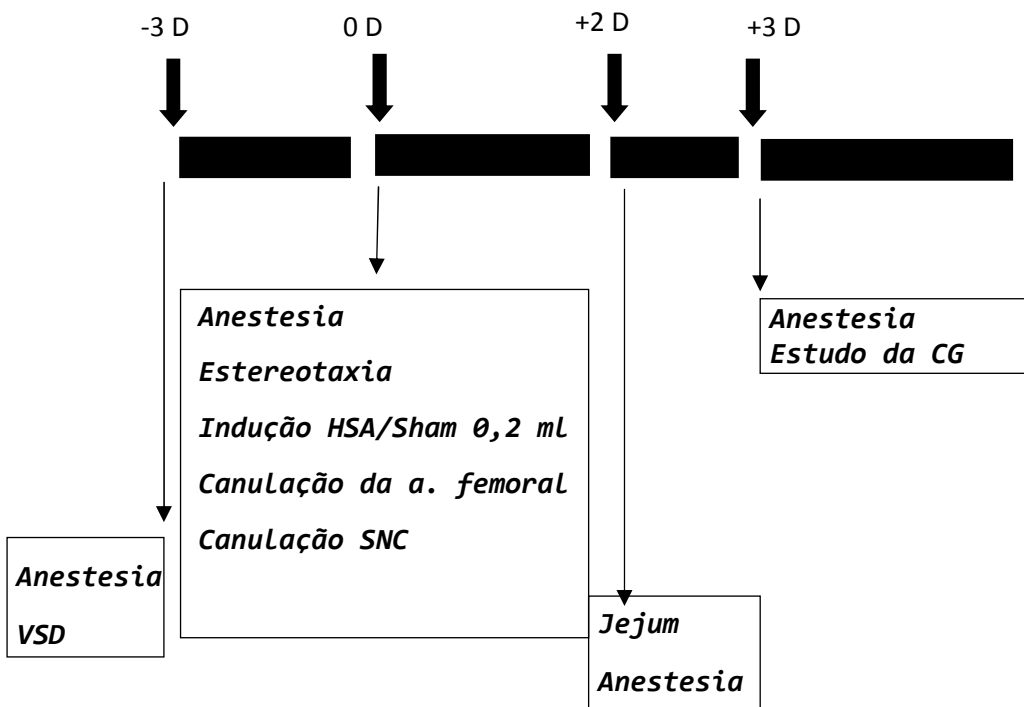
#### **6.6. ESTUDO DA VAGOTOMIA SUBDIAFRAGMÁTICA (VSD):**

Um grupo de animais foi escolhido aleatoriamente e mantido em jejum por 24h, sendo a seguir anestesiado com (Ketamina/Xilasina 20-10mg/Kg, i.p.) e submetido à laparotomia mediana para realização de VSD.

A técnica cirúrgica escolhida foi a da vagotomia troncular (secção neural) abaixo do diafragma, aqui denominada vagotomia subdiafragmática (VSD) associada à sermiotomia esofageana, que é a retirada da túnica adventícia que recobre o esôfago, estendendo-se por 1.5cm além da cárdia. A seguir foi realizada a instilação de álcool a 100%, conforme descrito por TACHÉ e MAEDA-HAGIWARA (1987). Desta forma garantiu-se a destruição completa do nervo vago.

Os animais foram distribuídos em dois grupos. No primeiro grupo realizou-se efetivamente a vagotomia subdiafragmática (VSD), como descrita acima. No segundo grupo (da “falsa vagotomia subdiafragmática”) os ratos foram submetidos à laparotomia mediana com exposição do esôfago abdominal e dos nervos vagos. Neste grupo não se realizou sermiotomia, os nervos vagos foram mantidos intactos e não se realizou instilação de álcool.

Após os procedimentos cirúrgicos, ambos os grupos foram mantidos em gaiolas individuais, com acesso à solução de reidratação oral (SRO) e alimentação por mais 48h. Após este período foram mantidos novamente em jejum por mais 24h, totalizando 72h de observação. Ambos os grupos foram novamente anestesiados (Ketamina/Xilasina 20-10mg/Kg, i.p.) e submetidos ao protocolo de indução de HSA/HIC. Após a indução de HSA/HIC foram mantidos por mais 72h em observação, quando foram submetidos ao protocolo de estudo de CG, conforme descrito no ESQUEMA 04.



**ESQUEMA 04:** Delineamento dos protocolos experimentais utilizados no estudo da CG+ VSD em ratos com HIC: Grupo HSA (sangue autólogo) e Grupo Sham (líquor-símile).

## **6.7. ESTUDO DA ESPLANCNOTOMIA E GANGLIECTOMIA CELÍACA:**

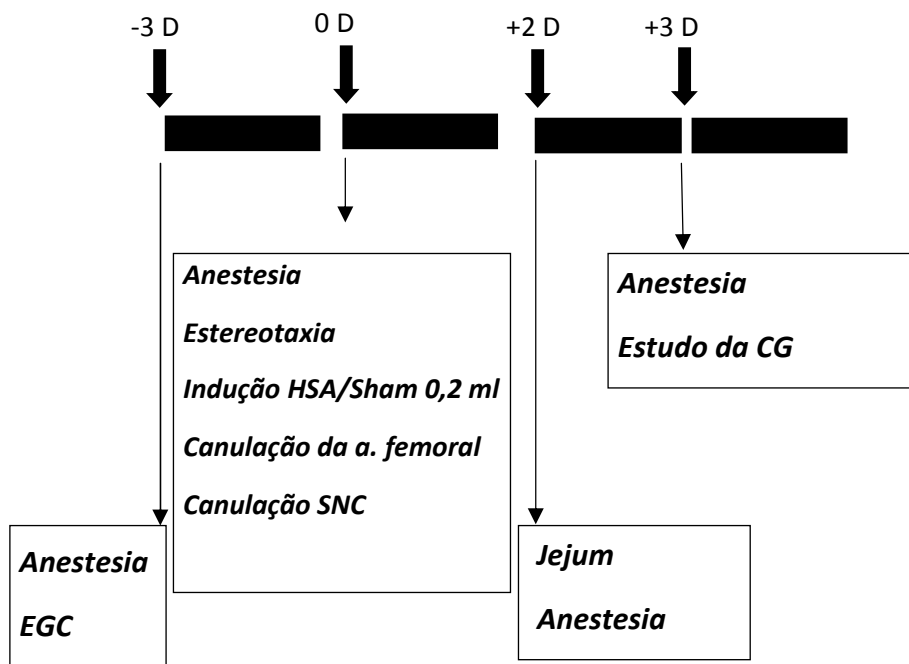
De forma semelhante um grupo de animais foi escolhido aleatoriamente e submetido à laparotomia mediana com exposição das vísceras abdominais e do tronco celíaco. Os procedimentos anestésicos, a indução de HSA/HIC, os períodos de observação (pós-indução de HIC) e os períodos de jejum foram semelhantes aos dos grupos submetidos à VSD.

A técnica cirúrgica realizada foi de secção do gânglio celíaco (gangliectomia celíaca) e dos nervos esplâncnicos (esplancnotomia), conforme descrito por TACHÉ e MAEDA-HAGIWARA (1987).

Os animais foram distribuídos em dois grupos. No grupo inicial realizou-se efetivamente a EGC, como descrita acima. No segundo grupo (“da falsa esplancnotomia + falsa gangliectomia celíaca”) os animais foram submetidos somente à laparotomia mediana. Após a visualização do tronco celíaco e dos nervos esplâncnicos, a cavidade abdominal foi fechada.

Ambos os grupos foram mantidos em observação, em gaiolas individuais, com acesso ao SRO e à alimentação por mais 48h, quando foram novamente submetidos a jejum de 24h para novo procedimento anestésico.

Após este período ambos os grupos foram submetidos ao protocolo de estudo da CG, conforme descrito no ESQUEMA 05.



**ESQUEMA 05:** Delineamento dos protocolos experimentais utilizados no estudo da CG + EGC em ratos com HIC: Grupo HSA (sangue autólogo) e Grupo Sham (líquor-símile)

## 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados da CG, PA, FC e PIC são apresentados na forma de tabela como média $\pm$ EPM.

Para avaliar as diferenças estatísticas utilizamos as diferenças entre as médias( $\pm$ EPM).

A Complacência Gástrica foi analisada por teste “t” de Student, representada pelos gráficos de histograma.

As diferenças são consideradas significativas se  $p < 0,05$ .



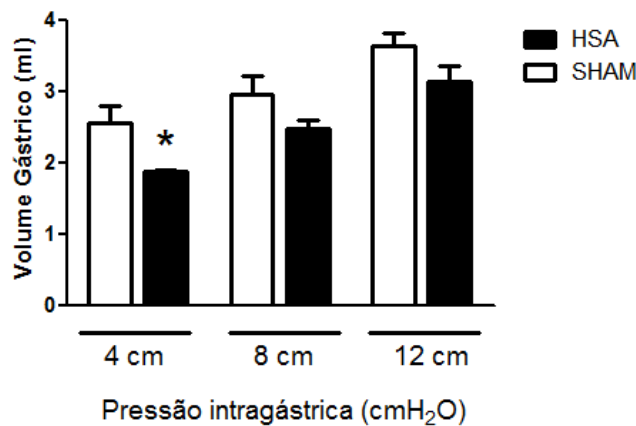
## 6. RESULTADOS

### 6.1. EFEITOS DA INDUÇÃO COM 0,1 ML DE SANGUE AUTÓLOGO E LÍQUOR-SÍMILE NA CGAPÓS 24H DE OBSERVAÇÃO:

No GRÁFICO 03 se observa o comportamento da CG em ratos previamente submetidos à indução com 0,1 ml de líquido-símile (Sham) e sangue autólogo (HSA).

Após período de observação de 24h o volume gástrico medido foi à 4,0 cm H<sub>2</sub>O ( $2,56 \pm 0,23$  vs  $1,87 \pm 0,02$  ml), à 8,0 cm H<sub>2</sub>O ( $2,95 \pm 0,24$  vs  $2,47 \pm 0,11$  ml) e à 12 cm H<sub>2</sub>O ( $3,63 \pm 0,17$  vs  $3,14 \pm 0,20$  ml); respectivamente.

Os animais do Grupo HSA (sangue autólogo) apresentaram diminuição do volume gástrico, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) somente na pressão de 4,0 cm H<sub>2</sub>O, quando comparados aos do Grupo Sham (líquor-símile).



**GRÁFICO 03: Efeitos da indução de HSA/HIC com 0,1 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham) na CG após 24h de observação.**

\* $p < 0,05$ . Teste “t” de Student vs Sham.

## 6.2. EFEITOS DA INDUÇÃO COM 0,1 ML DE SANGUE AUTÓLOGO E LÍQUOR-SÍMILE NA CG APÓS 72H DE OBSERVAÇÃO:

No GRÁFICO 04 se observa o comportamento da CG em ratos previamente submetidos à indução com 0,1 ml de líquido-símile (Sham) e sangue autólogo (HSA).

Após período de observação de 72h o volume gástrico medido foi à 4,0 cm H<sub>2</sub>O ( $2,56 \pm 0,23$  vs  $1,72 \pm 0,16$  ml); à 8,0 cm H<sub>2</sub>O ( $2,95 \pm 0,24$  vs  $2,44 \pm 0,10$  ml) e à 12 cm H<sub>2</sub>O ( $3,41 \pm 0,25$  vs  $2,96 \pm 0,17$  ml); respectivamente.

Os animais do Grupo HSA (sangue autólogo) apresentaram diminuição do volume gástrico, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) somente na pressão de 4,0 cm H<sub>2</sub>O, quando comparados aos do Grupo Sham (líquor-símile).

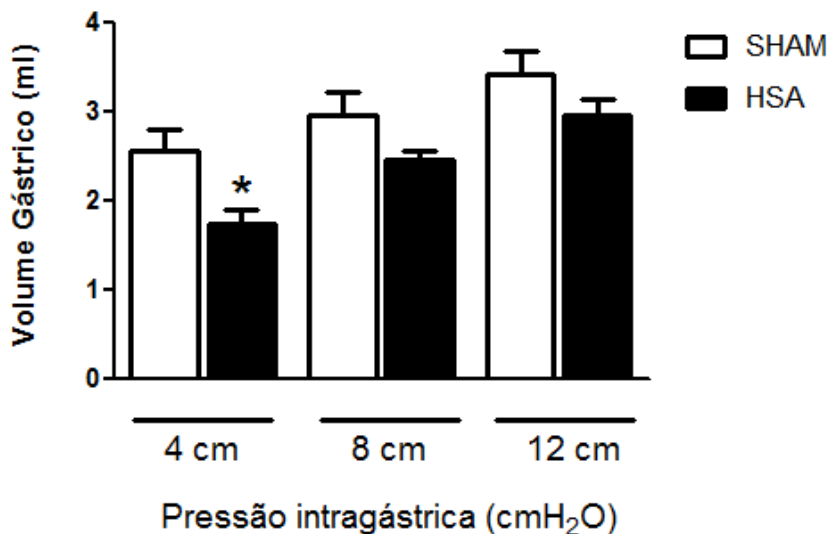


GRÁFICO 04: Efeitos da indução de HSA/HIC com 0,1 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham) na CG após 72h de observação.

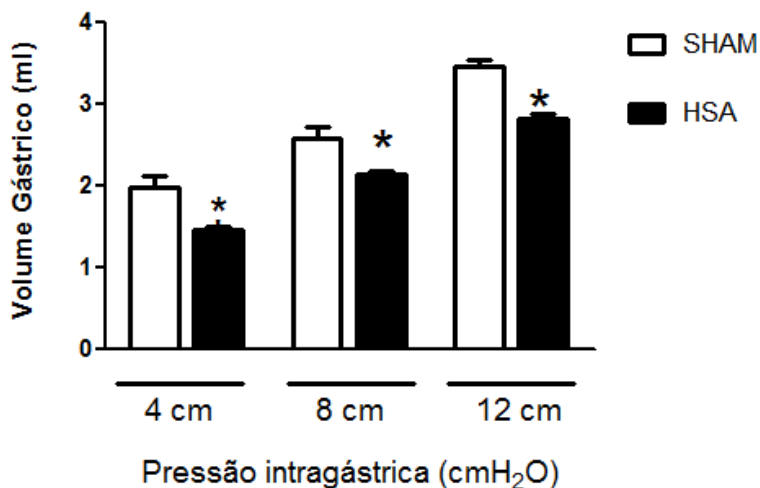
\* $p < 0,05$ . Teste "t" de Student vs Sham.

### 6.3. EFEITOS DA INDUÇÃO COM 0,1 ML DE SANGUE AUTÓLOGO E LÍQUOR-SÍMILE NA CG APÓS 120H DE OBSERVAÇÃO:

No GRÁFICO 05 se observa o comportamento da CG em ratos previamente submetidos à indução com 0,1 ml de líquido-símile (Sham) e sangue autólogo (HSA).

Após período de observação de 120h o volume gástrico medido foi à 4,0 cm H<sub>2</sub>O (1,97± 0,13 vs 1,45 ± 0,05 ml); à 8,0 cm H<sub>2</sub>O (2,58± 0,12 vs 2,12± 0,04 ml) e à 12 cm H<sub>2</sub>O (3,45± 0,08 vs 2,81± 0,05 ml); respectivamente.

Os animais do Grupo HSA (sangue autólogo) apresentaram diminuição do volume gástrico, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em todas as pressões aferidas quando comparados aos do Grupo Controle/Sham (líquor-símile).



**GRÁFICO 05: Efeitos da indução de HSA/HIC com 0,1 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham) na CG após 120h de observação.**

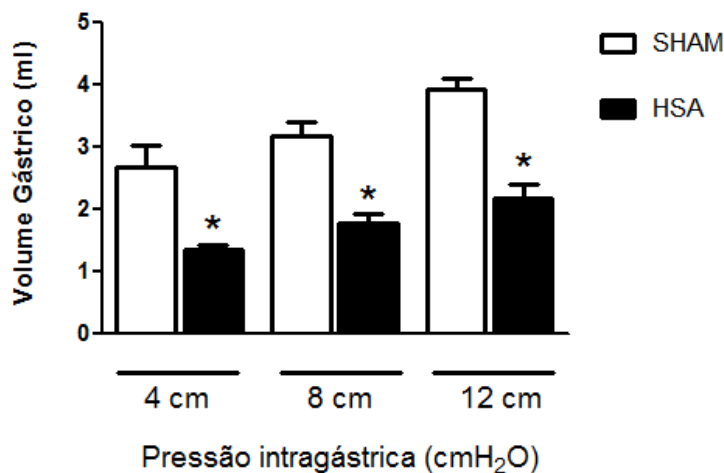
\* $p < 0,05$ . Teste “t” de Student vs Sham.

#### 6.4. EFEITOS DA INDUÇÃO COM 0,2 ML DE SANGUE AUTÓLOGO E LÍQUOR-SÍMILE NA CG APÓS 24H DE OBSERVAÇÃO:

No GRÁFICO 06 se observa o comportamento da CG em ratos previamente submetidos à indução com 0,2 ml de líquido-símile (Sham) e sangue autólogo (HSA).

Após período de observação de 24h o volume gástrico medido foi à 4,0 cm H<sub>2</sub>O (2,67± 0,34 vs 1,33± 0,09 ml); à 8,0 cm H<sub>2</sub>O (3,16± 0,23 vs 1,76± 0,16 ml) e à 12 cm H<sub>2</sub>O (3,92± 0,15 vs 2,17± 0,20 ml); respectivamente.

Os animais do Grupo HSA (sangue autólogo) apresentaram diminuição do volume gástrico, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em todas as pressões aferidas, quando comparados aos do Grupo Sham (líquor-símile).



**GRÁFICO 06:** Efeitos da indução de HSA/HIC com 0,2 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham) na CG após 24h de observação.

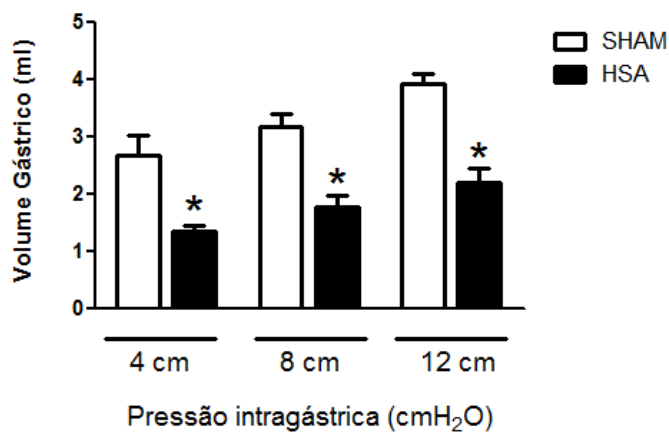
\* $p < 0,05$ . Teste “t” de Student vs Sham.

### 6.5. EFEITOS DA INDUÇÃO COM 0,2 ML DE SANGUE AUTÓLOGO E LÍQUOR-SÍMILE NA CG APÓS 72H DE OBSERVAÇÃO:

No GRÁFICO 07 se observa o comportamento da CG em ratos previamente submetidos à indução com 0,2 ml de líquido-símile (Sham) e sangue autólogo (HSA).

Após período de observação de 72h o volume gástrico medido foi à 4,0 cm H<sub>2</sub>O (2,67± 0,34 vs 1,33± 0,11 ml); à 8,0 cm H<sub>2</sub>O (3,16± 0,23 vs 1,76± 0,19 ml) e à 12 cm H<sub>2</sub>O (3,92± 0,15 vs 2,18± 0,25 ml); respectivamente.

Os animais do Grupo HSA (sangue autólogo) apresentaram diminuição do volume gástrico, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em todas as pressões aferidas, quando comparados aos do Grupo Sham (líquor-símile).



**GRÁFICO 07: Efeitos da indução de HSA/HIC com 0,2 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham) na CG após 72h de observação.**

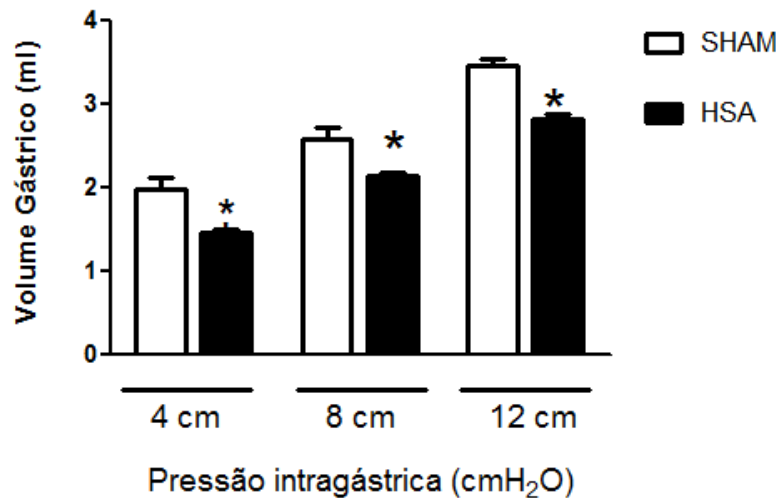
\* $p < 0,05$ . Teste "t" de Student vs Sham.

## 6.6. EFEITOS DA INDUÇÃO COM 0,2 ML DE SANGUE AUTÓLOGO E LÍQUOR-SÍMILE NA CG APÓS 120H DE OBSERVAÇÃO:

No GRÁFICO 08 se observa o comportamento da CG em ratos previamente submetidos à indução com 0,2 ml de líquido-símile (Sham) e sangue autólogo (HSA).

Após período de observação de 120h o volume gástrico medido foi à 4,0 cm H<sub>2</sub>O (1,97± 0,13 vs 1,45 ± 0,05 ml); à 8,0 cm H<sub>2</sub>O (2,58± 0,12 vs 2,12± 0,04 ml) e à 12 cm H<sub>2</sub>O (3,45± 0,08 vs 2,81± 0,05 ml); respectivamente.

Os animais do Grupo HSA (sangue autólogo) apresentaram diminuição do volume gástrico, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em todas as pressões aferidas, quando comparados aos do Grupo Sham (líquor-símile).



**GRÁFICO 08: Efeitos da indução de HSA/HIC com 0,2 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham) na CG após 120h de observação.**

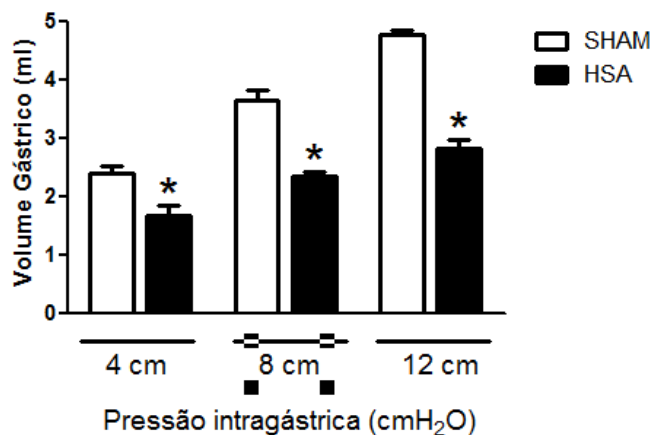
\* $p < 0,05$ . Teste “t” de Student vs Sham.

### 6.7. EFEITOS DA INDUÇÃO COM 0,3 ML DE SANGUE AUTÓLOGO E LÍQUOR-SÍMILE NA CG APÓS 24H DE OBSERVAÇÃO:

No GRÁFICO 09 se observa o comportamento da CG em ratos previamente submetidos à indução com 0,3 ml de líquido-símile (Sham) e sangue autólogo (HSA).

Após período de observação de 24h o volume gástrico medido foi à 4,0 cm H<sub>2</sub>O (2,39± 0,12 vs 1,66± 0,17 ml); à 8,0 cm H<sub>2</sub>O (3,65 ± 0,17 vs 2,34± 0,07 ml) e à 12 cm H<sub>2</sub>O (4,77± 0,07 vs 2,81± 0,15 ml); respectivamente.

Os animais do Grupo HSA (sangue autólogo) apresentaram diminuição do volume gástrico, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em todas as pressões aferidas, quando comparados aos do Grupo Sham (líquor-símile).



**GRÁFICO 09: Efeitos da indução de HSA/HIC com 0,3 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham) na CG após 24h de observação.**

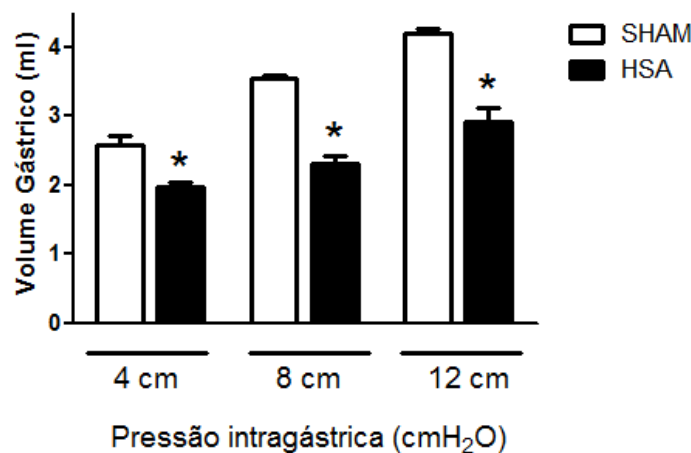
\* $p < 0,05$ . Teste “t” de Student vs Sham.

### 6.8. EFEITOS DA INDUÇÃO COM 0,3 ML DE SANGUE AUTÓLOGO E LÍQUOR-SÍMILE NA CG APÓS 72H DE OBSERVAÇÃO:

No GRÁFICO 10 se observa o comportamento da CG em ratos previamente submetidos à indução com 0,3 ml de líquido-símile (Sham) e sangue autólogo (HSA).

Após período de observação de 72h o volume gástrico medido foi à 4,0 cm H<sub>2</sub>O (2,57± 0,13 vs 1,97± 0,07 ml); à 8,0 cm H<sub>2</sub>O (3,54± 0,06 vs 2,32± 0,09 ml) e à 12 cm H<sub>2</sub>O (4,19± 0,08 vs 2,91± 0,20 ml); respectivamente.

Os animais do Grupo HSA (sangue autólogo) apresentaram diminuição do volume gástrico, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em todas as pressões aferidas, quando comparados aos do Grupo Sham (líquor-símile).



**GRÁFICO 10: Efeitos da indução de HSA/HIC com 0,3 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham) na CG após 72h de observação.**

\* $p < 0,05$ . Teste “t” de Student vs Sham.

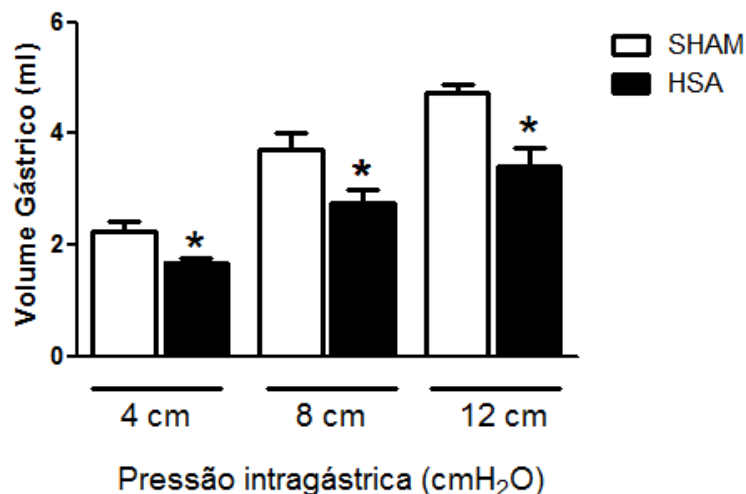


### 6.9. EFEITOS DA INDUÇÃO COM 0,3 ML DE SANGUE AUTÓLOGO E LÍQUOR-SÍMILE NA CG APÓS 120H DE OBSERVAÇÃO:

Na GRÁFICO 11 se observa o comportamento da CG em ratos previamente submetidos à indução com 0,3 ml de líquido-símile (Sham) e sangue autólogo (HSA).

Após período de observação de 120h o volume gástrico medido foi à 4,0 cm H<sub>2</sub>O (2,24± 0,18 vs 1,68± 0,06 ml); à 8,0 cm H<sub>2</sub>O (3,71 ± 0,28 vs 2,74± 0,24 ml) e à 12 cm H<sub>2</sub>O (4,74± 0,13 vs 3,41± 0,32 ml); respectivamente.

Os animais do Grupo HSA (sangue autólogo) apresentaram diminuição do volume gástrico, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em todas as pressões aferidas, quando comparados aos do Grupo Sham (líquor-símile).



**GRÁFICO 11: Efeitos da indução de HSA/HIC com 0,3 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham) na CG após 120h de observação.**

\* $p < 0,05$ . Teste “t” de Student vs Sham.

## **6.10. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS (PA, FC e PIC) SECUNDÁRIAS À HSA/HIC:**

É importante ressaltar que nesta etapa do experimento os animais foram testados com todos os volumes (0,1, 0,2 e 0,3ml), tanto com sangue autólogo (Grupo HSA) como com líquido-símile (Grupo Sham).

O período de observação de 72h foi escolhido por apresentar alterações estatisticamente significativas tanto na complacência gástrica (CG) como na pressão intracraniana (PIC) em todas as pressões intragástricas testadas.

### **6.10.1. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS NOS ANIMAIS INDUZIDOS COM 0,1 ML:**

A Tabela 01 resume os resultados das variações hemodinâmicas nos animais induzidos com volume de 0,1ml para o Grupo HSA (sangue autólogo) e para o Grupo Controle (Sham; líquido-símile) após 72h de observação.

Quando os resultados são comparados observa-se aumento estatisticamente significativo ( $*p < 0,05$ ) da PIC no Grupo HSA (sangue autólogo). Não houve diferenças estatísticas com relação à FC e PA.

**Tabela 01: Padrões hemodinâmicos (PA, FC e PIC) dos animais submetidos à HSA/HIC72h após cirurgia de indução com 0,1 ml:**

<b>PARÂMETROS</b>	<b>líquor-símile (Grupo Sham)</b>	<b>sangue autólogo (Grupo HSA)</b>
<b>PAM (mmHg) (pressão arterial média)</b>	92,31±3,92 (n=05)	92,58±1,64 (n=05)
<b>FC (bpm) (frequência cardíaca)</b>	346,56±34,64 (n=05)	321,48±33,45 (n=05)
<b>PIC (cmH<sub>2</sub>O) (pressão intracraniana)</b>	3,33±0,47 (n=05)	<b>16,10±0,63*</b> <b>(n=05)</b>

Onde: n=número de animais, \***p <0,05**. Teste “t” de Student vs Sham.

#### **6.10.2. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS NOS ANIMAIS INDUZIDOS COM 0,2 ML:**

A Tabela 02 resume os resultados das variações hemodinâmicas dos animais submetidos à indução com volume de 0,2ml para o Grupo HSA (sangue autólogo) e para o Grupo Controle (Sham; líquido-símile) após 72h de observação.

Quando os resultados são comparados observa-se aumento da PIC e diminuição da FC no Grupo HSA (sangue autólogo), estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença estatística em relação à PAM.

**Tabela 02: Padrões hemodinâmicos (PA, FC e PIC) dos animais submetidos à HSA/HIC 72h após cirurgia de indução com 0,2 ml:**

<b>PARÂMETROS</b>	<b>líquor-símile (Grupo Sham)</b>	<b>sangue autólogo (Grupo HSA)</b>
<b>PAM (mmHg) (pressão arterial média)</b>	93,36 ±3,30 (n=05)	101,80±1,99 (n=05)
<b>FC (bpm) (frequência cardíaca)</b>	352,80 ± 1,56 (n=05)	<b>329,50 ± 2,60*</b> <b>(n=05)</b>
<b>PIC (cmH<sub>2</sub>O) (pressão intracraniana)</b>	7,68± 0,65 (n=05)	<b>30,86± 0,81*</b> <b>(n=05)</b>

Onde: n = número de animais, \*p <0,05. Teste “t” de Student vs Sham.

### **6.10.3. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS NOS ANIMAIS INDUZIDOS COM 0,3 ML:**

A Tabela 03 resume os resultados das variações hemodinâmicas dos animais submetidos à indução com volume de 0,3ml para o Grupo HSA (sangue autólogo) e para o Grupo Sham (líquor-símile) após 72h de observação.

Quando os resultados são comparados observa-se aumento estatisticamente significativo (p <0,05) da PIC e da PA no Grupo HSA (sangue autólogo) e da FC no Grupo Sham (líquor-símile).

**Tabela 03: Padrões hemodinâmicos (PA, FC e PIC) dos animais submetidos à HSA/HIC 72h após cirurgia de indução com 0,3 ml:**

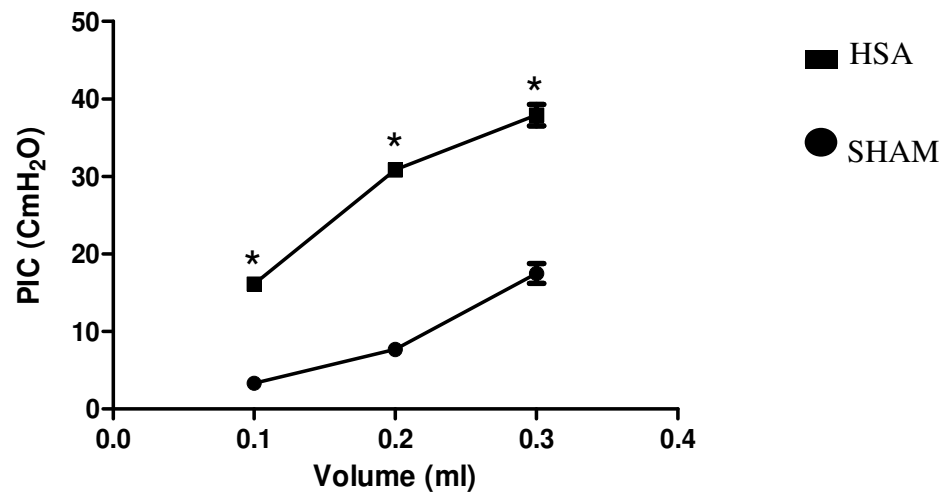
<b>PARÂMETROS</b>	<b>líquor-símile (Grupo Sham)</b>	<b>sangue autólogo (Grupo HSA)</b>
<b>PAM (mmHg) (pressão arterial média)</b>	105,90 ± 1,73 (n=05)	<b>116,70 ± 2,42*</b> <b>(n=05)</b>
<b>FC (bpm) (frequência cardíaca)</b>	352,10 ± 1,15 (n=05)	<b>314,30 ± 2,99*</b> <b>(n=05)</b>
<b>PIC (cmH<sub>2</sub>O) (pressão intracraniana)</b>	17,50 ± 1,29 (n=05)	<b>37,90 ± 1,38*</b> <b>(n=05)</b>

Onde: n = número de animais, \*p < 0,05. Teste “t” de Student vs Sham.

#### **6.11. CURVA DE VARIAÇÃO ENTRE VOLUMES DE INDUÇÃO EPIC:**

O GRÁFICO 12 mostra a curva de variação entre os diferentes volumes de indução (0,1, 0,2 e 0,3ml) e PIC em ratos acordados submetidos à HSA/HIC com sangue autólogo e líquido-símile. Os animais foram avaliados 72h após a indução de HIC.

Observa-se que houve aumento progressivo (p < 0,05) da PIC nos animais do Grupo HSA (sangue autólogo) nos diferentes volumes de indução: 4,0 cm H<sub>2</sub>O (3,33 ± 0,47 vs 16,10 ± 0,47); 8,0 cm H<sub>2</sub>O (7,68 ± 0,65 vs 30,86 ± 0,81); e 12,0 cm H<sub>2</sub>O (17,50 ± 1,29 vs 37,90 ± 1,38); respectivamente, quando comparado aos valores do Grupo Sham (líquor-símile).



**GRÁFICO 12:** Curva de variação entre os diferentes volumes de indução e PIC nos animais submetidos à HSA/HIC com sangue autólogo (■ n=05) e líquor-símile (● n=05) 72h após a cirurgia.

Os quadrados representam a média dos valores no Grupo HSA (sangue autólogo) e os círculos no Grupo Sham (líquor-símile).

\*p <0,05. Teste “t” de Student vs Sham.

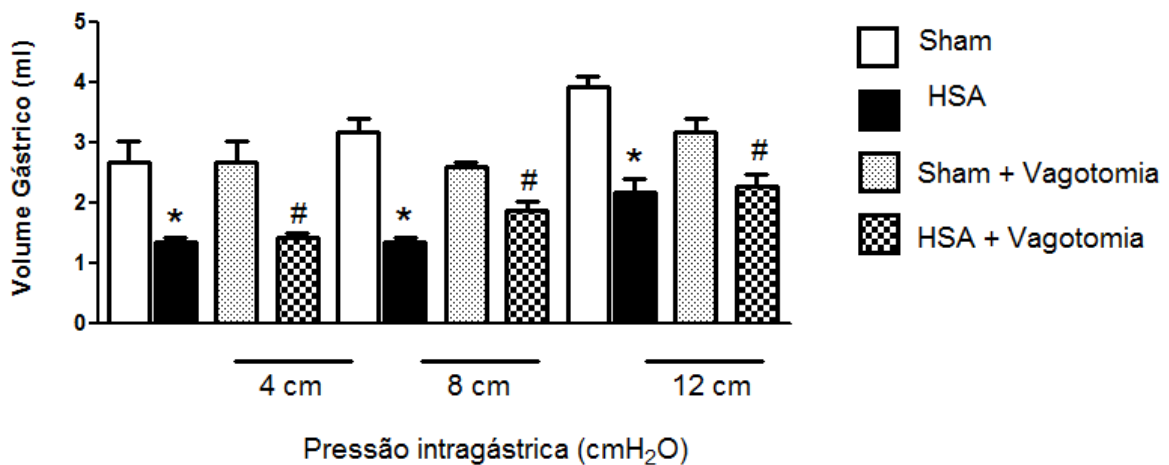
#### 6.12. ESTUDO DOS MECANISMOS NEURAIS SECUNDÁRIOS À HIC:

Conforme descrito anteriormente os animais submetidos a tratamento cirúrgico prévio (VSD e EGC) foram testados com 0,2 ml de sangue autólogo e líquor-símile. Este volume foi escolhido porque ocorrem alterações na PIC e na CG estatisticamente significativas, em todas as pressões intragástricas testadas. O tempo de observação selecionado foi de 72h por ser este o período de maior expressão da resposta inflamatória (HIC) sobre o parênquima cerebral, com menor mortalidade nos animais experimentais (CRISTINO FILHO, 2004).

### 6.12.1. EFEITOS DA VSD SOBRE A CG COM 0,2 ML DE SANGUE AUTÓLOGO e LÍQUOR-SÍMILE APÓS 72H DE OBSERVAÇÃO:

O GRÁFICO 13 representa os efeitos da vagotomia subdiafragmática (VSD) sobre a complacência gástrica em ratos acordados, induzidos com 0,2 ml de sangue autólogo (Grupo HSA) e líquido-símile (Grupo Sham) após 72h de observação.

Os resultados obtidos demonstraram que o pré-tratamento cirúrgico com vagotomia subdiafragmática (VSD) não alterou os resultados da complacência gástrica (volume gástrico), comparado ao dos animais do Grupo Controle: 4,0 cm H<sub>2</sub>O (1,40 ± 0,10 vs 1,42 ± 0,08); 8,0 cm H<sub>2</sub>O (1,80 ± 0,20 vs 1,86 ± 0,16); e 12,0 cm H<sub>2</sub>O (2,20 ± 0,18 vs 2,26 ± 0,20); respectivamente.



**GRÁFICO 13:** Efeitos da VSD sobre a CG após 72h de observação em ratos induzidos à HSA/HIC com 0,2 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham).

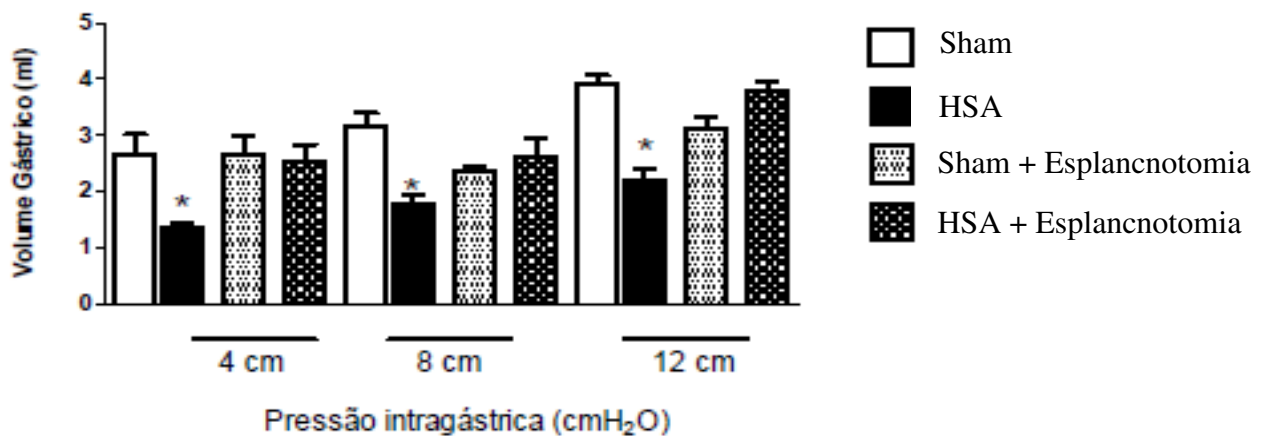
\*p < 0,05. Teste “t” de Student vs Sham.

# p < 0,05. Teste “t” de Student vs Sham + Vagotomia

### 6.12.2. EFEITOS DA EGC SOBRE A CG COM 0,2 ML DE SANGUE AUTÓLOGO e LÍQUOR-SÍMILE APÓS 72H DE OBSERVAÇÃO:

O GRÁFICO 14 representa os efeitos do pré-tratamento cirúrgico com esplanctomia e gangliectomia celíaca (EGC) sobre a complacência gástrica (CG) em ratos acordados, induzidos com 0,2 ml de sangue autólogo (Grupo HSA) e líquido-símile (Grupo Sham) após 72h de observação.

Os resultados obtidos demonstraram que o pré-tratamento cirúrgico com EGC aumentou a complacência gástrica (volume gástrico) em todas as pressões testadas, quando comparado ao dos animais do Grupo Controle, com resultados estatisticamente significativos ( $p > 0,05$ ): 4,0 cm H<sub>2</sub>O ( $1,33 \pm 0,09$  vs  $2,52 \pm 0,31$ ); 8,0 cm H<sub>2</sub>O ( $1,76 \pm 0,16$  vs  $2,61 \pm 0,35$ ); e 12,0 cm H<sub>2</sub>O ( $2,17 \pm 0,20$  vs  $3,78 \pm 0,15$ ); respectivamente.



**GRÁFICO 14:** Efeitos da EGC sobre a CG após 72h de observação em ratos induzidos à HSA/HIC com 0,2 ml de sangue autólogo (HSA) e líquido-símile (Sham).

\* $p < 0,05$ . Teste “t” de Student vs Sham.



## 7. DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho demonstraram que a indução de hipertensão intracraniana (HIC) secundária à hemorragia subaracnóidea (HSA) promove aumento da pressão intracraniana (PIC) nos ratos, além de diminuição da frequência cardíaca (bradicardia). Estes sinais quando presentes, acrescidos de hipertensão arterial, caracterizam a tríade conhecida “Tríade ou Reflexo de Cushing”, presente nos pacientes com HIC.

Diversas metodologias foram descritas na literatura científica para medição e monitoramento da PIC em seres humanos, compreendendo monitores epidurais (GIULIONI et al., 1986), subdurais (RAHIMIFAR et al., 1989), intraventriculares (BRAKKEE, WIEGANT, GISPEN, 1979) ou mesmo cateteres implantados na cisterna magna (HAYES e COREY, 1970).

Desta forma diversos pesquisadores tem inserido cateteres permanentes na cisterna magna de ratos para injeção intratecal de substâncias/ou para monitoramento da PIC.

SOLOMON et al. (1985) propuseram uma metodologia original de hipertensão intracraniana experimental pela infusão de sangue no espaço subaracnóideo mediante catéter implantado no osso occipital. No entanto, a monitorização da PIC não pode ser alcançada devido à obstrução da extremidade distal do catéter.

Outros autores mediram a PIC mediante punção da membrana atlanto-occipital (HAYES e COREY, 1970; MELTON e NATTIE, 1984; JONES e BUCKNALL, 1987). Tais métodos, no entanto, permitem somente a monitorização momentânea da PIC.

BRAKKEE e colaboradores (1979) utilizaram catéter intraventricular guiado por estereotaxia, a fim de injetar fármacos no ventrículo lateral de ratos acordados. Empregando metodologia análoga, MANDELL e ZIMMERMAN (1980) avaliaram a PIC.

NAKAMURA e colaboradores (1987) utilizaram concomitantemente a infusão intraventricular de substâncias e o registro da PIC em ratos acordados, utilizando um catéter duplo antecipadamente implantado no terceiro ventrículo.

RAHIMIFAR e colaboradores (1989) desenvolveram um estudo idêntico, sendo a medida da PIC avaliada por meio de catéter subdural.

A elevação aguda da PIC foi obtida de forma simplificada por ANDREWS et al. (1988). Este aplicou um cateter provido de balão desinsuflado no espaço epidural. Após seu enchimento havia compressão cerebral e HIC em ratos anestesiados. Contudo, este método torna-se limitado pela necessidade de cirurgia adicional para mensuração simultânea da PIC.

A partir deste contexto empregou-se uma modificação dos métodos de MANDEL e ZIMMERMAN (1980) e de NAKAMURA, OSBORN e COWLEY (1987).

Em nosso estudo necessita-se do registro contínuo da PIC por catéter, já que há um intervalo de três dias entre a indução da HSA/HIC e a aferição da PIC. Em decorrência do método utilizado para medição do volume gástrico, (que mantinha o rato em decúbito dorsal) implantou-se a cânula-guia no córtex frontal para acesso ao ventrículo lateral direito. Por meio deste arranjo foi possível monitorizar a PIC tanto com o animal acordado (antes dos estudos de complacência), como anestesiado, conforme protocolo de medida de volume gástrico descrito por GRAÇA et al. (2002).

Vale salientar que os valores de PIC obtidos neste estudo durante o período basal são similares àqueles indicados na literatura para ratos anestesiados: 01 a 02 mmHg (BARTH et al., 1992). As diferenças encontradas nos valores da PIC basal entre os diversos grupos estudados, bem como os valores da PIC no Grupo Controle (Sham) ao longo do período de monitorização se mostraram insignificantes, mostrando a estabilidade da preparação.

Deste modo foram obtidos os resultados descritos na literatura por KACKER, et al. (1999) e por CRISTINO-FILHO, et al. (2004) que monitorizaram a PIC, em modelos agudos de indução de HIC.

Em nosso trabalho partimos para a avaliação crônica da PIC, conforme metodologia descrita por LEBEDEV (2004), considerada pelo nosso grupo como modelo adequado por possibilitar a infusão de sangue na cisterna magna, caracterizando HSA/HIC.

Após a escolha da metodologia houve a preocupação de manter um sistema cuidadosamente preenchido com solução eletrolítica de composição líquor-símile, a fim de que ao fluir para os ventrículos cerebrais não provocasse desequilíbrio hidroeletrolítico que pudesse provocar alterações indesejadas de atividade neuronal; principalmente, nas áreas cerebrais com reconhecida influência na motilidade do TGI (BURKS, 1990; HUSEBYE, 1997; FERREIRA et al., 2002).

Para avaliar a repercussão da HSA/HIC sobre os parâmetros hemodinâmicos monitorizamos durante o experimento a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC); levando em conta, conforme demonstrado por HARVEY CUSHING (1902) que a HIC promove hipertensão e bradicardia reflexas.

Para isto foi utilizada metodologia padrão pela literatura (VOITKEVICH, 1969; KAUFMAN, 1981; SAMSEL et al., 1994). Catéteres devidamente posicionados e conectados a transdutores de pressão permitiram o registro contínuo da PA e da FC por sistema digital de aquisição de sinais biológicos. A inserção da cânula na artéria femoral direita parece ter sido inócua, visto que os índices hemodinâmicos encontrados no período basal foram similares aos descritos na literatura (LESKINEN et al., 1995; GRINDSTAFF et al., 2000; PYNER et al., 2002; HARADA et al., 1992; BERTRAM et al., 2000; GRAÇA et al., 2002).

Os animais submetidos à HSA/HIC apresentaram hipertensão arterial e bradicardia, fenômenos estes tão mais precoces, quanto maior o volume intratecal infundido.

Houve alta taxa de mortalidade nos animais submetidos à indução de HSA com volume de 0,3 ml; assim como desconforto respiratório em todos os animais dos grupos submetidos à HSA/HIC.

O aumento da PIC é conhecido por causar alterações nas funções do TGI. Náuseas e vômitos são sintomas frequentemente apresentados (GARRICK, et al., 1988). Vômitos preocupam pela possibilidade de aspiração quando o nível de consciência encontra-se alterado (MATTHEWS, et al., 1988), sendo causa relevante de mortalidade. Conseqüentemente muitos pacientes não toleram alimentação enteral por períodos de até quinze dias (HUNT, et al., 1985; NORTON, et al., 1988).

Com relação ao estudo de complacência gástrica (CG) os trabalhos mais antigos (STRUNZ e GROSMAN, 1978); (JOHANNSEN et al; 1981) e (BOJO, NELLGARD e CASSUTO, 1991) utilizaram balões intragástricos conectados por vasos comunicantes a reservatórios de líquidos que funcionavam como barostatos, tendo seu peso monitorizado.

Posteriormente (AZPIROZ e MALAGELADA; 1985) desenvolveu um estudo de complacência gástrica (CG) com balão intragástrico e reservatório de ar, mantido à pressão e volume constante. Este método, originalmente desenvolvido para cães e posteriormente adaptado para seres humanos, no entanto não é aplicável em animais de pequeno porte.

Desta maneira optou-se pelo método adaptado por GRAÇA e colaboradores (2002), no qual há um sistema de vasos comunicantes formado por balão intragástrico, catéter e reservatório preenchido com solução iônica padrão. Este reservatório, com capacidade de 30 ml e diâmetro de 2.5 cm contém um sensor eletrônico de volume (pletismômetro).

As alterações de volume deste reservatório, secundárias às variações do tônus do estômago são de pequena magnitude, quando comparadas ao volume total do reservatório. Estas alterações não promovem modificações significativas no nível líquido do reservatório (elevado à altura de 4,0 cmH<sub>2</sub>O em relação ao apêndice xifóide). Desta maneira o sistema utilizado pode ser considerado um barostato que distende o estômago à pressão constante, fator crucial neste trabalho que monitoriza o volume do reservatório.

Conforme os estudos de SOUZA e colaboradores (2003) o estudo da CG por pletismografia se mostra um método confiável, reproduzível e de fácil execução.

A partir deste contexto observa-se que a HIC, secundária à HSA promove diminuição nos valores de volume gástrico em todas as pressões aferidas, como demonstrado por CRISTINO-FILHO e colaboradores (2004).

Os valores do volume gástrico aferidos no período basal foram similares aos descritos por outros autores (SOUZA et al., 2003), indicando que os danos teciduais cerebrais ficaram restritos à via de penetração das cânulas intra-ventriculares, não interferindo na avaliação do tônus gástrico.

Uma revisão de literatura mostrou que a maioria dos pacientes com lesão cerebral traumática, (moderada ou grave) tem intolerância do TGI superior nas primeiras semanas (KRAKAU e col.; 2006). Esta é causada por motilidade prejudicada, com consequente comprometimento da capacidade absorptiva intestinal (TAN, et al., 2011).

Os distúrbios de motilidade do TGI, nos pacientes que apresentam lesões cerebrais traumáticas, incluem refluxo gastroesofágico (RGE), relacionado à redução do tônus no esfíncter inferior do esôfago (EEI) e retardo do esvaziamento gástrico (NORTON, et al., 1988; KAO, et al., 1998), podendo haver aumento das complicações sépticas (MCDONALD, et al., 1994; ENGEL, et al., 2010).

De modo similar a absorção de medicamentos e nutrientes, necessária à recuperação destes pacientes encontra-se comprometida por via enteral (TEASDALE, et al., 1974; VAN OUDENHOVE, et al., 2004).

Este estudo demonstrou que há correlação entre HIC e diminuição da CG.

Pacientes com lesão cerebral traumática apresentam frequentemente intolerância alimentar, manifesta por vômitos e distensão abdominal (KRAKAU, et al., 2006; TAN, ZHU e YIN. 2011). A dilatação gástrica aguda é uma seqüela comum do TCE (COLLINS, et al., 1979).

Há um efeito inibitório sobre a motilidade da musculatura lisa do TGI; frequentemente associada às alterações do SNC (VANTRAPPEN et al., 1986).

Após a demonstração experimental de que a HIC é diretamente proporcional aos volumes intratecais infundidos, assim como é maior no Grupo HSA (sangue autólogo), decidiu-se estudar a participação das vias autonômicas (parassimpáticas e simpáticas) como vias neurais reguladoras do TGI. O volume de 0,2 ml foi escolhido porque como ficou demonstrado promove diminuição da CG em todas as pressões intragástricas aferidas, com menor mortalidade nos animais experimentais.

Para estudo dos mecanismos neurais envolvidos nas alterações da CG os animais foram previamente submetidos a dois tratamentos cirúrgicos distintos: vagotomia subdiafragmática (VSD) e esplancnotomia com gangliectomia celíaca (EGC), sendo posteriormente avaliados em protocolo de estudo de CG.

Conforme reconhecido na literatura o sistema nervoso parassimpático (SNP) modula tanto a atividade secretória, quanto motora do TGI. O papel do nervo vago na acomodação gástrica difere daquele do esvaziamento gástrico. No momento da deglutição a região proximal do estômago (fundo e corpo) relaxa-se simultaneamente ao EEI, retornando a seguir a seus níveis basais. Este processo foi denominado por CANNON (1988) de relaxamento receptivo. Desta forma grandes volumes de alimento podem ser acomodados no estômago com mínimo aumento pressórico (CRISTINO, 2004). No ser humano volumes gástricos de até 1.600 ml promovem aumentos pressóricos de somente 10 mmHg (KUMAR e WINGATE, 1993). O relaxamento receptivo é mediado, tanto em suas vias aferentes como eferentes pelo nervo vago. Sabe-se que a via parassimpática tem seus centros reguladores nas porções craniana (do tronco encefálico) e sacral (da medula espinhal) do SNC (YANG et al., 1999).

Segundo PORRECA e BURKS (1983), TACHÉ e colaboradores (1989) e GARRICK e colaboradores (1989) grande parte destas vias origina-se no núcleo dorsal do nervo vago (10° par craniano), onde atuam neuropeptídeos capazes de promover a contração gástrica, como o hormônio tireotrófico. Ainda não há esclarecimento da ação destes mediadores sobre o sistema nervoso entérico: se atuariam na inibição de sinápses dos neurônios mioentéricos ou se teriam ação inibitória sobre as fibras ganglionares excitatórias (TACHÉ et al., 1990).

Com a secção deste nervo, como ocorre na VSD, o relaxamento receptivo é perdido, tornando-se o estômago menos distensível (OLIVEIRA, CENEVIVA e TRONCON, 1985).

Apesar da relevante influência vagal sobre o estômago; neste trabalho a vagotomia subdiafragmática (VSD) não modificou os valores de volume gástrico (complacência gástrica) nas diferentes pressões aferidas nos animais experimentais submetidos à HSA/HIC. Isto sugere que o mecanismo da complacência gástrica não seja mediado por via vagal.

Além dos troncos vagais (parassimpáticos), também foi avaliada a participação das vias neurais simpáticas como moduladoras do TGI neste estudo. Seus núcleos localizam-se nas porções torácica e lombar da medula espinhal. Suas fibras eferentes fazem sinapses com os neurônios localizados nos gânglios autônomos (celíaco, mesentérico superior e mesentérico inferior) e somáticos (para-vertebrais). Os corpos neuronais destes gânglios fazem conexão com o sistema nervoso parassimpático (sistema nervoso entérico) responsável pela inervação das camadas muscular e mucosa do TGI; respectivamente pelos gânglios mioentéricos (de Meissner) e submucosos (de Auerbach), assim como da rede vascular local (WOOD, 2005).

Segundo ABRAHAMSSON e GLISE (1984) os nervos simpáticos atuam no TGI superior (estômago e intestino delgado) inibindo sua contratilidade.

Neste estudo foi avaliada a via simpática no fenômeno de CG, conforme descrito anteriormente por FUJITA e DONAVAN (2005), com esplanctomia (secção dos nervos esplâncnicos) e gangliectomia celíaca (remoção do gânglio celíaco) (EGC).

A HIC promove aumento generalizado de atividade simpática, sendo responsável pelos sintomas periféricos nos casos de lesão cerebral (ROSNER e BECKER, 1984; SOBLOSKY et al., 1992).

É sabido que as vias simpáticas (adrenérgicas) inervam o estômago com influência inibitória sobre sua motilidade. Estudos morfológicos demonstraram que as terminações nervosas simpáticas (adrenérgicas) não terminam exclusivamente nos vasos sanguíneos, prolongando-se às células da camada muscular própria do intestino (plexos mioentéricos de Meissner).

Os trabalhos de JANSSON e MARTINSON (1966) estudaram o estômago de gatos anestesiados, sugerindo que a descarga adrenérgica seja responsável pela inibição da motilidade gástrica, inibindo os neurônios colinérgicos do estômago.

Considera-se que o aumento da PIC leve à ativação de centros medulares, primariamente por transmissão dos níveis pressóricos até o tronco encefálico ou secundariamente por ativação hipotalâmica de vias descendentes modulatórias (MARMAROU, 2004). Estas vias promovem a instalação de resposta

hiperadrenérgica sistêmica, tendo como um de seus componentes a via simpática esplâncnica.

Neste estudo um segundo grupo de animais foi submetido a tratamento cirúrgico com EGC antes da indução de HIC/HSA a fim de avaliar as vias simpáticas moduladoras do TGI. Nos animais que foram submetidos previamente à EGC verificou-se aumento da complacência gástrica (CG). Isto sugere que o mecanismo de controle da complacência gástrica seja mediado por via esplâncnica. Os achados foram semelhantes aos identificados por PARENTE e colaboradores (2010).

Um aspecto relevante nos pacientes com lesão cerebral, traumática ou não, diz respeito ao estado nutricional. Frequentemente estes pacientes necessitam de nutrição artificial (parenteral), aquela que não utiliza a via enteral. São hipercatabólicos (CLIFTON et al., 1984) e apresentam alta incidência de quadros infecciosos, prolongando seu processo de reabilitação (ANTONACCI, 1986). Um suporte nutricional adequado diminui sua susceptibilidade à sepse (RAPP et al., 1986).

Estado nutricional adequado no paciente com TCE grave se associa com baixa morbi-mortalidade (MURRAY et al., 1988). O suporte nutricional adequado e precoce é conduta padrão nestes pacientes (BERGER e ADAMS, 1989).

Devido ao baixo custo e ao efeito protetor na integridade do epitélio do TGI a nutrição enteral é preferida à nutrição parenteral (BERGER e ADAMS, 1989). Contudo o comprometimento da complacência gástrica (CG) é contraindicação à utilização de nutrição enteral (OTT et al., 1991).

Pacientes com TCE grave não toleram adequadamente a via enteral, apresentando aumento de resíduo gástrico, íleo paralítico e distensão abdominal (NORTON et al., 1988). Nestas condições o sucesso da nutrição enteral associa-se inversamente aos níveis de PIC e à gravidade do TCE (ANDRASSAY, 1987).

Os resultados deste trabalho experimental em ratos demonstram que a HIC diminui a CG, proporcionalmente aos níveis mais elevados de PIC.

Clinicamente questiona-se em quais pacientes a indicação de alimentação enteral precoce seria benéfica, visto que os mesmos apresentam TCE grave e PIC elevada.



É necessário o desenvolvimento de pesquisas em seres humanos que mensurem a complacência gástrica nestas condições, para que se possa estabelecerem quais níveis de PIC seria possível alimentar com segurança, por via enteral, estes pacientes ou se em todos os casos seria necessário recorrer-se à nutrição parenteral total (NPT).

## 8. CONCLUSÃO

O modelo experimental utilizado neste estudo de indução de hemorragia subaracnóidea mostrou-se bom modelo de obtenção de hipertensão intracraniana crônica.

A hipertensão intracraniana secundária à hemorragia subaracnóidea, além de produzir hipertensão e bradicardia diminui a complacência gástrica nos ratos anestesiados.

A complacência gástrica está tanto mais diminuída quanto maiores os níveis de depressão intracraniana.

**O pré-tratamento cirúrgico com vagotomia subdiafragmática não modificou os valores da complacência gástrica induzida por hipertensão intracraniana secundária à hemorragia subaracnóidea.**

**O pré-tratamento cirúrgico com esplanctomia e gangliectomia celíaca preveniu a diminuição da complacência gástrica induzida por hipertensão intracraniana secundária à hemorragia subaracnóidea.**

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAMSSON H, Glise H. Sympathetic nervous control of gastric motility and interaction with vagal activity. **Scand J Gastroenterol Suppl.** 1984;89:83-7.
- ANDRASSAY, R.J. Serum albumin levels correlate with tolerance to enteral feedings. **Pharm Pract News**, 1:37-39, 1987.
- 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.
- ANTONACCI, A.C. Immune dysfunction and immunomodulation following trauma. In: GALLIN, J.L, FAUCI, A.S. (Eds.) **Advances in Host Defence Mechanisms**. New York: Raven Press, pp. 81-104, 1986.
- AZPIROZ, F., MALAGELADA, J.R. Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat. **Am J Physiol**, 248:G229-G237, 1985.
- 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.
- BERGER, R., ADAMS, L. Nutritional support in the critical care setting (part 1). **Chest**, 96:139-150, 1989a.
- BERGER, R., ADAMS, L. Nutritional support in the critical care setting (part 2). **Chest**, 96:372-380, 1989b.
- 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.

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.

BREASTED, J.H. The Edwin Smith surgical Papyrus. In: WILKINS, R.H., ed.: **Neurosurgical Classics**. New York, **Johnson Reprint Corp.**, pp. 1-5, 1965.

BRUNS JR, J., HAUSER, W.A. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. **Epilepsia**, 44(Suppl):2-10, 2003. 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 subarachnoid hemorrhage, **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism** (2006)1341–1353.

CANNON, W.B. The movements of the stomach studied by means of the röntgen rays. **Am J Physiol**, 1:359-382, 1998.

CARLOTTI Jr, Carlos G. Hipertensão Intracraniana. *Medicina, Ribeirão Preto*, 31: 552 – 562; 1998.

CLIFTON, G.L., ROBERTSON, C.S., GROSSMAN, R.G., HODGE, S., FOLTZ, R., GORZA, C. The metabolic response to severe head injury. **J Neurosurg**, 60:687-696, 1984.

CLIFTON, G.L., ROBERTSON, C.S., KYPER, K., TAYLOR, A.A., DHEKNE, R.D., GROSSMAN, R.G. Cardiovascular response to severe head injury. **J Neurosurg**, 59:447-454, 1983.

CODE, C.F., HEIDEL, W. Alimentary canal: Motility. In: **Handbook of Physiology**. Washington. Sec. 6, 1968.

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.

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.

CSERR, H.F., DePASQUALE, M., NICHOLSON, C., PATLAK, C.S., PETTIGREW, K.D., RICE, M.E. Extracellular volume decreases while cell volume is maintained by ion uptake in rat brain during acute hypernatremia. **J Physiol (Lond.)**, **442**:277-295, 1991.

CSERR, H.F., KNOPF, P.M. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: A new view. **Immunol Today**,**13**:507-512, 1992.

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.

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.

GARDNER, Ernest, M.D.; GRAY Donald J.; Estudo Regional do Corpo Humano, Guanabara Koogan; 1988.

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.

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.

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.

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.

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.

JAHNBERG, T., ABRAHAMSON, H., JANSSON, G. Gastric relaxation in the dog.**Scand J Gastroenterol**, 12:221-224, 1977a.

JAHNBERG, T., ABRAHAMSON, H., JANSSON, G. Gastric relaxatory response to feeding before and after vagotomy.**Scand J Gastroenterol**, 12:225-228, 1977b.

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.

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.

JUUL, N., Morris, G. F., Marshall, S. B. et al. – Intracranial Hypertension and Cerebral Perfusion 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.

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.

KNOBEL, Elias. *Conduitas no Paciente Grave. Hemorragia Subaracnóidea*. Cap 49, pg 666. Editora Atheneu, 1994.

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.

KUMAR, D., WINGATE, D. **An illustrated guide to gastrointestinal motility**. 2<sup>nd</sup> edition. New York: Churchill Livingstone, 1993.



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.

LEE, K.R., HOFF, J.T. **Intracranial pressure.** Youmans Neurological Surgery.4<sup>th</sup> edition. W. B. Saunders Company, Volume I, p. 5664, 1997.

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 Atria1 Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide Release. **Endocrinology.** v.135, suppl.3, 1995.

MACHADO, Angelo e Haertel, Lucia Machado. **Neuroanatomia Funcional.** 3<sup>a</sup> 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.

MASINI, M. Perfil epidemiológico do traumatismo crânio-encefálico no Distrito Federal em 1991. **J Bras Neurocirug**, 5:61-68, 1994.

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.

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.

MELO, J.R.C., SALIM, S., BARBOSA-SILVA, T. Anatomia, fisiologia e anomalias congênitas do estômago. In: CASTRO, L.P., COELHO, L.G.V. **Gastroenterologia**. Vol. 1. Belo Horizonte: Medsi, p. 733-755, 2004.

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.

MEYER, J.H. Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: JOHNSON, L.R. ed. **Physiology of the Gastrointestinal Tract**. 2. ed. New York: Raven, p. 613-618, 1987.

MIHM, F.G. Barbiturates for intracranial hypertension and focal and global ischemia. In: NEWFIELD, P., COTTRELL, J.E. eds. – **Handbook of Neuroanesthesia: Clinical and Physiologic Essentials**. Boston: Little, Brown, pp. 60-98, 1983.

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.

MURRAY, M.J., MARSH, H.M., WOCHOS, D.N., MOXNESS, K.E., OFFORD, K.P., CALLAWAY, C.W. Nutritional assessment of intensive-care unit patients. **Mayo Clin Proc**, **63**:1106-1115, 1988.

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.

OLIVEIRA, R.B., CENEVIVA, R., TRONCON, L.E. Lack of correlation between intragastric pressure and early gastric emptying rate after proximal gastric vagotomy. **Braz J Med Biol Res**, **18**(4):471-475, 1985.

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 hypertension of initial computerized tomography. **J Neurosurg.** 80: 46-50, 1994.

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.

PARENTE, C.C; Efeitos da hipervolemia crônica sobre a motilidade gastrintestinal e transporte intestinal de água e eletrólitos em ratos sob nefrectomia parcial. Dissertação de mestrado, **Universidade Federal do Ceará**, Sobral, 2010.

PLUM, F., POSNER, J.B. **The Diagnosis of Stupor and Coma.** 2nd ed. Philadelphia, F. A. Davis, pp. 63-118, 1972.

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.

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

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.

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.

RAPP, R.P., YOUNG, B., TWYMAN, D., BIVINS, B.A., HAACK, D., TIBBS, P.A., BEAN, J.R. The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injury patients.**J Neurosurg,**58:906-912, 1983.

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.

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 IntraPArechymatous 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.

- TEASDALE G, Jennett B. Assessment of coma and imPAired consciousness. A practical scale. **Lancet**. 1974; 2: 81–4.
- 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 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.
- WEISS, M.H., WERTMAN, N. Modulation of CSF production by alterations in cerebral perfusion pressure. **Arch Neurol**, 35:527-529, 1978.
- 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.

