



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

RAIMUNDO CAMPOS PALHETA JUNIOR

**CARACTERIZAÇÃO DAS VIAS NEURO-HUMORAIS NO
RETARDE DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS
ADVINDO DA DISTENSÃO MECÂNICA ATRIAL DIREITA
EM RATOS ACORDADOS**

**FORTALEZA
2010**

RAIMUNDO CAMPOS PALHETA JUNIOR

CARACTERIZAÇÃO DAS VIAS NEURO-HUMORAIS NO RETARDE DO
ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS ADVINDO DA DISTENSÃO
MECÂNICA ATRIAL DIREITA EM RATOS ACORDADOS

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

Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

Fortaleza-Ceará
2010

P188c Palheta Junior, Raimundo Campos

Caracterização das vias neuro-humorais no retarde do esvaziamento gástrico de líquidos advindo da distensão mecânica atrial direita em ratos acordados / Raimundo Campos Palheta Junior. – Fortaleza, 2010. 212f. : il.

**Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos
Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação
em Farmacologia**

1. Esvaziamento Gástrico 2. Fator Natriurético Atrial 3. Volume Sanguíneo 4. Ocitocina I. Palheta Junior, Raimundo Campos (Orient.) II. Título.

CDD: 616.33

RAIMUNDO CAMPOS PALHETA JUNIOR

**CARACTERIZAÇÃO DAS VIAS NEURO-HUMORAIS NO RETARDE DO
ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS ADVINDO DA DISTENSÃO
MECÂNICA ATRIAL DIREITA EM RATOS ACORDADOS**

**Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da
Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Farmacologia.**

Aprovada em: 26 de fevereiro de 2010

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Armenio Aguiar dos Santos
UFC- Faculdade de Medicina
Orientador**

**Prof. Dr. José Antunes Rodrigues
USP-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

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

**Prof. Dr. José Vanderlei Menani
UNESP—Araraquara**

**Prof. Dr. Mohammed Saad Lahlou
UFPE- Universidade Federal de Pernambuco**

Aos meus Pais Raimundo Campos Palheta e Fátima do
Rosário Conceição dos Santos, em especial a minha mãe
que sempre lutou por nossa felicidade.

Aos meus queridos irmãos Michel e Raphael pelos longos anos de cooperação, amizade e cumplicidade.

Aos meus tios Cláudio Santos e Cacito Santos exemplos de vida e fraternidade, os quais foram sempre presentes em nossas vidas, rezo pela eternidade de ambos.

A minha cunhada Patrícia mãe de meus queridos
Sobrinhos Gabriel e Caliel, crianças que alegram nossa
família e trazem orgulho, paz e esperança.

In memória à Percília Santos e Cláudio Santos, primordiais para formação de meu caráter e que continuam guiando-me à felicidade.

AGRADECIMENTOS

- À Deus que me proporcionou Paz, Saúde, sabedoria, perseverança e Forças para realização deste trabalho.
- Ao Orientador e amigo, Prof. Armênio Aguiar dos Santos que me acolheu e proporcionou a realização deste trabalho fruto de cooperação mútua e companheirismo, um exemplo de dedicação aos seus alunos.
- Ao Prof. Dr. José Antunes Rodrigues um mestre no aprendizado, gentileza e companheirismo, ao qual tenho imensa estima e espero contar com sua amizade por vários anos.
- A Profa. Dra. Lucila Leiko pelo acolhimento, estímulo e sutileza em suas observações.
- Ao Prof. Dr. Luiz Fernando, que enxergou o potencial e acreditou em meu futuro na academia e assim me mostrou o caminho para a docência.
- Ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo acolhimento neste recinto de aprendizado pela oportunidade de realização deste trabalho.
- Aos professores do departamento de Fisiologia e Farmacologia, Pedro Magalhães, Marcellus Loyola, Ronaldo da Graça e Ronaldo Albuquerque professores pesquisador os quais me inspiro para seguir nesta árdua caminhada.
- Ao Técnico do Laboratório Escola Luis Capelo, Haroldo Pinheiro, um grande companheiro e conselheiro nas horas de incertezas e aflições, a quem sentirei saudade certamente ainda consultarei sempre que possível.
- Aos integrantes do Laboratório de Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, em especial a Sílvia Ruginsk, Wagner Reis, Luís Fernando, Valci, Milene e Marina.

- À Rafaele Ferreira, pelo companheirismo, incentivo, compreensão, amor e carinho.
- Aos amigos distantes e aos que conquistei e que me acompanharam nos momentos de sucesso e angustias e aos demais anjinhos do Laboratório Escola Luiz Capelo pelos momentos de aprendizado e companheirismo.
- Em Especial ao amigo e compadre Moisés Tolentino, que vem me acompanhando ao longo destes últimos anos, seja na bancada, em momentos difíceis ou de confraternização.

RESUMO

Caracterização das vias neuro-humorais envolvidas no retarde do esvaziamento gástrico de líquidos advindos da distensão mecânica atrial direita em ratos acordados. Palheta Jr, RC. Tese de Doutorado em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2010.

A distensão mecânica do átrio direito (DA) aumenta a motilidade gástrica em ratos anestesiados (Palheta *et al.*, 2010). Resolvemos avaliar o efeito da DA sobre o esvaziamento gástrico (EG) de líquido em ratos acordados e as eventuais vias neuro-humorais relacionadas ao fenômeno. Utilizamos ratos albinos machos (n=361, 250-280g) que receberam um balão de silicone posicionado no átrio direito. Decorridos 24h, monitoramos a pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial média (PAM) e após os 20-min iniciais os animais foram aleatoriamente pré-tratados com: Salina (S, 0,1 ml/100g, i.v.), Atropina (A, 0,5 mg/kg, i.v.), Guanetidina (GT, 10 mg/kg, i.p.), Hexametônio (H, 10mg/kg, i.v.), L-NAME (3mg/kg, i.v.), L-Arg (100mg/kg, i.v.) + L-NAME (3 mg/kg, i.v.), Azul de metileno (MB, 3 mg/kg, i.v.), Glibenclamida (GB, 1 mg/kg, i.p.) ou Glibenclamida + Diazóxido (3mg/kg, i.v.) [GB + D], Dexametasona (DEX, 1mg/kg, i.p.), Anantin (ANT, 5 µg, i.v.) ou Atosibana (AT, 40 µ g/kg/h, i.v.). Além disto, em grupos separados realizamos 72h antes da DA à vagotomia (V), ou esplancnotomia+ gangliectomia celiaca (SC) ou denervação cardíaca aferente com capsaicina (ACD). Em outro conjunto de animais realizamos aurilectomia direita uma semana antes da DA (AX). Em seguida ao tratamento farmacológico realizamos protocolo de falsa DA (controle) ou DA com 50µL do balão intra-atrial durante 5min. Decorridos 20 min. da DA, os ratos foram alimentados por via oral com solução teste e, após 10-min sacrificados para estudo do EG. Além disto, determinamos os níveis plasmáticos de ocitocina (OT), Peptídeo Natriurético Atrial (ANP) e corticosterona (CORT). Para verificação da atividade neuronal avaliamos a expressão da proteína Fos e OT nas regiões hipotalâmicas do núcleo paraventricular (PVN) ou supra-óptico (SON). Comparado ao controle, a DA diminuiu o EG (p <0,05). Além disso, a DA aumentou a PVC e a FC. A DA diminuiu o EG (p<0,05) nos grupos S, A, GT, L-arginina + L-NAME, MB e GB+D. Já o pré-tratamento com H, L-NAME, GB, DEX, ANT ou AT, bem como a SV, SC, ACD ou AX preveniu o efeito do DA sobre o EG. Além disso, a DA aumentou os níveis plasmáticos de OT e CORT, mas não alterou o de ANP. Apesar da DA aumentar o número de neurônios imunorreativos para c-fos nas regiões parvocelular medial e posterior do PVN, não observamos tal achado nas regiões magnocelular do PVN ou do SON, também não houve diferença significativa para o número de neurônios imunorreativos para Fos-OT após DA. Portanto a diminuição do EG de líquidos após a DA em ratos acordados depende de uma via aferente cardíaca mediada por receptores de baixa pressão, sendo que tanto neurônios simpáticos como parassimpáticos participam da cascata mediada pela OT, ANP e NO através de canais para K⁺-ATP dependentes.

Palavras Chave: Esvaziamento Gástrico; Volume Sanguíneo, Trânsito gastrointestinal, Peptídeo natriurético atrial e ocitocina.

ABSTRACT

Characterization of neuro-humoral pathways involved in delayed gastric emptying of liquids due to mechanical right atrial stretch in awake rats. Palheta-Jr, RC. Doctoral Thesis in Pharmacology, Federal University of Ceara, 2010.

Right atrium mechanical stretch (AS) increases gastric motility in anesthetized rats. We aimed to study the effect of AS on gastric emptying (GE) in awake rats and the related neuro-humoral pathways involved. Male albino rats (N=361, 250-280g) had a silicone balloon inserted in the right atrium. After 24-h, the central venous pressure (CVP), heart rate (HR) and the mean arterial pressure (MAP) were monitored and after the initial 20-min, animals were randomly pre-treated with: saline (S, 0.1 ml/100g, i.v.), Atropine (A, 0.5mg/kg, i.v.), Guanethidine (GT, 10mg/kg, i.p.), hexamethonium (H, 10mg/kg, i.v.), L-NAME (3mg/kg, i.v.), L-Arginine (100mg/kg, i.v.)+L-NAME (3mg/kg, i.v.), Methylene Blue (MB, 3mg/kg, i.v.), Glibenclamide (GB, 1mg/kg, i.p.) or Glibenclamide+Diazoxide (3mg/kg, i.v.) [GB+D], Dexamethazone (DEX, 1mg/kg, i.p.), Anantin (ANT, 5µg, i.v.) or Atosiban (AT, 40µg/kg/h, i.v.). Besides, in a separate group, we realized vagotomy (V), or splanchnotomy + celiac gangliectomy (SC) or afferent cardiac denervation with capsaicin (ACD) 72h before AS. In another set of animals, we realized right appendectomy (AX) one week before AS. Next, AS with saline zero (sham) or 50µL was performed during 5min. In this group, rats were gavage fed with a test meal 20-min after AS and euthanized 10-min afterwards to study GE. Moreover we determined plasmatic levels of Oxytocin (OT), Atrial Natriuretic Peptide (ANP) and Corticosterone (CORT), and determined the neuronal activity in the paraventricular (PVN) or supraoptic (SON) hypothalamic regions by measuring expressed double-labeled *c-fos-OT*. Comparing to Sham, AS decreased GE ($p < 0.05$). Besides, AS increased CVP and HR. AS decreased GE ($p < 0.05$) in S, A, GT, L-Arginine+L-NAME, MB and GB+D groups. However pre-treatment with, H, L-NAME, GB, DEX, ANT or AT, as well as SV, SC, ACD or AX prevented the effect of AS on GE. AS increased OT and CORT plasmatic levels, but did not alter ANP. In spite of AS increasing the number of *c-fos* expressing neurons in the parvocellular region, we did not observe this finding in the magnocellular regions of PVN or SON. Besides, AS did not alter the number of *fos-OT* double-labeled neurons. Therefore the decrease of GE of fluids after AS in awake rats depends on an afferent pathway mediated by cardiac low pressure receptors, and both sympathetic and parasympathetic neurons participate in the cascade mediated by OT, ANP and NO through K⁺-ATP dependent channels.

Key Words: Gastric emptying, blood volume, gastrointestinal transit, atrial natriuretic peptide and oxytocin.

Lista de Figuras I.

Figura 1 – Visão prevalente dos principais estímulos, áreas do SNC e neurotransmissores envolvidos no controle da ingestão de água e sal, na liberação do ANP, AVP e OT, bem como seus efeitos cardíacos e renais responsáveis pela homeostasia hídrico-eletrolítica. Página 33

Figura 2- Representação do duplo cateter e o posicionamento utilizado para a monitoração da pressão venosa central e distensão do balão intra-atrial com 50 μ L em ratos acordados. Página 37

Figura 3 – Representação do delineamento experimental para investigação do efeito da distensão atrial com 50 μ L ou falsa distensão sobre o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados. Página 39

Figura 4- Representação esquemática da avaliação da motilidade gastrointestinal pela técnica de retenção fracional de corante em animais submetidos à distensão atrial. Página 41

Figura 5 - Representação esquemática do delineamento experimental utilizado para investigação do efeito da distensão atrial com 30, 50 ou 70 μ L sobre a retenção gástrica de líquidos em ratos acordados. Página 42

Figura 6 - Representação esquemática do estudo da progressão intestinal de uma refeição teste em ratos acordados submetidos à distensão atrial. Página 44

Figura 7 – Representação esquemática do delineamento experimental utilizado para verificar o efeito do pré-tratamento com Polietilenoglicol sobre o aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial em ratos acordados. Página 45

Figura 8 – Representação esquemática do delineamento experimental utilizado para verificar o efeito da desnervação cardíaca aferente sobre o aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial em ratos acordados. Página 46

Figura 9 – Representação esquemática do delineamento experimental utilizado para verificar o efeito da vagotomia subdiafragmática sobre o aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial em ratos acordados. Página 47

Figura 10 – Representação esquemática do delineamento experimental utilizado para verificar o efeito da esplancnotomia+gangliectomia sobre o aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial em ratos acordados. Página 48

Figura 11– Representação esquemática do delineamento experimental referente à investigação farmacológica das vias neuro-humorais envolvidas no efeito da distensão atrial sobre o retardo gástrico de líquido. Página 48

Figura 12– Representação esquemática do delineamento experimental utilizado para verificar o efeito da aurilectomia direita sobre o aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial em ratos acordados. Página 52

Figura 13 – Representação esquemática do delineamento experimental utilizado para investigação do efeito do pré-tratamento com salina ou dexametasona sobre as variações nos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético atrial, ocitocina e corticosterona advindas da distensão atrial em ratos acordados. Página 53

Figura 14 – Representação esquemática do delineamento experimental utilizado para investigação do efeito da aurilectomia sobre as variações nos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético atrial, ocitocina e corticosterona advindas da distensão atrial em ratos acordados. Página 53

Figura 15 – Representação esquemática do delineamento experimental utilizado para investigação do efeito da distensão atrial em ratos acordados sobre a expressão hipotalâmica de proteína C-Fos e ocitocina. Página 55

Figura 16 – Representação esquemática do delineamento experimental utilizado na para investigação farmacológica do efeito da ocitocina sobre o retarde do esvaziamento gástrico de líquido. Página 56

Lista de Figuras II

Figura 17 – Representação dos índices hemodinâmicos monitorados continuamente ao longo de 70min e da retenção gástrica de líquido em ratos acordados, submetidos após a falsa distensão ou à distensão atrial com 50µL de salina, seguido de deflação e estudado no período pós-prandial de 10, 20 e 30min. Página 60

Figura 18 – Representação da retenção fracional de corante no estômago e no intestino delgado (proximal, medial e distal) de ratos acordados, submetidos à falsa distensão ou à distensão atrial com 30, 50 ou 70 µL de salina. Página 63

Figura 19 – Representação do trânsito intestinal de líquidos em ratos acordados, submetidos à falsa distensão ou à distensão atrial com 50µL e estudados no período pós-prandial de 20min. Página 65

Figura 20 – Representação do efeito do pré-tratamento com Polietilenoglicol PM 20.000 sobre a retenção fracional de corante no estômago e intestino delgado proximal, medial e distal em ratos acordados submetidos ou não à distensão de balão intra-atrial com 50µL e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 67

Figura 21 – Representação do efeito do pré-tratamento com capsaicina (0,1mg/kg, intra-cárdiaco[i.c]) ou diluente (Tween) sobre a retenção gastrintestinal de líquidos em ratos acordados induzida pela distensão atrial com 50µL ou falsa-distensão e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 69

Figura 22 – Representação do efeito do pré-tratamento com Salina (0,1mL/100g, i.v) sobre a retenção gastrintestinal de líquidos induzida pela distensão atrial direita com 50µL ou falsa-distensão em ratos acordados e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 71

Figura 23 – Representação do efeito do pré-tratamento com Hexametônio (10mg/kg, i.v) sobre a retenção gastrointestinal de líquidos induzida pela distensão atrial direita com 50µL ou falsa-distensão em ratos acordados e estudados aos 10-min pós-prandiais. Página 73

Figura 24 – Representação do efeito do pré-tratamento mediante vagotomia subdiafragmática bilateral ou falsa cirurgia sobre a retenção gastrointestinal induzida pela distensão atrial com 50µL ou falsa distensão em ratos acordados e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 75

Figura 25 – Representação do efeito do pré-tratamento com Atropina (0,5mg/kg, i.v) sobre a retenção gastrointestinal de líquidos induzida pela distensão atrial direita com 50µL ou falsa-distensão em ratos e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 77

Figura 26 – Representação do efeito do pré-tratamento mediante esplanicectomia + gangliectomia ou falsa-cirurgia sobre a retenção gastrointestinal de uma refeição teste induzida pela distensão atrial com 50µL ou falsa-distensão em ratos acordados e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 79

Figura 27 – Representação do efeito da distensão atrial direita com 50µL ou da falsa-distensão sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com guanetidina (10mg/kg, i.v) e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 82

Figura 28 – Representação do efeito da distensão atrial direita com 50µL ou da falsa-distensão sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Cloridrato de ondansetrona (20µg/kg, i.v) e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 84

Figura 29 - Representação do efeito da distensão atrial direita com 50µL ou da falsa-distensão sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com L-Arginina (100mg/kg, i.v) e/ou L-NAME (3mg/kg, i.v) e estudados aos 10min pós-prandial. Página 86

Figura 30 – Representação do efeito da distensão atrial direita com 50 μ L ou da falsa-distensão sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Azul de metileno (3mg/kg, i.v) e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 88

Figura 31 – Representação do efeito da distensão atrial direita com 50 μ L ou da falsa-distensão sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Glibenclamida (1mg/Kg, i.v) ou Glibenclamida (1mg/Kg, i.v) +Diazóxido (3mg/kg, i.v) e estudados aos 10-min pós-prandial. Página 91

Figura 32 – Representação da determinação plasmática de peptídeo natriurético atrial (ANP) em ratos acordados submetidos à distensão atrial 50 μ L ou falsa distensão. Página 93

Figura 33 – Representação da determinação plasmática de ocitocina (OT) em ratos acordados submetidos à distensão atrial 50 μ L ou falsa distensão. Página 94

Figura 34 – Representação da determinação Plasmática de Corticosterona em ratos acordados submetidos à distensão atrial 50 μ L ou falsa distensão. Página 95

Figura 35 – Representação dos números de neurônios imunoreativos a Fos e dupla marcação Fos/OT nas porções Parvocelular medial (PaMP) e posterior (PaPo) do núcleo paraventricular e núcleo supraótico (SON) em animais submetidos a distensão atrial ou falsa distensão. Página 96

Figura 36 – Fotomicrografias representativas de cortes coronais da subdivisão medial (PAMP) e posterior (PAPO) parvocelular do Núcleo Paraventricular de animais submetidos à distensão atrial e falsa distensão. Página 97

Figura 37 – Representação do efeito da aurilectomia ou falsa-cirurgia (toracotomia) sobre a retenção gastrointestinal de líquido induzida pela distensão atrial com 50 μ L, estudados aos 10min pós-prandial. Página 100

Figura 38 – Representação do efeito do pré-tratamento com Anantin sobre a retenção gastrointestinal de líquido induzida pela distensão atrial direita com 50 μ L ou da falsa-distensão em ratos acordados. Página 102

Figura 39 – Representação do efeito da distensão atrial direita com 50 μ L ou da falsa-distensão sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Dexametasona (1mg/kg, i.p) e estudados aos 10min pós-prandial. Página 104

Figura 40 – Representação do efeito da distensão atrial direita com 50 μ L ou da falsa-distensão, sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Atosibana (40 μ g/kg/h, i.v) e estudados aos 10min pós-prandial. Página 106

Figura 41 – Representação do efeito da Ocitocina sobre a retenção gástrica de uma refeição teste em ratos acordados pré-tratados com: Salina (0,3ml, i.v); Atosibana (40 μ g/kg/h, i.v); Anantin (5 μ g, i.v) ou L-NAME (3mg/kg, i.v) e estudados aos 10min pós-prandial. Página 109

Figura 42 – Mecanismo neuro-humoral envolvido no retarde do esvaziamento gástrico de líquidos advindo da distensão mecânica atrial direita em ratos acordados. Página 132

Lista de Tabelas

Tabela 01- Comparação dos índices hemodinâmicos encontrados nos animais controle e submetidos à distensão atrial (30, 50 e 70 μ L). Página 62

Tabela 2. Tabela referente aos parâmetros hemodinâmicos dos animais submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50 μ L seguidos do protocolo de trânsito intestinal. Página 64

Tabela 3. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial dos ratos pré-tratados com Polietilenoglicol (PM 20.000), seguidos da falsa distensão ou da distensão atrial com 50 μ L. Página 66

Tabela 4. Comparação do efeito do pré-tratamento com capsaicina ou diluente (Tween) sobre a Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50 μ L. Página 68

Tabela 5. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial de ratos acordados e pré-tratados com salina (0,1ml/100g) seguido de falsa distensão ou distensão atrial com 50 μ L. Página 70

Tabela 6. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial de ratos acordados e pré-tratados com hexametônio (10mg/kg) seguido de falsa distensão ou distensão atrial com 50 μ L. Página 72

Tabela 7. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram pré-tratados mediante vagotomia sub-diafragmática bilateral ou apenas laparotomia e manipulação (controle) e submetidos à falsa distensão ou à distensão atrial com 50 μ L. Página 74

Tabela 8. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados pré-tratados com atropina (0,5mg/kg, iv) que foram submetidos à falsa distensão ou à distensão atrial com 50 μ L. Página 76

Tabela 9. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados pré-tratados mediante esplanctomia que foram submetidos à falsa distensão ou à distensão atrial com 50µL. Página 79

Tabela 10. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram previamente tratados com guanetidina (10 mg/kg, ip) e submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50µL. Página 81

Tabela 11. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram previamente tratados com ondansetrona (20 µg/kg, i.v) e submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50µL. Página 83

Tabela 12. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram previamente tratados com L-NAME (10mg/kg, i.v) e submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50µL. Página 85

Tabela 13. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram previamente tratados com a associação L-Arginina (100mg/kg, i.v)+L-NAME (10mg/kg, i.v) e submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50µL. Página 85

Tabela 14. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram previamente tratados com Azul de Metileno (3mg/kg, i.v) e submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50µL. Página 87

Tabela 15. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram previamente tratados com Diazóxido (3mg/kg, i.v) e/ou Glibenclamida (1mg/Kg, i.v) e submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50µL. Página 90

Tabela 16. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados submetidos a toracotomia seguido ou não de aurilectomia e que foram submetidos à falsa distensão ou à distensão atrial com 50µL. Página 99

Tabela 17. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram previamente tratados com Anantin (5µg, i.v) e submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50µL. Página 101

Tabela 18. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram pré-tratados com Dexametasona (1mg/kg, i.p) e submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50µL. Página 103

Tabela 19. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados que foram previamente tratados com Atosibana (40µg/kg/h, i.v) e submetidos à falsa distensão ou distensão atrial com 50µL. Página 105

Tabela 20. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca e Pressão Arterial em ratos acordados pré-tratados com Salina (0,1ml/100g), Atosibana (40µg/kg/h, i.v), Anantin (5µg, i.v) ou L-NAME (3mg/kg, i.v) seguidos ou não de infusão de ocitocina. Página 108

Lista de Abreviaturas

% - Percentagem;

°C – Graus Celsius

μL – Microlitros;

ANP- Peptídeo Natriurético Atrial;

Bpm – Batimentos por minuto;

cmH₂O – Centímetros de água;

COBEA – Colégio Brasileiro de

Experimentação Animal;

CORTICO- Corticosterona;

DA- Distensão Atrial

DC – Débito Cardíaco;

dL- Decilitros;

E.P.M – Erro padrão da média;

ECG – Eletrocardiograma;

FC – Frequência Cardíaca;

h – Horas;

i.p – Intra-peritoneal;

i.v. – Endovenosa;

Kg – Quilograma;

L – litros;

mg – miligramas;

Min. – Minuto;

mmHg – Milímetros de mercúrio;

N – Normal;

NaCl – Cloreto de Sódio;

NaOH – Hidróxido de Sódio;

OT- Ocitocina;

PAM – Pressão Arterial Média;

PCV – Pressão Venosa Central;

PE-10 – Tubo de Polietileno 10;

PE-50 – Tubo de Polietileno 50;

pg- picogramas;

PVN- Núcleo Paraventricular;

rpm – Rotações por minuto;

SON- Núcleo Supraóptico

SRO- Soro de rehidratação oral;

SRO – Soro de reidratação oral;

TCA – Ácido Tricloroacético;

TGI- Trato gastrintestinal;

SUMÁRIO

	PÁGINA
1- INTRODUÇÃO.....	27
2 - OBJETIVO GERAL.....	34
2.1- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
3- METODOLOGIA.....	36
3.1- Construção de cateter duplo para distensão atrial.....	36
3.2- Procedimentos cirúrgicos e determinação hemodinâmica.....	37
3.2.1- Procedimentos cirúrgicos.....	37
3.2.2- Determinações do Débito Cardíaco e eletrocardiograma.....	38
3.2.3- Parâmetros hemodinâmicos.....	38
3.3- Procedimentos experimentais.....	39
3.3.1- Efeito da distensão atrial sobre o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados.....	39
3.3.2- Protocolo de estudo do esvaziamento gástrico.....	40
3.3.3- Avaliação do efeito do volume do estiramento cardíaco sobre a retenção gástrica de líquido em ratos acordados: Distensão com zero, 30, 50 ou 70µL.....	41
3.3.4- Efeito da distensão atrial sobre o trânsito intestinal de líquido em ratos acordados.....	42
3.3.4.1- Procedimento Cirúrgico.....	42
3.3.4.2- Protocolo Experimental.....	43
3.3.5- efeito da distensão atrial sobre o esvaziamento gástrico em ratos submetidos à hipovolemia aguda.....	45
3.3.6- Participação de vias neurais proveniente da distensão do átrio direito.....	46
Capsaicina.....	46
Vagotomia subdiafragmática ou falsa vagotomia.....	47
Esplancnotomia ou Falsa esplancnotomia.....	47
3.3.7- Avaliação das possíveis vias neuro-humorais oriundas da distensão do átrio direito.....	48
Anantin.....	49
Atosiban.....	49
Dexametasona.....	49
Atropina.....	49
Guanetidina.....	49
Ondansetrona.....	50
L-NAME- [N (G)-L-Nitro-arginine methyl ester].....	50
Azul de Metileno.....	50
Glibenclamida.....	50
Glibenclamida + Diazóxido.....	50
3.3.8- Efeito da distensão atrial sobre o esvaziamento gástrico em ratos submetidos à aurilectomia.....	51
3.3.8.1. Procedimento cirúrgico.....	51
3.3.8.2- Protocolo Experimental.....	51
3.3.9. Caracterização da participação do peptídeo natriurético atrial, ocitocina e corticosterona.....	52

3.3.9.1. Protocolo experimental.....	52
3.3.9.2. Dosagens hormonais.....	54
3.3.10- Imunoistoquímica dupla para Fos e Ocitocina.....	54
3.3.11- Avaliação farmacológica da participação da ocitocina e a possível via de transdução o do sinal envolvida no retarde gástrico proveniente da distensão do átrio direito.....	56
4- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	57
5-RESULTADOS.....	58
5.1-Falsa Distensão ou Distensão atrial com 50 µL em 10, 20 ou 30 min pós-prandial	58
5.2- Efeito volume dependente do estiramento cardíaco: Distensão Atrial com zero, 30, 50 ou 70mL.....	61
5.3- Trânsito gastrintestinal.....	64
5.4- Hipovolemia aguda.....	65
Grupo Polietilenoglicol.....	65
5.5- Grupo desnervação cardíaca (capsaicina)	65
5.6- Grupo salina.....	70
5.7- Via nicotínica.....	71
5.8- Via parassimpática.....	73
5.9- Via muscarínica.....	76
5.10- Via simpática.....	78
5.11- Via adrenérgica.....	80
5.12- Via serotoninérgica.....	82
5.13- Via nitrérgicas.....	84
5.14- Via do segundo mensageiro GMPC.....	87
5.15- Via de canais para k ⁺ -ATP dependente.....	89
5.16- Efeitos da distensão atrial sobre as concentrações plasmáticas de corticosterona. peptídeo natriurético atrial, ocitocina e corticosterona.	92
5.16.1- ANP.....	92
5.16.2- Ocitocina.....	94
5.16.3 Corticosterona.....	95
5.17- Efeito da distensão atrial sobre a expressão hipotalâmica de proteína Fos e dupla marcação para fos-OT.....	96
5.18- Grupo aurilectomia.....	98
5.19- Via do ANP.....	101
5.20- Grupo dexametasona.....	103
5.21- Via da ocitocina.....	105
5.22- Investigação farmacológica para ocitocina e a via de transdução advindo da distensão mecânica atrial de sinal envolvida no aumento do retarde gástrico.	107
6- DISCUSSÃO.....	110
7- CONCLUSÃO.....	133
8- REFERÊNCIAS	135
9- APÊNDICE.....	154

INTRODUÇÃO

A visão prevalente nos livros texto acerca do volume sanguíneo considera ser sua regulação resultado da interação funcional exclusiva dos sistemas cardiovascular e urinário (GUYTON & HALL, 2006). Entretanto, acumula-se na literatura biomédica uma série de evidências clínicas e experimentais indicando a relevância do trato gastrointestinal (TGI) na regulação do balanço hídrico e eletrolítico em mamíferos (MICHELL, 2000; SJOVALL *et al.*, 1982; VEILLETTE *et al.*, 2006).

Segundo esta concepção ainda emergente, são notáveis as propriedades absorptivas e secretórias de água e eletrólitos através do TGI (MICHELL, 2002). Os camelos, por exemplo, suportam desidratação intensa, da ordem de 30% do peso corpóreo, uma vez que o rúmex destes animais pode funcionar como reservatório de água (SILANIKOVE, 1994). Mesmo em animais monogástricos, como o coelho e o rato, a restituição da volemia e a própria sobrevivência frente à sangria está comprometida acaso sejam previamente submetidos ao jejum ou à enterectomia (DARLINGTON *et al.*, 1995; REDFORS, 1987).

Nossa contribuição sobre o tema decorre de uma série de experiências desenvolvidas no Laboratório Escola Prof. Luiz Capelo desde os anos oitenta acerca dos efeitos de variações agudas do volume sanguíneo sobre a motilidade do TGI. Capelo *et al.* (1983) verificaram que a hipervolemia mediante a infusão de salina isotônica até um volume de 50mL/kg em cães anestesiados torna o estômago mais resistente à distensão enquanto a sangria até um volume de 30mL/kg aumenta a complacência gástrica — como se o estômago funcionasse feito um reservatório cuja capacidade fosse determinada pelo grau de volume do líquido extracelular.

É bem verdade que, embora do ponto de vista morfológico o estômago seja considerado víscera única, suas porções proximal e distal exibem funções distintas, tanto em termos da secreção como de motilidade. A porção proximal apresenta característica aglandular e funciona como reservatório alimentar e de digestão de lipídeos e amido, enquanto a porção distal está envolvida com a fragmentação e a mistura do alimento com secreções digestivas, e em conjunto com a porção proximal regula o esvaziamento gástrico (SWENSON & REECE, 1996). No caso dos ratos, há inclusive limites visíveis entre estas porções (GARTNER, 2005).

Neste sentido, graças à combinação de achados radiológicos e manométricos, considera-se que o estômago proximal se relaxa por ocasião da ingestão da refeição, acomodando a refeição, mantendo a pressão intra-gástrica abaixo daquela do esfíncter esofágico inferior (MIZUMOTO *et al.*, 1997). Tal pressão gerada de forma tônica, embora

débil, é suficiente para fazer fluir e evacuar o estômago de líquidos (WILBUR *et al.*, 1974). Já o estômago distal é considerado um moinho, sendo capaz de triturar e esguichar o quimo para o duodeno a cada contração antral, embora também sirva de resistência (KEITH, 1980).

Ademais, como o piloro se contrai vigorosamente ao mesmo tempo ou logo depois do antro terminal, o esvaziamento gástrico ocorre entre e não durante as contrações pilóricas. Ao contrário do funcionamento do esfíncter esofágico inferior, tonicamente contraído que ao se relaxar deixa o *bolus* passar livremente, o piloro é abertura estreita, apertada periodicamente pelas retrações geradas na camada circular, donde o tamanho da abertura pilórica determina o tamanho máximo da partícula que o atravessa (RAMKUMAR & SCHULZE, 2005). Além do piloro, o duodeno, cujo diâmetro é menor que o do antro, também impõe resistência ao efluxo gástrico (TREACY *et al.*, 1995). Assim, a motilidade duodenal oferece resistência significativa, segundo a intensidade e o grau de coordenação com o antro e o piloro, donde o quimo jorra do estômago no curto período entre a oclusão do piloro e a contração do bulbo duodenal (SANTOS, 2009).

Além disto, o esvaziamento gástrico ocorre segundo um padrão peculiar, ao sabor das propriedades do alimento (volume, composição e acidez). Neste sentido, embora reconhecendo ser a cintilografia o padrão ouro para o exame do esvaziamento gástrico ao permitir a análise da contribuição regional dos estômagos proximal e distal neste processo (Troncon, 2008), ao longo dos últimos anos temos utilizado uma refeição teste glicosada isotônica contendo o corante vermelho fenol como marcador para avaliação do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrointestinal mediante o princípio da retenção fracional de corante nos diversos segmentos do TGI (Oliveira *et al.*, 1998; Gondim *et al.*, 1999). Além de evitar dano ambiental pelas radiações ionizantes, o uso de tal método se presta à avaliação da motilidade gastrointestinal, com boa acurácia e bastante útil em investigações pré-clínicas (BUENO *et al.*, 1978).

Tendo em vista a correlação positiva entre o volume da refeição e a vazão pilórica (Nelsen & Kohatsu, 1971), o volume da refeição teste oferecida ao animal é padronizado segundo o peso corpóreo. Aliás, a própria taxa de esvaziamento gástrico de líquidos diminui com o tempo pós-prandial, embora inicialmente seja proporcional ao volume da refeição (MEYER, 1987; WILBUR *et al.*, 1974). No intuito de evitar qualquer viés hormonal do ciclo estral sobre a motilidade gastrointestinal (Chen *et al.*, 1995), temos utilizado em nossas investigações principalmente animais machos (SANTOS *et al.*, 2007). E no intuito de captar a natureza dinâmica do processo de esvaziamento gástrico, em nosso laboratório utilizamos

principalmente a técnica de determinação da retenção fracional do corante ao longo dos segmentos gastrintestinais nos períodos pós-prandiais de 10, 20 e 30min (SOUZA *et al.*, 2009). Para avaliação de determinado estímulo alvo sobre a taxa de retenção gástrica de líquido, geralmente escolhemos o período pós-prandial de 10min, intervalo próximo ao $t_{1/2}$ da curva de esvaziamento gástrico (GONDIM *et al.*, 1999).

Vale salientar que a atividade do TGI é mediada principalmente pelo sistema nervoso autônomo, através de fibras neurais provenientes do sistema simpático e parassimpático, as quais fazem sinapse com o sistema nervoso entérico, sendo este conjunto responsável pela liberação de diversas substâncias com reconhecidas propriedades ao longo do TGI, seja ao modificarem a permeabilidade e/ou a motilidade gastrintestinal (NYLANDER *et al.*, 2001; SCHEMANN, 2005). Por exemplo, a ingestão alimentar libera hormônios, como secretina, colecistocinina (CCK) e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) que contribuem para o relaxamento visceral. Já as contrações do estômago proximal, certamente dependem de fibras excitatórias colinérgicas (Meyer, 1987). Tais substâncias, inclusive parecem estar envolvidas nos ajustes do TGI frente a variações agudas da volemia, de maneira a contribuir para a manutenção hídrico-eletrolítica dos mamíferos (SJÖVALL *et al.*, 1985).

Neste sentido, apesar da originalidade do trabalho desenvolvido por Capelo *et al.* (1983), frente aos ajustes do TGI após modificações agudas da volemia, a interpretação dos resultados é limitada pelo modelo experimental empregado, cães anestesiados e submetidos à laparotomia. Além disso, a infusão de salina induz hemodiluição, acidose e hipoxemia, introduzindo uma série de vieses enquanto a sangria, de tão intensa, quase precipitava o choque hemorrágico (INOUE *et al.*, 2000; WIGGERS, 1950).

No intuito de tentar suplantar tais questões, decidimos re-investigar o fenômeno noutra espécie, desta feita em ratos. Para tanto, desenvolvemos e validamos novo modelo de avaliação do tônus gástrico mediante pletismografia (GRAÇA *et al.*, 2000). A seguir, verificamos o efeito de variações agudas da volemia sobre o tônus gástrico de ratos anestesiados. Enquanto ratos normovolêmicos mantêm o volume gástrico quase constante ao longo de 90 minutos de monitoração, a hipervolemia ocasionada pela transfusão de sangue (12,5ml/kg) diminui em 11,3% o volume gástrico. Já a sangria (10ml/kg) torna o estômago mais complacente, aumentando o volume gástrico em 15,8%, fenômeno este revertido pela reposição do sangue (GRAÇA *et al.*, 2002).

Ademais, quadros hipervolêmicos advindos da perda aguda da função renal também interferem na fisiologia gastrintestinal. A obstrução ureteral aguda em cães ocasiona queda expressiva da absorção jejunal de fluidos e eletrólitos — como se fora um reflexo reno-

jejunal — sendo tal fenômeno abolido pela desnervação renal ou pelo pré-tratamento com atropina (SUZUKI *et al.*, 1992). Neste mesmo sentido, observamos que a perda aguda da função renal mediante nefrectomia bilateral, além da esperada azotemia, ocasiona retarde no esvaziamento gástrico de líquido — fenômeno tão mais evidente quanto maior o grau de hipervolemia advindo da retirada do rim (SILVA *et al.*, 2002).

Reajustes agudos na distribuição corporal do volume sanguíneo também interferem no comportamento motor gastrointestinal. Assim, verificamos que a insuficiência cardíaca tanto de baixo débito, após infarto agudo do miocárdio decorrente da oclusão da coronária esquerda, bem como de alto débito, induzida mediante fistula aorto-caval, ocasionam retardes do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrointestinal de líquidos em ratos acordados (CAMURÇA *et al.*, 2004; BENTO-SILVA, 2008).

Não obstante a originalidade desta linha de pesquisa acerca dos ajustes na motilidade gastrointestinal frente a variações volêmicas agudas, as abordagens experimentais que até então utilizamos são imprecisas quanto à localização dos mecanorreceptores eventualmente envolvidos em tais fenômenos, dada à comunicação dos circuitos arterial e venoso da circulação sistêmica. Uma vez que os átrios dispõem de receptores sensíveis a modificações da volemia que por sua vez participam dos processos neuroendócrinos de restauração da homeostase do volume sanguíneo, decidimos verificar o efeito do estiramento mecânico do átrio direito sobre a motilidade gástrica em ratos anestesiados. Neste sentido, mostramos que a distensão de balão intra-atrial além de elevar a pressão venosa central, aumenta o tônus gástrico — fenômeno proporcional ao grau de distensão do balão intra-atrial, evidente ainda durante os 5 min de distensão atrial e que assim permanece por pelo menos 30min (PALHETA Jr. *et al.*, 2010).

Tais resultados corroboram a idéia dos receptores cardio-pulmonares de baixa pressão com reconhecido papel na homeostase do volume sanguíneo via regulação da excreção renal de sal e água (Gilmore & Daggett, 1966) também modularem a fisiologia do trato gastrointestinal. Neste sentido, vale salientar os trabalhos do grupo do Prof. Ove Lundgreen da Universidade de Gotemburgo. Num elegante ensaio clínico, verificaram em voluntários sadios o efeito de variações no retorno venoso ao coração advindos de manobras posturais passivas sobre a permeabilidade intestinal aos fluidos e eletrólitos, que aumenta sob ortostase e se torna mínima sob a posição oposta de Trendelenburg (SJÖVALL *et al.*, 1986).

Em 1954, Gauer e colaboradores observaram a existência de um terceiro fator, além da pressão arterial e do hormônio anti-diurético, capaz de modular a excreção renal de sal e água. Estudando voluntários sadios, verificaram que a imersão até o pescoço em banho

termo-neutro ocasiona notável diurese nestes indivíduos. A identificação deste princípio só ocorreu em 1981 quando de Bold e colegas perceberam ser a granulação de miócitos cardíacos afetada pelo balanço hidro-eletrolítico e que extratos atriais induzem intensa diurese e natriurese, a ponto de elevar o hematócrito e baixar a pressão arterial, denominando tal substância de fator natriurético atrial.

A partir daí, surgiram outras evidências que a indução de hipervolemia por infusão aguda de solução salina, o aumento da pré-carga cardíaca pela posição supina ou a taquicardia ventricular ocasionam a liberação no plasma de tal fator, agora identificado como peptídeo natriurético atrial (ANP) (ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 1991; ESPINER, 1994; KANGAWA *et al.*, 1984).

Aliás, a mera distensão mecânica do átrio esquerdo de cães anestesiados com um balão intra-atrial induz diurese (HENRY & PEARCE, 1956). O mesmo ocorre em cães acordados, pois segundo Goetz *et al.* (1970) o tamponamento atrial ao elevar a pressão transmural do átrio direito também favorece a excreção de Na^+ e H_2O , consolidando o papel do átrio no controle da homeostasia volêmica (COWLEY *et al.*, 1988; KACZMARCZYK *et al.*, 1981; LINDEN, 1979).

No que tange ao comportamento do trato gastrointestinal, há trabalhos na literatura indicando relações funcionais entre os átrios, o ANP liberado quando da infusão de líquidos ou pela sua distensão mecânica, e a homeostase hídrico-eletrolítica (ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 1991; CHO *et al.*, 1988; PETERSSON *et al.*, 1986). Em 1988, Kaufman verificou que a distensão do átrio direito mediante a inflação de balão intra-atrial em ratos, além de reduzir a ingestão de sal e água, aumenta significativamente o volume de fluido intestinal. Aliás, a administração endovenosa de extrato atrial ou do próprio peptídeo em ratos anestesiados diminui a permeabilidade intestinal a fluidos e eletrólitos (CATTO-SMITH *et al.*, 1991; SEEBER *et al.*, 1986). Ademais, o ANP também afeta a motilidade gastrointestinal, aumentando a magnitude das contrações intestinais em estudos de contratilidade *in vitro* de tiras isoladas de duodeno de rato (GODELLAS, 1991). Já Scott & Maric (1991), observaram que a injeção intravenosa de ANP acelera o trânsito intestinal de líquido em ratos acordados.

Baseado nestes dados e em colaboração com o Laboratório de Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) passamos a delinear a eventual participação humoral nos reajustes da motilidade gastrointestinal frente ao estiramento mecânico cardíaco. Assim, a distensão de balão intra-atrial em ratos anestesiados eleva os níveis plasmáticos do ANP de $13,0 \pm 1,7 \mu\text{g/mL}$ para $30 \pm 5,0 \mu\text{g/mL}$, os quais retornam para valores próximos aos basais com a deflação do balão. No entanto, a anestesia com

uretana impõe sérias limitações à interpretação de tais resultados, pois reduz por si só os níveis plasmáticos basais de ANP em 74%, que passam de 81.5 ± 4.0 para 20.5 ± 4.0 pg/mL, respectivamente nos animais acordados e logo após a anestesia (PALHETA Jr. *et al.*, 2010). Tal fato é compreensível, ao se levar em conta que a anestesia, em seus diversos planos, alteram os níveis plasmáticos de vários hormônios (SEITZ *et al.*, 1986).

Assim sendo, optamos por investigar o efeito da distensão mecânica do átrio direito sobre o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados. Para tanto, determinamos a retenção fracional de corante, metodologia descrita inicialmente por Reynell & Spray (1956), largamente difundida em nosso laboratório (GONDIM *et al.*, 1999; ROSALMEIDA *et al.*, 2003; SANTOS *et al.*, 2007) e utilizada por outros grupos de pesquisa (MELRO *et al.*, 2008; TUMER *et al.*, 2008).

Além disso, variações agudas da volemia mediante infusão intravenosa desencadeiam uma série de reflexos a partir de receptores do átrio direito, seios carotídeos e aórticos, bem como renais, os quais modulam a atividade de centros integrativos no núcleo do trato solitário e de onde partem neurônios que por sua vez fazem sinapses com o *locus ceruleus* (Anselmo-Francini *et al.*, 1999), núcleo da rafe (Reis *et al.*, 1994) e núcleo parabraquial (Margatho *et al.*, 2007), além de estruturas que fazem conexão com a região antero-ventral do terceiro ventrículo e mesmo com núcleos hipotalâmicos como o paraventricular e o supraóptico. Tais comunicações se dão mediante a síntese e secreção de fatores liberadores e/ou hormônios peptídicos, os quais orquestram modificações neuroendócrinas, no sentido de manter a hemodinâmica do organismo, ver figura 1 (BENEDETTI *et al.*, 2008; RUGINSK *et al.*, 2007).

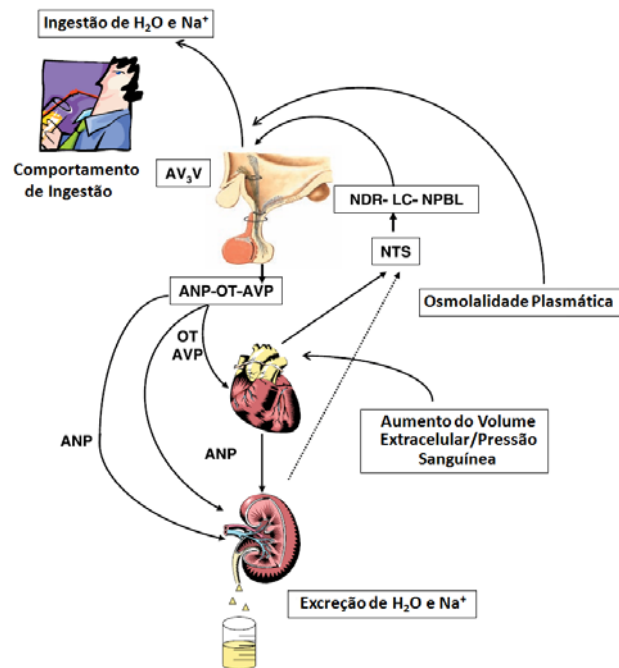


Figura 1- Visão prevalente dos principais estímulos, áreas do SNC e neurotransmissores envolvidos no controle da ingestão de água e sal, na liberação do ANP, AVP e OT, bem como seus efeitos cardíacos e renais responsáveis pela homeostasia hídrico-eletrolítica. AV₃V: Região Anteroventral do terceiro ventrículo; OT: ocitocina; AVP: vasopressina; ANP: Peptídeo natriurético atrial; NTS: núcleo do trato solitário; NDR: núcleo dorsal da rafe; LC: *locus ceruleus*; NPBL: núcleo parabraquial lateral (Fonte: Antunes-Rodrigues *et al.*, 2004).

Portanto, será também objetivo nosso avaliar a atividade neuronal através da expressão da proteína Fos e a co-localização para ocitocina em núcleos hipotalâmicos de ratos submetidos à distensão atrial. Ainda, investigaremos neste trabalho, o papel da ocitocina, ANP, costicosterona e óxido nítrico sobre as modificações da motilidade gastrointestinal em ratos acordados submetidos à distensão mecânica atrial direita. Afinal, não se pode descartar a possibilidade da distensão mecânica atrial afetar a motilidade gastrointestinal às custas da ativação de outras vias parácrino-humorais. Pois a distensão atrial promove caracteristicamente a liberação de ocitocina, óxido nítrico, e/ou endotelina (RUSKOAHO *et al.*, 1997; SKVORAK & DIETZ, 1997). Tais substâncias são dotadas de propriedades vasoativas e moduladoras da função renal, mas que também são capazes de atuar sobre a musculatura lisa gastrointestinal (Li *et al.*, 2007; Olsen & Weis, 1992; Scott & Maric, 1991; Toda & Herman, 2005) e eventualmente podem estar envolvidos no presente fenômeno ora em estudo.

2- OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da distensão mecânica atrial direita sobre o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal de líquido em ratos normovolêmicos acordados, bem como os eventuais mecanismos neuro-humorais envolvidos nesse fenômeno.

2.1- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a taxa de esvaziamento gástrico de líquidos em ratos normovolêmicos acordados quando do estiramento cardíaco mediante distensão de balão intra-atrial com 30, 50 ou 70µL de salina.
- Determinar o trânsito intestinal de líquidos em ratos normovolêmicos acordados submetidos à distensão mecânica atrial direita com 50µL de salina.
- Verificar o eventual efeito da hipovolemia aguda mediante desidratação com polietilenoglicol sobre o retarde do esvaziamento gástrico de líquidos em ratos normovolêmicos acordados induzido pela distensão mecânica atrial direita com 50µL de salina.
- Caracterizar a participação de vias neurais neste fenômeno, verificando o efeito da distensão mecânica atrial direita com 50 µL de salina sobre o esvaziamento gástrico de líquido em ratos normovolêmicos acordados previamente submetidos à vagotomia sub-diafragmática, esplancnicectomia+ganglionectomia ou ainda mediante pré-tratamento com hexametônio e desnervação cardíaca aferente mediante capsaicina.
- Caracterizar a participação de vias neurais neste fenômeno, verificando o efeito da distensão mecânica atrial direita com 50µL de salina sobre o esvaziamento gástrico em ratos normovolêmicos acordados previamente tratados com antagonistas farmacológicos adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos ou nitrérgicos, bem como para avaliar o mecanismo de transdução do sinal, utilizando agentes farmacológicos que atuam na síntese do segundo mensageiro GMPc ou na ativação de canais para K⁺.

- Verificar o efeito da distensão mecânica atrial direita em ratos normovolêmicos acordados (intactos ou desprovidos da aurícula direita) sobre os níveis plasmáticos do peptídeo natriurético atrial, ocitocina e corticosterona determinados mediante radioimunoensaio.
- Verificar o efeito da distensão mecânica atrial com 50µL de salina sobre a expressão de proteína Fos e co-localização com neurônios ocitocinérgicos hipotalâmicos em ratos acordados e normovolêmicos.
- Caracterizar a participação de vias humorais neste fenômeno, verificando o efeito da distensão mecânica atrial direita com 50µL de salina sobre o esvaziamento gástrico em ratos normovolêmicos acordados previamente tratados com antagonistas de receptores para o peptídeo natriurético atrial ou ocitocina.
- Caracterizar o eventual papel da ocitocina, peptídeo natriurético atrial e óxido nítrico na retenção gástrica de líquido mediante utilização de antagonistas farmacológicos.

3- METODOLOGIA

Utilizamos ratos Wistar (N=361), machos, pesando entre 250-280g, provenientes dos Biotérios Centrais das Universidades Federal do Ceará e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com o Colégio Brasileiro de Biologia Experimental, aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa com animais da Faculdade de Medicina da UFC (Protocolo 02/2009).

3.1- CONSTRUÇÃO DE CATETER DUPLO PARA DISTENSÃO ATRIAL

No intuito de obter a monitoração hemodinâmica simultânea à distensão atrial, confeccionamos um cateter duplo cujos detalhes de construção estão descritos em Palheta Jr *et al.* (2008), ver figura 2. Inicialmente ocluímos uma cânula de silicone (d.i. 0.58 mm, d.e. 0.97 mm, Silastic, Dow Corning[®]), medindo 16cm de comprimento, com cola de silicone (Dow Corning[®]) em uma de suas extremidades. Após 48 horas e uma vez consolidada a oclusão, obtivemos o molde do balão mediante a injeção de salina sob pressão, com o auxílio de um oclisor vascular (tipo “bulldog”, 3,5cm). O esboço do balão foi então submetido à progressiva distensão longitudinal, tornando-o distensível pela injeção adicional de salina até se obter um balão com a capacidade de 100µL. A segunda cânula foi confeccionada pela fusão de um tubo de polietileno (d.i. 0.28 mm, d.e. 0.61 mm, PE 10, Intramedic[®]), com 7 cm de comprimento ao interior de outro tubo (d.i. 0.58 mm, d.e. 0.96 mm, PE 50, Intramedic[®]) com o auxílio de cola de cianoacrilato (Superbonder[®]). As cânulas de polietileno e de silicone foram então justapostas mediante inserção de suas extremidades distais num segmento de sonda naso-esofágica (nº 8, Embramed) com 6 cm de comprimento, tendo-se o cuidado de manter a diferença de 1 cm no posicionamento da extremidade da cânula de silicone em relação a de polietileno. As cânulas foram então fixadas à sonda naso-esofágica com o auxílio de cola de cianoacrilato (Superbonder[®]). Ao final, revestimos a sonda naso-esofágica (contendo as duas cânulas) com um anel plástico de 1 cm de comprimento (Equipo de soro EV-Hart[®] air), no intuito de servir de reparo quando de sua implantação vascular.

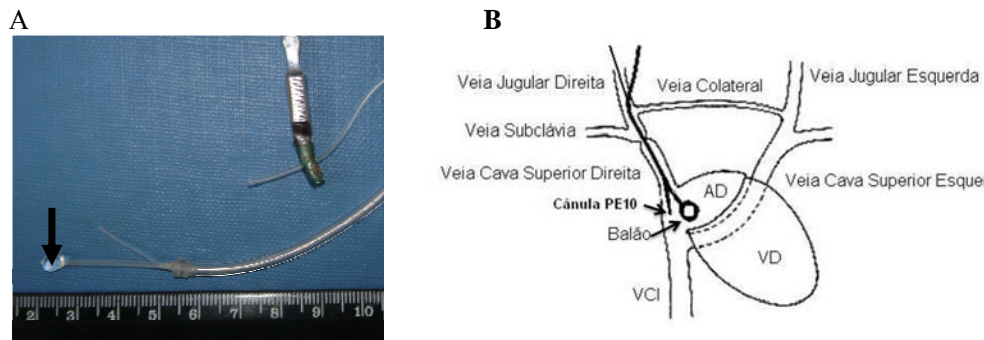


Figura 2 – Duplo cateter utilizado para a monitoração da pressão venosa central (PVC, em cmH₂O) e distensão do balão intra-atrial em ratos acordados, segundo Palheta *et al.*, 2008. BOX A, tubo de polietileno (PE10) destinado a PVC unido a uma cânula de silicone (silastic, 0,58 mm de diâmetro interno e 0,97 mm de diâmetro exterior, a Dow Corning, E.U.A.) contendo um balão distensível em sua extremidade (seta) usado para distensão atrial. BOX B: Figura esquemática do posicionamento da cânula e do balão no átrio direito (seta). Veia cava inferior (CV); ventrículo direito (VD) e átrio direito (AD).

3.2- PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS E DETERMINAÇÃO HEMODINÂMICA

3.2.1- Procedimentos cirúrgicos

Ao primeiro dia os ratos foram colocados em jejum por um período de 24 hs com livre acesso a soro de reidratação oral (SRO- Na⁺ 75; Cl⁻ 65; K⁺ 20; glicose 75 e citrato 10-mmol.L⁻¹, LAFEPE). No dia seguinte os animais foram submetidos à anestesia com éter, e procedeu-se a incisão mediana na região abdominal, para realização da gastrostomia. Que consistiu de através de uma fístula na região do fundo gástrico, inserimos uma sonda para administração da solução teste (ver a seguir) que foi ali fixada mediante ligação em forma de bolsa de tabaqueira. Feito isso, a cavidade abdominal foi fechada por sutura e a cânula foi transpassada via subcutânea para a região inter-escapular de onde emergia.

Ao término da cirurgia os ratos foram acondicionados em gaiolas individuais, supridas com ração e solução de reidratação oral (SRO). Decorridos 48hs os animais foram re-anestesiados, para a realização da canulação dos vasos cervicais. Uma cânula de polietileno (PE 50), preenchida com solução salina e heparina (500U/mL), foi inserida na artéria carótida esquerda, sendo reservada para o registro da pressão arterial (PA). Na veia jugular direita introduzimos o duplo cateter (figura 2) reservado ao registro da pressão venosa central (PVC, em cmH₂O), infusão de fármacos e à distensão do átrio. Ambas as cânulas foram transpassadas por via subcutânea na mesma região dorsal sendo ali fixadas através de fio de sutura.

3.2.2- Determinações do Débito Cardíaco e eletrocardiograma

Nos grupos de ratos, á saber (falsa distensão atrial e distensão atrial com 30, 50 ou 70 μ L), introduzimos o cateter contendo o cabo termopar na carótida direita, inserida ~3cm em direção ao coração. A jugular direita recebeu o duplo cateter. Em seguida, os cateteres foram transpassados pelo subcutâneo do animal até a região dorsal onde as extremidades livres dos fios de cobre e de constataam foram então aferrados a um conector plástico, tipo T (Liquid Crystal Polymer SMP-T-F Omega). Vale salientar que para determinação da pressão arterial média destes animais, inserimos na artéria femural direita uma cânula de polietileno (PE 10).

Além disso, nestes grupos de animais, inserimos na intimidade da musculatura três fios inoxidáveis revestidos de teflon (Stainless Steel Teflon Coated, A.M Systems. Inc, D.E. 0,203mm), fixados com o auxílio de sutura (Point Suture 4-0). Dois fios foram colocados na região torácica ventral, um do lado direito e outro do lado esquerdo (tomados como eletrodos negativo e positivo, respectivamente). Um terceiro fio (considerado ponto neutro) foi fixado na pata traseira esquerda junto à musculatura interna do quadríceps. Com o auxílio de um trocater, os três fios foram desviados pelo subcutâneo do animal até o dorso onde foram aferrados a um conector do tipo RJ11.

3.2.3- PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

A avaliação das condições hemodinâmicas dos ratos foi feita mediante registro contínuo da pressão arterial (PA, em mmHg) e da pressão venosa central (PVC, em cmH₂O) graças a conexão das cânulas da artéria carótida esquerda e da veia jugular direita, respectivamente, aos transdutores de pressão MLT 1050 e MLT 0380, por sua vez acoplados a um sistema de aquisição de sinais biológicos (PowerLab/8sp, ADInstruments®). Já a frequência cardíaca (FC, em bpm) foi determinada a partir do registro contínuo de eletrocardiograma graças à conexão de três fios metálicos a um bioamplificador (ML 132 Bio Amp), por sua vez acoplado ao sistema de aquisição digital de sinais. Já a conexão, por sua vez, de um sensor termopar, construindo segundo Bento-Silva *et al.* (2008), ao “Cardiac Output Pod” (ML 313) e ao “Pod Expander” (ML 305) acoplados ao (Power Lab) permitiu a monitoração da temperatura sanguínea central, parâmetro utilizado na determinação do débito cardíaco, pela técnica da termo-diluição (KISSLING *et al.*, 1993). Para tal fim, injetou-se, quando necessário, 100 μ L de salina isotônica refrigerada (~10°C) na veia jugular. Segundo o princípio de Fick, a área correspondente à variação da temperatura sanguínea é proporcional ao débito cardíaco (HOEPER *et al.*, 1999).

3.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.3.1- EFEITO DA DISTENSÃO ATRIAL SOBRE O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS EM RATOS ACORDADOS.

Como observamos na figura 3, após canulação dos vasos cervicais e jejum de 24 horas com livre acesso ao SRO, ou seja ao quinto dia, os ratos foram submetidos ao protocolo experimental que consistiu na verificação dos parâmetros hemodinâmicos (PA, PVC e FC) por um período de 20 min., considerado período basal. Em seguida, distribuímos aleatoriamente os ratos em subgrupos, composto em média de seis animais:

Grupo controle: realizamos apenas por um período de 5 min. manipulação do duplo cateter (falsa distensão atrial). Passados 15 min. realizamos a gavagem que consistiu em administrar via sonda gástrica 1,5 mL da refeição teste contendo glicose a 5% e vermelho fenol (0,5mg/mL). Decorridos 10, 20 ou 30 min. os ratos foram sacrificados mediante dose letal de tiopental sódico endovenoso, seguida imediatamente de laparotomia e remoção do estômago e intestinos, para posterior determinação da retenção fracional do corante (ver a seguir, figura 4).

Grupo Distensão atrial: Após o período basal os animais foram distribuídos aleatoriamente em: subgrupos de seis animais, onde realizamos a distensão do balão intra-atrial com 50 μ L de salina, durante um período de 5 min, e decorridos 15 min realizamos a gavagem. Do mesmo modo, decorridos 10, 20 ou 30 min, os animais foram sacrificados para estudo do esvaziamento gástrico.

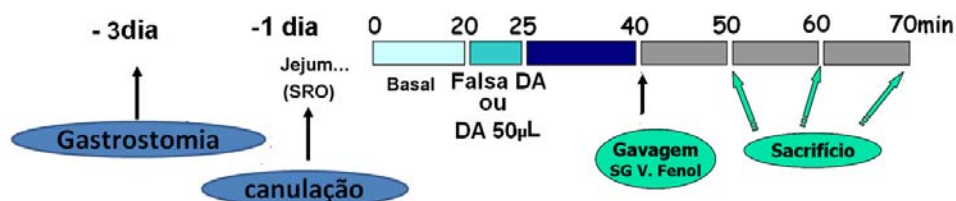


Figura 3 - Delineamento experimental utilizado para investigação do efeito da distensão atrial com 50 μ L (DA 50 μ L) sobre o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados. SG: solução glicosada 5%; SRO, soro de rehidratação oral; V. Fenol: vermelho de Fenol.

3.3.2. PROTOCOLO DE ESTUDO DO ESAZIAAMENTO GÁSTRICO.

A determinação da retenção fracional no trato gastrintestinal foi feita mediante uma modificação da técnica de diluição de corante, originalmente descrita por Reynell & Spray (1956). Conforme representado na figura 4, inicialmente, logo após o sacrifício, removeu-se o estômago e os intestinos, sendo os mesmos estendidos delicadamente sobre uma prancha. Após medição da extensão em cm do intestino delgado, o mesmo foi dividido em três segmentos consecutivos: proximal (40% iniciais), medial (30% intermediários) e distal (30% finais). Cada segmento foi colocado em proveta contendo 100 mL de NaOH a 0,1N, para medição de seu volume. A seguir, os segmentos foram fragmentados em pedaços pequenos e homogeneizados por 30 segundos. De cujo sobrenadante retirou-se 10mL para centrifugação (2800rpm por 10 min). As proteínas presentes em 5mL do homogeneizado foram precipitadas com 0,5 mL de ácido tricloroacético (20%) e, posteriormente, centrifugadas por 20 min a 2800 rpm. Finalmente, 3mL do sobrenadante foram adicionados a 4mL de NaOH a 0,5N para determinação, por espectrofotometria da absorbância (ABS) das amostras, em 560nm de comprimento de onda (Spectronic 20 Genesis). Com isto, estimou-se a massa(m) de vermelho fenol existente em cada segmento ($m=C \times \text{volume}$). A retenção de vermelho fenol em cada segmento foi calculada pela equação:

Retenção Segmento X = (volume da viscera + 100) x Absorbância da viscera

$$\text{Retenção Fracional do Segmento X} = \frac{\text{Retenção Segmento X} \times 100}{\text{Retenção Estômago} + \text{Retenção intestino}}$$

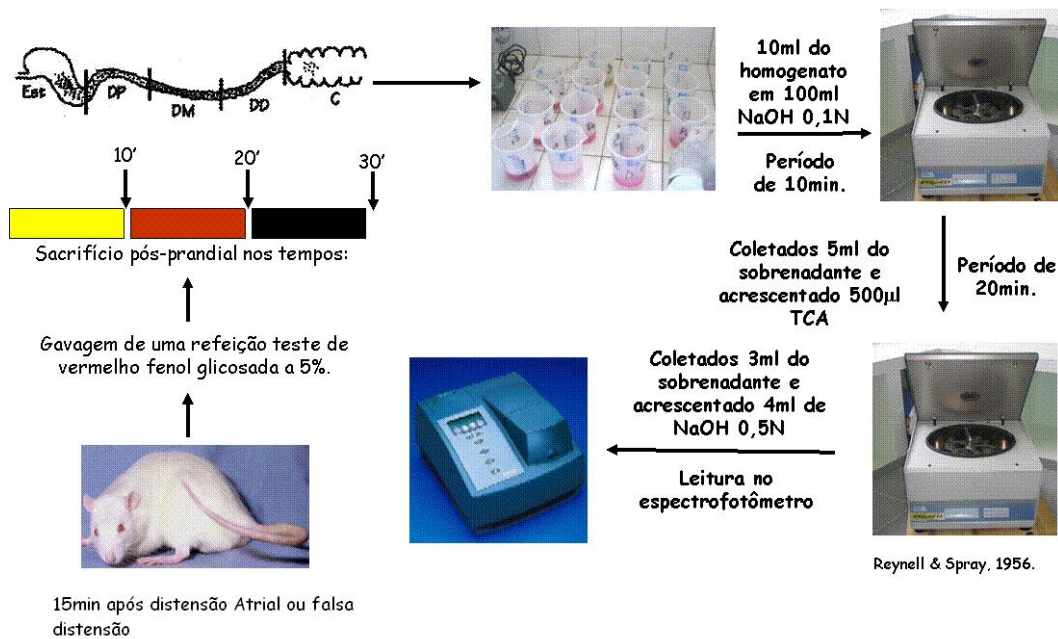


Figura 4 – Representação esquemática da avaliação da motilidade gastrointestinal após distensão atrial ou falsa distensão (controle) pela técnica de retenção fracional de corante (adaptado de Silva MTB 2008).

Vale salientar que ao final dos experimentos, tivemos o cuidado de realizar toracotomia para a verificação do posicionamento do balão intracárdiaco, mediante inflação do balão com salina e utilizamos como critério de exclusão os animais que a caso o balão distensor atrial não estivesse posicionado no local requerido.

3.3.3- AVALIAÇÃO DO EFEITO DO VOLUME DO ESTIRAMENTO CARDÍACO SOBRE A RETENÇÃO GÁSTRICA DE LÍQUIDO EM RATOS ACORDADOS.

De acordo com a figura 5, após canulação dos vasos cervicais e jejum de 24 hs com livre acesso ao SRO, ou seja, ao quinto dia, os ratos foram submetidos ao protocolo experimental que consistiu na verificação dos parâmetros hemodinâmicos (PA, PVC, FC e DC) por um período de 20 mim., considerado período basal. Em seguida, distribuímos aleatoriamente os ratos em subgrupos, composto em média de seis animais:

Grupos: Os animais foram submetidos à falsa distensão atrial (controle) ou distensão do balão intra-atrial com volumes 30, 50 ou 70µl de salina, durante um período de 5 min., e decorridos 15 min. realizamos a gavagem. Decorridos 10 min. os ratos foram sacrificados mediante dose letal de tiopental sódico endovenoso, seguida de laparotomia e remoção do estômago e intestinos, para posterior determinação da retenção fracional do corante (ver item 3.3.2).

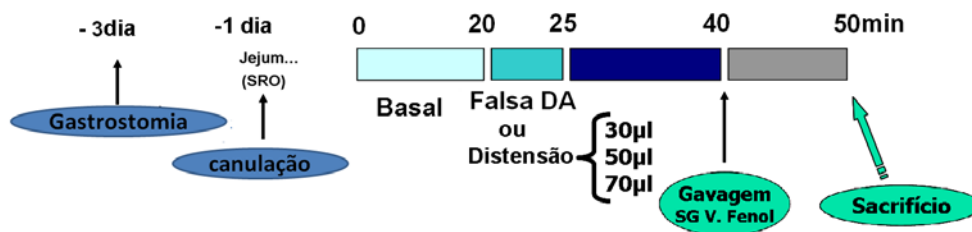


Figura 5. Delineamento experimental utilizado para investigação do efeito da distensão atrial com 30, 50 ou 70µL sobre a retenção gástrica de líquidos em ratos acordados. SG: solução glicosada 5%; SRO, soro de rehidratação oral; V. Fenol: vermelho de Fenol.

3.3.4- EFEITO DA DISTENSÃO ATRIAL SOBRE O TRÂNSITO INTESTINAL DE LÍQUIDO EM RATOS ACORDADOS.

3.3.4.1- Procedimento Cirúrgico

Foram utilizados ratos Wistar (n=12), machos, pesando entre 250 a 280g, que após 24 hs de jejum foram submetidos à anestesia com éter etílico. A seguir, realizamos laparotomia mediana para inserção de uma cânula de silastic (DI 0,6 cm) mediante fístula no fundo gástrico, sendo que a extremidade distal da cânula foi posicionada na primeira porção do duodeno (1cm distal ao esfíncter pilórico). Tal cânula foi fixada com o fechamento da fístula mediante sutura em forma de bolsa de tabaqueira no fundo gástrico e a extremidade livre (devidamente ocluída com um mandril) levada com o auxílio de um trocate via subcutânea para a região inter-escapular. Os ratos foram mantidos por dois dias em gaiolas individuais com livre acesso à ração e SRO.

Ao quarto dia os animais foram re-anestesiados para a realização da canulação dos vasos cervicais como descrito anteriormente (ver item 3.2.1).

3.3.4.2. Protocolo Experimental

Ao Quinto dia houve a determinação dos parâmetros hemodinâmicos (PA, PVC e FC) por um período de 20 min, considerado período basal, em seguida, os animais foram distribuídos aleatoriamente:

Grupo controle: Foi realizado apenas manipulação da realização da distensão atrial por um período de cinco minutos. Decorridos 15 minutos administramos via sonda duodenal 1,0 mL da refeição teste contendo glicose a 5% e vermelho fenol (0,5mg/ml). Após 20min os ratos foram sacrificados mediante dose letal de tiopental sódico endovenoso, seguido da exérese e determinação do trânsito intestinal.

Grupo distensão atrial: Nestes animais realizamos a distensão atrial mediante inflação do balão intra-atricular com 50 μ L durante cinco minutos. Quinze minutos após a deflação do balão atrial e com o auxílio da sonda gastroduodenal foi administrado a refeição teste. Do mesmo modo ao decorrer dos 20min pós-prandial, os animais foram sacrificados para determinação do trânsito intestinal.

A seguir, em ambos os grupos, realizamos a laparotomia para a exérese do trato gastrointestinal, e foi subdividido em seis segmentos consecutivos, a saber: o estômago e o coto inicial (~1cm) do duodeno proximal (**Segmento 1**), cinco segmentos do intestino delgado (com cerca de 20cm de extensão cada e doravante denominados de **Segmentos 2, 3, 4, 5 e 6**) (figura. 6).

Ao final determinamos a retenção fracional do corante em cada segmento expressa como a percentagem deste total em relação à somatória das contagens obtidas nos seis segmentos do TGI, sendo o trânsito intestinal da refeição estimado de acordo com o método do *centro geométrico* (Miller *et al.*, 1981). De acordo com este princípio, obteve-se o produto da retenção fracional do corante em cada segmento (estômago, delgado 2, delgado 3, delgado 4, delgado 5, delgado 6) pelo dígito identificador do respectivo segmento (1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente). A somatória destes resultados determina o centro geométrico da refeição propélica ao longo do intestino (Figura 6).

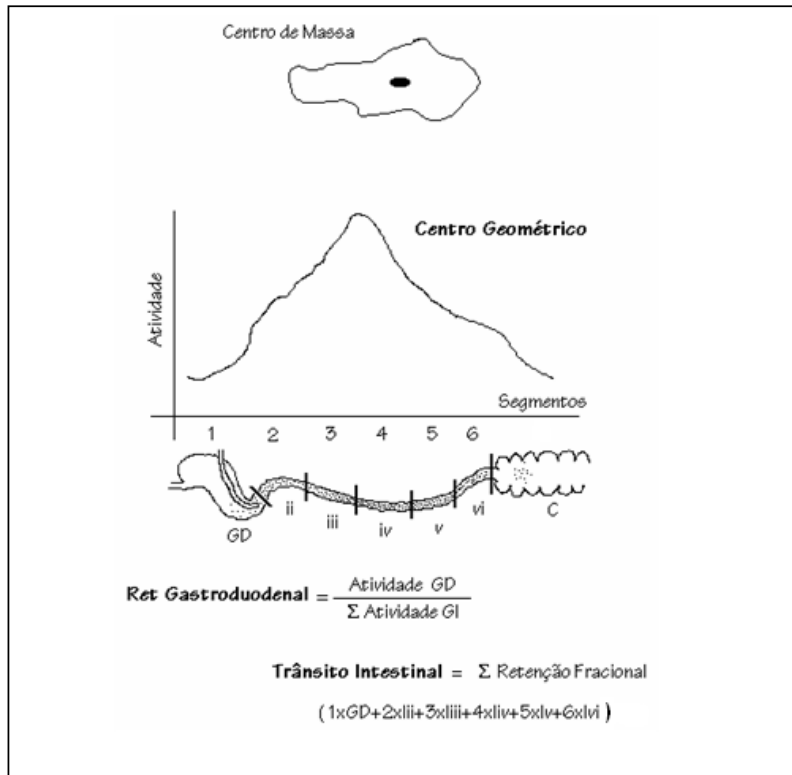


Figura 6: Representação esquemática do estudo da progressão intestinal de uma refeição teste em ratos acordados. Inicialmente, obteve-se a fotometria gastrointestinal total, pela somatória das contagens dos segmentos (estômago, delgado *ii*, *iii*, *iv*, *v*, *vi*), sendo a retenção fracional de cada segmento expressa como a percentagem desse total. A somatória dos valores do produto entre a retenção fracional de cada segmento pelo seu dígito identificador (respectivamente 1, 2, 3, 4, 5 e 6) determina a posição do centro geométrico da refeição. (Adaptada de: Santos, 1997).

3.3.5- EFEITO DA DISTENSÃO ATRIAL SOBRE O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO EM RATOS SUBMETIDOS À HIPOVOLEMIA AGUDA.

Neste grupo de ratos todos os procedimentos cirúrgicos de canulação dos vasos cervicais e gastrostomia, foram realizados do mesmo modo como descrito anteriormente (ver item 3.2.1). Como demonstrado na figura 7, ao quinto dia, após a monitoração hemodinâmica por 15 min. (período basal) administramos segundo Stricker & Macarthur (1974) por via subcutânea 5 mL (2,5mL em cada lado do dorso do animal) da solução de Polietilenoglicol diluído à 30% em solução salina 0,9% (PM 20.000, Fluka®, Germany). Após 4h de jejum hídrico, monitoramos novamente a hemodinâmica durante 15 min. (período polietileno), e em seguida, distribuímos aleatoriamente os animais em cada subgrupo composto de 6 ratos, a saber:

Grupo controle: Seguindo o protocolo estabelecido anteriormente de falsa distensão e subsequente determinação do esvaziamento gástrico no período pós-prandial de 10min.

Grupo Distensão atrial: Seguindo o protocolo estabelecido anteriormente de distensão do balão intra-atrial com 50 μ L e subsequente determinação do esvaziamento gástrico no período pós-prandial de 10min.

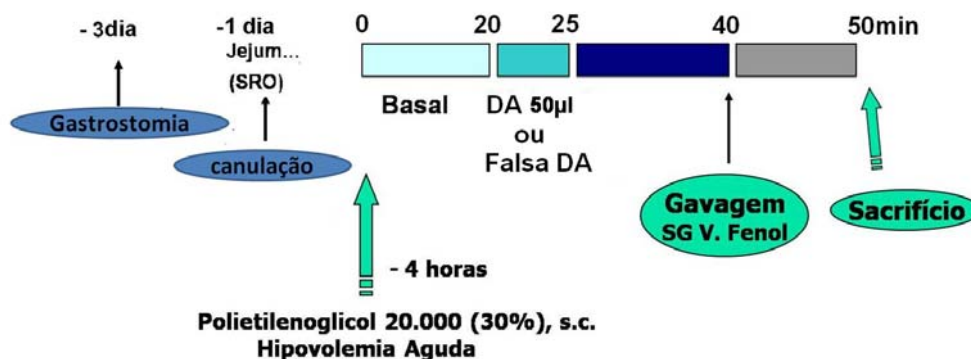


Figura 7. Delineamento experimental utilizado para verificar o efeito do pré-tratamento com Polietilenoglicol sobre o aumento na retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial (DA 50 μ L) em ratos acordados. SG: solução glicosada 5%; SRO: soro de rehidratação oral; V. Fenol: vermelho de Fenol.

3.3.6- PARTICIPAÇÃO DE VIAS NEURAIS PROVENIENTE DA DISTENSÃO DO ÁTRIO DIREITO.

Uma vez caracterizado o retardo do esvaziamento gástrico advindo da distensão atrial, avaliamos as possíveis vias neurais envolvidas em tal fenômeno, para tanto após procedimentos cirúrgicos prévios (ver item 3.2.1), desenvolvemos em subgrupos compostos de 6-8 animais aleatoriamente divididos nos protocolos a seguir (Figura 8):

- Capsaicina-** Neste subgrupo, os ratos foram inicialmente anestesiados com éter etílico. Mediante incisão mediana na região cervical ventral direita, introduzimos uma cânula de polietileno (PE 50), transpassada rente a traquéia até a região torácica, possibilitando a instilação pericárdica de 0,1mL da solução veículo (10% de tween 80, 10% de Álcool etílico diluídos em solução salina), doravante designado grupo Tween, ou Capsaicina (0,1mg) diluída em 0,1mL da solução veículo. Após 15 min. realizou-se uma segunda instilação (veículo ou capsaicina) e então decorridos mais 15 min. procedeu-se lavagem da região com 3mL de solução salina 0,9% e drenagem de acordo com Kaufman & Deng (2004). Decorridos 48h realizamos canulação dos vasos cervicais e ao término da implantação dos cateteres os animais foram acondicionados em gaiolas individuais, onde permaneceram com livre acesso à ração e SRO. Após 72h, realizamos da mesma forma como descrito anteriormente o protocolo de distensão atrial de 50 μ L (grupo distensão) ou falsa distensão por 5 min. seguidos de gavagem da refeição teste para determinação da retenção gástrica de líquido;

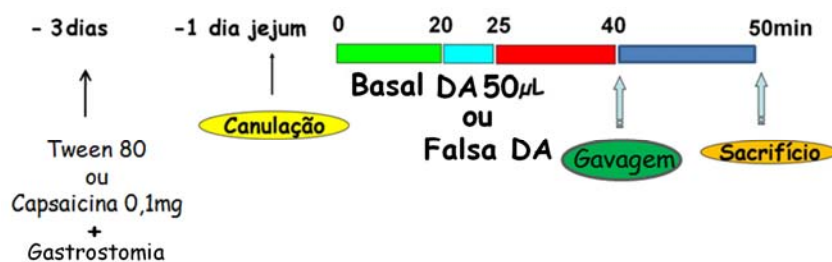


Figura 8- Delineamento experimental utilizado para verificar o efeito da desnervação cardíaca aferente sobre o aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial (DA 50 μ L) em ratos acordados.

- Vagotomia subdiafragmática ou falsa vagotomia- Os animais deste sub-grupo foram inicialmente submetidos à jejum por 24h, mantendo-se o livre acesso à SRO. Após anestesia com éter, os ratos foram submetidos à laparotomia e exposição do esôfago abdominal seguida apenas de manipulação da região esofágica e instilação de álcool a 70% (grupo falsa vagotomia) ou de vagotomia troncular sub-diafragmática, mediante serotomia do esôfago a 1-1.5cm acima da cárdia e instilação de álcool à 70% segundo Hansen & Krueger (1997). A vagotomia foi confirmada por inspeção com lente de aumento (10x). Em seguida os animais foram acondicionados em gaiolas individuais com livre acesso ao (SRO) e ração. Após 72h da cirurgia, os ratos foram submetidos de modo similar ao descrito anteriormente ao protocolo de distensão atrial com 50 μ L seguido da determinação da retenção gástrica de líquido no período pós-prandial de 10 min., ver figura 9.

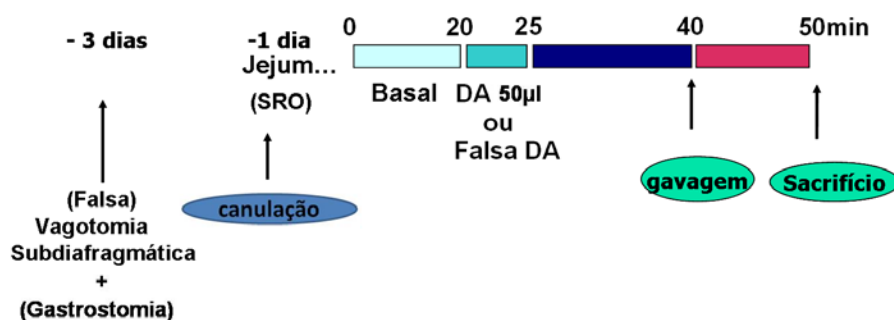


Figura 9- Delineamento experimental utilizado para verificar o efeito da vagotomia subdiafragmática sobre o aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial (DA 50 μ L) em ratos acordados. SRO: soro de rehidratação oral.

- Esplancnotomia ou Falsa esplancnotomia- Após 24horas de jejum, os ratos foram submetidos à anestesia com éter, seguida de laparotomia e exposição apenas do tronco celiaco (controle falsa-esplancnotomia) ou de esplancnotomia, mediante dissecação e secção do gânglio celiaco e nervos esplâncnicos segundo Fujita & Donovan (2005). A esplancnotomia foi confirmada por inspeção com lente de aumento (10x). Os ratos então mantidos durante 24h em jejum, mas com livre acesso à SRO. A seguir os ratos foram submetidos como descrito anteriormente ao protocolo de distensão atrial com 50 μ L seguido da determinação da retenção gástrica de líquido no período pós-prandial de 10 min, ver figura 10;

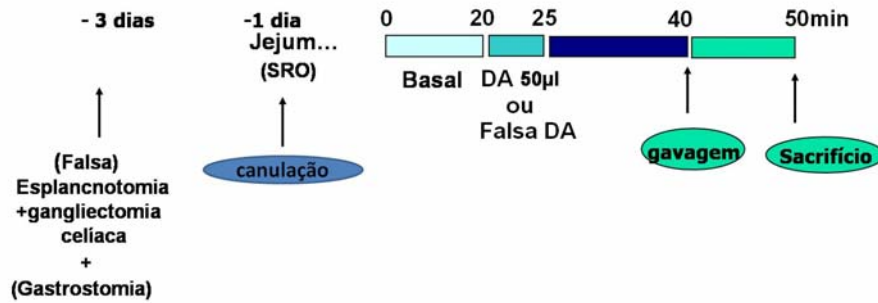


Figura 10- Delineamento experimental utilizado para verificar o efeito da esplancnotomia+gangliectomia sobre o aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial (DA 50µL) em ratos acordados. SRO: soro de rehidração oral.

3.3.7- AVALIAÇÃO DAS EVENTUAIS VIAS NEURO-HUMORAIS ADVINDAS DA DISTENSÃO DO ÁTRIO DIREITO.

No intuito de avaliar vias neuro-humorais envolvidas no fenômeno de retardo do esvaziamento gástrico advindo da distensão atrial, realizamos uma série de experimentos em ratos submetidos ao protocolo de gastrostomia e canulação dos vasos cervicais (ver item 3.2.1) e pré-tratados com antagonistas neuro-autonômicos, cujas doses utilizadas foram baseadas em trabalhos prévios sobre investigações acerca do TGI ou sistema cardiovascular e seguindo o protocolo descrito abaixo (figura 11). Vale ainda salientar que, cada subgrupo foi composto de em média 6-8 animais, os quais receberam 15 min. após a deflação do balão intra-atrial a gavagem da solução teste, sendo sacrificados aos 10 min. pós-prandial para determinação da taxa de retenção gástrica de líquido:

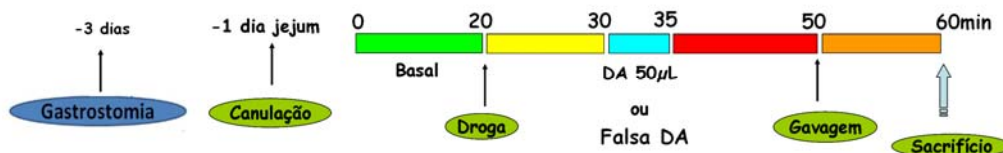


Figura 11- Delineamento experimental utilizado para investigação farmacológica das vias neuro-humorais possivelmente envolvidas no efeito da distensão atrial (DA 50µL) sobre a retenção gástrica de líquido em ratos acordados. SRO: soro de rehidração oral.

- Anantin- No intuito de verificar a eventual participação no presente fenômeno do ANP, reconhecidamente liberado quando do estiramento cardíaco (Zhang *et al.*, 1995), pré-tratamos 14 ratos com um antagonista dos receptores para o ANP, o Anantin (Cedarlane Ltd, Hornby, Canada) o qual foi armazenado em alíquotas de 10µL de solução de ácido acético 50% à -20°C, e no dia do experimento diluímos para proporção de 5µg/300µL em solução salina 0,9% e utilizamos a dose de (5µg/rato *i.v.*), seguido 10 min. após pela falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µl por 5min. e determinação da retenção gástrica, segundo protocolo anterior.

- Atosibana (1-3-ácido mercaptopropionic)- No intuito de verificar a eventual participação no presente fenômeno da ocitocina, e seguindo o protocolo pré-estabelecido por Huang *et al.* (1995) pré-tratamos 18 ratos com um antagonista de receptores para ocitocina, o Acetato de Atosibana (Ferring, São Paulo), diluído em solução salina 0,9% e utilizado na dose de 40µg/kg/h, *i.v.*) administrado com auxílio de bomba de infusão contínua obedecendo ao fluxo de (40µL/min) ao longo de 60 min, sendo que após os primeiros 30min de infusão realizamos à falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µl por 5min, seguido de protocolo para determinação da retenção gástrica, conforme protocolo anterior.

- Dexametasona- No intuito de verificar a eventual participação do sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenal no presente fenômeno suprimimos tal eixo mediante retroalimentação negativa, ao pré-tratamos 17 ratos com dose farmacológica de (1mg/kg, *i.p.*) de Dexametasona (Aché, São Paulo) diluído em solução salina 0,9%. Decorridos 120min, os ratos foram submetidos à falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µL por 5min seguido da determinação da retenção gástrica conforme protocolo anterior;

- Atropina- Para investigarmos a possível participação das vias colinérgicas no presente fenômeno, pré-tratamos 16 ratos com o antagonista muscarínico Sulfato de atropina (SIGMA[®], St. Louis) diluído em solução salina 0,9% e utilizado na dose de (0,5mg/Kg, *i.v.*), seguido 10min após pela falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µL por 5min e determinação da retenção gástrica, conforme protocolo anterior;

- Guanetidina – No intuito de verificar a eventual participação no presente fenômeno das vias adrenérgicas, pré-tratamos 15 ratos com o Sulfato de Guanetidina (SIGMA[®], St. Louis) diluído em solução salina 0,9% e utilizado na dose de (10 mg/kg, *i.p.*), seguido 60 min após pela falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µL por 5min e determinação da retenção gástrica, conforme protocolo anterior;

- Ondansetrona – No intuito de verificar a eventual participação no presente fenômeno de vias serotoninérgicas, pré-tratamos 13 ratos com um antagonista 5-HT₃, o Cloridrato de ondansetrona (Ariston Inds. Químs., São Paulo) diluído em solução salina 0,9% e utilizado na dose de (20µg/kg, *i.v.*), seguido 10 min após pela falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µL por 5min e determinação da retenção gástrica, conforme protocolo anterior;

- L-NAME- [N (G)-L-Nitro-arginine methyl ester]: No intuito de verificar a eventual participação no presente fenômeno de vias nitrérgicas, pré-tratamos 17 ratos com um antagonista da óxido nítrico sintase de óxido nítrico, L-NAME (SIGMA[®], St. Louis) diluído em solução salina 0,9% e utilizado na dose de (3mg/kg, *iv.*), seguido 10min pela falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µL por 5min e determinação da retenção gástrica, conforme protocolo anterior. Ainda neste sentido, submetemos outros 18 ratos ao pré-tratamento com o substrato para a NO sintase, a L-Arginina (SIGMA[®], St. Louis) diluído em solução salina 0,9% e utilizado na dose de (100mg/kg, *iv.*) seguido 10min após pela administração de L-NAME 3mg/kg. Passados 10 min. realizamos o protocolo da falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µL por 5min, seguido de determinação da retenção gástrica conforme descrição anterior;

- Azul de Metileno - Como investigação da possível transdução de sinal via segundo mensageiro GMPc, em 13 animais administramos um inibidor inespecífico da guanilato ciclase, o azul de metileno (SIGMA[®], St. Louis) diluído em solução salina 0,9% e utilizado na dose de (3mg/kg, *i.v.*) e decorridos 10min realizamos a falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µl por 5min., seguido de protocolo de esvaziamento gástrico, vide anteriormente;

- Glibenclamida - Diante dos dados obtidos e com base na literatura partimos para tentar elucidar a participação direta do óxido nítrico em canais para potássio. Para tanto, utilizamos 12 ratos pré-tratados com glibenclamida (SIGMA[®], St. Louis) diluído em solução solução de NaOH 0,01N e utilizado na dose de (1mg/kg, *i.p.*), um inibidor de canais para potássio ATP-dependente. Decorridos 30 min realizamos a falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50µl por 5min. seguido de protocolo de esvaziamento gástrico, vide anteriormente;

- Em um grupo separado de 12 animais após 10 min do tratamento com glibenclamida (1mg/kg, *i.p.*), administramos diazóxido (SIGMA[®], St. Louis) diluído em

solução salina 0,9% e utilizado na dose de (3mg/kg *i.v.*), sendo que tal fármaco desencadeia abertura de canais para potássio. Decorridos 20min realizamos a distensão atrial com 50µl por 5 min. seguido de protocolo de esvaziamento gástrico, vide anteriormente;

3.3.8- EFEITO DA DISTENSÃO ATRIAL SOBRE O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO EM RATOS SUBMETIDOS À AURILECTOMIA.

3.3.8.1. Procedimento cirúrgico

Neste grupo, os ratos foram inicialmente submetidos à anestesia com éter para realização de toracotomia entre o 4° e 5° espaço intercostal esquerdo. Com auxílio de uma pinça metálica confeccionada especialmente para procedimentos de exposição do coração, aliada a compressão digital da parede torácica, o coração foi exposto permitindo a realização da aurilectomia direita mediante ligadura com fio de seda 3-0 (Suture Point), seguida de reposição do coração a cavidade torácica que em seguida foi fechada com sutura utilizando fio de polipropileno 4-0. Vale salientar que para fechamento da cavidade torácica houve necessidade da manutenção da respiração artificial com auxílio de ambu. No grupo controle (toracotomia) os animais foram submetidos à toracotomia seguida apenas de exposição e manipulação do coração. Ao quarto dia procedeu-se a gastrostomia e no sexto dia a canulação dos vasos cervicais, ambas realizadas como descrito anteriormente (ver item 3.2.1).

3.3.8.2- Protocolo Experimental

Como demonstrado na figura 12, decorridos sete dias da aurilectomia foi realizada à monitoração hemodinâmica ao longo de 50 min, sendo que após os primeiros 20 min (período basal), houve distribuição aleatória dos animais de acordo com os subgrupos compostos de 6-7 ratos, a saber;

Grupos toracotomia: Animais previamente submetidos à toracotomia e tratados segundo o protocolo de falsa distensão (controle) ou distensão do balão intra-atrial com 50µL e subsequente determinação da retenção gástrica no período pós-prandial de 10min.

Grupos Aurilectomia: Animais previamente submetidos à aurilectomia e tratados segundo o protocolo de falsa distensão (controle) ou distensão atrial com 50 μ L e subsequente determinação da retenção gástrica no período pós-prandial de 10min.

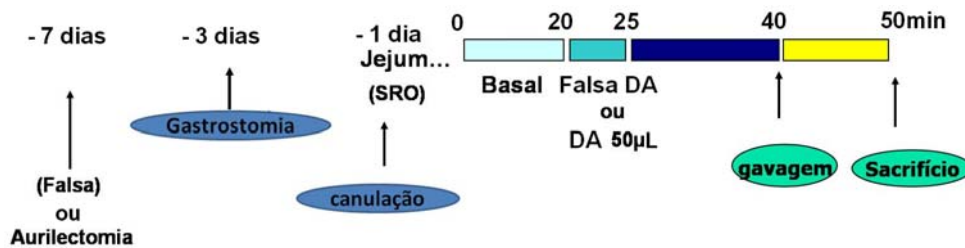


Figura 12- Delineamento experimental utilizado para verificar o efeito da aurilectomia direita sobre o aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão atrial com 50 μ L (DA) em ratos acordados. SRO: soro de rehidratação oral.

3.3.9. CARACTERIZAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO ATRIAL, OCITOCINA E CORTICOSTERONA.

3.3.9.1. Protocolo experimental

Em colaboração com o laboratório de Neuroendocrinologia da FMRP-USP, determinamos a concentração plasmática de ANP, ocitocina e corticosterona em animais submetidos à falsa distensão ou distensão atrial, para tanto os animais foram todos submetidos aos procedimentos de canulação dos vasos cervicais já descritos (ver item 3.2.1). Além disto, grupos separados de animais foram submetidos ao pré-tratamento com Dexametasona (1mg/kg, i.p) 2h antes do protocolo experimental (grupo Dexametasona), ou devidamente submetido à retirada da aurícula mediante extirpação da mesma por ligadura (grupo Aurilectomia, ver item 3.3.8.1) sete dias antes da distribuição aleatória como a seguir e ilustrada nas figuras 13 e 14:

Grupo controle: neste grupo foi realizado apenas simulação da distensão atrial por um período de 5 min. Posteriormente os animais foram sacrificados mediante decapitação, de acordo com o período imediatamente após a falsa deflação ou no decorrer de 15 min. a falsa deflação, onde coletamos sangue, para dosagens hormonais do peptídeo natriurético atrial, ocitocina e corticosterona. A determinação do ANP, ocitocina e corticosterona foi realizada

por Radioimunoensaio (RIE) segundo a técnica de Gutkowska *et al.* (1984), Vecsei *et al.* (1979) e Castro *et al.* (1995), respectivamente.

Grupo Distensão atrial: Após o período basal foi realizado a distensão do balão intra-atrial com volume de 50 μ L de salina tanto nos animais intactos, nos pré-tratados com dexametasona quanto nos desprovidos de aurícula, por um período de 5 min. Imediatamente após a deflação do balão ou decorridos 15 minutos sacrificamos os animais, mediante decapitação. Logo a seguir coletamos amostras de sangue para dosagens séricas do peptídeo natriurético atrial, ocitocina e corticosterona. A determinação do PNA, ocitocina e corticosterona seguiu a técnica de Gutkowska *et al.* (1984), Vecsei *et al.* (1979) e Castro *et al.* (1995), respectivamente.



Figura 13- Delineamento experimental utilizado para investigação do efeito do pré-tratamento com salina ou dexametasona sobre as variações nos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético atrial, ocitocina e corticosterona advindas da distensão atrial com 50 μ L (DA) em ratos acordados.

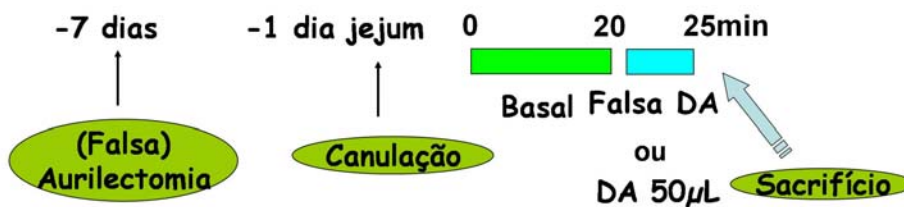


Figura 14- Delineamento experimental utilizado para investigação do efeito da aurilectomia sobre as variações nos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético atrial, ocitocina e corticosterona advindas da distensão atrial com 50 μ L (DA) em ratos acordados.

3.3.9.2. DOSAGENS HORMONAIS

Logo após a decapitação, coletamos amostras de sangue em tubos de plástico, mantidos sob gelo, contendo heparina (liquemine, Roche, 10µL/ml de sangue) ou inibidores de proteases (EDTA, pepstatina A e PMSF, 10µL/mL de sangue cada). A coleta foi realizada durante a deflação do balão e no decorrer de 15 min. O plasma foi separado por centrifugação (20min, 4°C) e armazenado a -70°C até o momento do processo de extração determinação das concentrações plasmáticas de ANP, OT e corticosteronautilizando-se técnicas específicas de radioimunoensaio descritas por Gutkowska *et al.*, (1984), Vecsei (1979) e Castro *et al.* (1995), respectivamente. A sensibilidade do ensaio foi de 7,0 pg/mL, 6,0% e 10,0% para ANP, 0,9 pg/mL, 7% e 12,6% para OT e 0,4 µg/dL, 5,7% e 8,4% para CORT.

3.3.10- IMUNOISTOQUÍMICA DUPLA PARA FOS E OCITOCINA

Como ilustrado na figura 15, noventa minutos após a distensão atrial com 50µL e conforme protocolos pré-estabelecidos, os ratos foram submetidos à anestesia com tribromoetanol 2,5% (1mL/100g de peso corporal) seguida de toracotomia. Mediante punção cardíaca, iniciamos a perfusão cardiovascular com solução de NaCl 0,15M contendo heparina (Liquemine, Roche, 500UI/L), seguida de uma solução de tampão fosfato (pH 7,2) contendo Paraformaldeído (PF) 4%. A seguir os cérebros foram removidos e mergulhados em PF 4%. Decorridos quatro horas, foram imersos em solução de sacarose a 30% em tampão fosfato a 4°C, onde permaneceram durante 48horas. A seguir, os tecidos cerebrais foram seccionados em cortes de 30µm de espessura, utilizando-se um criostato (microm-zeiss HE 505, Alemanha). Em seguida, realizamos o bloqueio da peroxidase endógena mediante imersão dos tecidos em solução de metanol e H₂O₂ 0,03% e também o bloqueio das ligações inespecíficas utilizando-se soro normal de cavalo (10%) ou albumina bovina (5%).

Para visualização da expressão de c-fos, os cortes foram depois incubados em temperatura ambiente por 12-14 horas com o anticorpo primário anti-s-fos (Ab-5, Calbiochem, 1:1000) e, a seguir, incubados com o segundo anticorpo biotilado (Vector Laboratories Inc. Burlingame, CA, USA) à concentração de 1:200 por um período de 1horas. Para coloração, utilizou-se o complexo avidini-biotina-peroxidase (Vector Laboratories Inc. Burlingame, CA, USA), empregando diaminobenzidina (DBA, Sigma Chemical Co., St.

Louis, MO, USA), sulfato de níquel 1% e cloreto de cobalto 0,5% como cromógenos, reação esta que conferiu ao núcleo das células neuronais uma coloração de violeta escuro a preto.

Logo após a imunomarcação para c-fos, realizamos procedimentos imunohistoquímicos para a avaliação imuno-histoquímica da eventual co-localização com ocitocina. Para tanto, os cortes foram primeiramente incubados com anticorpos anti-OT (rabbit, Península, 1:10000, San Carlos, CA, USA) por mais um período de 48 horas à 4°C e, em seguida, incubados com o segundo anticorpo biotilado respectivo (anti-Rabbit). Após este procedimento, os cortes foram incubados por mais 1 hora na solução ABC. A coloração foi realizada utilizando-se somente o complexo DAB como cromógeno, reação esta que conferiu ao citoplasma da célula uma coloração marrom.

Ao término de tais procedimentos, as fatias teciduais foram montadas utilizando-se gelatina de Albrecht (1,5% gelatina/álcool 80%) e a seguir foram secados à temperatura ambiente, desidratados com xileno e cobertos com o meio de montagem. A visualização microscópica do tecido permitiu a análise do padrão espacial de imunomarcação por meio de um sistema de videomicroscopia. As imagens foram capturadas por meio de uma câmera de vídeo de alta resolução, acoplada à microscópio Leica, e transmitidas a um computador dotado de um programa digitalizador e quantificador de imagens (IM50, Videoblaster/ScionImage, NIH), de forma a estimar o número de neurônios imunoreativos a c-fos.



Figura 15- Delineamento experimental utilizado para investigação do efeito da distensão atrial com 50µL (DA) em ratos acordados sobre a expressão hipotalâmica de proteína C-Fos e OT.

3.3.11- AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DA PARTICIPAÇÃO DA OCITOCINA E A POSSÍVEL VIA DE TRANSDUÇÃO DO SINAL ENVOLVIDA NO RETARDE GÁSTRICO DE LÍQUIDO.

No intuito de avaliar o efeito da ocitocina exógena sobre o retardo gástrico de líquido e a eventual co-participação do ANP e NO neste fenômeno, utilizamos ratos que após 24h dos procedimentos cirúrgicos (ver item 3.2.1) seus parâmetros hemodinâmicos foram monitorados ao longo de 45min. Sendo que passados o período basal (20min), os animais foram pré-tratados com salina (0,1mL/100g) ou antagonistas farmacológicos para a ocitocina (Atosibana, 40µg/kg/h, i.v), ANP (Anantin, 5µg/rato i.v) ou NO-sintase (L-NAME 3mg/kg, i.v), e no decorrer de 10 ou 30min (Atosibana) realizamos o tratamento com ocitocina (5µg, i.p), e após 15min realizamos a gavagem com 1,5mL da solução teste, para posterior sacrifício aos 10min pós-prandial seguido de determinação da taxa de retenção gástrica de líquido, ver figura 16.

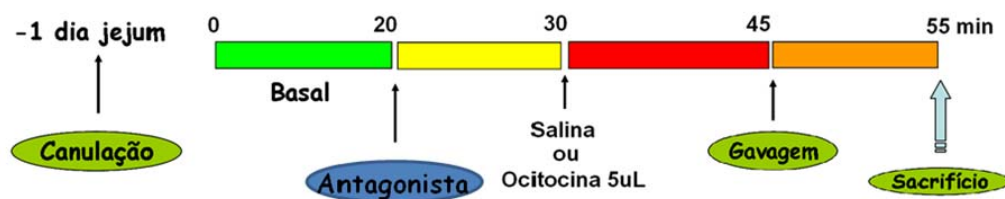


Figura 16- Delineamento experimental utilizado para investigação farmacológica do efeito da ocitocina exógena sobre o retardo do esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados. SRO, soro de rehidratação oral.

4- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados referentes aos dados estão expressos no texto como média±erro padrão da média. Para a comparação estatística dos dados referentes aos parâmetros hemodinâmicos utilizou-se ANOVA one-away seguido pelo teste de Bonferroni. Já a comparação inter-grupos dos resultados referentes aos demais protocolos foi realizado mediante ANOVA one-away e o teste Student-Newman-Keuls.

5- RESULTADOS

Levando em conta todos os sub-grupos estudados, as variações nos índices hemodinâmicos (PA, PVC, FC e DC) correspondentes ao período basal não foram significativas.

5.1-Grupos falsa distensão ou distensão atrial com 50 μ L nos períodos pós-prandiais 10, 20 e 30 min.

Em relação aos animais submetidos a falsa distensão, e levando em conta o valores da PVC durante o período basal (1,9 \pm 0,8 cmH₂O), observamos na figura 17C que não houve variações significativas nos valores da PVC durante o período falsa distensão (1,5 \pm 0,9 cmH₂O) e assim permaneceu estável ao longo dos intervalos consecutivos (1,0 \pm 0,5; 0,9 \pm 0,7; 0,8 \pm 0,1; 0,9 \pm 0,3 e 0,7 \pm 0,3 cmH₂O, respectivamente falsa deflação (pós), gavagem, e período pós-prandial 10, 20 e 30min). Do mesmo modo, como observamos na figura 17A e 17B, as variações observadas na PA e FC permaneceram estáveis (121,6 \pm 2,3 e 383 \pm 5; 123,4 \pm 2,9 e 393 \pm 21; 123,0 \pm 3,0 e 390 \pm 16; 122,5 \pm 3,3 e 389 \pm 18; 123,3 \pm 3,7 e 385 \pm 14; 121,5 \pm 3,8 e 366 \pm 14; 118,5 \pm 3,9 mmHg e 357 \pm 15 bpm, para período basal, falsa distensão, falsa deflação [pós] e pós-prandial 10, 20 e 30min, respectivamente).

Porém, como observado na figura 17C, a distensão atrial com 50 μ L [DA] aumentou a PVC em relação ao período basal (1,6 \pm 0,6 vs. 4,7 \pm 1,1 cmH₂O, p<0,05), valores que retornaram próximo ao basal quando da deflação do balão [pós] (1,1 \pm 0,5 cmH₂O) e assim permaneceu até o final do experimento (0,8 \pm 0,3; 0,7 \pm 0,3; 0,4 \pm 0,2 e 0,4 \pm 0,2 cmH₂O, respectivamente gavagem [GAV], 10, 20 e 30min pós-prandial). Além disso, como observado na figura 17B, em relação ao período basal a distensão atrial aumentou a FC (365 \pm 8 vs 426 \pm 21 bpm, p<0,05), valores que retornaram próximo ao basal com a deflação do balão (377 \pm 12 bpm), e assim permaneceram até o final da monitoração (371 \pm 11; 372 \pm 10; 371 \pm 11 e 371 \pm 14 bpm, para gavagem [GAV], 10, 20 e 30-min pós-prandial, respectivamente). A Figura 17A representativa da variação da PA dos animais submetidos a DA mostra que não houve variações significativas ao longo do período experimental (116,4 \pm 6,3; 121,2 \pm 5,6; 119,5 \pm 5,6; 118,4 \pm 6,5; 116,5 \pm 6,2;

117,3±7,2 e 115,7±7,2 mmHg, respectivamente período basal, distensão atrial [DA], deflação [pós], gavagem [GAV] e pós-prandial 10, 20 e 30 min).

A figura 17D representativa da retenção gástrica de líquido em ratos acordados. Em relação ao grupo submetido à falsa distensão, a distensão atrial com 50µL aumenta a retenção gástrica de líquido (44±4,5 vs 69,8±3,5%; 37,6±1,9 vs 62±3,1% e 21,5±3 vs 56,0±2,4% respectivamente para períodos pós-prandiais 10, 20 e 30-min).

Com relação à retenção de corante ao longo do segmento intestinal, não observamos diferença significativa em sua porção proximal ao compararmos os animais falso distendidos com os submetidos a distensão atrial (26,1±4,7 vs 27,0±3,1%; 34,7±6,7 vs 23,1±2,5% e 16,7±4,5 vs 17,9±3,4%, respectivamente períodos pós-prandiais 10, 20 e 30 min). Já na porção medial do intestino delgado houve uma menor ($P<0,05$) retenção de corante nos animais submetidos à distensão atrial (24,5±6,6 vs 2,1±0,7%; 30,8±4,4 vs 8,4±1,4% e 46,6±1,8 vs 21,1±1,8%, respectivamente períodos pós-prandiais 10, 20 e 30-min). Porém na porção distal do intestino delgado não observamos diferença significativa quando da distensão atrial (1.4±0.2 vs 1.4±0.5 %; 5,7±2,4 vs 2,8±1,0% e 12,8±3,8 vs 5,2±1,7 %, respectivamente períodos pós-prandiais 10, 20 e 30 min).

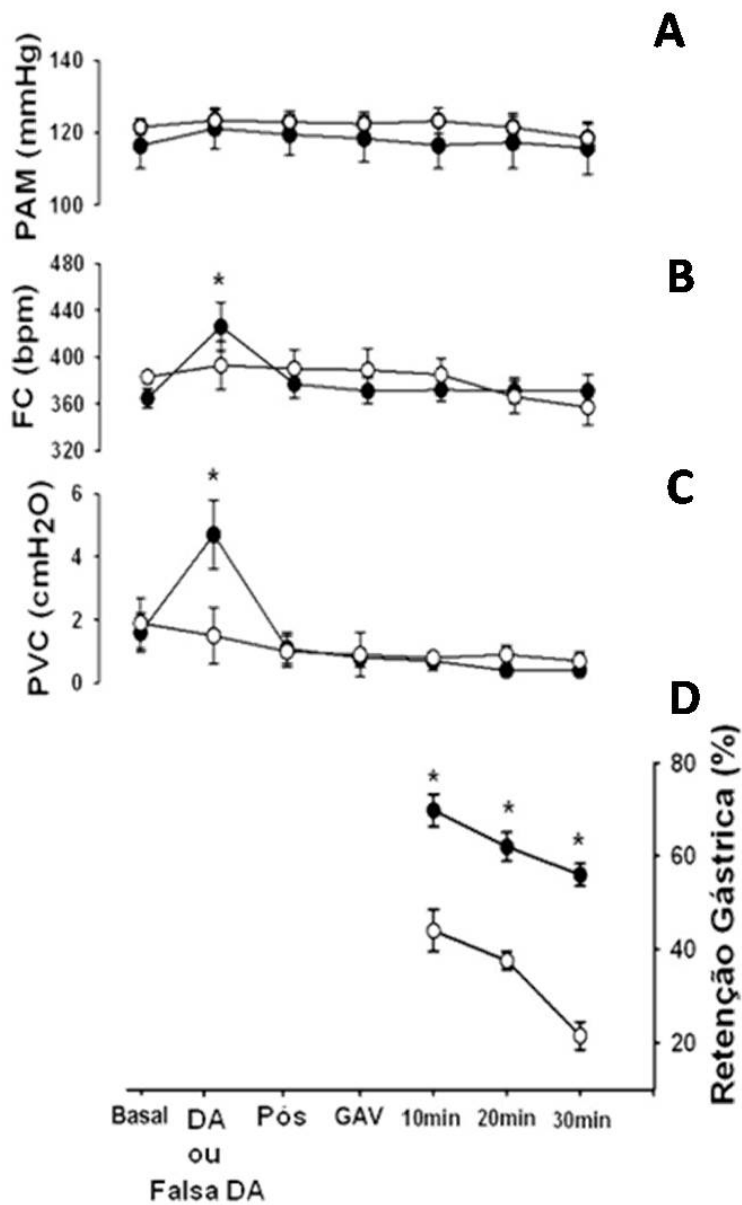


Figura 17. Comparação dos índices hemodinâmicos monitorados continuamente ao longo de 70min e da retenção gástrica de líquido em ratos acordados, submetidos após 20min do período basal à falsa distensão (○, Falsa DA) ou à distensão atrial com 50μL de salina (●, DA) durante 5min, seguido de deflação (Pós) e após 15min gavagem com a refeição teste (GAV), estudados no decorrer de 10, 20 e 30 min pós-prandial. PVC (Pressão venosa central, cmH₂O), FC (Frequência Cardíaca, bpm) e PAM (Pressão Arterial Média, mmHg). *, p<0,05 vs. controle após ANOVA e o teste de Bonferroni.

5.2- EFEITO VOLUME DEPENDENTE DO ESTIRAMENTO CARDÍACO

Para avaliarmos o possível efeito volume dependente da distensão mecânica atrial sobre a retenção gástrica de líquidos utilizamos além do estiramento do balão intra-atrial com 50 μ L os volumes de 30 μ L e 70 μ L com salina.

A tabela 1 resume as oscilações observadas nos parâmetros hemodinâmicos dos ratos dos grupos controle e distensão atrial com 30, 50 ou 70 μ L. Nos animais do grupo controle não houve variações significativas nos índices hemodinâmicos (PA, PVC, FC ou DC) ao longo das diversas etapas dos experimentos (períodos basal, falsa distensão, falsa deflação e gavagem, respectivamente).

Do mesmo modo em relação ao período basal a PVC e a FC (1.0 \pm 0.5 cmH₂O e 324 \pm 9 bpm) não sofreram variações significativas durante a distensão atrial com 30 μ L (1.5 \pm 0.4 cmH₂O e 339 \pm 16 bpm), e assim permaneceram no período de deflação (0.6 \pm 0.2 cmH₂O e 339 \pm 10 bpm) e gavagem (0.3 \pm 0.3 cmH₂O e 319 \pm 7 bpm). No entanto, a distensão do balão atrial com 70 μ L aumentou ($p < 0,05$) a PVC dos níveis basais de (1,8 \pm 1,0 cmH₂O) para (5,8 \pm 1,5 cmH₂O), em seguida retornando há valores próximos ao basal após a deflação do balão (1,8 \pm 1,1 cmH₂O) e assim permaneceu no período de gavagem (1,7 \pm 1,1 cmH₂O). Além disso, em relação ao período basal houve aumento da frequência cardíaca durante a distensão atrial com 70 μ L (341 \pm 14 vs 392 \pm 17 bpm), em seguida com a deflação do balão retornou a valores similares ao basal (339 \pm 17 bpm), e assim permaneceu durante a gavagem (332 \pm 14 bpm). No entanto, não observamos variações significantes da PA ou DC durante a distensão atrial com 30, 50 ou 70 μ L, bem como nos períodos subseqüentes de deflação e gavagem.

Tabela 01- Comparação dos índices hemodinâmicos encontrados nos animais submetidos à falsa distensão ou distensão atrial (com 30, 50 ou 70µL de salina).

Grupos	Parâmetros	Basal	Distensão ou Falsa Distensão	Deflação
Controle	PAM	116,4±2,9	115,1±4,4	113,6±5,3
	PVC	1,9 ± 0,6	1,4 ± 0,5	1,7 ± 0,5
	FC	356 ± 14	361 ± 10	364 ± 9
	DC	132,2 ± 8,6	134,4 ± 12,3	130,2 ± 17,1
DA 30µl	PAM	116,6 ± 2,2	115,8 ± 2,4	114,3 ± 3,2
	PVC	1,0±0,4	1,5 ± 0,4	0,3 ± 0,3
	FC	326 ± 11	339 ± 20	339 ± 13
	DC	123,5 ± 9,4	122,5 ± 9	122,5 ± 12,4
DA 50µl	PAM	116,4±2,8	117,5±3,9	115,6±3,6
	PVC	1,3 ± 0,5	4,2 ±0,9*	1,6 ± 0,7
	FC	370 ± 8	421±22*	368±10
	DC	136 ± 6,8	151,6 ± 16,4	140 ± 7,2
DA 70µl	PAM	117,7 ± 4,1	117,9 ± 3,6	116,7 ± 4,4
	PVC	1,8 ± 1,0	5,8 ± 1,5 *	1,7 ± 1,1
	FC	341 ± 14	392 ± 17*	339 ± 17
	DC	125,3 ± 11	111,1 ± 17	130 ± 9,4

PAM= Pressão Arterial medial (mmHg); PVC= Pressão Venosa Central (cmH₂O); FC= Frequência Cardíaca (bpm); DC= Débito Cardíaco (mL/min). *, p<0,05 vs. controle após ANOVA seguido do teste de Bonferroni.

Na figura 18 representativa da retenção gástrica e o trânsito gastrointestinal observamos que a distensão atrial com 30, 50 ou 70 μ L aumentou significativamente a retenção fracional de corante no estômago quando comparado aos respectivos valores encontrados nos ratos controle (58,1 \pm 3,1 e 69,8 \pm 3,5 e 66,1 \pm 1,7% vs 44,0 \pm 4,5%). Por outro lado, a DA com 30 μ L desencadeou menor retenção gástrica quando comparada com a DA com 50 μ L. No entanto, não houve diferença significativa para os valores de retenção gástrica entre os animais distendidos com 50 μ L e 70 μ L. Já ao nível do intestino delgado medial, a distensão atrial com 30, 50 ou 70 μ L diminuiu significativamente a retenção de corante quando comparado aos respectivos valores encontrados nos ratos controle (9,1 \pm 1,9, 2,1 \pm 0,7 e 5,0 \pm 0,6% vs 24,5 \pm 6,6%), além disso, a retenção de corante neste seguimento foi maior para o animais submetidos a DA com 30 μ L em relação a DA com 50 μ L. Por outro lado, a DA com 30, 50 ou 70 μ L não alterou de forma significante o valor da retenção do corante no intestino delgado proximal (31,0 \pm 2,3, 26,5 \pm 2,9 e 25,3 \pm 1,9% vs 30,1 \pm 2,9, respectivamente) ou distal (1,6 \pm 0,6, 1,4 \pm 0,5 e 3,5 \pm 1,2% vs 1,4 \pm 0,2, respectivamente).

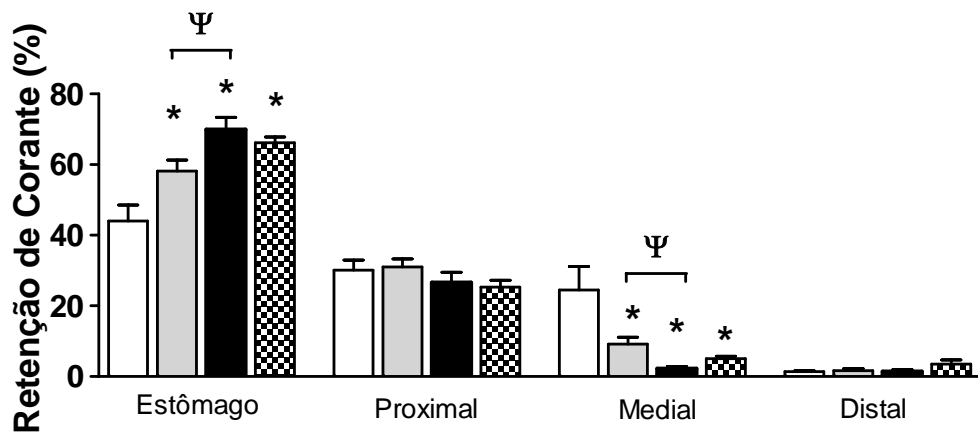


Figura 18. Comparação da retenção fracional de corante (%) no estômago e no intestino delgado (proximal, medial e distal) de ratos acordados, submetidos à falsa distensão (□, controle) ou à distensão atrial com 30 (■), 50 (■) ou 70 μ L de salina (▨), quando determinadas 10-minutos após a gavagem com a refeição-teste: (1.5 ml) de solução glicosada a 5% contendo vermelho fenol (0.5 mg/mL). *, p<0,05 vs. respectivo controle e Ψ para 30 vs. 50 μ L, após ANOVA e teste Student-Newman-Keuls.

5.3- TRÂNSITO GASTRINTESTINAL

Como a refeição teste era administrada diretamente no estômago, estudamos também o eventual efeito do estiramento cardíaco sobre o trânsito intestinal de líquido em ratos acordados. Neste sentido, animais do grupo falsa distensão (controle) se mantiveram em condição hemodinâmica estável, sem variações significativas nos níveis de PVC, FC e PA ao longo dos experimentos (ver tabela 2). Já no outro grupo, a distensão atrial com 50 μ L de salina ocasionou, em relação aos respectivos valores do período basal, elevação da PVC e da FC, além de significativo retarde ($p < 0,05$) no trânsito intestinal, com maior progressão aboral da refeição teste no grupo controle [3.4 (IIQ 3,0 a 3,5)] do que no grupo distensão atrial [2.4 (IIQ 2,1 a 2,7)], ver figura 19.

Tabela 2. Tabela referente aos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm) e Pressão Arterial (PA, em mmHg) dos animais submetidos à falsa distensão (controle, n=6) ou distensão atrial com 50 μ L (DA, n=6) e após deflação procedeu-se o protocolo de trânsito intestinal de líquido.

		Basal	Distensão	Deflação
PVC	Controle	1,7 \pm 0,7	1,7 \pm 0,7	1,6 \pm 0,7
	DA	2,0 \pm 0,5	5,6 \pm 0,8*	1,4 \pm 0,5
FC	Controle	387 \pm 15	387 \pm 16	389 \pm 15
	DA	402 \pm 12	459 \pm 21*	400 \pm 14
	Controle	116,0 \pm 5,2	116,7 \pm 3,7	115,8 \pm 4,2

DA: distensão atrial, * $p < 0,05$ vs respectivo controle após ANOVA e teste de Bonferroni.

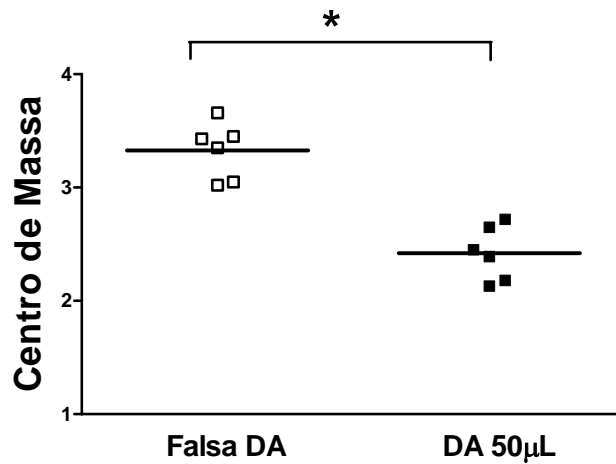


Figura 19. Comparação do centro de massa do trânsito intestinal de líquidos em ratos acordados, submetidos à falsa distensão (grupo controle, □) ou à distensão atrial com 50µL de salina (■) e estudados no período pós-prandial de 20min. $P < 0,05$ vs. respectivo controle após o teste de Student-Newman-Keuls.

5.4- HIPOVOLEMIA AGUDA

GRUPO POLIETILENOGLICOL

No intuito de conferir a participação de receptores de volume sanguíneo no presente fenômeno, decidimos estudar o efeito de uma hipovolemia aguda sobre o retarde no esvaziamento gástrico de líquido desencadeado pelo estiramento cardíaco em ratos acordados. Assim sendo, pré-tratamos um grupo de animais com Polietilenoglicol (PM 20.000) 4h antes da falsa distensão ou distensão atrial. Como pode se observar na tabela 3, a administração de polietilenoglicol foi eficaz a ponto de induzir uma desidratação extracelular de cerca de 23%, manifesta sob a forma de elevação ($P < 0,05$) do hematócrito. Enquanto os ratos submetidos à falsa distensão mantiveram-se estáveis em termos de condição hemodinâmica, a distensão atrial com 50µL de salina elevou ($p < 0,05$) a PVC de seus níveis basais (de $2,7 \pm 1,0$ para $5,5 \pm 1,1$ cmH₂O), que retornaram para valores similares ao basal logo após a deflação e assim permaneceram até os intervalos finais. Observamos também na tabela 3 que durante o período de deflação houve uma redução ($P > 0,05$) nos níveis de pressão arterial em ambos os grupos.

Tabela 3. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm) e Pressão Arterial (PA, em mmHg) dos ratos pré-tratados com Polietilenoglicol (PM 20.000), seguidos da falsa distensão (controle, n=6) ou da distensão atrial com 50µL de salina (DA, n=6), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		Basal	Polietileno	Distensão	Deflação
Hematócrito	Controle	41,3±1,5	50,7±2,5*		
	DA	42,0±1,2	52,8±1,5*		
PVC	Controle	3,4±2,9	6,4±2,3	5,9±2,2	6,2±2,2
	DA	2,3±0,8	2,7±1,0	5,5±1,1*	2,4±0,8
FC	Controle	399±30	457±15	453±16	462±14
	DA	352±11	415±21	458±17	420±19
PA	Controle	119,1±4,0	111,0±5,4	111,6±5,4	112,0±5,3
	DA	115,5±2,9	107,4±3,4	108,0±4,2	109,9±4,0

*, p<0,05 vs respectivo controle após ANOVA seguido de Bonferroni ou teste de Student-Newman-Keuls.

Além disso, como demonstrado na figura 20, houve um aumento (p<0,05) na retenção gástrica quando da distensão atrial em relação ao grupo controle (45,1±1,5 vs 58,8±1,4%). Entretanto ao compararmos os gradientes entre as variações das retenções gástricas do corante dos animais tratados com salina ($\Delta=22,7\pm2,7\%$) e polietilenoglicol ($\Delta=13,7\pm1,4\%$), observamos que o pré-tratamento com polietilenoglicol atenuou o aumento da retenção gástrica após estiramento cardíaco. Já com relação ao intestino proximal, houve uma menor retenção de corante no grupo distendido (42,1±2,6 vs 34,3±1,1%, p<0,05). Porém não houve diferenças significativas na porção medial e distal do intestino entre os grupos (9,9±2,1 vs 5,2±1,0% e 2,7±0,8 vs 1,1±0,1% respectivamente).

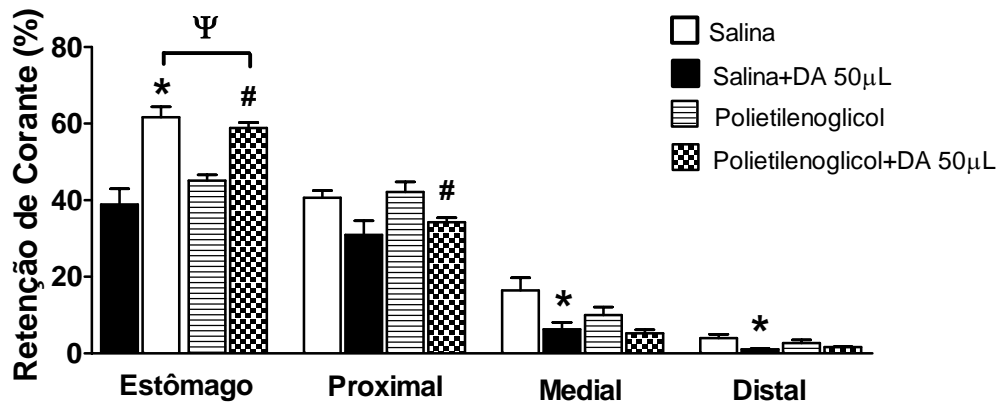


Figura 20. Efeito do pré-tratamento com Polietilenoglicol (PM 20.000, 5mL, s.c.) sobre a retenção fracional de corante no estômago e intestinos delgado proximal, medial e distal em ratos acordados submetidos a falsa distensão (controle) ou à distensão de balão intra-atrial com 50µL de salina (DA). * $P < 0,05$ em relação ao respectivo controle e Ψ em relação ao pré-tratado apenas com salina, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.5- GRUPO DESNERVAÇÃO CARDÍACA (CAPSAICINA)

No intuito de induzir desnervação da via aferente mielinizada cardíaca, pré-tratamos um grupo de ratos mediante a instilação pericárdica com Capsaicina a 0,1% ou veículo (Tween 80). Em comparação aos seus respectivos níveis basal a PVC, FC ou PA se manteve estáveis nos grupos falsa distensão previamente tratados com Tween 80 ou Capsaicina. Já a distensão atrial aumentou a PVC, tanto nos ratos tratados com Tween 80, como nos tratados com Capsaicina ($p < 0,05$). Por outro lado, as variações encontradas nos valores de FC e de PA nestes respectivos grupos submetidos à distensão atrial não foram estatisticamente significantes (ver tabela 4).

Tabela 4. Comparação do efeito do pré-tratamento com capsaicina ou diluente (Tween) sobre a Pressão Venosa Central (PVC em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC em bpm) e Pressão Arterial (PA em mmHg) em ratos acordados submetidos à falsa distensão (n=12) ou distensão atrial (DA, n=12) com 50µL de salina, e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		Basal	Distensão	Deflação
PVC	Tween 80	3,6±1,6	2,9±1,5	2,1±1,1
	Tween 80 +DA 50µL	2,2±1,4	5,5±1,8	2,2±0,8
	Capsaicina	2,7±1,2	3,0±1,1	2,3±0,9
	Capsaicina + DA	1,2±0,2	3,0±0,6*	0,7±0,2
FC	Tween 80	407±23	389±18	406±19
	Tween 80+DA 50µL	363±21	421±17	369±22
	Capsaicina	422±25	422±29	419±25
	Capsaicina + DA	403±16	397±18	402±16
PA	Tween 80	113,4±2,8	113,8±2,3	115,2±2,4
	Tween 80+DA 50µL	118,1±6,3	120,3±6,0	117,1±6,9
	Capsaicina	111,3±4,1	112,7±4,1	111,1±3,8
	Capsaicina + DA	109,4±4,0	109,8±3,7	108,0±3,3

*p<0,05 vs respectivo período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

No que se refere à retenção de corante ao longo dos segmentos do TGI, observamos na figura 21 que nos ratos que receberam apenas Tween 80, a distensão de balão intra-atrial com 50µL de salina aumentou a retenção gástrica da refeição teste (44,3±5,4 vs 62,7±3,3%). No entanto, não houve variações significativas para retenção de corante nas porções do intestino proximal (37,9±1,6 vs 29,1±2,3%), medial (15,2±4,5 vs 5,8±1,5%) e distal (2,5±0,6 vs 2,4±0,8%) destes animais.

Como observado na figura 21, o pré-tratamento com capsaicina preveniu o fenômeno de aumento da retenção gástrica de líquido induzida pela distensão mecânica atrial, pois não houve diferença significativa nos valores da recuperação do corante no estômago de animais submetidos à distensão do balão intra-atrial com 50 μ L de salina ou à falsa distensão (48,5 \pm 2,2 vs 51,6 \pm 1,8%, respectivamente). Tão pouco observamos diferenças significativas dos valores de retenção fracional no intestino delgado proximal (27,6 \pm 2,9 vs 30,5 \pm 3,2%), medial (19,2 \pm 1,8 vs 15,6 \pm 1,9%) ou distal (1,6 \pm 0,4 vs 5,2 \pm 0,8%) entre os animais pré-tratados com Capsaicina e submetidos ou não à distensão mecânica do balão intra-atrial.

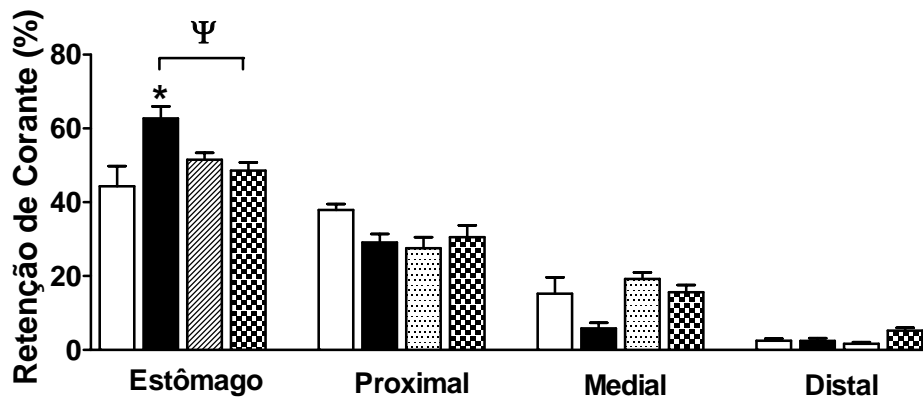


Figura 21. Comparação do efeito da instilação pericárdica com capsaicina (0,1mg) ou diluente (Tween) sobre a retenção gastrointestinal de líquidos em ratos acordados induzida pela distensão mecânica de balão intra-atrial direito (DA, por 5-min) ou falsa distensão. Tween, (□) ou Tween + DA com 50 μ l (■); capsaicina (▨) ou capsaicina + DA com 50 μ l (▩). * P<0,05 vs. respectivo controle e Ψ em relação aos tratados apenas com Tween, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.6- GRUPO SALINA

Este grupo de animais recebeu solução salina e foram submetidos à falsa distensão (controle) ou à distensão atrial com 50µL. As oscilações da PVC, FC e PA nos animais controle não foram significativas ao longo do período experimental. Porém no grupo distendido houve aumento da PVC e da FC durante o período de distensão, evento de caráter momentâneo uma vez que tais valores retornaram há valores próximos aos basais após deflação do balão, ver tabela 5.

Tabela 5. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC em bpm), Pressão Arterial (PA em mmHg) de ratos acordados e pré-tratados com salina (0,1ml/100g) seguido de falsa distensão (controle, n= 6) ou distensão atrial (DA, n= 6) com 50µL de salina, e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrintestinal.

		BASAL	SALINA	DISTENSÃO	DEFLAÇÃO
Salina	PA	122,4±9,6	119,6±9,0	120,5±9,0	121,5±9,0
	PVC	1,7±0,7	1,6±0,8	1,5±0,7	1,6±0,8
	FC	366±12	382±11	379±15	390±17
Salina+DA	PA	112,7±4,4	112,6±2,8	112,1±2,7	111,2±2,6
	PVC	2,6±0,2	2,6±0,2	4,2±0,5*	2,7±0,3
	FC	392±7	383±14	462±11*	22,65 387±2,81

*p<0,05, vs respectivo período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

A figura 22 referente ao esvaziamento gástrico dos animais pré-tratados com salina, observamos que houve uma maior retenção gástrica do corante nos animais submetidos à distensão atrial em relação ao seu respectivo controle (38,9±4,0 vs 61,7±2,7%). Em contrapartida em relação aos falso-distendidos observamos uma menor retenção do corante nos intestinos delgado medial e distal dos animais distendidos (16,4±3,3 vs 6,3±1,8% e 4,0±1,0 vs 1,0±0,2%, respectivamente), já na porção proximal do intestino delgado não foi observado diferença significativa entre os respectivos grupos (40,6±1,9 vs 30,9±3,7%).

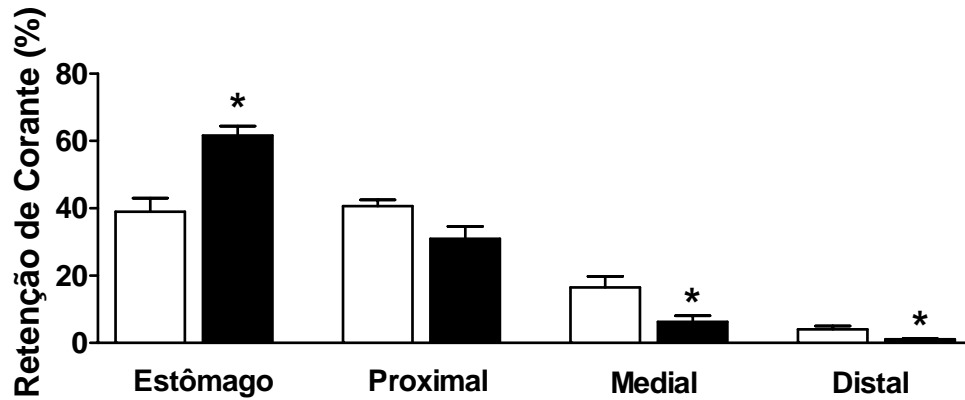


Figura 22. Efeito do pré-tratamento com Salina (0,1mL/100g, i.v) sobre a retenção gastrintestinal de líquidos induzida pela distensão atrial direita com 50µL (■) durante 5 minutos ou falsa-distensão (□) em ratos acordados estudados após 10-min a gavagem de uma refeição teste (1,5mL) de solução glicosada a 5% contendo vermelho fenol (0,5mg/mL). * P<0,05 vs. respectivo controle após ANOVA e teste Student-Newman-Keuls.

5.7- VIA NICOTÍNICA

Em relação aos seus respectivos valores basais, o tratamento com hexametônio (10mg/kg) ocasionou, como era de se esperar, hipotensão arterial importante de $114,6 \pm 3,2$ para $84,6 \pm 3,6$ mmHg ($p < 0,05$) e assim perdurou até o final do experimento. Por outro lado, o pré-tratamento com hexametônio preveniu o aumento da FC induzido pela distensão mecânica do balão intra-atrial, mantendo-se em níveis estáveis ao longo de todo o estudo, já a PVC teve um aumento ($p > 0,05$) durante este período, retornando a valores próximos aos basais no intervalo subsequente (ver tabela 6).

Tabela 6. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC em bpm), Pressão Arterial (PA em mmHg) de ratos acordados e pré-tratados com hexametônio (10mg/kg) seguido de falsa distensão (controle, n= 6) ou distensão atrial (DA, n= 6) com 50μL de salina, e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		Basal	Hexametônio	Distensão	Deflação
PVC	Controle	1,7±0,3	0,6±0,4	0,9±0,3	0,8±0,3
	DA	0,6±0,1	0,5±0,1	1,7±0,4	0,4±0,1
FC	Controle	383±13	361±14	368±12	365±11
	DA	414±24	442±28	431±13	448±16
PA	Controle	114,6±3,2	84,6±3,6*	85,9±3,8*	85,6±4,5*
	DA	118,5±4,2	94,3±4,0*	95,7±3,6*	96,6±4,0*

*p<0,05, vs respectivo período basal, após ANOVA e teste de Bonferroni.

Em relação à motilidade gastrointestinal, como observamos na figura 23, o pré-tratamento com hexametônio (10mg/kg) preveniu o aumento da retenção gástrica induzido pela distensão mecânica do balão intra-atrial, pois não houve diferença significativa na recuperação fracional do corante no estômago entre os ratos dos grupos DA e controle ($47,6 \pm 2,1$ vs $42,6 \pm 3,0\%$ $p<0,05$), do mesmo modo para o intestino medial ($12,8 \pm 3,0$ vs $6,4 \pm 0,6\%$) e distal ($2,6 \pm 0,5$ vs $2,7 \pm 0,2\%$). Porém houve uma maior ($p<0,05$) retenção de corante no intestino proximal dos animais submetidos à distensão atrial ($37,5 \pm 1,8$ vs $48,1 \pm 2,5\%$).

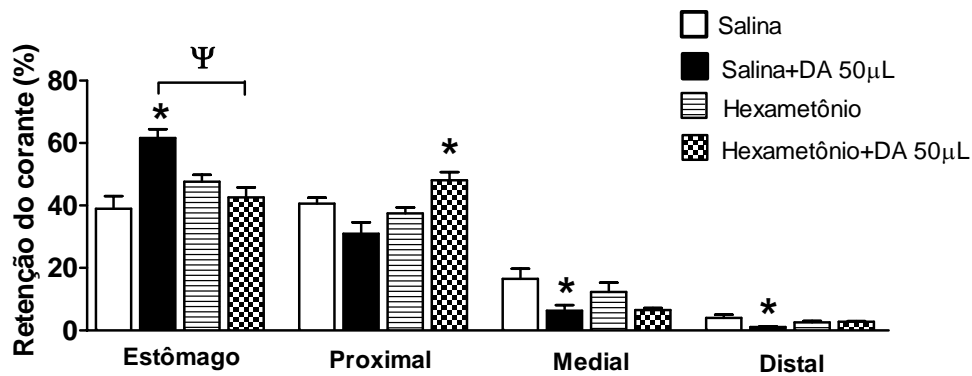


Figura 23. Efeito do pré-tratamento com Hexametônio (10mg/kg, i.v) sobre a retenção gastrointestinal de líquidos induzida pela distensão atrial (DA) direita com 50µL (DA) durante 5 minutos ou falsa-distensão em ratos acordados estudados após 10-min a gavagem de uma refeição teste (1,5mL) de solução glicosada a 5% contendo vermelho fenol (0,5mg/mL). * $P < 0,05$ vs. respectivo controle e Ψ em relação aos tratados apenas com salina, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.8- VIA PARASSIMPÁTICA

No intuito de verificar o eventual papel do nervo vago no presente fenômeno, estudamos o efeito do estiramento mecânico cardíaco em ratos previamente submetidos à vagotomia sub-diafragmática bilateral. Em comparação aos seus respectivos níveis basal, a condição hemodinâmica se manteve estável no grupo falsa distensão. Já a distensão atrial aumentou a PVC (de $1,2 \pm 0,5$ para $4,5 \pm 1,3$ cmH₂O, $p < 0,05$) e a FC (350 ± 30 para 439 ± 58 bpm, $p > 0,05$) nos ratos falso operados. Já nos animais submetidos à vagotomia prévia houve aumento significativo apenas da PVC durante a distensão atrial ($1,2 \pm 0,2$ vs $3,0 \pm 0,6$ cmH₂O), já o aumento observado na FC (384 ± 29 vs 434 ± 30 bpm) não foi significativo. Por outro lado, as variações encontradas nos valores da PA nestes respectivos grupos não foram estatisticamente significantes ao longo do período experimental (ver tabela 7).

Tabela 7. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg), em ratos acordados que foram submetidos a Falsa vagotomia sub-diafragmática (n= 12) ou vagotomia sub-diafragmática bilateral (n=13), distribuídos aleatoriamente em falsa distensão ou distensão atrial com 50µL de salina, e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrintestinal.

		Basal	Distensão	Deflação
PVC	Controle	3,8±1,5	3,4±1,7	3,4±2,0
	Controle+DA 50µL	1,2±0,5	4,5±1,3*	1,2±0,5
	Vagotomia	3,4±1,6	3,0±0,9	2,7±0,9
	Vagotomia+ DA	1,2±0,2	3,0±0,6*	0,7±0,2
FC	Controle	443±18	430±14	427±20
	Controle+DA 50µL	350±30	439±58	355±42
	Vagotomia	376±24	346±20	371±24
	Vagotomia+ DA	384±29	434±30	377±29
PA	Controle	107,0 ±3,61	107,8±3,2	107, ±3,3
	Controle+DA 50µL	107,2 ±2,5	106,0 ±2,8	106,0 ±2,9
	Vagotomia	117,2±7,5	117,5±6,9	113,2±6,1
	Vagotomia+ DA	121,9±3,6	121,8±3,9	117,7±3,3

*p<0,05, vs. respectivo período basal após ANOVA e teste de Bonferroni.

No que se refere à motilidade gastrointestinal, a distensão atrial com 50 μ L aumentou ($P < 0,05$) a retenção gástrica de líquido no grupo falso operado (48,5 \pm 1,7 vs 60,4 \pm 5,7%), fenômeno prevenido no grupo de ratos submetidos à vagotomia subdiafragmática (38,4 \pm 5,0 vs 42,7 \pm 5,5%), ver figura 24. Vale salientar que em relação ao grupo falso operado a vagotomia acelerou o esvaziamento gástrico, evento que culminou com aumento ($p < 0,05$) na retenção de corante no intestino distal (3,5 \pm 1,0 vs 8,2 \pm 1,3%). Por outro lado e tomando como base valores de retenção fracional encontrados nos respectivos animais controle, a distensão atrial não alterou a retenção do corante seja nos intestinos proximal ou medial, tanto entre os animais falso operados (30,4 \pm 1,4 vs 21,8 \pm 4,7% e 16,3 \pm 2,3 vs 14,2 \pm 2,9%, respectivamente) como naqueles submetidos à vagotomia prévia (29,3 \pm 4,2 vs 29,4 \pm 3,8% e 24,0 \pm 2,6 vs 22,1 \pm 5,2%, respectivamente).

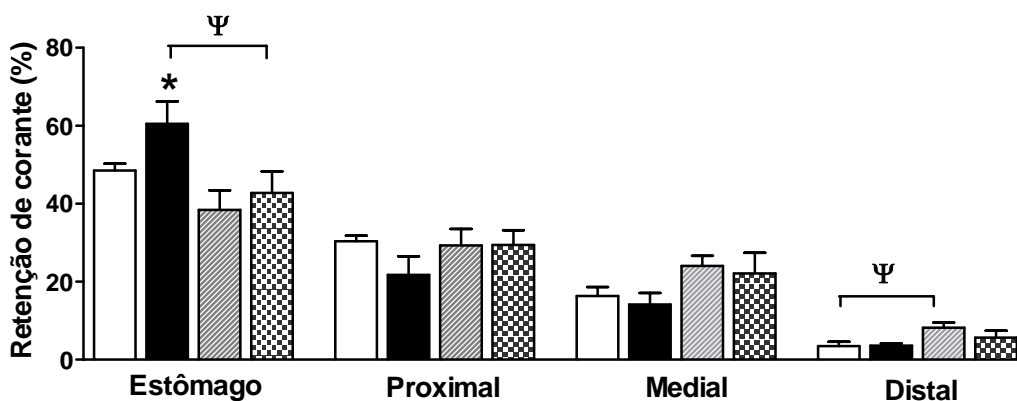


Figura 24. Efeito do pré-tratamento mediante vagotomia sub-diafragmática bilateral ou falsa cirurgia sobre a retenção gastrointestinal induzida pela distensão atrial (DA) com 50 μ L de salina ou falsa distensão (controle) em ratos acordados, estudados após 10-min a gavagem de uma refeição teste, (1,5mL) de solução glicosada a 5% contendo vermelho fenol (0,5mg/mL). Grupos: Falsa Cirurgia (□); Falsa cirurgia + DA com 50 μ l (■); Vagotomia (▨) ou vagotomia + DA com 50 μ l (▩). * $P < 0,05$ vs. respectivo controle e Ψ em relação aos submetidos apenas a falsa vagotomia, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.9- VIA MUSCARÍNICA

No intuito de verificar a eventual participação de vias colinérgicas no presente fenômeno, decidimos estudar se o pré-tratamento com sulfato de atropina interfere no aumento da retenção gástrica de líquido induzida pelo estiramento mecânico cardíaco em ratos acordados. Conforme se pode verificar na tabela 8, o antagonismo muscarínico ocasionou em comparação à condição basal, taquicardia (378 ± 11 vs 447 ± 5 bpm), que assim perdurou ($p < 0,05$) até o final do ensaio (453 ± 7 e 451 ± 7 bpm, respectivamente períodos falsa distensão e falsa deflação). Já a PVC e PA dos animais submetidos a falsa distensão permaneceram estáveis em relação ao nível basal sem variações até o fim do experimento. Além disso, o pré-tratamento com atropina preveniu o aumento da PVC durante a distensão atrial ($2,5 \pm 1,0$ vs $2,6 \pm 0,6$ cmH₂O). Do mesmo modo, neste grupo houve aumento na FC após o tratamento com a atropina (403 ± 22 vs 468 ± 19 bpm, $p < 0,05$), porém não houve variações significativas na FC durante a distensão, e assim permaneceu até o período final do experimento. Em relação aos valores basais da PA, a distensão atrial não determinou variações significativas ao longo do ensaio.

Tabela 8. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg). em ratos acordados e pré-tratados com atropina que foram submetidos à falsa distensão (controle, n=6) ou à distensão atrial (DA, n=6) com 50µL de salina, e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrintestinal.

		Basal	Atropina	Distensão	Deflação
PVC	Controle	3,7±1,4	5,0±1,7	4,4±1,4	4,1±1,7
	DA	1,5±0,4	2,5±1,0	2,6±0,6	1,1±0,2
FC	Controle	378±11	447±5*	453±7*	451±7*
	DA	403±22	468±19*	498±23*	473±13*
PA	Controle	105,6±6,1	104,9±5,7	103,6±5,3	104,5±5,3
	DA	126,1±5,0	126,9±5,4	121,6±4,7	115,8±4,0

*, $p < 0,05$ vs. respectivo período basal após ANOVA e teste de Bonferroni.

No que se refere à motilidade gastrointestinal dos animais pré-tratados com atropina, como observado na figura 25, houve aumento da retenção gástrica de corante quando da distensão atrial com 50 μ L em relação aos falso-distendidos (58,7 \pm 2,0 vs. 72,3 \pm 3,8%). Vale salientar que a atropina por se aumentou a retenção gástrica de líquido em relação ao grupo que recebeu apenas salina (38,9 \pm 4,0% vs. 58,7 \pm 2,0). Entretanto e levando em consideração a comparação entre os gradientes de aumento da retenção gástrica de líquido dos animais pré-tratados com salina (Δ = 22,7 \pm 2,7%) aos tratados com atropina (Δ =14,2 \pm 3,2%), podemos deduzir que o pré-tratamento com atropina atenuou o aumento da retenção gástrica de líquido oriundo do estiramento cardíaco. Além disso, ainda considerando os animais pré-tratados com atropina, a distensão atrial diminuiu a retenção fracional de corante no intestino proximal quando comparado aos falso-distendidos (34,8 \pm 2,4 vs. 20,0 \pm 2,7%). Por outro lado, não houve diferença significativa nos valores da retenção fracional nos intestinos medial e distal entre os grupos (3,7 \pm 1,0 vs 5,1 \pm 1,3% e 2,7 \pm 0,4 vs 2,8% respectivamente).

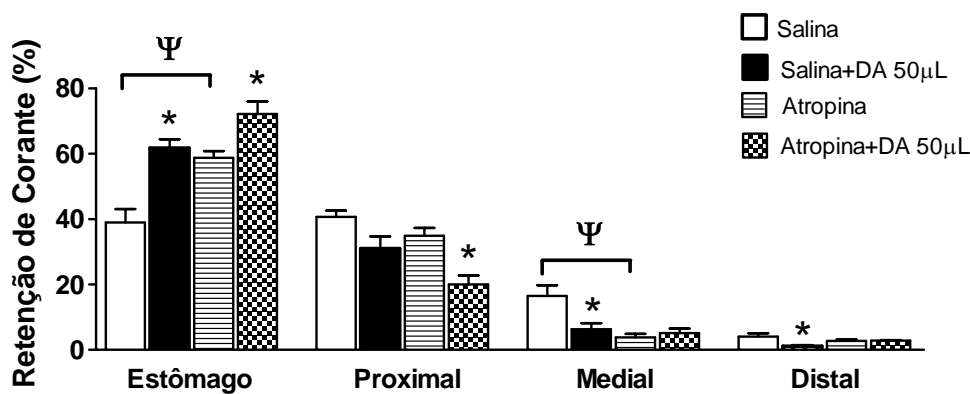


Figura 25. Efeito do pré-tratamento com Atropina (0,5mg/kg, i.v) sobre a retenção gastrointestinal de líquidos induzida pela distensão atrial direita com 50 μ L (DA) durante 5 minutos ou falsa-distensão em ratos acordados estudados após 10-min a gavagem de uma refeição teste (1,5mL) de solução glicosada a 5% contendo vermelho fenol (0,5mg/mL). * P<0,05 vs. respectivo controle e Ψ em relação aos pré-tratados apenas com salina, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.10- VIA SIMPÁTICA

No intuito de verificar a eventual participação de vias autonômicas simpáticas no presente fenômeno, decidimos estudar se o pré-tratamento mediante a esplancnicectomia (dissecção e secção do gânglio celiaco e nervos esplâncnicos) interfere em comparação ao grupo falso-operado (apenas exposição e manipulação do tronco celiaco) no aumento da retenção gástrica de líquido em ratos acordados induzido pelo estiramento mecânico cardíaco. Conforme indicado na tabela 9, a distensão atrial elevou a PVC ($2,5 \pm 1,1$ vs. $4,9 \pm 2,4$ cmH₂O, $p > 0,05$) e a FC (384 ± 16 vs. 487 ± 23 bpm, $p < 0,05$) nos ratos falso-operados. Já nos animais submetidos à esplancnotomia a distensão atrial induziu apenas aumento da PVC ($2,2 \pm 0,5$ vs. $4,2 \pm 0,8$ cmH₂O, $p < 0,05$). No entanto não houve variações significativas na PA e FC ao longo do período experimental, nestes animais submetidos à esplancnotomia prévia.

Tabela 9. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg), em ratos acordados e submetidos a falsa esplancnotomia ou esplancnotomia+gangliectomia celiaca, seguidos de distribuição aleatória à falsa distensão (controle, n=18) ou à distensão atrial (DA, n=16) com 50µL de salina, e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrintestinal.

		Basal	Distensão	Deflação
PVC	Controle	$3,8 \pm 1,5$	$3,4 \pm 1,7$	$3,4 \pm 2,0$
	Controle+DA 50µL	$2,5 \pm 1,1$	$4,9 \pm 2,4$	$2,7 \pm 0,8$
	Esplancnotomia	$2,1 \pm 1,4$	$1,8 \pm 1,5$	$2,2 \pm 1,5$
	Esplancnotomia+ DA	$2,2 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,8^*$	$1,7 \pm 0,5$
FC	Controle	443 ± 18	430 ± 14	427 ± 20
	Controle+DA 50µL	384 ± 16	$487 \pm 23^*$	371 ± 27
	Esplancnotomia	394 ± 29	410 ± 26	425 ± 26
	Esplancnotomia+ DA	411 ± 25	442 ± 21	407 ± 26
PA	Controle	$107,0 \pm 3,61$	$107,8 \pm 3,2$	$107, \pm 3,3$
	Controle+DA 50µL	$114,7 \pm 4,0$	$114,5 \pm 5,1$	$113,9 \pm 3,2$
	Esplancnotomia	$113,5 \pm 3,8$	$111,2 \pm 3,8$	$109,3 \pm 3,8$
	Esplancnotomia+ DA	$111,1 \pm 5,4$	$109,3 \pm 5,5$	$108,1 \pm 5,2$

* $p < 0,05$, vs. respectivo período controle, após ANOVA e teste de Bonferroni.

Excluído: ¶
¶

Como observado na figura 26 referente aos respectivos valores da retenção fracional da refeição teste em ratos controle (falsa esplanctomia), a distensão atrial com 50 μ L de salina aumentou ($p < 0,05$) a retenção gástrica (48,5 \pm 1,7 vs 59,6 \pm 1,8%) enquanto diminuiu ($P < 0,05$) a retenção na porção medial do intestino (16,3 \pm 2,3 vs 8,2 \pm 1,1%) — fenômeno prevenido pela esplanctomia prévia seja quanto à retenção gástrica (36,0 \pm 3,6 vs 42,5 \pm 4,7%) bem como para porção intestinal (16,3 \pm 2,3 vs 20,5 \pm 1,8). Vale ainda salientar que em relação aos animais falso operados a esplanctomia per se diminuiu ($p < 0,05$) a retenção fracional da refeição teste no estômago (48,5 \pm 1,7 vs 36,0 \pm 3,6%) enquanto aumentou ($p < 0,05$) a retenção de corante nos intestinos medial (16,3 \pm 2,3 vs 24,0 \pm 2,4%) e distal (3,5 \pm 1,0 vs 11,9 \pm 1,4%). Quanto aos valores da retenção fracional no intestino proximal, não observamos diferenças significativas entre os diferentes sub-grupos.

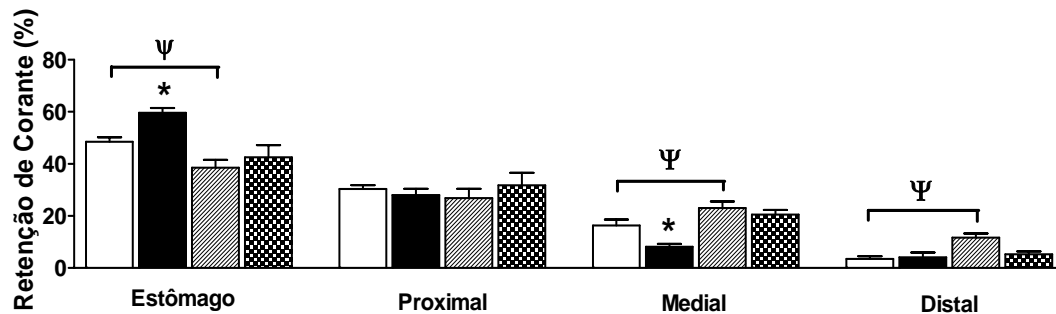


Figura 26. Comparação do efeito do pré-tratamento mediante esplanctomia + gangliectomia ou falsa-cirurgia (controle) sobre a retenção gastrointestinal de uma refeição teste induzida pela distensão atrial (DA) com 50 μ L de salina durante 5min em ratos acordados por sub-grupo. Ratos controle, \square ; Ratos Controle + DA 50 μ L \blacksquare ; Ratos esplanctomia + gangliectomia \square ; Ratos esplanctomia + gangliectomia + DA 50 μ L \blacksquare . Dados média \pm EPM. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle e Ψ em relação ao falso operado, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.11- VIA ADRENÉRGICA

No intuito de investigar a possível participação de neurônios adrenérgicos no presente fenômeno, verificamos o efeito do pré-tratamento com guanetidina (10 mg/kg, ip) sobre as variações hemodinâmicas e a retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrointestinal em ratos acordados induzidas pela distensão atrial com 50 μ L.

Conforme se pode verificar na tabela 10 e em comparação aos respectivos valores basais dos ratos do grupo falsa distensão (controle), em relação ao período basal (108,3 \pm 3,1 mmHg), o pré-tratamento com guanetidina, reduziu ($p > 0,05$) a PA para (96,7 \pm 3,4; 95,6 \pm 3,6 e 95,8 \pm 3,3 mmHg, respectivamente período guanetidina, falsa distensão e deflação), enquanto a PVC e a FC manteve-se sem variações significativas ao longo do experimento. Já em relação aos ratos do grupo distensão atrial e tomando como referência os dados hemodinâmicos referentes ao período basal, a distensão atrial com 50 μ L aumentou ($p > 0,05$) a pressão venosa central (2,0 \pm 1,3 vs 3,5 \pm 1,4 cmH₂O), porém não observamos variações significativas na FC durante a distensão atrial que assim permaneceu até o final do experimento. Já em relação à PA, a hipotensão ($p > 0,05$) induzida pela guanetidina persistiu até o final do ensaio (116,2 \pm 2,2 vs. 109,5 \pm 2,3; 109,1 \pm 4,0 e 111,3 \pm 3,0 mmHg respectivamente períodos basal, guanetidina, distensão atrial e deflação do balão).

Tabela 10. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg), em 23 ratos acordados que foram previamente tratados com guanetidina (10 mg/kg, ip) e submetidos à falsa distensão (controle, n=7) ou distensão atrial com 50µL (DA, n=6), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		Basal	Guanetidina	Distensão	Deflação
PVC	Controle	1,7±0,6	2,2±0,5	2,2±0,5	2,0±0,5
	DA	1,9±1,2	2,0±1,3	3,5±1,4	2,2±1,2
FC	Controle	388±7	409±9	402±9	395±14
	DA	380±13	395±13	431±14	398±18
PA	Controle	108,3±3,1	96,7±3,4	95,6±3,6	95,8±3,3
	DA	116,2±2,2	109,5±2,3	109,1±4,0	111,3±3,0

Em relação à motilidade gastrointestinal em ratos pré-tratados com guanetidina e submetidos à falsa distensão (controle), observamos na figura 27 que a distensão atrial com 50µL aumentou ($p<0,05$) a retenção fracional de corante no estômago ($42,7\pm 2,7\%$ vs $60,6\pm 2,8\%$) enquanto a diminuiu ($p<0,05$) no intestino medial ($16,6\pm 3,1$ vs $8,5\pm 2,5\%$). Por outro lado, não houve diferenças significativas nos valores de retenção fracional nos intestinos proximal e distal entre ambos os grupos ($30,1\pm 3,7$ vs $28,2\pm 3,6$ e $7,7\pm 2,3$ vs $2,7\pm 0,6\%$, respectivamente).

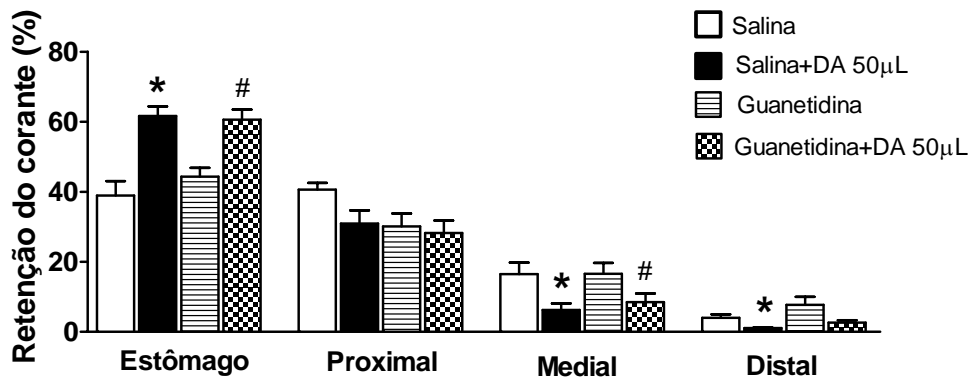


Figura 27. Comparação do efeito da distensão atrial direita com 50µL (DA) por 5min ou da falsa-distensão (controle) sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com guanetidina (10mg/kg, i.p). Histogramas representam média±EPM. *, P<0,05 vs. respectivo controle e # em relação ao respectivo controle pré-tratado com guanetidina, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.12- VIA SEROTONINÉRGICA

No intuito de verificar o eventual envolvimento de vias do tipo não adrenérgica e não-colinérgica (NANC) no retarde do esvaziamento gástrico induzido pelo estiramento mecânico atrial, decidimos estudar o efeito do pré-tratamento com o antagonista do receptor para serotonina do tipo 5-HT₃, cloridrato de ondansetrona (20µg/kg, iv.) sobre o presente fenômeno.

Como observamos na tabela 11, representativa da hemodinâmica de animais tratados com ondansetrona, não houve variações significativas nos respectivos animais controles durante o período de experimentação. Já a distensão atrial aumentou ($p>0,05$) os valores da PVC em relação ao respectivo período ondansetrona, com o retorno há valores similares aos iniciais no período de deflação. Entretanto o pré-tratamento com ondansetrona preveniu o aumento da FC advindo da distensão atrial. Com relação a PA, e levando em consideração o período basal, não houve diferença significativa nas variações encontradas seja durante a administração do fármaco, distensão atrial ou no período subsequente.

Tabela 11. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg) em ratos acordados que foram previamente tratados com ondansetrona (20 µg/kg, i.v) e submetidos à falsa distensão (controle, n=7) ou distensão atrial com 50µL (DA, n=6), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		Basal	Ondansetrona	Distensão	Deflação
PVC	Controle	1,3±0,3	1,1±0,3	0,9±0,2	0,8±0,2
	DA	1,3±0,9	1,2±0,7	2,9±1,0	1,5±0,7
FC	Controle	378±13	408±7	388±8	386±9
	DA	375±14	365±14	372±12	376±11
PA	Controle	113,2±2,4	112,7±2,2	112,9±2,1	113,0±2,3
	DA	110,1±7,1	112,3±7,1	111,3±6,5	112,4±6,4

Após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

Na figura 28 representativa da retenção do corante ao longo do trato gastrointestinal de animais pré-tratados com ondansetrona, observamos que não houve diferença significativa entre a retenção gástrica de líquido dos grupos controle e distendido (48,5±1,6 vs. 46,0±2,7%), indicando que tal antagonista para receptores 5-HT₃ previne o aumento da retenção gástrica de líquido advindo da distensão mecânica atrial. Além disto, não houve variações significativas para o intestino proximal, medial e distal entre os grupos de animais pré-tratados com ondansetrona submetidos a falsa distensão e distensão atrial respectivamente (30,9±2,5 vs 33,0±2,8%; 15,2±1,9 vs 18,1±4,3% e 5,4±0,9 vs 2,9±0,3%).

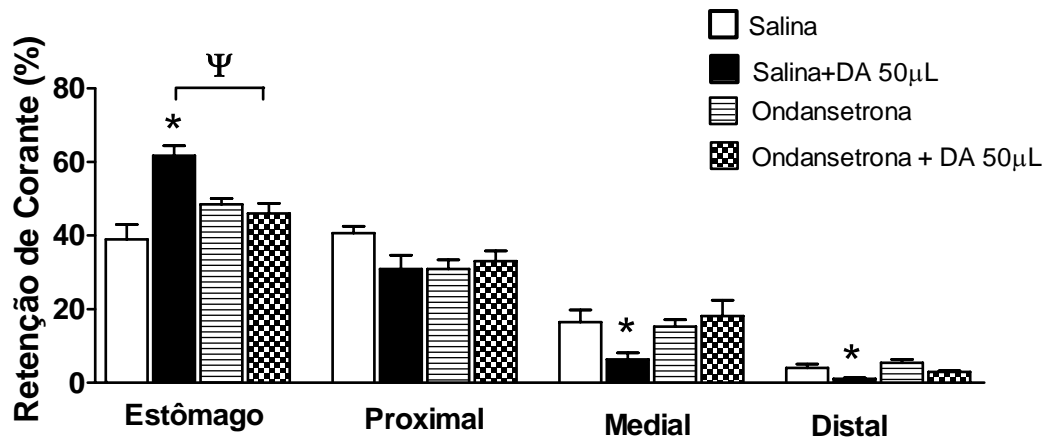


Figura 28. Comparação do efeito da distensão atrial direita com 50µL (DA) por 5min ou da falsa-distensão (controle) sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Cloridrato de Ondansetrona (20µg/kg, i.v). Histogramas representam média±EPM. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle e Ψ em relação ao pré-tratado apenas com salina, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.13- VIA NITRÉRGICAS

Por outro lado, a distensão atrial desencadeia também a liberação do óxido nítrico (Skvorak & Dietz, 1997), tal mediador participa como neurotransmissor não adrenérgico e não colinérgico (NANC) em terminações nervosas vagal para o trato gastrointestinal. Neste sentido, para a investigação da possível participação de vias nitrérgicas neste fenômeno, utilizamos um antagonista da oxido nítrico sintase (L-Name 3mg/kg, iv).

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos, observamos que a PA aumentou quando da administração de L-NAME (tabela 12), como reflexo cardíaco observamos uma bradicardia, manifestada de forma mais intensa durante o período de deflação, sendo que ambos os efeitos foram prevenidos quando do pré-tratamento com L-arginina, ver tabela 13. Além disso, a distensão atrial aumentou a PVC nos grupos tratados com L-NAME ($p > 0,05$) ou L-Arginina+L-NAME ($p < 0,05$), bem como induziu uma taquicardia no grupo de animais tratados com a associação L-Arginina+L-NAME, ver tabela 13.

Tabela 12. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg). em ratos acordados que foram previamente tratados com L-NAME (3mg/kg, i.v) e submetidos à falsa distensão (controle, n=6) ou distensão atrial com 50µL (DA, n=6), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		BASAL	DROGA	DISTENSÃO	DEFLAÇÃO
L-NAME	PVC	2,9±1,5	3,1±1,0	2,7±1,2	2,7±1,1
	FC	358,3±13	350,2±13	345,2±12	344,5±12
	PA	109,7±11, 7	134,0±13,9*	133,2±12,4*	132,8±12,3*
L-NAME+DA	PVC	2,5±0,8	3,6±1,3	5,7±1,8	2,8±1,4
	FC	396±26	323±17	355±23	309±24*
	PA	110,7±2,4	135,2±0,9*	134,1±1,7*	130,8±1,4*

L-NAME= N (G)-nitro-L-arginine methyl ester. p<0,05 *, vs respectivo período basal após ANOVA e teste de Bonferroni.

Tabela 13. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg) em ratos acordados que foram previamente tratados com a associação L-Arginina (100mg/kg, i.v)+L-NAME (3mg/kg, i.v) e submetidos à falsa distensão (controle, n=6) ou distensão atrial com 50µL (DA, n=6), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		BASAL	L-ARG	L-NAME	DISTENSÃO	DEFLAÇÃO
L-ARG+ L-NAME	PA	105,5±6,2	103,7±6,5	116,5±7,5	118,9±7,9	118,9±7,7
	PVC	3,6±1,2	2,6±0,7	2,0±0,5	1,6±0,5	1,6±0,5
	FC	368±18	399±27	399±22	396±21	396±21
L-ARG+L-NAME+DA	PA	111,2±4,6	111,5±5,5	107,5±5,2	108,4±6,0	107,8±6,8
	PVC	0,6±0,1	0,6±0,1	0,4±0,1	3,0±0,4*	0,5±0,2
	FC	324±7	326±12	317±6	399±27*	319±11

L-Arg= L-Arginina, L-NAME= [N (G)-nitro-L-arginine methyl Ester]. p<0,05 *, vs respectivo período basal após ANOVA e teste de Bonferroni.

Quanto à motilidade gastrointestinal, em relação ao grupo controle observamos que o L-NAME inibiu o aumento da retenção gástrica de líquido advindo da distensão atrial ($51,7 \pm 5,4$ vs $41,0 \pm 4,0\%$). Além disso, em relação ao grupo tratado apenas com salina, o tratamento com L-NAME aumentou ($P < 0,05$) o retardo gástrico de líquido ($38,9 \pm 4,0$ vs $51,7 \pm 5,4\%$). Na tentativa de elucidar a participação do óxido nítrico em tal fenômeno, pré-tratamos os animais com L-Arginina (100mg/kg , *iv.*) seguido de L-NAME (3mg/kg , *iv.*), com esta associação houve aumento da retenção gástrica quando da distensão atrial ($49,2 \pm 1,7$ vs $64,4 \pm 4,6\%$, $p < 0,05$), ver figura 29.

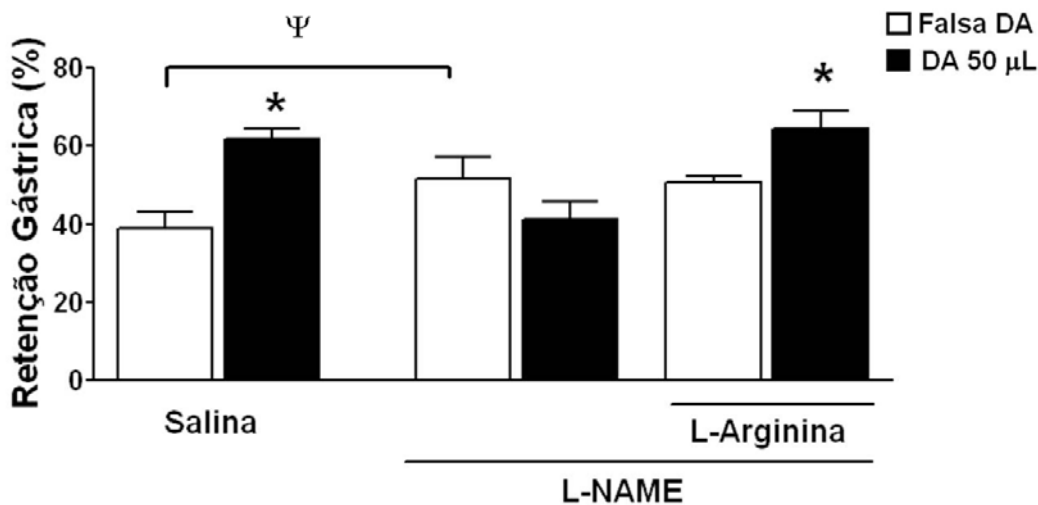


Figura 29. Comparação do efeito da distensão atrial direita com $50\mu\text{L}$ (■) por 5min ou da falsa-distensão (controle, □) sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com L-Arginina (100mg/kg , *i.v.*) e/ou L-NAME (3mg/kg , *i.v.*). Histogramas representam média±EPM. *, $P < 0,05$ vs. o respectivo controle e Ψ em relação ao pré-tratado apenas com salina, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.14- VIA DO SEGUNDO MENSAGEIRO GMPc

Em virtude da participação do óxido nítrico no fenômeno de retarde do esvaziamento gástrico de líquidos após a distensão atrial, decidimos investigar a via de transdução da sinalização nitrérgica. Para tanto pré-tratamos os animais com Azul de metileno (3mg/kg *iv.*), um inibidor inespecífico da guanilato ciclase, enzima responsável pela síntese do segundo mensageiro monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Com relação aos parâmetros hemodinâmicos, como observado na tabela 14, houve um breve aumento ($p>0,05$) da PA durante a administração do azul de metileno, o qual retornou a valores próximos aos basais nos períodos subseqüentes. Além disso, houve aumento ($p<0,05$) da PVC e da FC durante a distensão atrial.

Tabela 14. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg). em ratos acordados que foram previamente tratados com Azul de Metileno (3mg/kg, *i.v*) e submetidos à falsa distensão (controle, n=7) ou distensão atrial com 50µL (DA, n=6), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		Basal	Azul metileno	Distensão	Deflação
PVC	Controle	3,2±1,5	1,7±1,0	1,9±1,1	2,1±1,2
	DA	1,9±1,0	1,4±0,6	6,7±1,0*	1,8±0,6
FC	Controle	356±15	349±12	370±21	358±23
	DA	387±16	352±9	419±15*	352±11
PA	Controle	110,4±3,2	117,8±3,2	106,8±4,6	105,6±4,5
	DA	116,2±1,3	122,8±2,8	109,6±3,4	104,8±7,5

$p<0,05$ *, vs respectivo período basal após ANOVA e teste de Bonferroni.

Como representado na figura 30, o pré-tratamento com azul de metileno não preveniu o aumento da retenção gástrica após a distensão atrial ($41,4 \pm 2,3$ vs $53,7 \pm 4,5\%$, $p < 0,05$). Além disso, também em relação aos animais falso distendidos, houve uma menor retenção de corante no intestino distal dos animais distendidos ($8,9 \pm 1,0$ vs $4,3 \pm 0,4\%$ $p < 0,05$). Porém não houve diferença significativa nas porções proximal e medial do intestino ($36,0 \pm 1,9$ vs $30,3 \pm 2,2\%$ e $13,7 \pm 1,8$ vs $11,5 \pm 3,2\%$, respectivamente).

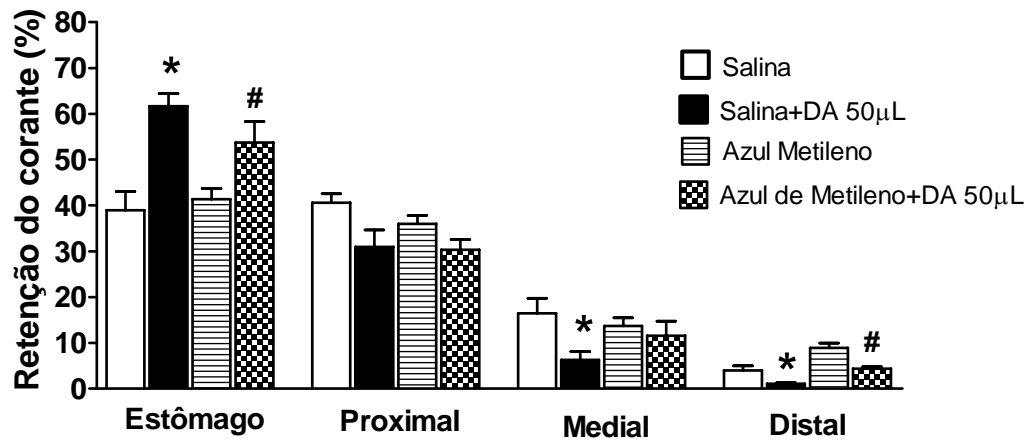


Figura 30. Comparação do efeito da distensão atrial direita com 50µL (DA) por 5min ou da falsa-distensão (controle) sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Azul de metileno (3mg/kg, i.v). Histogramas representam média±EPM. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle e # em relação ao respectivo controle pré-tratado com azul de metileno, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.15- VIA DE CANAIS PARA K⁺-ATP DEPENDENTES

Como o referido fenômeno independe do segundo mensageiro intracelular GMPc, partimos para tentar elucidar a participação direta do óxido nítrico em canais para potássio. Para tanto, utilizamos a Glibenclamida 1mg/kg, *ip.*, um inibidor de canais para potássio ATP-dependente.

A tabela 15 representativa dos parâmetros hemodinâmicos nos animais pré-tratados com glibenclamida associada ou não ao diazóxido (3mg/kg, i.v), demonstra o aumento ($p<0,05$) da PVC durante a distensão atrial nos animais pré-tratados com glibenclamida ou com a associação Glibenclamida+ diazóxido. Já a FC e PA se mantiveram estáveis ao longo do protocolo experimental nestes grupos.

Tabela 15. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg). em 24 ratos acordados que foram previamente tratados com Glibenclamida (1mg/Kg, i.p) associados ou não ao Diazóxido (3mg/kg, i.v), seguido da distribuição aleatória à falsa distensão (controle, n= 14) ou distensão atrial com 50µL (DA, n=14), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrintestinal.

		Basal	Droga	Distensão	Deflação
Glibenclamida		5,2±1,1	3,0±0,7	2,7±0,9	2,7±0,9
Glibenclamida + DA		2,2±0,5	1,6±0,8	4,6±1,0*	1,0±0,6
Glibenclamida + Diazóxido	PVC	4,6±1,1	6,3±1,5	5,2±1,2	5,4±1,2
Glibenclamida+Diazóxido+DA		2,6±0,7	3,5±1,2	7,3±1,3*	3,6±1,1
Glibenclamida		418±11	397±13	399±11	399±11
Glibenclamida + DA	FC	409±19	430±20	461±15	406±20
Glibenclamida + Diazóxido		436±23	466±22	464±15	455±16
Glibenclamida+Diazóxido+DA		437±17	447±24	482±15	455±13
Glibenclamida		117,3±7,5	128,4±7,8	126,7±7,7	126,6±7,6
Glibenclamida + DA	PA	116,1±4,0	116,2±3,4	117,0±3,2	117,7±3,4
Glibenclamida + Diazóxido		102,0±3,3	99,2±1,9	98,9±1,9	99,0±1,3
Glibenclamida+Diazóxido+DA		109,5±2,8	103,9±1,7	103,5±2,4	103,9±1,4

p<0,05 *, vs respectivo período basal após ANOVA e teste de Bonferroni.

Como demonstrado na figura 31, com o pré-tratamento com glibenclamida não houve diferença significativa na retenção gástrica de líquido entre animais controle e os submetidos à distensão atrial ($40,2 \pm 1,7$ vs $38,3 \pm 3,2\%$). Com isso, em um grupo separado de animais após o tratamento com Glibenclamida administramos Diazóxido, e com esta associação observamos aumento da retenção gástrica advinda da distensão atrial ($45,2 \pm 2,7$ vs $64,2 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$).

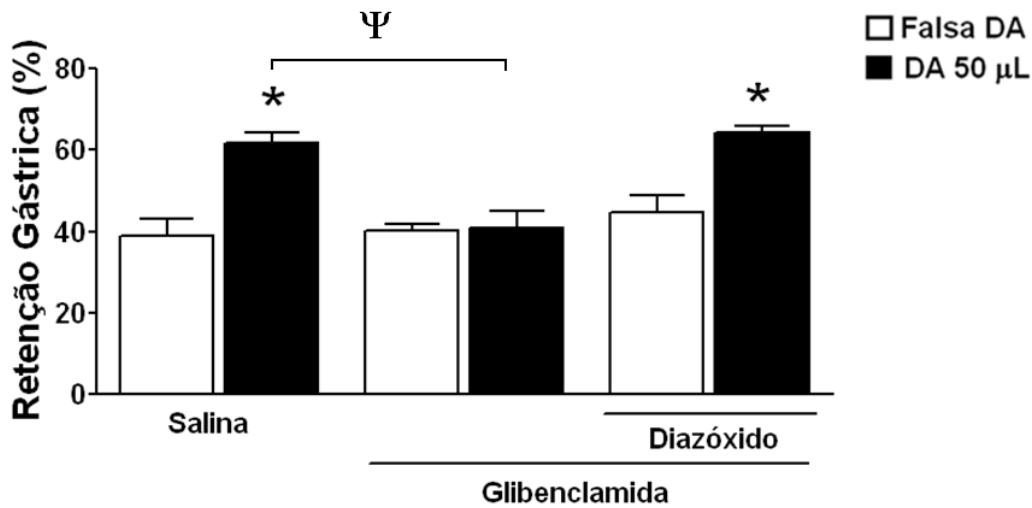


Figura 31. Comparação do efeito da distensão atrial direita com $50\mu\text{L}$ (■) por 5min ou da falsa-distensão (controle, □) sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Glibenclamida ($1\text{mg}/\text{Kg}$, i.v) ou Glibenclamida+Diazóxido ($3\text{mg}/\text{kg}$, i.v). Histogramas representam média \pm EPM. *, $P < 0,05$ vs. o respectivo controle e Ψ em relação ao pré-tratado apenas com salina, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.16- EFEITOS DA DISTENSÃO ATRIAL SOBRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE PEPTÍDEO NATRIURÉTICO ATRIAL, OCITOCINA E CORTICOSTERONA.

5.16.1- ANP

Observamos na figura 32 que quando comparado ao grupo controle não houve diferença estatisticamente significativa nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético atrial tanto ao final da distensão atrial com 50 μ L (57,0 \pm 10,9 vs 63,5 \pm 8,4pg/mL, BOX A) quanto 15min após a deflação do balão (64,3 \pm 3,6 vs 67,7 \pm 6,9pg/mL, BOX B), evento também reproduzido em animais pré-tratados com dexametasona 1mg/kg (69,4 \pm 5,6 vs 73,5 \pm 7,0 pg/mL, BOX D). Entretanto em relação aos animais intactos (57,0 \pm 10,9 pg/mL) a aurilectomia reduziu ($p < 0,05$) os níveis plasmáticos de ANP tanto nos animais falso distendido (40,2 \pm 6,0 pg/mL) como nos submetidos à distensão atrial (42,4 \pm 5,5 pg/mL), ver BOX C da figura 32.

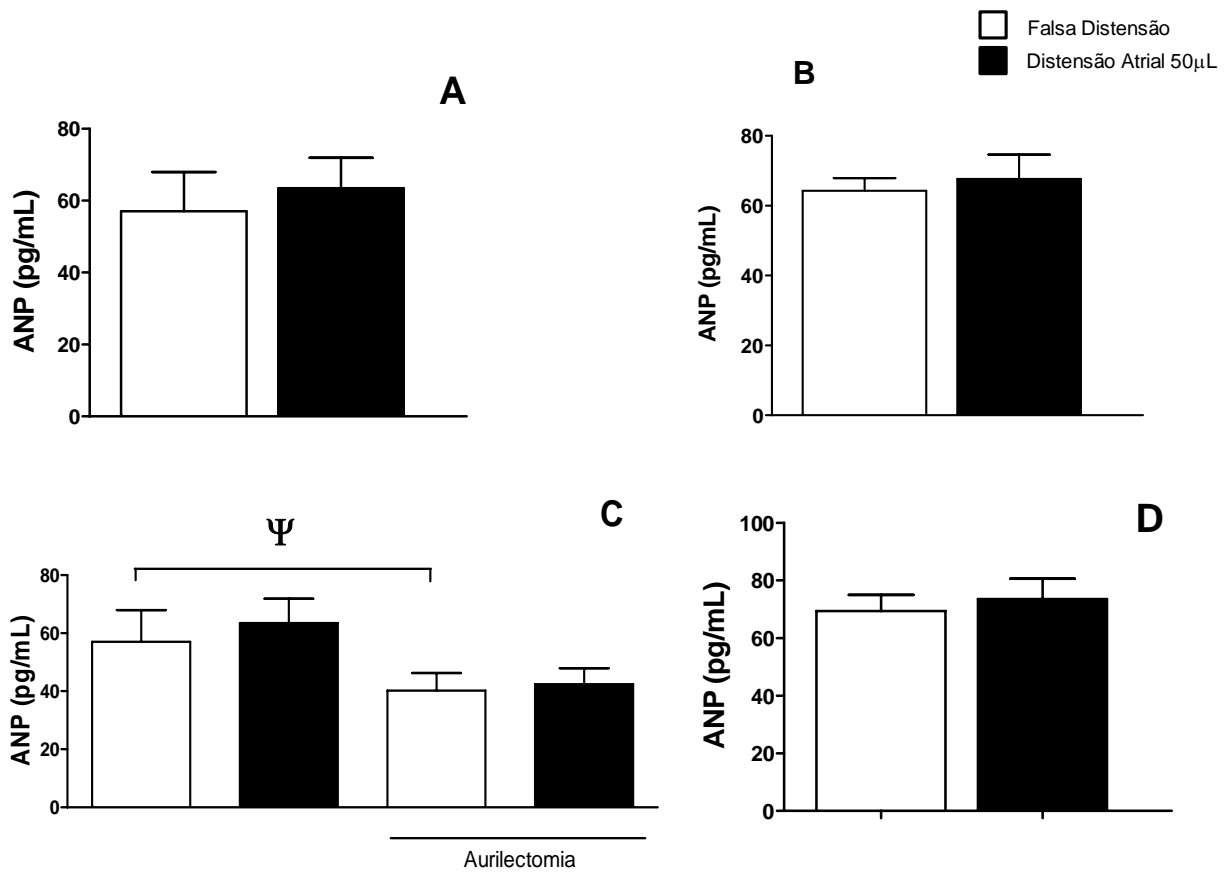


Figura 32. Níveis Plasmáticos de peptídeo natriurético atrial (ANP) em ratos acordados submetidos à distensão atrial 50µL (■) ou falsa distensão (□). Distribuídos aleatoriamente: Intactos período deflação (BOX A) ou 15min pós-deflação (BOX B); Auricletomizados (BOX C) ou pré-tratados com dexametasona (BOX D). Ψ , $p < 0,05$ para auriclectomia vs. intacto após teste de Student-Newman-Keuls.

5.16.2- OCITOCINA

Como observado na figura 33, ao compararmos aos respectivos controles, houve elevação ($p < 0,05$) na concentração plasmática de ocitocina nos animais submetidos à distensão atrial tanto ao final da distensão atrial com $50\mu\text{L}$ ($3,6 \pm 0,5$ vs $6,8 \pm 0,5\text{pg/mL}$, BOX A) quanto 15min após a deflação do balão ($2,9 \pm 0,3$ vs $4,1 \pm 0,4$, BOX B). Porém não foram observadas diferenças significativas tanto nos animais aurilectomizados ($3,8 \pm 0,7$ vs $4,4 \pm 0,8\text{pg/mL}$, BOX C) como nos pré-tratados com dexametasona ($3,0 \pm 0,4$ vs $2,7 \pm 0,5\text{pg/mL}$, BOX D).

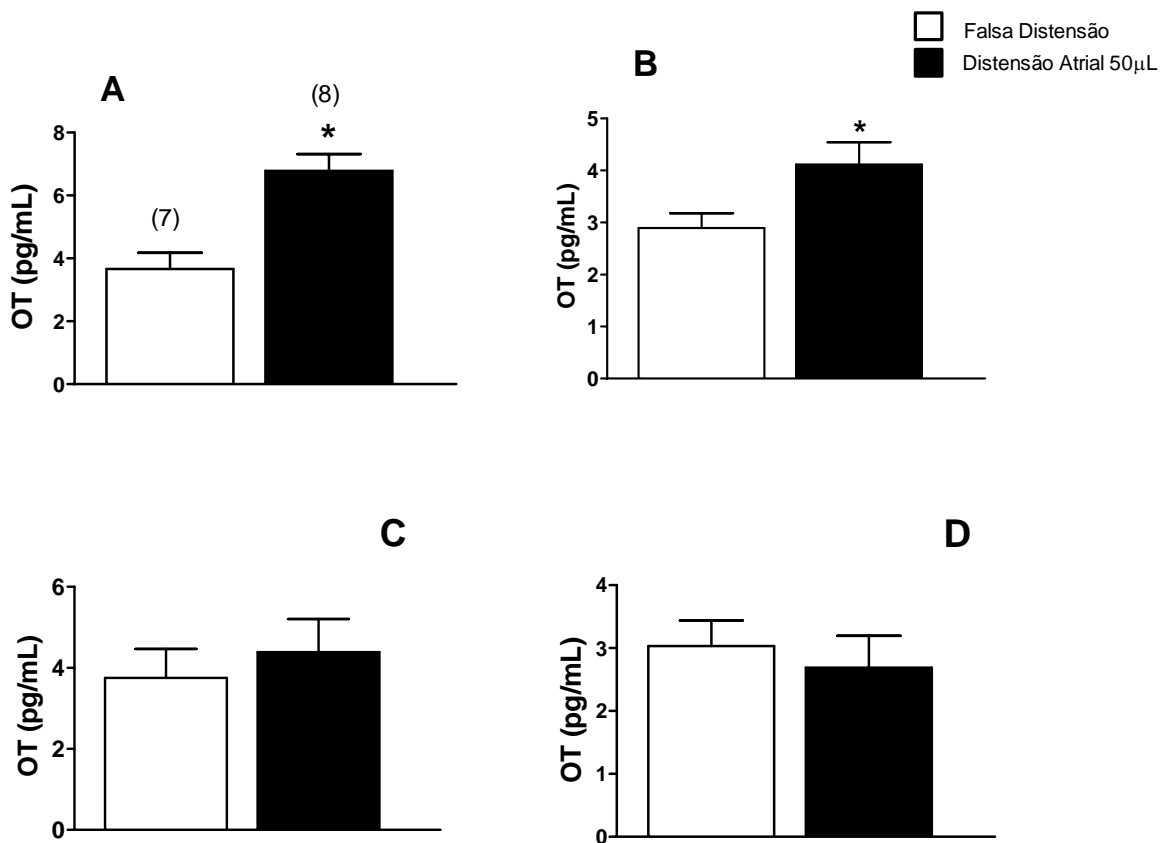


Figura 33. Níveis Plasmáticos de ocitocina (OT) em ratos acordados submetidos à distensão atrial $50\mu\text{L}$ (■) ou falsa distensão (□). Distribuídos aleatoriamente: Intactos período deflação (BOX A) ou 15min pós-deflação (BOX B); Aurilectomizados (BOX C) ou pré-tratados com dexametasona (BOX D). *, $p < 0,05$ vs. falsa distensão após teste de Student-Newman-Keuls.

5.16.3- CORTICOSTERONA

Como demonstrado na figura 34, em relação ao respectivo controle houve aumento ($p < 0,05$) na concentração plasmática de corticosterona no período subsequente a deflação do balão atrial ($4,4 \pm 1,0$ vs $9,0 \pm 0,5 \mu\text{g/dL}$, BOX A) e 15min após a deflação ($5,0 \pm 0,7$ vs $10,0 \pm 0,95 \mu\text{g/dL}$, BOX B). Em relação ao respectivo controle também houve aumento nos níveis plasmáticos de corticosterona nos animais aurilectomizados e submetidos à distensão atrial ($4,3 \pm 1,0$ vs $10,8 \pm 0,8 \mu\text{g/dL}$, BOX C). Entretanto o pré-tratamento com a dexametasona aboliu tal achado ($0,2 \pm 0,0$ vs $0,3 \pm 1,0 \mu\text{g/dL}$, BOX D).

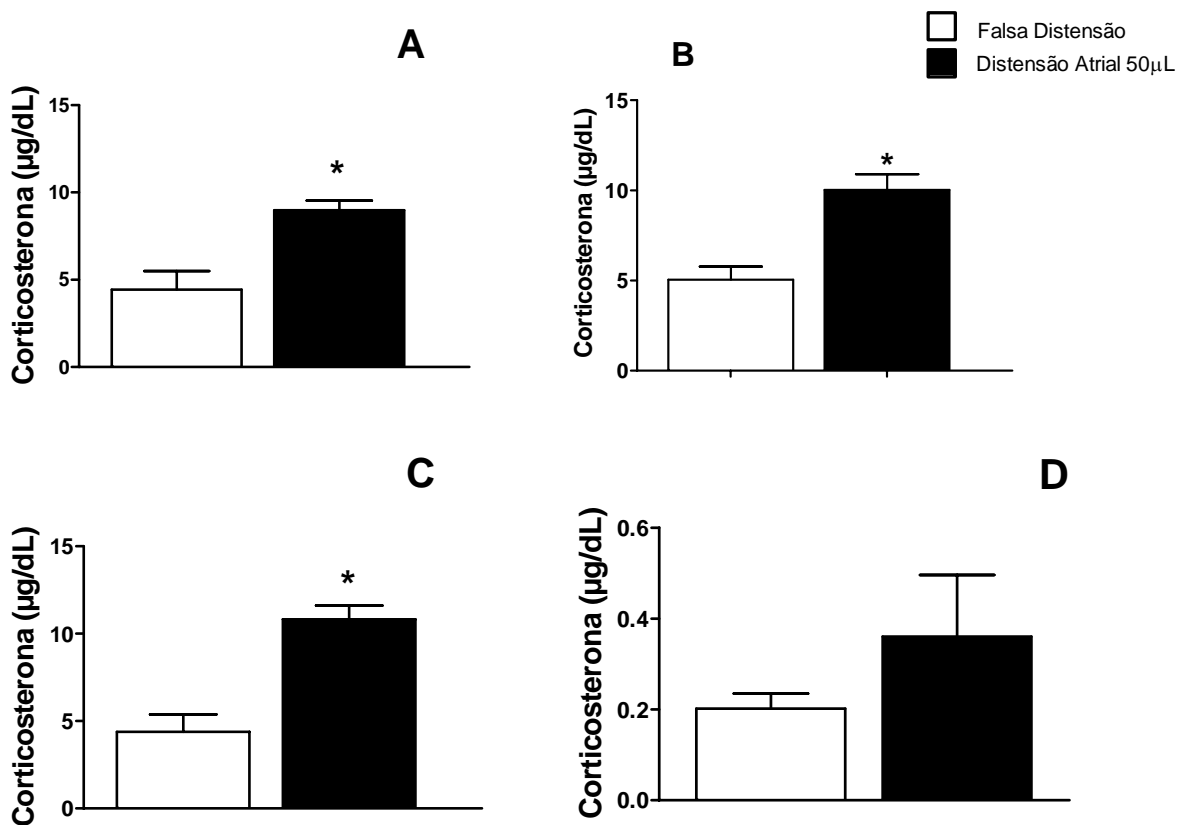


Figura 34. Níveis Plasmáticos de Corticosterona em ratos acordados submetidos à distensão atrial 50 μL (■) ou falsa distensão (□). Distribuídos aleatoriamente: Intactos período deflação (BOX A) ou 15min pós-deflação (BOX B); Aurilectomizados (BOX C) ou pré-tratados com dexametasona (BOX D). *, $p < 0,05$ vs falsa distensão após teste de Student-Newman-Keuls.

5.17- EFEITO DA DISTENSÃO ATRIAL SOBRE A EXPRESSÃO HIPOTALÂMICA DE PROTEÍNA FOS E DUPLA MARCAÇÃO PARA OT.

A Figura 35 representativa da expressão de proteína c-Fos e dupla marcação para OT nos Núcleos Paraventricular e Supra-ótico em animais controles ou submetidos à distensão atrial com 50 μ L, observamos que em relação aos animais falso distendidos a distensão atrial aumentou a expressão de neurônios imunorreativos para proteína Fos nas subdivisões do núcleo paraventricular, parvocelular medial (8,0 \pm 1,3 vs 15,7 \pm 3,3) e posterior (6,8 \pm 1,9 vs 17,0 \pm 3,6). Porém não houve diferença significativa no número de neurônios imunorreativos para fos na porção do núcleo supra-ótico entre estes grupos (2,2 \pm 0,7 vs 2,0 \pm 1,1). Do mesmo modo não observamos diferenças significativas entre o grupo falso distendido e o distendido quando quantificamos o número de neurônios imunorreativos para dupla marcação de Fos-OT nas regiões hipotalâmicas parvocelular medial (2,6 \pm 0,9 vs 3,2 \pm 1,5), e posterior (2,6 \pm 1,0 vs 3,8 \pm 1,5), bem como para o núcleo supra-ótico (1,7 \pm 1,0 vs 3,5 \pm 2,5).

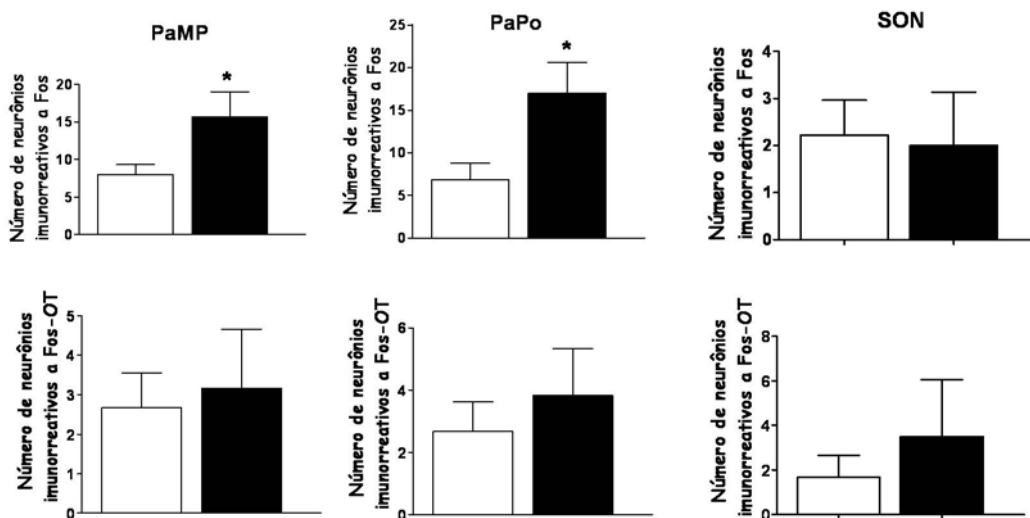


Figura 35. Números de neurônios imunorreativos a Fos e dupla marcação Fos/OT (média \pm EP, *n* 6-8 ratos) nas porções Parvocelular medial (PaMP) e posterior (PaPo) do núcleo paraventricular e núcleo supraótico (SON) em animais controles (□) ou submetidos a distensão atrial com 50 μ L (■). **P*<0.05 vs. respectivo controle após utilização do teste Student-Newman-Keuls.

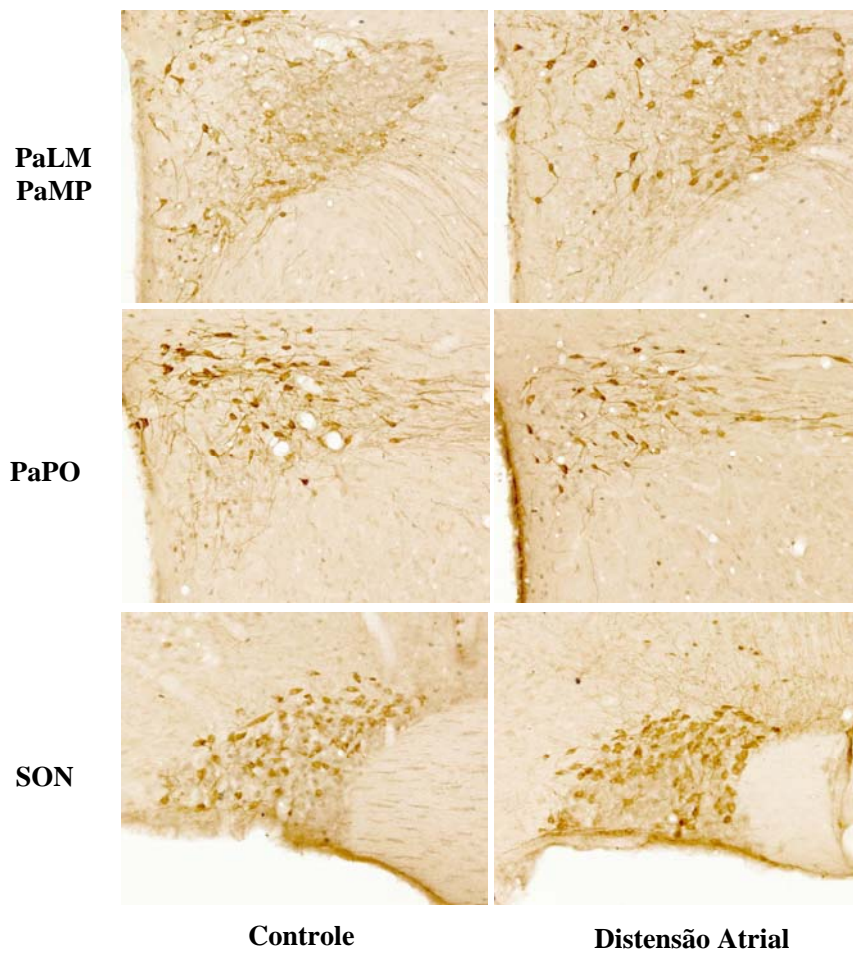


Figura 36- Fotomicrografias representativas de cortes coronais da subdivisão medial (PAMP) e posterior (PAPO) parvocelular do Núcleo Paraventricular. Proteína Fos (preto) e dupla marcação para neurônios ocitocinérgicos (marrom). Os cortes foram obtidos a partir de animais submetidos à distensão atrial com 50 μ L ou falsa distensão (controle).

5.18- GRUPO AURILECTOMIA

Como trabalhos prévios demonstram que a extirpação da aurícula direita atenua o efeito natriurético do ANP após hipervolemia, iniciamos uma série de experimentos para avaliar o efeito da aurilectomia prévia sobre o aumento da retenção gástrica de líquidos advinda da distensão mecânica atrial.

Como demonstrado na tabela 16, no grupo de animais falso distendido e submetido à toracotomia prévia não houve variações significativas nos parâmetros hemodinâmicos ao longo do período experimental. Já nos animais submetidos à distensão atrial observamos aumento da PVC e da FC durante o período de distensão. Com relação aos animais aurilectomizados e submetidos à falsa distensão, observamos que os níveis basais da PVC foram superiores aos animais apenas toracotomizados ($3,2 \pm 1,6$ vs $10,8 \pm 3,4$ cmH₂O) e assim permaneceram nos períodos subsequentes ($2,8 \pm 1,2$ vs $9,3 \pm 3,3$ cmH₂O e $3,4 \pm 1,7$ vs $9,7 \pm 3,5$ cmH₂O respectivamente falsa distensão e falsa deflação). Quanto à FC e PA não houve oscilações significantes ao longo do protocolo experimental para este grupo de animais. Do mesmo modo, no outro subgrupo de animais aurilectomizados, além de elevados valores da PVC ainda no período basal ($12,4 \pm 3,3$ cmH₂O), a distensão atrial elevou ($p > 0,05$) a PVC ($14,2 \pm 3,0$ cmH₂O), evento de caráter transitório que culminou com retorno a valores próximos ao basal no período subsequente ($11,3 \pm 3,2$ cmH₂O). Vale salientar que a aurilectomia preveniu o aumento da FC durante a distensão atrial, além disso, não houve variações significantes na PA ao longo do período experimental.

Tabela 16. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm) e Pressão Arterial (PA, em mmHg) em ratos acordados submetidos a toracotomia seguido ou não de aurilectomia, sendo posteriormente distribuídos aleatoriamente em falsa distensão (controle, n=12) ou à distensão atrial (DA, n=13) com 50µL de salina e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		Basal	Distensão	Deflação
PVC	Toracotomia	3,2±1,6	2,7±1,2	3,4±1,7
	DA 50µL	1,2 ± 0,5	5,0 ± 1.0 *	1.4 ± 0.6
	Aurilectomia	10,80±3,4	9,3±3,3	9,7±3,5
	Aurilectomia+ DA	12,4±3,2	14,2±3,0	11,3±3,2
FC	Toracotomia	453±16	446±22	456±20
	DA 50µL	371 ± 7	421±22*	368±10
	Aurilectomia	465,0±15	450±9	456±11
	Aurilectomia+ DA	475±14	501±6	469±8
PA	Toracotomia	114,1±6,5	113,4±6,0	114,7±5,9
	DA 50µL	118,3±3,0	119,9±4,0	117,9±3,8
	Aurilectomia	111,2±2,7	112,2±2,7	111,1±2,5
	Aurilectomia+ DA	107,6±2,6	109,4±3,1	109,6±3,2

Excluído: 1

*p<0,05 vs período basal após ANOVA e teste de Bonferroni.

A figura 37 representativa da retenção do corante ao longo do trato gastrointestinal dos animais submetidos à toracotomia, observamos que a distensão atrial aumentou ($p < 0,05$) a retenção gástrica de corante em relação ao grupo controle ($54,1 \pm 3,0$ vs $69,9 \pm 3,5\%$). No entanto a aurilectomia inibiu o aumento da retenção gástrica advinda do estiramento cardíaco ($52,5 \pm 5,2$ vs $53,3 \pm 4,6\%$). Com relação às porções do intestino delgado dos animais toracotomizados, não houve diferença significativa para o intestino proximal entre os subgrupos falso distendido e submetido à distensão atrial ($32,1 \pm 3,3$ vs $26,5 \pm 2,9\%$). Fato também observado entre os animais controle e distendido do subgrupo aurilectomia ($27,4 \pm 3,4$ vs $29,4 \pm 2,6\%$). Já no intestino medial do subgrupo toracotomia foi observado menor retenção do corante nos animais distendidos em relação ao controle ($10,2 \pm 3,9$ vs $2,1 \pm 0,7\%$), entretanto a aurilectomia preveniu tal efeito, uma vez que não houve diferença entre os grupos nesta porção do intestino ($16,8 \pm 4$ vs $14,5 \pm 2,8\%$). Também não houve diferença significativa entre os animais falso distendido e distendido na porção distal para os subgrupos toracotomia ($3,5 \pm 1,8$ vs $1,4 \pm 0,5\%$) e aurilectomia ($3,2 \pm 0,7$ e $2,7 \pm 0,4\%$).

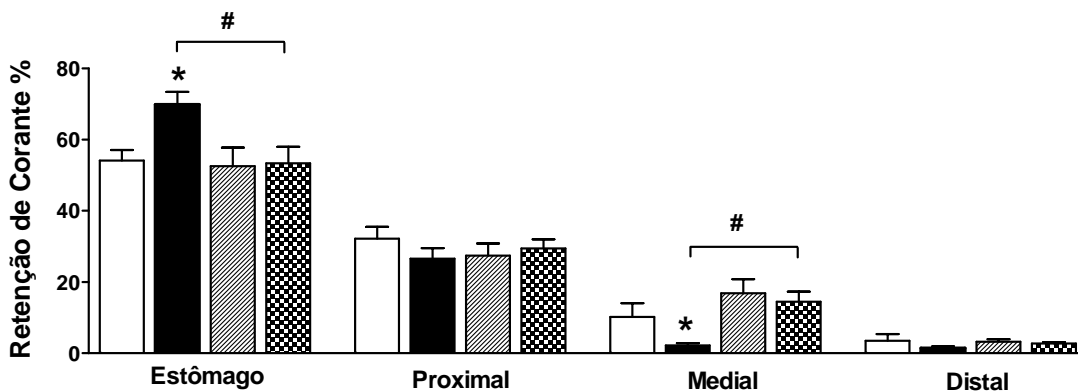


Figura 37. Comparação do efeito da aurilectomia ou falsa-cirurgia (toracotomia) sobre a retenção gastrointestinal de uma refeição teste induzida pela distensão atrial (DA) com 50µL de salina durante 5min em ratos acordados. Grupos: Ratos toracotomia, □; Ratos Toracotomia + DA 50µL, ■; Ratos Aurilectomia, ▨; Ratos Aurilectomia + DA 50µL, ▩. Dados média±EPM. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle e # em relação ao submetido apenas a toracotomia, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.19- VIA DO ANP

Como a retirada da aurícula direita dos animais preveniu o efeito da distensão atrial sobre a retenção gástrica de líquido, e como tal estrutura é fonte de secreção de ANP, resolvemos utilizar o antagonista dos receptores do tipo A para o ANP, o Anantín ($5\mu\text{g}/\text{animal}$, iv). Na tabela 17 estão representados os parâmetros hemodinâmicos ao longo do período experimental, onde observamos que não houve diferença significativa na PVC, FC ou PA dos animais pré-tratados com Anantín e submetidos à falsa distensão. Já no grupo de animais pré-tratados com Anantín e submetidos à distensão atrial, houve aumento ($p>0,05$) da PVC no período de distensão atrial. Entretanto as oscilações observadas na PA e FC durante o período de monitoração não foram significativas.

Tabela 17. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH_2O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg). em ratos acordados que foram previamente tratados com Anantín ($5\mu\text{g}$, i.v) submetidos à falsa distensão (controle, $n=7$) ou distensão atrial com $50\mu\text{L}$ (DA, $n=7$), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrintestinal.

		Basal	Droga	Distensão	Deflação
PVC	Anantín	1,7±1,9	2,2±2,1	1,7±1,2	1,2±1,1
	Anantín+DA	2,9±0,6	2,3±0,8	4,4±1,1	3,3±1,0
FC	Anantín	440±24	417±26	418±23	413±25
	Anantín+DA	402±24	398±25	393±26	404±27
PA	Anantín	104,4±3,1	105,5±4,4	100,2±4,8	100,2±5,2
	Anantín+DA	103,2±1,5	99,0±3,8	95,9±2,8	94,7±3,0

Após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

No que concerne a retenção de corante ao longo do trato gastrintestinal, nos animais pré-tratados com Anantin, observamos na figura 38 que não houve diferença significativa das retenções de líquido entre os animais falso distendidos e distensão atrial seja no estômago ($40,9 \pm 3,2$ vs $35,8 \pm 3,5\%$), intestino proximal ($34,6 \pm 4,3$ vs $23,5 \pm 4,4\%$), medial ($19,8 \pm 5,0$ vs $25,0 \pm 2,7\%$), porém a distensão atrial aumentou a recuperação de corante na porção distal do intestino delgado ($4,7 \pm 1,2$ vs $15,6 \pm 2,1\%$).

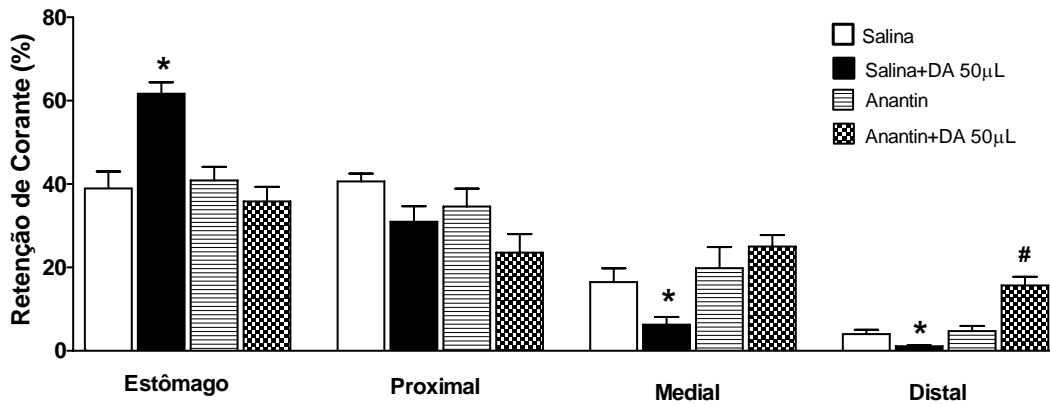


Figura 38. Comparação do efeito do pré-tratamento com Anantin sobre a retenção gastrintestinal de uma refeição teste induzida pela distensão atrial direita com 50µL por 5min ou da falsa-distensão (controle) em ratos acordados. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle e # em relação ao respectivo controle pré-tratado com anantin, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.20- GRUPO DEXAMETASONA

Trabalhos recentes demonstram a participação do eixo hipotalâmico hipofisário adrenal no controle hídrico eletrolítico em animais submetidos à hipervolemia (RUGINSK *et al.*, 2008). Além disso, como observamos aumento da corticosterona plasmática quando do estiramento cardíaco, resolvemos verificar a eventual atuação deste eixo no retarde gástrico de líquido quando da distensão atrial em ratos acordados, mediante utilização de dose farmacológica de dexametasona.

A tabela 18 resume o registro hemodinâmico ao longo do período experimental nos animais pré-tratados com dexametasona submetidos ou não a distensão atrial. Neste sentido em ambos os grupos não foi observado oscilações significativas na PVC e PA durante os procedimentos experimentais. No entanto o estiramento cardíaco desencadeou redução na frequência cardíaca, com retorno a valores próximos ao basal no período de deflação do balão atrial.

Tabela 18. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg), em ratos acordados que foram pré-tratados com dexametasona (1mg/kg, i.p) submetidos à falsa distensão (controle, n=8) ou distensão atrial com 50μL (DA, n=7), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrointestinal.

		Basal	Dexametasona	Distensão	Deflação
PVC	Controle	2,3±0,5	2,5±0,4	2,2±0,5	2,2±0,4
	DA	3,3±1,2	3,5±2,2	3,7±3,0	2,6±2,1
FC	Controle	416±18	383±21	387±18	367±13
	DA	470±15	461±21	375±30*	449±20
PA	Controle	126,3±3,2	124,9±3,4	131,2±6,3	125,0±3,2
	DA	128,4±6,9	131,2±4,9	133,3±3,7	127,6±4,7

p<0,05 *, vs respectivo período basal após ANOVA e teste de Bonferroni.

Na figura 39, referente ao fluxo de líquidos ao longo do trato gastrointestinal, observamos que o pré-tratamento com dexametasona preveniu o aumento da retenção gástrica de líquido quando do estiramento atrial, uma vez que não houve diferença significativa entre as retenções gástricas dos animais controles e os submetidos à distensão atrial ($41,9 \pm 3,2$ vs $40,6 \pm 4,0\%$), assim como entre as retenções das porções do intestino delgado proximal ($38,4 \pm 2,6$ vs $41,9 \pm 3,3\%$), medial ($14,2 \pm 3,4$ vs $11,1 \pm 1,8\%$) e distal ($5,4 \pm 1,5$ vs $6,4 \pm 1,5\%$).

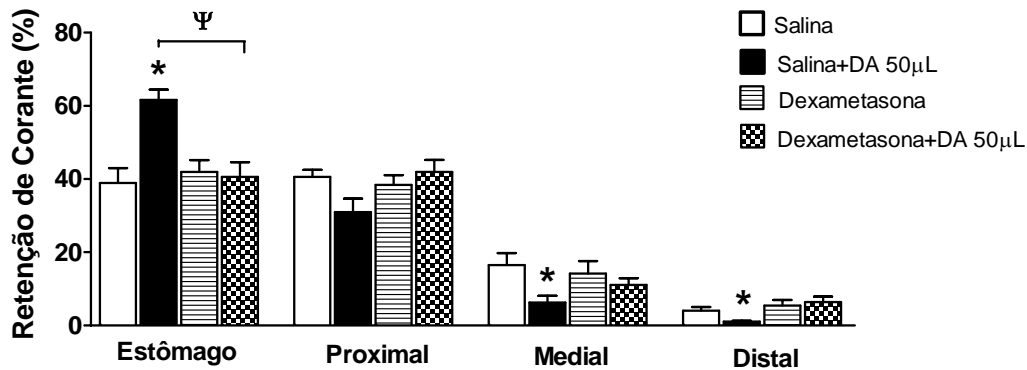


Figura 39. Comparação do efeito da distensão atrial direita com 50µL (■) por 5min ou da falsa-distensão (controle) sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Dexametasona (1mg/kg, i.p). Histogramas representam média±EPM. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle e Ψ em relação ao pré-tratado apenas com salina, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.21- VIA DA OCITOCINA

Como observamos que a distensão atrial aumenta os níveis plasmáticos de ocitocina e a retenção gástrica de líquido, eventos inclusive abolidos pelos procedimentos de tratamento com dexametasona ou aurilectomia prévia, analisamos ainda a possível participação da ocitocina no fenômeno de retardo do esvaziamento gástrico quando do estiramento cardíaco, para tanto utilizamos o Atosibana, um antagonista dos receptores para ocitocina em ratos submetidos à falsa distensão ou distensão atrial.

Na tabela 19 representativa dos parâmetros hemodinâmicos dos animais que receberam Atosibana, observamos que tanto nos ratos submetidos à distensão atrial quanto nos respectivos controles não houve diferença significativas nos valores de PVC, FC e PA ao longo das manobras experimentais, seja durante a administração do fármaco ou do estiramento cardíaco.

Tabela 19. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg). Em ratos acordados que foram previamente tratados com Atosibana (40µg/kg/h, i.v) submetidos à falsa distensão (controle, n=9) ou distensão atrial com 50µL (DA, n=9), e após deflação do balão atrial alimentados com uma refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrintestinal.

		Basal	Atosibana	Distensão	Deflação
PVC	Controle	3,1±0,7	3,9±0,9	3,9±0,9	4,4±1,0
	DA	3,3±1,5	3,6±1,8	5,6±1,6	4,0±1,6
FC	Controle	438±19	441±13	426±17	431±19
	DA	427±12	418±11	420±17	395±13
PA	Controle	114,3±4,7	115,5±9,6	117,6±8,7	116,4±8,8
	DA	111,2±5,6	106,4±9,3	105,7±9,9	104,9±8,5

Após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

Em relação à retenção gástrica, com o pré-tratamento com Atosibana preveniu o aumento da retenção gástrica quando da distensão atrial, pois não houve diferença significativa para retenção gástrica de líquido entre os grupos falso-distendido e o distensão atrial ($33,8 \pm 2,6$ vs $35,5 \pm 3,0\%$), além disso, não houve diferença significativa para as retenções de corante nas porções do intestino delgado proximal ($39,7 \pm 2,9$ vs $40,3 \pm 2,4\%$), medial ($21,0 \pm 2,8$ vs $17,9 \pm 2,2\%$) e distal ($5,5 \pm 1,0$ vs $6,2 \pm 1,0\%$). Entretanto considerando apenas os animais submetidos à distensão atrial, o pré-tratamento com Atosibana permitiu uma maior progressão intestinal do corante, uma vez que neste grupo obtivemos valores superiores do corante nas porções do intestino medial ($6,3 \pm 1,8$ vs $17,9 \pm 2,2\%$) e distal ($1,1 \pm 0,2$ vs $6,2 \pm 1,0\%$) quando comparado aos animais pré-tratados apenas com salina, ver figura 40.

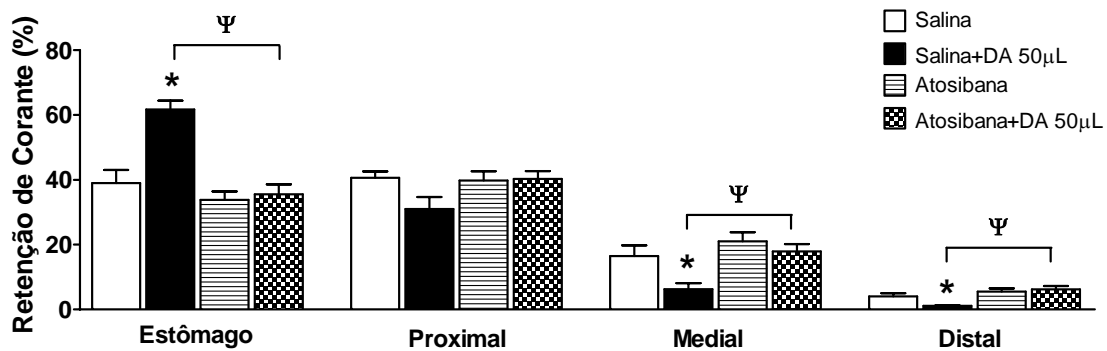


Figura 40. Comparação do efeito da distensão atrial direita com 50µL (DA) por 5min ou da falsa-distensão (controle), sobre a retenção fracional de corante em ratos acordados pré-tratados com Atosibana (40µg/kg/h, i.v). Histogramas representam média±EPM. *, $P < 0,05$ vs. o respectivo controle e Ψ em relação ao pré-tratado apenas com salina, obtidos após utilização de ANOVA seguido do teste Student-Newman-Keuls.

5.22- INVESTIGAÇÃO FARMACOLÓGICA PARA OCITOCINA E A VIA DE TRANSDUÇÃO DE SINAL ENVOLVIDA NO AUMENTO DO RETARDE GÁSTRICO DE LÍQUIDO

Diante dos achados referentes às dosagens séricas de ocitocina aliado a utilização de antagonistas farmacológicos, levantou-se a suspeita da participação efetiva da ocitocina no retarde gástrico de líquidos após distensão mecânica atrial. A partir disto, subgrupos de animais foram tratados com ocitocina sintética, aliada ao pré-tratamento com os antagonistas farmacológicos atosibana, anantin ou L-NAME. Nestes grupos de animais observamos tanto os parâmetros hemodinâmicos quanto o fluxo de líquido ao longo do trato gastrintestinal. Com relação à variação dos parâmetros hemodinâmicos observamos variações significativas na PA apenas no grupo pré-tratado com L-NAME, onde houve aumento da PA após *bolus* de L-NAME, e assim perdurando ao longo da monitoração experimental, além disto, houve bradicardia quando foi administrado ocitocina para este grupo, ver tabela 20.

Tabela 20. Comparação dos valores de Pressão Venosa Central (PVC, em cmH₂O), Frequência Cardíaca (FC, em bpm), Pressão Arterial (PA, em mmHg) em ratos acordados pré-tratados com Salina (0,3mL, n=6), Atosibana (40µg/kg/h, i.v, n=9), Anantin (5µg, i.v, n=6) ou L-NAME (3mg/kg, i.v, n=7) seguidos ou não (controle) de ocitocina e depois alimentados com a refeição teste para estudo da retenção fracional de corante ao longo do trato gastrintestinal.

		Basal	Pré-tratamento	OT
PVC	Salina	1,7±0,7	1,6±0,8	1,5±0,7
	OT	3,2±1,5	3,5±1,8	3,8±1,9
	Atosibana+OT	-	-	-
	Anantin +OT	3,2±1,5	7,6±1,6	8,7±4,4
	L-NAME+OT	5,0±6,0	2,8±2,4	7,5±3,2
FC	Salina	366±12	382±11	379±15
	OT	429,3±19	449,8±15	418,8±24
	Atosibana+OT	404±25	443±35	384±6
	Anantin+OT	437±17	473±4	407±16
	L-NAME+OT	386±27	318±17	287±16*
PA	Salina	122,4±9,6	119,6±9,0	120,5±9,0
	OT	104,7±2,9	110,3±3,3	108,0±2,6
	Atosibana+OT	115,4±4,6	111,7±5,5	107,4±7,5
	Anantin+OT	116,6±4,0	116,4±1,8	115,1±2,0
	L-NAME+OT	113,0±3,3	149,6±7,2*	153,5±11*

*p<0,05 vs basal; OT: Ocitocina; L-NAME= N (G)-nitro-L-arginine methyl Ester.

Nesta série de experimentos observamos que em relação ao grupo que recebeu apenas salina o tratamento farmacológico com ocitocina per si induziu um retarde gástrico de líquido ($38,9 \pm 4$ vs $56,0 \pm 4,0\%$), ver figura 41. Entretanto o pré-tratamento com Atosibana ou Anantin preveniu tal efeito ($37,3 \pm 4,8$ e $40,9 \pm 4,0\%$, respectivamente). Como o L-NAME havia bloqueado o retarde gástrico de líquido advindo da distensão mecânica atrial, em outro sub-grupo de animais pré-tratamos com L-NAME seguido de tratamento com ocitocina, mas tal ferramenta farmacológica exacerbou a retenção gástrica ao comparamos com os animais tratados apenas com a ocitocina ($56,0 \pm 4,0\%$ vs $71,5 \pm 2,7\%$).

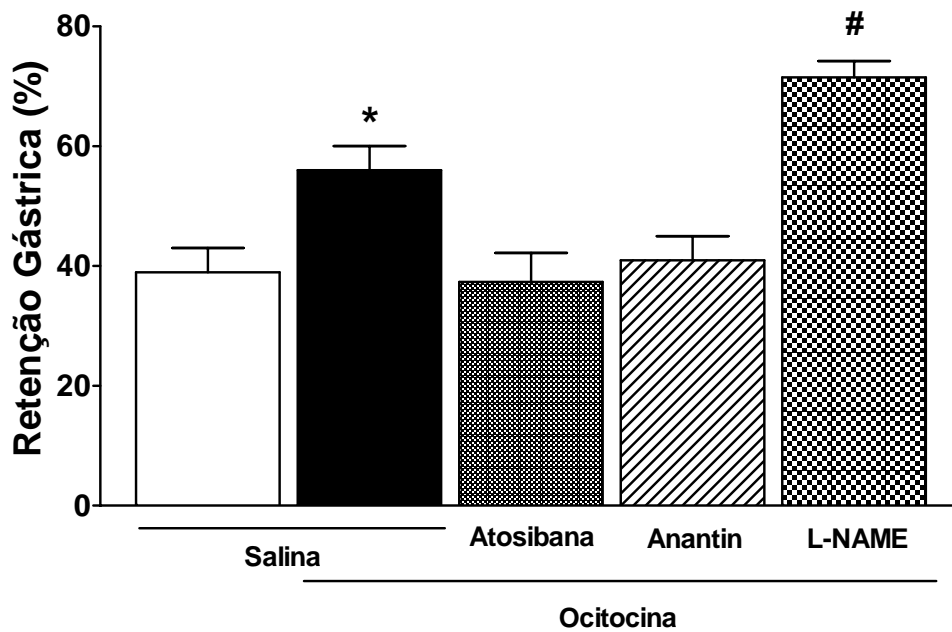


Figura 41. Comparação da retenção gástrica de uma refeição teste em ratos acordados tratados com Ocitocina ($5\mu\text{g}/\text{animal}$, ■) ou Salina ($0,1\text{ml}/100\text{g}$, □). Grupos pré-tratados com: Atosibana ($40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, i.v), ▨; Anantin ($5\mu\text{g}$, i.v), ▩; ou L-NAME ($3\text{mg}/\text{kg}$, i.v), ▤, e posteriormente tratados com ocitocina ($5\mu\text{g}/\text{animal}$). Dados média \pm EPM. *, $P < 0,05$ vs. respectivo controle e #, vs. tratamento apenas ocitocina, obtidos após ANOVA e o teste Student-Newman-Keuls.

6- DISCUSSÃO

No presente trabalho, verificamos que o estiramento mecânico do átrio direito em ratos acordados além de provocar aumento na pressão venosa central e taquicardia diminui o esvaziamento gástrico de líquidos, de maneira diretamente proporcional ao volume da distensão do balão intra-atrial. Tal inibição do esvaziamento gástrico se manifesta aos 15min e perdura por pelo menos 45min após o estiramento cardíaco. O presente fenômeno depende de neurônios aferentes cardíacos, sendo o retarde gástrico prevenido também pela esplancnicectomia ou a vagotomia sub-diafragmática. A distensão atrial aumentou os níveis plasmáticos de corticosterona e ocitocina, cuja inibição farmacológica normalizou o esvaziamento gástrico. O presente fenômeno envolve vias neurais do tipo NANC, mediada por ANP e óxido nítrico, incluindo a nitrozilação de canais para potássio.

De modo a evidenciar a eficácia do estiramento mecânico cardíaco, cuidamos de monitorar a pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), pressão venosa central (PVC) e débito cardíaco (DC) dos animais. Para tanto, utilizamos metodologia considerada padrão pela literatura (VOITKEVICH, 1969; KAUFMAN, 1980; SAMSEL *et al.*, 1994). Os cateteres nos vasos, conectados a transdutores de pressão, permitiram o registro contínuo destes parâmetros pelo sistema digital de aquisição de sinais biológicos. A inserção da dupla cânula na veia jugular parece ter sido inócua, pois os índices hemodinâmicos encontrados durante o período basal foram similares aos descritos na literatura (LESKINEN *et al.*, 1995; GRINDSTAFF *et al.*, 2000; PYNER *et al.*, 2002). Já as oscilações encontradas nos níveis de PA, FC, PVC e DC ao longo dos 50min de monitoração sejam nos animais do grupo controle (falsa-distensão) ou naqueles tratados apenas com salina não foram significantes.

Como o volume sanguíneo se constitui fator crítico para a atividade cardiovascular (Persson 1996), cuidamos de fornecer aos animais livre acesso à solução de rehidratação oral contendo glicose e sais minerais assegurando, portanto, boa condição de hidratação conforme pôde ser verificado na avaliação de um grupo separado de animais cujos valores do hematócrito (vide tabela 3) estão dentro da faixa considerada normal para esta espécie (GROSS, 1994).

Variações no volume sanguíneo são relevantes à fisiologia, pois promovem mudanças das pressões ao longo do aparelho circulatório, arterial e venosa central, as quais podem determinar, por sua vez, mudanças na perfusão tissular. Considera-se que

as variações no volume sanguíneo sejam detectadas por receptores de estiramento e tensão (ou mecano-receptores) existentes na intimidade dos principais vasos sistêmicos e em vísceras torácicas e abdominais. Tais receptores são tradicionalmente descritos segundo a localização em receptores de baixa e de alta pressão, situados respectivamente nos vasos de capacitância e no sistema arterial (BRENNER, 2003).

O papel fisiológico dos receptores de alta pressão na regulação aguda do volume sanguíneo advém de ensaios clínicos com pacientes com fistula artério-venosa. Assim, o fechamento súbito destas fistulas além de reduzir as pressões intra-cardíacas ocasiona notável natriurese (WINAVER *et al.*, 1988). Por sua vez, a massagem do seio carotídeo, simulando um pico hipertensivo, ocasiona inibição da atividade simpática e estimulação vagal para o coração, além de inibir o tônus simpático vascular. Desta forma, o abrandamento da atividade cardíaca e a vasodilatação associada podem restaurar a pressão arterial (HEYMANS & FOLKOW, 1982). Além da influência notável na regulação reflexa da atividade cardiovascular, os barorreceptores carotídeos afetam ainda a função renal. A estimulação do barorreceptor carotídeo em ratos acordados aumenta a excreção renal de sódio, independente da filtração e da perfusão renal, enquanto a súbita oclusão da carótida aumenta as atividades simpáticas sistêmica, renal e intestinal, promovendo assim a anti-diurese e aumento na permeabilidade intestinal (GROSS & KIRCHHEIM, 1980; SJOVALL *et al.*, 1982; BEERS *et al.*, 1986).

Receptores localizados na intimidade do sistema cardiovascular podem não só detectar variações na volemia como também interferir mediante agentes neuroendócrinos na atividade do trato gastrointestinal, promovendo reajustes necessários para o balanço hídrico eletrolítico do organismo (SJOVALL *et al.*, 1987; KAUFMAN & MONCKTON, 1988; FAHIM, 2003). É bem verdade, que a hipovolemia aguda, seja por desidratação, restrição na ingestão de sódio ou sangria, aumenta a absorção entérica ao sal e água — fenômenos mediados por via simpática e pela ação hormonal do sistema renina-angiotensina (LEVENS, 1985).

Já a hipervolemia, advinda da infusão endovenosa de salina ou sangue ou ainda mediante a congestão venosa central (Higgins & Blair 1971; Humphreys & Earley, 1971; Duffy *et al.*, 1978), maximiza a secreção de fluidos e eletrólitos pelo epitélio intestinal — fenômenos mediados por desequilíbrio nas forças de Starling e pela ação hormonal do sistema renina-angiotensina (LEVENS, 1985). No presente estudo, o estiramento mecânico do balão intra-atrial não determinou variações

significativas na pressão arterial, débito cardíaco ou na atividade de barorreceptores quando manipulada farmacologicamente após uso de nitroprussiato e fenilefrina, sugerindo que o presente fenômeno não terá envolvido a participação dos receptores de alta pressão.

Neste sentido, os átrios, além de localização anatômica estratégica, na interseção da circulação venosa com a arterial, se configuram de complacência ideal para detectar variações volêmicas (ZULLO, 1991). Além disso, dispõe de um emaranhado de terminações vagais responsivas à distensão mecânica e à pressão transmural (COLERIDGE *et al.*, 1964). A avaliação do papel funcional destes mecanorreceptores cardiopulmonares é ainda discutível por não haver na literatura biomédica, até onde sabemos, procedimentos atraumáticos e seletivos de sua ativação (LINDEN, 1979). Assim, a mera infusão de sangue ou salina introduz vieses decorrentes seja via elevação da pressão arterial, da diminuição da pressão oncótica plasmática e do hematócrito, além de acidemia e hipoxemia, bem como alteração da hemodinâmica renal (FRANCHINI, 1998; INOUE *et al.*, 2000). Outras técnicas envolvem a oclusão das válvulas mitral ou aórtica ou até a estimulação do nervo cardíaco — requerendo, entretanto, a toracotomia (OBERG & THOREN, 1973; MASON & LEDSONE, 1974).

A partir de tal contexto e baseado na metodologia já bastante difundida da repercussão da distensão mecânica atrial sobre a excreção renal de sal e água (Kaufman & Stelfox, 1987), confeccionamos um duplo cateter no intuito de realizar além do estiramento cardíaco o registro simultâneo da PVC, pois segundo Pacheco *et al.* (2008) há boa correlação entre a PVC e à pressão atrial direita. Além disso, indica o retorno venoso e a função cardíaca direita (MAGDER, 2005). Embora clinicamente variações discretas no volume sanguíneo possam passar despercebidas à monitoração da PVC, esta é recomendada durante a monitoração hemodinâmica em pacientes com insuficiência cardíaca ou choque hipovolêmico, assim auxiliando na decisão terapêutica quanto à necessidade de apoio inotrópico positivo ou de reposição de volume, além de contribuir no prognóstico por estimar a funcionalidade cardiocirculatória (KREIMEIER, 2000; WIESENACK *et al.* 2001).

Segundo Waynforth & Flecknell (1992) o volume sanguíneo dos ratos é na ordem de 7mL/100g de peso. Assim sendo, a presente distensão atrial com 30, 50 ou 70 μ L teria simulado hipervolemia equivalente ao acréscimo de aproximadamente 1% a 4% do volume sanguíneo total dos animais, variação volumétrica semelhante à

mudança postural passiva mediante elevação em 20° da cauda de ratos acordados — manobra responsável por elicitar reajustes hemodinâmicos (taquicardia e aumento em 2x da pressão venosa central) diurese e natriurese (MARTEL *et al.*, 1996). Neste sentido, o modelo de estiramento cardíaco com 50µL também determinou aumento nos níveis da PVC ($\Delta\text{PVC} = 3,1 \pm 0,7 \text{ cmH}_2\text{O}$), magnitude similar a encontrada por Graça *et al.* (2002) mediante transfusão sanguínea com volume igual a 12,5mL/kg ($\Delta\text{PVC} = 3,2 \pm 0,8 \text{ cmH}_2\text{O}$). Vale salientar que no presente estudo os ratos submetidos à aurilectomia apresentaram níveis basais da PVC elevados ($10,8 \pm 3,4 \text{ cmH}_2\text{O}$) em relação aos respectivos animais controle apenas toracotomizados ($3,6 \pm 1,8 \text{ cmH}_2\text{O}$). Tal fato talvez decorra de que após a aurilectomia o coração passe a se apoiar na sua base, mais precisamente nos seus átrios cujas paredes delgadas, ao se comprimirem, dificultam o retorno venoso (AGUIAR, 2004). Por outro lado, a distensão de balão intra-atrial com 50µL de salina não impede o retorno venoso ao coração de ratos com cerca de 330 g de peso segundo Kaufman *et al.* (1981). De fato, nas nossas condições experimentais, a distensão do balão intra-atrial com 50µL em ratos acordados, com peso corpóreo entre 250-280g, não altera o débito cardíaco determinado por termodiluição (PALHETA-Jr *et al.*, 2008).

A atividade cardíaca exhibe reajustes reflexos intrínsecos com grande relevância funcional. Em 1914, Ernest Starling confirmou observação anterior de Otto Frank acerca da contração do ventrículo isolado de sapo e a estendeu para cães numa preparação do tipo coração-pulmão de que a distensão cardio-vascular (pré-carga) aumenta a contratilidade cardíaca, doravante conhecida como Lei de Frank-Starling. Logo a seguir tal fenômeno foi confirmado em animais vivos por Bainbridge (1915) ao observar que o aumento do retorno venoso mediante a injeção endovenosa de salina desencadeia taquicardia reflexa em cães anestesiados.

Entretanto alguns pesquisadores têm observado em modelos de sobrecarga de volume sanguíneo uma bradicardia paradoxal ao invés de taquicardia (COLERIDGE & LINDEN, 1955; JONES, 1962). Neste sentido, segundo Edis *et al.* (1970) pode ocorrer tanto taquicardia quanto bradicardia, a dependência da frequência cardíaca inicial, ou seja, quando a frequência cardíaca esta baixa há taquicardia, ao passo que elevados valores basais da frequência cardíaca ocorrerá bradicardia. No entanto, em modelos de distensão de balão localizado na junção da veia cava com o átrio ocorre taquicardia reflexa independente da frequência cardíaca inicial (LEDSOME &

LINDEN, 1964; LINDEN, 1979). Evidências experimentais indicam que tal taquicardia reflexa, advinda de sobrecarga de volume sanguíneo, seja oriunda de um aumento da descarga simpática aliado há redução da atividade vagal ao coração (HORWITZ & BISHOP, 1972).

No presente trabalho, observamos que o estiramento mecânico de balão intra-atrial determina taquicardia, tal como anteriormente descrito em cães anestesiados por Kappagoda *et al.* (1972) ou em ratos acordados por Kaufman *et al.* (1981) e Benedetti *et al.* (2008) mediante a distensão com 50 μ L de salina de um balão posicionado na junção das veias cavas com átrio. Tal fenômeno de natureza reflexa seria advindo do estiramento mecânico da parede atrial segundo Kappagoda *et al.* (1972). No entanto, a presente insuflação do balão atrial com 30 μ L não desencadeou alterações hemodinâmicas estatisticamente significativas, talvez por não estirar a parede atrial ao ponto de desencadear tal reflexo.

Vale salientar que afora tais reajustes na contratilidade cardíaca e na condição hemodinâmica, a estimulação de receptores cardíacos também influencia a fisiologia gastrointestinal, fenômeno, contudo, ainda pouco estudado. Assim, a estimulação de quimiorreceptores cardíacos em cães anestesiados mediante a injeção intra-coronária de veratridina além de induzir o reflexo Bezold-Jarisch com bradicardia, hipotensão arterial e bradipnéia, ocasiona dilatação gástrica (JOHANNSEN *et al.*, 1981). Em humanos, a estimulação de tais quimiorreceptores durante a cineangiocoronariografia pode inclusive ocasionar distúrbios da motilidade gastrointestinal como náuseas e vômitos (SOMERS & ABBOUD, 1996). Já os receptores de volume modulam em condições fisiológicas a permeabilidade entérica a sal e água (SJÖVALL *et al.*, 1986). Mudanças posturais passivas alteram a taxa de absorção/secreção do epitélio intestinal em voluntários sadios: a ortostase maximiza a absorção intestinal de fluidos e eletrólitos enquanto a posição de Trendelenburg favorece a secreção.

Nossa contribuição sobre o tema decorre de uma série de estudos desenvolvidos desde o início dos anos 80. Inicialmente, Capelo *et al.* (1983) verificaram que a infusão endovenosa de salina isotônica até um volume de 50mL/kg em cães anestesiados tornava o estômago mais resistente à distensão enquanto a sangria até um volume de 30mL/kg aumentava a complacência gástrica. Tal fenômeno também se reproduz em ratos, onde a transfusão de sangue (12.5mL/kg) diminui em 11,3% o volume gástrico e em contrapartida a sangria (10mL/kg) torna o estômago mais

complacente, aumentando o volume gástrico em 15,8%, fenômeno inclusive revertido pela reposição do sangue (GRAÇA *et al.*, 2002).

Tais resultados nos levaram a considerar o trato gastrointestinal (TGI) como reservatório cuja capacidade seja modificada de acordo com a volemia. No entanto, dada a comunicação dos circuitos arterial e venoso da circulação, a sangria afeta a atividade dos mecanorreceptores localizados tanto no circuito de baixa como o de alta pressão (HENRY & MEEHAN, 1971). Por outro lado e dada à localização estratégica na junção das circulações venosa e arterial, os átrios se configuram de complacência ideal para detectar as variações volêmicas (ZULLO, 1991).

Tendo em vista este contexto, simulamos no presente trabalho a condição de hipervolemia isotônica aguda mediante a distensão mecânica de balão no interior do átrio direito (KAUFMAN, 1984). Tal procedimento, descrito originalmente por Kaufman & Stelfox (1987), se mostra capaz de inclusive evocar em ratos acordados diurese e natriurese. Neste sentido, observamos que o mero estiramento mecânico do átrio direito de ratos anestesiados diminui o volume gástrico em torno de 12% (Palheta-Jr *et al.*, 2010), à semelhança do observado quando da transfusão de sangue (GRAÇA *et al.*, 2002).

Tendo em vista que o tônus gástrico favorece o esvaziamento gástrico de líquido (Keith, 1980) e considerando tal observação de que a distensão de balão intra-atrial aumenta o tônus gástrico em ratos anestesiados (Palheta-Jr *et al.*, 2010), era de se esperar uma aceleração do esvaziamento gástrico de líquido após a distensão atrial. Entretanto, verificamos retarde no esvaziamento gástrico de líquido quando da distensão de balão intra-atrial, seja com 30, 50 ou 70µL de salina. Tal discrepância talvez possa ser compreendida ao se levar em conta que, em verdade, naquela ocasião trabalhamos com animais anestesiados e é bem sabido que o estado de sono e vigília interfere na motilidade gastrointestinal (KUMAR, 1993). Paradoxo similar a estudos prévios, onde a expansão volêmica diminui a complacência gástrica em ratos anestesiados (Graça *et al.*, 2002) embora em ratos acordados diminua o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrointestinal de líquidos (GONDIM *et al.*, 1998; OLIVEIRA *et al.*, 1998). Pode haver ainda a intervenção de algum outro fator, como por exemplo, o aumento na resistência duodenal. Neste sentido, vale salientar que a infusão de salina em cães anestesiados aumenta a frequência e a amplitude das contrações duodenais (Santos & Oliveira, 1998), além disso, foi observado diminuição do fluxo gastroduodenal após a hipervolemia em ratos anestesiados (GRAÇA *et al.*, 1997). No

presente trabalho observamos que a distensão atrial retardou, em relação aos animais controles, o trânsito intestinal, indicando aumento na resistência oferecida pelo intestino delgado à progressão da refeição teste, fato que pode contribuir e/ou justificar o retardo do esvaziamento gástrico.

No intuito de consolidar o presente fenômeno no contexto das mudanças no comportamento motor do TGI frente a variações agudas da volemia, verificamos se a hipovolemia aguda interferia ou não no aumento da retenção gástrica de líquido induzido pela distensão do balão intra-atrinal. Para tanto, realizamos, segundo a técnica de Stricker & Macarthur (1974), a administração subcutânea de solução coloidal de polietilenoglicol de modo a redistribuir o líquido extracelular e assim reduzir o volume sanguíneo. Segundo Kaufman (1984), tal procedimento é capaz de prevenir a inibição da ingestão de líquidos advinda da distensão de balão intra-atrinal em ratos acordados. No presente estudo a administração de polietilenoglicol foi eficaz a ponto de promover desidratação extracelular na ordem de 23% (indicada por aumento do hematócrito), além disso, ao compararmos os gradientes entre as variações das retenções gástricas do corante dos animais tratados com salina e polietilenoglicol, houve atenuação do aumento da retenção gástrica após estiramento cardíaco ($\Delta=22,7\pm 2,7$ vs. $13,7\pm 1,4\%$). Portanto, diante de tais resultados, aliado aos referentes quando da distensão atrial com 30, 50 e 70 μ L, a que tudo indica o presente fenômeno sofre influência do volume de estiramento cardíaco. Vale ressaltar que a hipovolemia não preveniu o efeito da distensão atrial sobre os sistemas gastrintestinal e cardiovascular, e segundo Stricker & Verbalis (1986) durante a condição de hipovolemia há estímulos neuroendócrinos à liberação de vasopressina e ocitocina, hormônios responsáveis pela osmoregulação sanguínea, seja através do controle da ingestão de líquidos (Huang *et al.*, 2000) ou da permeabilidade intestinal (Dennhardt *et al.*, 1979), inclusive ambos detêm atividade sobre a motilidade gastrintestinal (LI *et al.*, 2007) e eventualmente possam estar envolvidos no presente fenômeno.

Em verdade a notável homeostase hídrico-eletrolítica em mamíferos parece advir de respostas comportamentais, hormonais e autonômicas que corrigem eventuais variações detectadas no volume da água e no teor do sódio corpóreo (DE GOBBI *et al.*, 2008). Para tanto, a atividade de receptores cardiopulmonares de baixa pressão, localizados na proximidade da junção da veia cava superior com o átrio direito, modulam seja por via neural ou humoral o funcionamento de estruturas cerebrais envolvidas na manutenção do volume sanguíneo (COOTE, 2004; PYNER *et al.*, 2002).

Segundo Paintal (1953), a distensão atrial ativa receptores do tipo B, cuja atividade trafega pelo nervo glossofaríngeo e vago até o núcleo do trato solitário (NTS) que juntamente com a área postrema se conectam com o núcleo parabraquial lateral, regiões consideradas fundamentais no balanço do líquido extracelular seja em modelos de expansão volêmica ou distensão atrial, graças a suas amplas interconexões com os núcleos hipotalâmicos supra-óptico (SON), paraventricular (PVN) e central da amígdala (MARGATHO *et al.*, 2007; OHMAN & JOHNSON, 1995).

No intuito de verificar a possível participação de vias neurais aferentes no presente fenômeno, submetemos um grupo de ratos ao pré-tratamento via instilação de capsaicina à 0,1% no pericárdio segundo a técnica descrita por Kaufman & Deng (2004). Sendo que tal instilação pericárdica com capsaicina preveniu a taquicardia reflexa e o aumento na retenção gástrica de líquidos advindos da distensão do balão intra-atrial. Portanto, há participação de vias neurais aferentes cardíacas nos ajustes cardiovasculares e gastrintestinais do presente fenômeno. Vale salientar que segundo Kaufman & Deng (2004) tal técnica de instilação pericárdica de capsaicina também inibe a liberação do peptídeo natriurético atrial quando da distensão de balão intra-atrial em ratos, deste modo indicando uma eventual co-participação humoral em tal reflexo.

Outra abordagem experimental usada na caracterização do papel de receptores atriais no equilíbrio do volume e da osmolaridade do líquido extracelular é a aurilectomia (SAKATA *et al.*, 1988). Neste sentido, o referido procedimento cirúrgico pode ser útil na investigação acerca das alterações funcionais do TGI frente a variações agudas da volemia: a extirpação prévia da aurícula direita previne a diminuição na absorção intestinal de sal e água induzida pela sobrecarga volêmica em ratos (PETTERSSON & JONSSON, 1989). Assim sendo, observamos também que a extirpação cirúrgica do apêndice atrial direito, evidenciada pela redução dos níveis plasmáticos basais de ANP, previne o aumento da retenção gástrica de líquido advindo da distensão atrial. Tal resultado corrobora com a hipótese da efetiva participação de receptores atriais e da conseqüente secreção humoral nos ajustes gastrintestinais frente ao presente estiramento mecânico atrial.

Para tanto, a integração do estiramento cardíaco junto ao SNC pode ser mediada ao nível do núcleo paraventricular, região dotada de propriedades eletrofisiológicas e neuroquímicas complexas (STERN, 2001). O núcleo paraventricular é considerado responsável pela integração de respostas autonômicas, comportamentais e neuroendócrinas envolvidas na regulação da ingestão de alimentos, do equilíbrio

hídrico-eletrolítico e inclusive do sistema cardiovascular (FRITHIOF *et al.*, 2009; RORATO *et al.*, 2009; RUGINSK *et al.*, 2007). A compreensão do papel do Núcleo Paraventricular foi possível com o advento da técnica de imunohistoquímica, notadamente via expressão da proteína c-Fos ao proporcionar o mapeamento da atividade de neurônios no SNC frente a estímulos específicos. Neste sentido, a estimulação dos receptores atriais seja mediante a infusão de líquidos ou pela distensão de balão intra-atrial quer em ratos acordados ou anestesiados aumenta a expressão para Fos no Núcleo Paraventricular (BENEDETTI *et al.*, 2008; DENG & KAUFMAN, 1998; MARGATHO *et al.*, 2007).

No presente trabalho observamos que a distensão atrial de ratos acordados aumentou a expressão da proteína Fos em neurônios localizados principalmente na região posterior e medial do Núcleo Paraventricular, corroborando a observação de Pyner *et al.* (2002) em ratos anestesiados e por Benedetti *et al.* (2008) em ratos acordados. No entanto, o estiramento cardíaco utilizado em nosso modelo não alterou a expressão de Fos em neurônios localizados nas regiões hipotalâmicas magnocelular do Núcleo Paraventricular e nem no Núcleo Supra-óptico, fato também observado por Benedetti *et al.*, (2008) em estudo similar de distensão atrial e sua repercussão no balanço hídrico eletrolítico de ratos acordados. Tais resultados são contraditórios aos obtidos por RUGINSK *et al.*, (2007), onde mediante hipervolemia induzida pela infusão de salina há também aumento significativo na expressão hipotalâmica de Fos na porção magnocelular dos Núcleos Paraventricular e Supra-óptico.

Tais discrepâncias de resultados podem ser explicadas por uma série de fatores, dado a diversidade de estímulos fisiológicos como a infusão de solução salina a 0,15 ou 0,3M a qual ativa osmorreceptores centrais (Bourque, 2008), ou ainda a distensão mecânica atrial intermitente em animais anestesiados (GRINDSTAFF *et al.*, 2000). Ademais, vale lembrar as limitações intrínsecas da técnica para determinação de Fos (DRAGUNOW & FAULL, 1989).

As vias neurais do SNC para o estômago e o intestino em sua maioria partem do núcleo dorsal do vago onde agem peptídeos como o hormônio tireotrófico, bombesina, somatostatina que são responsáveis pela contração gástrica (GARRICK *et al.*, 1989; PORRECA & BURKS, 1983; TACHÉ *et al.*, 1989). Já a colecistocinina, ocitocina e substância P diminuem o tônus gástrico ou a pressão intraluminal (KROWICKI & HORNBY, 1993; VAN DER SCHAAR *et al.*, 2001). Tais substâncias expressam seus efeitos estimulatórios ou inibitórios sobre o trânsito gastrintestinal por

vias vago dependentes e talvez possam estar envolvidas no presente fenômeno. Porém ainda não está esclarecido se a ação exercida por estes peptídeos no trânsito gastrointestinal seja oriunda da inibição de fibras ganglionares excitatórias ou ativação de sinapses inibitórias com os neurônios mioentéricos (TACHÉ *et al.*, 1990).

Além disso, as vísceras gastrintestinais sofrem importante regulação autonômica, oriundas principalmente das vias neurais parassimpáticas e simpáticas, identificadas segundo o ponto de emergência do sistema nervoso central e a localização dos gânglios de onde partem os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares autonômicos. Além da inervação extrínseca há complexa rede intramural de neurônios, o sistema nervoso entérico, cuja relevância é evidenciada pela notável preservação das funções secretoras, absortivas e motoras do TGI, mesmo após a completa desnervação extrínseca (RHOADES & TANNER, 2003).

Neste sentido, investigamos a eventual participação de neurônios autonômicos no presente fenômeno, mediante o prévio tratamento com hexametônio (10mg/kg, iv), reconhecido bloqueador ganglionar (YASHPAL *et al.*, 1987). Além de ocasionar notável hipotensão arterial de cerca de 27% no período basal, o hexametônio também preveniu a taquicardia e o aumento da retenção gástrica oriundo da distensão do balão intra-atrial. Indicando a participação de gânglios autonômicos no reflexo de origem cardíaca e seus efeitos sobre o TGI. É bem verdade, que em nossas condições experimentais, não podemos afastar a hipótese de o pré-tratamento com hexametônio, além de bloquear a neuro-transmissão ganglionar, também ter inibido a secreção de ANP proveniente de células enterocromafins localizadas no antro gástrico quando da presença estimulatória do polipeptídeo associado à adenil ciclase pituitária (PACAP) ou até interferido na atividade inibitória da acetilcolina frente à secreção local de ANP (GOWER *et al.*, 2003).

Em termos da influência neural sobre o trato gastrointestinal, sabe-se que as vias parassimpáticas se originam no tronco encefálico e na região sacral da medula espinal. Do núcleo motor dorsal partem neurônios que se projetam pelos nervos vagos, embora que na região subdiafragmática do rato, apenas a minoria (~27%) das fibras são do tipo eferente, provenientes de fibras parassimpáticas pré-ganglionares situadas do núcleo do trato solitário, área postrema e do núcleo ambíguo ou mesmo de fibras simpáticas pós-ganglionares oriundas dos gânglios cervical superior e torácico mediante anastomoses na região torácica (YANG *et al.*, 1999). Tais fibras eferentes fazem sinapse com neurônios do sistema nervoso entérico no esôfago, no estômago, no

intestino delgado, no colón além da vesícula biliar e pâncreas, atuando sobre a inervação entérica, possibilitando ajustes funcionais de forma rápida e eficaz na motilidade e permeabilidade gastrointestinal, como quando da ingestão e digestão das refeições (WOOD, 2005).

A participação parassimpática na homeostase hídrico-eletrolítica frente à distensão do átrio foi descrita ainda em 1956 por Henry & Pearce ao observarem que a expansão intravascular por infusão de solução salina ou a inflação de balão na junção veno-atrial esquerda em cães anestesiados aumentam o volume urinário e a natriurese, efeitos estes atenuados pela vagotomia cervical prévia. No que se refere aos ajustes do TGI frente às variações agudas da volemia, vale lembrar a observação de Sjövall *et al.* (1983) que a inspiração sob pressão negativa em gatos anestesiados torna o epitélio intestinal de absorptivo para secretor — fenômeno esse também dependente da atividade vagal. No que tange aos ajustes da motilidade do TGI, Gondim *et al.* (1999) mostraram que a infusão de salina em ratos acordados retarda o esvaziamento gástrico de líquido, fenômeno prevenido pela vagotomia subdiafragmática. De forma a simular uma condição de hipervolemia isotônica verificamos que a distensão de balão intra-atrial aumenta em ratos anestesiados o tônus gástrico, fenômeno prevenido pela vagotomia subdiafragmática (PALHETA-Jr *et al.*, 2010).

No presente trabalho, a vagotomia subdiafragmática também preveniu o efeito da distensão atrial sobre a retenção gástrica em ratos acordados. Assim sendo e levando em conta observações anteriores, a presente ativação do mecanoreceptor atrial e a conseqüente modificação da motilidade gastrointestinal de ratos envolve alguma estrutura do sistema nervoso central envolvida na ativação vagal de natureza descendente.

Neste sentido, estudos anteriores indicam que a maioria das fibras eferentes vagais para o estômago possui neurônios excitatórios de natureza colinérgica com afinidade para receptores muscarínicos no músculo liso e células intersticiais de Cajal, responsáveis por impelir o peristaltismo e o tônus gástrico (HOLZER, 2002). Contudo, no presente trabalho o pré-tratamento com atropina, embora eficaz nas suas propriedades anticolinérgicas em desencadear taquicardia e elevar a taxa basal de retenção gástrica, preveniu o reflexo de taquicardia e atenuou a retenção gástrica induzida pela distensão do balão intra-atrial. Neste sentido, como a atropina *per se* aumentou a retenção gástrica de líquido, não descartamos a possibilidade de em nossas condições experimentais, estarmos diante da retenção máxima possível de ser obtida,

mesmo para animais submetidos à distensão atrial. Neste sentido Gondim *et al.* (1999) observaram que o pré-tratamento com atropina não interfere no retarde do esvaziamento gástrico de líquidos induzido pela infusão de salina. Portanto, a que tudo indica, o presente retarde no esvaziamento gástrico de líquidos induzido pelo estiramento mecânico do átrio direito independe de vias colinérgicas muscarínicas.

Outra influência neural sobre o trato gastrintestinal se dá por via simpática, a partir de fibras originadas na região torácica e lombar superior da medula espinal. Após emergirem pela raiz ventral, tais fibras eferentes estabelecem a primeira conexão sináptica com neurônios situados nos gânglios para-vertebrais, celíaco, mesentérico superior e mesentérico inferior. Destes gânglios simpáticos pré-vertebrais, os corpos neuronais se projetam para o trato digestivo, onde fazem sinapses com os neurônios do sistema nervoso entérico. Além disso, inervam os vasos sanguíneos, a mucosa e as regiões especializadas da musculatura (WOOD, 2005). Tais nervos simpáticos inervam o estômago e os intestinos levando fibras eferentes com influência principalmente inibitória sobre a contratilidade visceral, sendo que as vias adrenérgicas ocasionam hiperpolarização da musculatura lisa gastrintestinal (ABRAHAMSON & GLISE, 1984). No relaxamento adaptativo do estômago de gatos anestesiados, Jansson (1969) sugeriu que a descarga adrenérgica também possa inibir neurônios intramurais colinérgicos na parede do estômago. Para verificar a eventual participação das vias simpáticas no presente fenômeno, adotamos o procedimento de esplancnotomia e retirada dos gânglios celíacos segundo a técnica de Fujita & Donovan (2005).

É bem conhecida a participação simpática na homeostase hídrico-eletrolítica à custa de ajustes cardiovascular e renal. Segundo Sjovall *et al.* (1985), a atividade dos aferentes cardíacos modula inclusive a atividade dos nervos esplâncnicos, notadamente em situações de estresse hemodinâmico do tipo hipovolêmico (REDFORDS & SJOVALL, 1984). Em gatos anestesiados, o aumento da pré-carga cardíaca, mediante inspiração sob pressão negativa, torna secretor o epitélio intestinal — fenômeno mediado por receptores do tipo α adrenérgico (SJOVALL *et al.*, 1984).

No que concerne ao eventual papel das vias simpáticas nos ajustes da motilidade do TGI frente às variações agudas da volemia, Gondim *et al.* (1999) observaram que a esplancnotomia não interfere no retarde do esvaziamento gástrico de líquidos ocasionado pela hipervolemia mediante infusão de salina em ratos acordados. Mesmo em ratos anestesiados, GRAÇA (1999) observou que aumento do tônus gástrico após a transfusão sanguínea não se altera com a retirada das vias esplâncnicas, aliás,

quando realizamos a esplancnotomia houve um aumento do tônus gástrico após distensão mecânica do átrio de ratos anestesiados (Palheta Jr. *et al.*, 2010).

Neste sentido, seria paradoxal a presente observação da secção dos nervos esplâncnicos prevenir o retardo gástrico de líquido oriundo do estiramento mecânico do átrio. Tal divergência possa ser entendida pelo fato da anestesia com uretana interferir na atividade fisiológica do sistema autônomo (FABER, 1989). Contudo, vale ressaltar que a hipervolemia, além de estimular os receptores cardíacos (tal como ocorre quando da distensão de balão intra-atrial), ativa barorreceptores arteriais, renais, bem como no sistema nervoso central (SNC), responsáveis pela ativação de vias alternativas do controle da homeostase (ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 1992; COLOMBARI *et al.*, 2000; GRINDSTAFF & CUNNINGHAM, 2001; POTTS *et al.*, 2000). Por outro lado, o pré-tratamento com guanetidina não interferiu com a inibição do esvaziamento gástrico advinda da distensão do balão intra-atrial. Aliás, a guanetidina também não havia influenciado a retenção gástrica de líquidos após infusão de salina em ratos (GONDIM *et al.*, 1999).

Tomados em conjunto, os presentes achados descritos até aqui sugerem que a distensão atrial interfere na motilidade gastrointestinal mediante vias neurais tanto simpática quanto parassimpática, porém de natureza não adrenérgica e não colinérgica (NANC). Neste sentido, Jansson (1969) estudando o fenômeno do relaxamento adaptativo em gatos anestesiados, observou a existência no nervo vago sub-diafragmático de fibras eferentes de baixo e de alto limiar, sendo a primeira via excitatória do tipo colinérgica e a segunda inibitória do tipo NANC (AZPIROZ & MALAGELADA, 1987). Ademais, há no nervo vago fibras de natureza adrenérgica oriundas da região torácica. Aliás, a estimulação vagal na região cervical desencadeia segundo Ahlman & Dahlstron (1983) mediante fibras simpáticas adrenérgicas a liberação pelas células enterocromafins de serotonina (5-HT) na circulação portal e lúmen intestinal.

Um dos primeiros relatos das vias serotoninérgicas no organismo animal decorre de estudos prévios realizados em 1915 por Von Bezold, Cramer descreveu claramente a apnéia, bradicardia e hipotensão arterial após a infusão de veratrum em gatos anestesiados. Em 1939, foi à vez de Jarisch & Richter confirmarem a ocorrência da tríade bradicardia, bradipnéia e hipotensão, após a infusão de veratridina em gatos anestesiados, tais efeitos abolidos após vagotomia. Doravante, tal fenômeno passou a ser conhecido como quimio-reflexo de Bezold-Jarisch (DAWES & COMROE, 1954).

Em seguida Johanssen *et al.* (1981) observaram que a estimulação dos quimiorreceptores cardíacos por injeção de veratrum além de induzir o reflexo Bezold-Jarisch também evoca dilatação gástrica em cão anestesiado.

É notável a presença de serotonina no TGI, que abriga cerca de 60 a 90% do total de serotonina presente no organismo de mamíferos (SJOLUND *et al.*, 1984; THOMPSON, 1971). Dentre os estímulos fisiopatológicos que induzem a liberação gastrointestinal da serotonina destaca-se a ingestão de alimentos, a estimulação vagal ou simpática, a obstrução da motilidade do intestino ou o infarto do miocárdio (FU & LONGHURST, 2009; MCLEAN *et al.*, 2006). Além de participar da regulação da frequência cardíaca, considera-se que o receptor 5-HT₃, esteja envolvido no reflexo enterogástrico, da secreção intestinal, contração do íleo de cobaia e jejuno de rato, também aumenta o trânsito colônico em humanos, além de ser associados à êmese após a quimioterapia antineoplásica (MCLEAN *et al.*, 2006; RAYBOULD *et al.*, 2003; SAXENA & VILLANLÓN, 1990). Como indicação do papel funcional da serotonina na motilidade gastrointestinal, a inibição da recaptação de serotonina pela fluoxetina aumenta o tônus de tiras isoladas do fundo gástrico, antro e piloro de ratos segundo James *et al.* (2005). No presente trabalho observamos que o pré-tratamento com ondansetrona, antagonista para receptores 5-HT₃, inibiu o retardo gástrico de líquido e a taquicardia desencadeada pela estimulação atrial. Neste sentido, a estimulação de receptores 5HT-3 presentes em terminações cardíacas pós-ganglionares simpáticas desencadeia taquicardia em cães (Wilson *et al.*, 1990), evento provavelmente mediado através da liberação de noradrenalina em tais terminações nervosas cardíacas (SAXENA & VILLALÓN, 1990). Por isto, ao utilizarmos a ondansetrona, tal fármaco ao se ligar a seu respectivo receptor tenha impedido a atividade cronotrópica positiva oriunda da distensão atrial. Por outro lado, a serotonina também desempenha na região do núcleo parabraquial lateral papel essencial no controle hídrico eletrolítico em modelos de expansão volêmica e distensão mecânica atrial (Margatho *et al.*, 2007; Oham & Johnson, 1995). Além disso, a serotonina participa como sinalizadora na modulação da liberação de ANP tanto de origem central (Reis *et al.*, 1994) como cardíaca (CAO *et al.*, 2003).

É sabido que o estiramento mecânico cardíaco ativa neurônios hipotalâmicos responsáveis pela síntese e secreção de neuropeptídeos como o hormônio liberador de corticotrofina, substância associada a variações na osmolaridade sérica ou na volemia (BENEDETTI *et al.*, 2008; BUNDZIKOVA *et al.*, 2008). De fato, a

presente distensão atrial aumenta os níveis séricos de corticosterona mediante a ativação do eixo hipotalâmico hipofisário, tal como observado em modelos de hipervolemia (Ruginsk *et al.*, 2007) ou estiramento mecânico cardíaco (Benedetti *et al.*, 2008). Vale salientar que a administração periférica ou central do fator de liberação do hormônio corticotrófico (CRF) também inibe por si só o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados, respectivamente em 70 (Monnikes *et al.*, 1992) e 65% (TACHÉ *et al.*, 1987). Ademais, a inibição efetiva do eixo hipotalâmico hipofisário mediante o pré-tratamento com dexametasona em doses farmacológicas preveniu tanto o retarde gástrico quanto o aumento nos níveis sérico de corticosterona e ocitocina advindos da distensão mecânica atrial.

Neste sentido, há evidências que o estiramento mecânico cardíaco promove a liberação de diversas substâncias como óxido nítrico (NO), endotelina, ocitocina e do ANP cujas propriedades vasodilatadoras e natriuréticas podem, em conjunto ou isoladamente, dar vazão ao excesso virtual de volume no organismo (RUSKOAHO *et al.*, 1997; SKVORAK & DIETZ, 1997). Aliás, algumas destas substâncias, com reconhecidas propriedades vasoativas e moduladoras da função renal, modulam também o comportamento motor do TGI e eventualmente podem estar envolvidos no retarde gástrico descrito neste trabalho.

Assim, é plausível a participação do ANP no presente fenômeno, dada a reconhecida relação entre os átrios, o ANP e os mecanismos de regulação hídrico-eletrolítica (KAUFMAN, 1990; SAKATA *et al.*, 1988; SEEBER *et al.*, 1986). Em 1988, Kaufman & Monckton demonstraram que a distensão do átrio direito, além de reduzir a ingestão de sal e água, aumenta o conteúdo de fluido intestinal em ratos acordados. De fato, há queda significativa na absorção intestinal de água e sal em ratos anestesiados quando da administração de extrato atrial (Catto-Smith *et al.*, 1991) ou de ANP (Seeber *et al.*, 1986). Além disso, o ANP interfere com a contratilidade gastrointestinal em ratos, tendo, segundo Scott & Maric (1991), um efeito dual de aumento da contração no músculo circular e relaxamento da musculatura longitudinal em tiras isoladas de intestino delgado. Em ratos acordados, a injeção intravenosa de ANP acelera o trânsito intestinal aboral de líquidos (SCOTT & MARIC, 1991). Já Addisu *et al.* (2008) observaram que a injeção intravenosa quer de ANP ou de BNP em camundongo inibe a permeabilidade intestinal e o esvaziamento gástrico de líquidos.

Assim sendo e em colaboração com o Laboratório de Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, estudamos a eventual participação do

ANP e da ocitocina no presente fenômeno mediante a determinação por radioimunoensaio do ANP e da ocitocina, segundo as técnicas de Gutkowska *et al.* (1984) e Vecsei (1979) respectivamente. Neste sentido, o aumento da pressão atrial e a sobrecarga de volume induzem a expressão de dois hormônios cardíacos, o ANP e o peptídeo natriurético cerebral (BNP). Com relação ao peptídeo natriurético atrial, em cães anestesiados, o aumento da pressão atrial direita de $2,7 \pm 0,6$ para $9,0 \pm 0,7$ mmHg ou de $9,0 \pm 0,7$ para $17,0 \pm 1,1$ mmHg elevam dentro de 5min os níveis plasmáticos de ANP em 33% e 132% respectivamente (LEDSOME *et al.*, 1986). Tal elevação dos níveis séricos do ANP é, entretanto, fugaz: segundo Akabane *et al.* (1987) o aumento da pressão atrial direita por 3,6mmHg eleva após 2min o ANP, com meia-vida de 4,5min. Mesmo em humanos, a avaliação da taxa de depuração metabólica do ANP exhibe diminuição rápida e exponencial durante os primeiros 10min (meia vida de 2,5min), reduzindo mais lentamente até atingir valores basais após 30min (Yandle *et al.*, 1986). Já em ratos, tal depuração plasmática do ANP gira em torno de 3min (MURTHY *et al.*, 1986).

Entretanto, nossa estratégia para reduzir tal heterogeneidade foi ofertar solução de reidratação aos animais. Contudo, apesar de a distensão mecânica atrial em ratos anestesiados aumentar em cerca de 100% os níveis séricos de ANP (Palheta-Jr, 2006), para nossa surpresa utilizando animais acordados não conseguimos reproduzir elevações plasmáticas de ANP após distensão atrial semelhante. Neste sentido Benedetti *et al.* (2006), apesar de determinar aos 5 min. de distensão atrial com 50 μ L um aumento nas concentrações plasmáticas de ACTH, não conseguiu reproduzir alterações significativas nos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético atrial, corticosterona, vasopressina ou ocitocina em ratos acordados.

É bem verdade que há grande variabilidade entre os procedimentos empregados para obter o estiramento cardíaco, tais como a frequência, o grau e a duração da distensão atrial bem como o intervalo de tempo entre a distensão atrial e o instante da coleta de sangue (Bilder *et al.*, 1986; Kaufman & Stelfox, 1987; Cho *et al.*, 1991), fatores que podem influenciar na determinação dos valores do ANP.

Estudando átrios de ratos submetidos à perfusão *in vitro*, vários pesquisadores verificaram que a distensão atrial promove a secreção do ANP (MANTYMAA *et al.* 1990; KIM *et al.* 2003; ZHANG *et al.*, 2008). O mesmo ocorre em ensaios *in vivo*, onde se observa que a distensão atrial de ratos induz a

secreção de ANP, a ponto de repercutir na diurese (Kaufman & Stelfox, 1987) e na permeabilidade intestinal (KAUFMAN & MONCKTON, 1987). Até onde foi possível saber só encontramos um único estudo descrevendo o efeito da distensão atrial por 5min com 50 μ L de salina sobre os níveis plasmáticos de ANP, em ratas virgens ou grávidas (ZHANG *et al.*, 1995). Em resposta ao estiramento atrial, o ANP sérico se eleva significativamente em ratas virgens (de 100 \pm 10 para 148 \pm 13 μ g/mL), fenômeno atenuado nas ratas grávidas e puérperas.

No presente estudo, a distensão atrial com 50 μ L de salina sustentada por 5min, contudo, não variou de forma significativa nos valores séricos de ANP a partir de sangue coletado logo após o período de distensão ou mesmo 15min após (de 57,0 \pm 10,9 para 63,5 \pm 8,4pg/mL ou 64,3 \pm 3,6 para 67,7 \pm 6,9 pg/mL, respectivamente). Tal fato talvez possa ser compreendido ao se levar em conta que na tentativa de garantir a homogeneidade das condições de hidratação dos animais, Zhang e colaboradores (1995) submeteram os ratos à infusão de salina (3mL/kg) na hora prévia ao ensaio, e como a infusão de salina é um estímulo à secreção de ANP, este procedimento possa justificar a diferença em relação ao presente estudo de cerca de 40% nos níveis basais do ANP, além disso tal procedimento foi descartado por nós, pois a infusão de salina, mesmo de um volume discreto (10mL/kg), inibe o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados (Gondim *et al.*, 1999).

Contudo, não descartamos a possibilidade de falha na metodologia quanto ao período da coleta para determinação plasmática de ANP, uma vez que tal peptídeo é degradado rapidamente por endopeptidases (MURTHY *et al.*, 1986), assim sendo, pode haver uma imprecisão a ponto de não determinarmos um eventual pico de elevação plasmática do ANP. De fato, o pré-tratamento com o anantin, antagonista de receptores para o ANP do tipo NPR-A, preveniu a taquicardia e o aumento da retenção gástrica induzido pela distensão atrial, sugerindo que o ANP participe na cascata responsável pelos ajustes hemodinâmicos e gastrintestinais decorrentes do estiramento cardíaco.

Outro peptídeo possivelmente participante no presente fenômeno é a ocitocina. Originalmente descrita por suas propriedades contráteis da musculatura lisa uterina, a ocitocina foi posteriormente identificada como agente vasoativo, de notável importância em situações de estresse hemodinâmico, como na hipervolemia, na hemorragia ou na hipotensão arterial (KASTING, 1988; HUANG *et al.*, 1995; SCHILTZ *et al.*, 1997). A expansão do volume circulante pode ativar receptores

cardíacos na junção da veia cava com o átrio e ainda estimular uma variedade de receptores cardiopulmonares, barorreceptores arteriais, renais, gástrico e ainda nos órgãos circunventriculares que podem inclusive alterar a liberação de ocitocina, ANP, AVP e corticosterona (ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 1992; ROSSI *et al.*, 1998; RUGINSK *et al.*, 2007, MARGATHO *et al.*, 2007).

Vale ainda salientar a identificação nos núcleos supra-ótico e paraventricular de população de neurônios magnocelulares produtores de ocitocina, hormônio com expressiva propriedade natriurética por si em condições de hipervolemia (HUANG *et al.*, 1995; KLEINMAN & BANKS, 1980). Além disso, segundo Haanwinckel *et al.* (1995), o aumento da ocitocina plasmática após a hipervolemia induz a liberação pelo átrio de ANP em ratos acordados. No presente estudo, a despeito da elevação de 1,8x dos níveis plasmáticos de ocitocina após a distensão atrial, não observamos aumento expressivo na atividade de células ocitocinérgicas nas regiões do núcleo paraventricular ou supra-ótico.

Neste sentido, Grindstaff *et al.* (2000) não observou ativação eletrofisiológica de neurônios ocitocinérgicos na região do núcleo supra-ótico em ratos anestesiados submetidos à modelo similar de estiramento cardíaco. Do mesmo modo, Narvaez *et al.* (1993) verificaram na região do núcleo supra-ótico de ratos anestesiados aumento na expressão de Fos em células vasopressinérgicas, mas não em ocitocinérgicas quando da ativação do baroreflexo, via infusão de L-fenilefrina. Portanto, como além da neuro-hipófise, há relatos da síntese e secreção de ocitocina pelo átrio de ratos (Gutkowska *et al.*, 2000; Jankowski *et al.*, 1998), acreditamos que o presente aumento nos níveis plasmáticos de ocitocina observado quando da distensão atrial seja fenômeno de origem periférica, mais especificamente de gênese atrial. De fato, a extirpação do apêndice atrial direito preveniu a elevação da ocitocina plasmática após a distensão atrial.

No que se refere ao respectivo efeito na motilidade gastrintestinal, a ocitocina inibe a contração em tiras isoladas do cólon de coelhos (Xie *et al.*, 2003) e do antro de cobaias (DURIDANOVA *et al.*, 1997). Em ratos acordadas, a ocitocina inibe de forma dose-dependente tanto o esvaziamento gástrico quanto o trânsito intestinal de uma refeição líquida, via receptores da colecistocinina do tipo A (WU *et al.*, 2003). Segundo Qin *et al.* (2009), a ocitocina atua na musculatura do estômago de ratos mediante redução transitória seguida de aumento da pressão intragástrica, sendo que apesar do tônus do antro e do corpo gástricos aumentarem, a ocitocina inibiria o

esvaziamento gástrico via aumento da motilidade pilórica. No presente trabalho, a administração de ocitocina exógena aumentou per se a retenção gástrica de líquidos em ratos acordados conforme já reportado por Wu *et al.* (2003). Ademais, o pré-tratamento com atosibana (antagonista competitivo de receptores para ocitocina) preveniu a taquicardia e o retarde gástrico advindo da distensão atrial. Segundo Yashpal *et al.* (1987) a administração intra-tecal torácica de ocitocina em ratos desencadeia taquicardia ao ativar terminações pré-ganglionares simpáticas, sendo tal evento prevenido com o pré-tratamento com hexametônio, de forma similar ao observado quando da distensão atrial. Portanto, somos de opinião que a ocitocina participa dos mecanismos de taquicardia e de inibição do esvaziamento gástrico de ratos submetidos ao estiramento mecânico cardíaco.

Ainda no que se refere ao papel da ocitocina no presente fenômeno, não me passou despercebido os relatos que a ocitocina circulante se ligue a receptores atriais estimulando a liberação pelos cardiomiócitos de ANP (FAVARETTO *et al.*, 1997, GUTKOWSKA *et al.*, 1997; HAANWINCKEL *et al.*, 1995). Segundo Ritter *et al.* (1995), a ação natriurética de ocitocina estaria relacionada à sua capacidade de estimular a liberação do ANP, que por sua vez ativaria receptores relacionados à guanilato ciclase localizados no glomérulo, arteríolas aferente e eferente, e nos túbulos renais. Além do mais, como a secreção do ANP também é regulada por neurônios intramurais, é possível que o ANP participe fisiologicamente na regulação endócrina e/ou exócrina da secreção gástrica (GOWER *et al.* 2003; SABBATINI 2009). Portanto podemos estar diante de um fenômeno onde a ocitocina ao se ligar à receptores no TGI, desencadeie, por sua vez, a síntese de ANP com atividade parácrina na motilidade gastrointestinal. Tal hipótese nos parece plausível, pois embora a presente distensão atrial não tenha elevado de forma significativa os níveis plasmáticos de ANP, o anantin, antagonista de receptores para ANP do tipo NPR-A, inibiu tanto o aumento na retenção gástrica de líquidos advinda tanto do estiramento cardíaco, quanto à oriunda da administração exógena de ocitocina.

Como a ligação do ANP à receptores NPR-A e/ou NPR-B desencadeia no trato gastrointestinal a ativação intramural da NOS (González Bosc *et al.* 1999), semelhante ao observado no rim, coração e aorta (BOSC *et al.*, 1999; COSTA *et al.*, 2006; ELESGARAY *et al.*, 2008), considero ainda possível que o NO atue como mensageiro intercelular para atividade fisiológica orquestrada pela ocitocina-ANP. De fato, há notáveis semelhanças entre os efeitos cardiovasculares e renais de ANP e NO.

Há inclusive desordens cardiovasculares associadas à disfunção da atividade dos peptídeos natriuréticos, para qual a modulação seletiva do peptídeo natriurético representa um importante alvo terapêutico (COSTA *et al.*, 2006).

Outra substância que pode estar envolvida no presente fenômeno é o NO, produzido endogenamente a partir da L-arginina e com vasta gama de ações biológicas, como por exemplo na regulação da pressão arterial, fluxo sanguíneo, plasticidade do SNC, comportamento da ingestão de alimentos, em respostas imunes e mesmo na secreção de hormônios da hipófise relacionados com o balanço hídrico-eletrolítico (GARTHWAITE & BOULTON, 1995; KADEKARO & SUMMY-LONG, 2000; NELSON *et al.* 1997). Originalmente identificado por Furchgott como um fator vasodilatador dependente de endotélio e a seguir isolado, o NO foi logo evidenciado por suas propriedades relaxantes também da musculatura lisa do trato gastrointestinal. Afinal, a dilatação da parede do tubo digestivo importa no trânsito aboral do conteúdo, não só nas regiões esfíncterianas mas também no relaxamento receptivo. No caso do estômago, além da natureza elástica das fibras musculares lisas que deslizam passivamente entre si ao serem estiradas, o aumento na complacência decorre principalmente da inibição reflexa por via vagovagal da musculatura lisa do fundo e do corpo gástrico. Tal fenômeno envolve neurotransmissão NANC, possivelmente do tipo VIPérgica e/ou NOérgica (Ergun *et al.*, 2001; Takahashi & Owyang, 1997), pois a inibição da enzima NO sintase aumenta a pressão intra-gástrica. Em camundongos sob deleção gênica para a enzima NO sintase há dilatação extrema do estômago, com intensa inibição do esvaziamento gástrico de líquidos e sólidos (HUANG *et al.*, 1993; MASHIMO *et al.*, 2000). Acumulam-se assim na literatura evidências do papel crítico do NO no processo de esvaziamento gástrico, regulando a motilidade do piloro e o fluxo transpilórico (ANVARI *et al.*, 1998; LINGENFELSER *et al.*, 1997; ORIHATA *et al.*, 1994; ORIHATA *et al.*, 1996). Em ratos anestesiados submetidos à distensão mecânica atrial, o NO estimula a liberação de ácido gama-aminobutírico no núcleo paraventricular, inibindo neurônios simpáticos destinados ao sistema renal (YANG & COOTE, 2003).

No presente trabalho, o pré-tratamento com o L-NAME, inibidor da enzima NO sintase, além de ocasionar hipertensão arterial e conseqüentemente bradicardia compensatória, inibiu o retarde gástrico oriundo da distensão atrial. Vale ressaltar que segundo Leskinen *et al.* (1995) o tratamento de ratos com L-NAME na dose de 3mg/kg não altera os níveis plasmáticos de ANP, apesar de elevar a pressão arterial. Já Sun & Wainwright (1997) reportaram a ação antiarrítmica do L-NAME em modelo de

isquemia coronária em ratos anestesiados, efeito farmacológico que possa ter contribuído para o L-NAME inibir a taquicardia advinda da distensão atrial. Por outro lado, com o pré-tratamento dos ratos com L-Arginina, substrato natural da enzima NO sintase e de efeito antagônico ao L-NAME, o aumento da retenção gástrica e a taquicardia induzidos pela distensão atrial perdurou.

Ao nível celular, o NO geralmente está relacionado à ativação da guanilil ciclase solúvel (GC), que transloca o estímulo intracelular via sistema segundo mensageiro do tipo monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (MURAD *et al.*, 1993). O GMPc pode ativar nucleotídeos associados a canais para íons, proteína quinase G ou nucleotídeos hidrolisados por fosfodiesterases (BIEL *et al.*, 1998; PODDA *et al.*, 2004; SMOLENSKI *et al.*, 1998). Na tentativa de acompanhar a transdução celular eventualmente mediada pelo NO no presente fenômeno, pré-tratamos os ratos com azul de metileno, um inibidor inespecífico da guanilato ciclase. Contudo e para nossa surpresa, o pré-tratamento com azul de metileno não interferiu com o retarde do esvaziamento gástrico de líquido induzido pela distensão atrial. Portanto, isto nos leva a sugerir que o NO ainda que participe em alguma fase na cascata de indução do retarde gástrico de líquidos após o estiramento cardíaco, tal fenômeno provavelmente não é transduzido via o segundo mensageiro GMPc.

Neste contexto, tem sido descritas ações biológicas do NO independente da via GMPc, como a interação direta do NO com grupos tióis de proteínas da membrana celular (Ahern *et al.* 2002; Butler *et al.*, 1995; Lei *et al.* 1992) e das quais incluem reações de S-nitrosilação e interações com o grupo heme e não-heme de ferro e outros metais em várias proteínas celulares (DAVIS *et al.*, 2001). Pelo menos nos terminais axônicos da hipófise posterior, Ahern *et al.* (1999) relataram ativação pelo NO por um mecanismo GMPc-independente de canais Ca^{2+} -(BK). Tais canais participam da repolarização rápida dos potenciais de ação e pós-hiperpolarização, afetando a liberação de neurotransmissores e, por conseguinte, a excitabilidade de neurônios magnocelulares da neurohipófise responsáveis pela secreção hormonal (KACZOROWSKI *et al.* 1996).

No presente fenômeno de retarde do esvaziamento gástrico, a participação do NO independente de ativação da guanilil ciclase foi surpreendente, pois esta é a principal via fisiológica da atuação do NO na maioria dos receptores neurais e em tecidos periféricos (GARTHWAITE, 1991; SOUTHAM & GARTHWAITE, 1993). Assim sendo e dando continuidade à nossa investigação utilizamos a glibenclamida, um

inibidor dos canais para potássio ATP dependente. O pré-tratamento com glibenclamida preveniu o fenômeno de retarde do esvaziamento gástrico induzido pela distensão atrial. Vale salientar que segundo Kim *et al.* (1997) a administração de glibenclamida inibe a secreção de ANP oriunda da distensão mecânica de átrios de ratos submetidos à perfusão isolada. Ademais, segundo Terrell *et al.* (2003) a inibição do sistema neuroendócrino magnocelular em ratos submetidos à hipervolemia se deve a nitrosilação direta de canais para potássio, independente do GMPc.

A S-nitrosilação de proteínas é um fenômeno reversível que pode servir como um mecanismo de modificação pós-translacional análogo à fosforilação ou acetilação (Stamler *et al.*, 1997) e regula vários processos fisiológicos (STAMLER *et al.*, 2001). Para confirmar a hipótese da participação efetiva de canais para potássio no presente fenômeno utilizamos ainda o diazóxido, fármaco que induz a abertura de canais para potássio. O pré-tratamento com diazóxido reverteu o fenômeno de retarde do esvaziamento gástrico induzido pela distensão atrial.

Em resumo, a inserção do duplo cateter na veia jugular serve para induzir o estiramento cardíaco e obter o registro simultâneo da pressão venosa central em ratos acordados. A distensão de balão intra-atrial com 30, 50 ou 70mL ocasiona taquicardia e aumento da pressão venosa central, além de inibir o esvazimento gástrico e o trânsito intestinal de líquido de forma volume-dependente. Ademais, ativa neurônios hipotalâmicos no núcleo paraventricular e determina alterações humorais como aumento nos níveis plasmáticos de corticosterona e ocitocina, sem, no entanto variações significativas do peptídeo natriurético atrial. O retarde gástrico é dependente de neurônios aferentes cardíacos, sendo mediado pelos nervos vago e esplâncnico através de circuitos neurais do tipo NANC, de natureza nitrérgica e serotoninérgica, com participação da ocitocina e do peptídeo natriurético atrial, tendo como alvo os canais para potássio ATP-dependentes da musculatura gastrintestinal, ver figura 42.

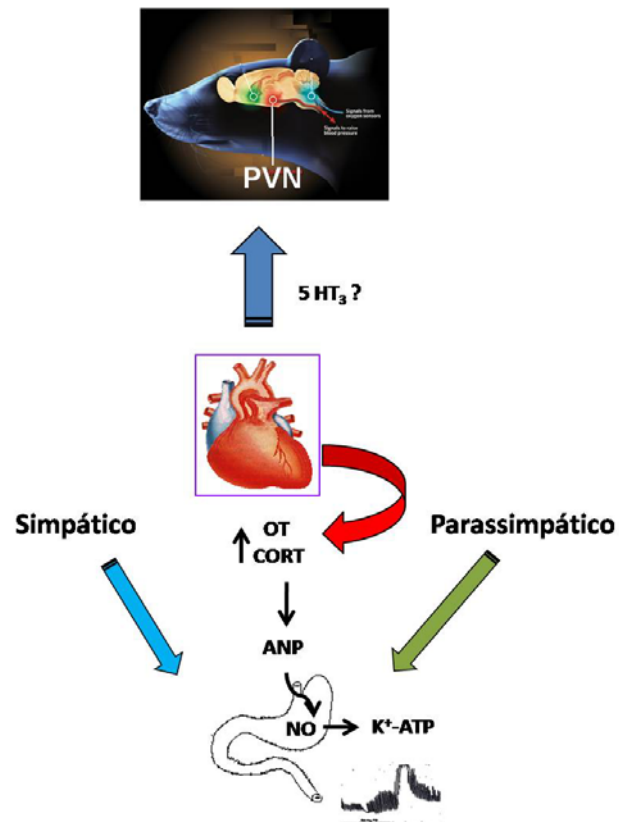


Figura 42. Mecanismo neuro-humoral envolvido no retardo do esvaziamento gástrico de líquidos advindo da distensão mecânica atrial direita em ratos acordados. PVN; Núcleo Paraventricular; OT: ocitocina; CORT: corticosterona; ANP: Peptídeo natriurético atrial; NO: óxido nítrico; 5-HT: serotonina; K⁺: Potássio; ATP: Trifosfato de adenosina.

7- CONCLUSÕES

- A inserção do duplo cateter na veia jugular direita do rato permite o registro contínuo da pressão venosa central e simultâneo à distensão de balão intra-atrial com até 70 μ L de salina, sem, no entanto, afetar o débito cardíaco e a pressão arterial média;
- A distensão mecânica atrial com 30, 50 ou 70 μ L de salina eleva a pressão venosa central e a frequência cardíaca, enquanto diminui a taxa de esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal de líquido em ratos acordados, de forma volume-dependente;
- Os pré-tratamentos mediante aurilectomia ou com capsaicina previnem o retarde do esvaziamento gástrico de líquido advindo da distensão atrial;
- Embora os pré-tratamentos vagotomia sub-diafragmática ou esplancnotomia + gangliectomia previnam o retarde do esvaziamento gástrico de líquido advindo da distensão atrial, os pré-tratamentos com atropina ou guanetidina não interferiram no retarde gástrico, indicando a participação de vias do tipo não adrenérgica, não colinérgica no referido fenômeno;
- Consideramos dentre a suposta via não adrenérgica, não colinérgica envolvida no retarde gástrico de líquido advindo da distensão atrial, a participação do óxido nítrico, uma vez que o pré-tratamento com L-NAME preveniu tal fenômeno, além disso, como o pré-tratamento com glibenclamida, mas não com Azul metileno, preveniu tal efeito gástrico, indicamos uma via de transdução celular independente do segundo mensageiro GMPc, sendo mediada por canais para K⁺ ATP-dependentes;
- Nas nossas condições experimentais, a distensão do balão intra-atrial com 50 μ L aumenta os níveis plasmáticos de ocitocina e corticosterona, sem elevar de forma significativa o peptídeo natriurético atrial. O pré-tratamento com dexametasona inibiu o efeito humoral e gastrointestinal. Já a aurilectomia direita aboliu o aumento dos níveis séricos de ocitocina e o retarde gástrico advindo da distensão atrial. Além disso, como o pré-tratamento com Atosibana ou Anantín inibiu o retarde gástrico, indicamos a

participação de natureza periférica da ocitocina e parácrina do peptídeo natriurético atrial neste fenômeno;

- Nas nossas condições experimentais, a distensão do balão intra-atrial com 50 μ L aumenta a expressão de proteína Fos em neurônios das porções posterior e medial do núcleo paraventricular, sem alterar de forma significativa nos neurônios do núcleo supra-ótico, nem modificar o número de neurônios marcados para Fos-OT em ambas as porções hipotalâmicas. Portanto, há síntese de alguma substância na região hipotalâmica e eventualmente possa participar no mecanismo responsável pelo retardo gástrico de líquido após distensão atrial.

8- REFERÊNCIAS

ABRAHAMSSON, H.; GLISE, H. Sympathetic nervous control of gastric motility and interaction with vagal activity. **Scand J Gastroenterol.** v.19, Suppl.89, p.83-87, 1984

ADDISU, A.; GOWER JR., W.R.; LANDON, C.S.; DIETZ, J.R. B-type natriuretic peptide decreases gastric emptying and absorption. **Exp Biol Med.** v.233, suppl.4, p.475-82, 2008.

AGUIAR, E.S.V. **ESTUDO COMPARATIVO DA PRESSÃO VENOSA CENTRAL EM CÃES.** 38f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Medicina Veterinária)- Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2004.

AHERN, G.P.; HSU, S.F., JACKSON, M.B. Direct actions of nitric oxide on rat neurohypophysial K⁺ channels. **J Physiol.** v.1, p.165-76, 1999.

AHERN, G.P.; KLYACHKO, V.A.; JACKSON, M.B. cGMP and S-nitrosylation: two routes for modulation of neuronal excitability by NO. **Trends Neurosci.** v.25, suppl.10, p.510-7, 2002.

AHLMAN, H.; DAHLSTROM, A. Vagal mechanism controlling serotonin release from the gastrointestinal tract and pyloric motor function. **J Auton Nerv Syst.** V.9, p.119-40, 1983.

AKABANE, S.; KOJIMA, S.; IGARASHI, Y.; KAWAMURA, M.; MATSUSHIMA, Y.; ITO, K. Release of atrial natriuretic polypeptide by graded right atrial distension in anesthetized dogs. **Life Sci.**, v.40, suppl., p.119-25, 1987.

ANSELMO-FRANCI, J.A.; ROCHA, M.J.; PERES-POLON, V.L.; MOREIRA, E.R.; ANTUNES-RODRIGUES, J. RODRIGUES, F.C. Role of the locus coeruleus on blood pressure response and atrial natriuretic peptide secretion following extracellular volume expansion. **Brain Res Bull.** v.50, suppl.3, p.173-7, 1999.

ANTUNES-RODRIGUES J.; MACHADO, B.H.; ANDRADE, H.A.; MAUAD, H.; RAMALHO, M.J.; REIS, L.C.; SILVA-NETTO, C.R.; FAVARETTO, A.L.; GUTKOWSKA, J.; MCCANN, S.M. Carotid-aortic and renal baroreceptors mediate the atrial natriuretic peptide release induced by blood volume expansion. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v.89, p. 6829-6831, 1992.

ANTUNES-RODRIGUES, J.; RAMALHO, M.J.; REIS, L.C.; MENANI, J.V.; TURRIN, M.Q.A.; GUTKOWSKA, J.; MCCANN, S.M. Lesions of the hipotalamus and pituitary inhibit volume-expansion release of atrial natriuretic peptide. **Proc Natl Acad Sci.** v.88, p.2956-2960, 1991.

ANVARI, M.; PATERSON, C.A.; DANIEL, E.E. Role of nitric oxidemechanisms in control of pyloric motility and transpyloric flow of liquids in conscious dogs. **Dig Dis Sci.** v.43, p.506, 1998.

AZPIROZ, F.; MALAGELADA, J.R. Physiological variations in canine gastric tone measured by electronic barostat. *Am J Physiol*, v.247, p.229-237, 1985.

BEERS, E.T.; CARROLL, R.G.; YOUNG, D.B.; GUYTON, A.C. Effects of graded changes in reflex renal nerve activity on renal function. **Am J Physiol.**, v.250, p.F559–F565, 1986.

BENEDETTI, M.; RORATO, R.; CASTRO, M.; MACHADO, B.H.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; ELIAS, L.L.K. Water deprivation increases fos expression in hypothalamic corticotropin-releasing factor neurons induced by right atrial distension in awake rats. **Am J Physiol.**, v.295, p.R1706-1712, 2008.

BENEDETTI, M.; RORATO, R.C.; CASTRO, M.; RODRIGUES, J.A.; ELIAS, L.L.K. ACTH, Neurohypophysial hormone secretion and paraventricular neuron activity in response to right atrial distension. **Anais: 41 st Braz Physiol Soc & Joint Meet Physiol Soc**, p. 258, 2006.

BIEL, M.; SAUTTER, A.; LUDWIG, A.; HOFMANN, F.; ZONG, X. Cyclic nucleotide gated channels – mediators of NO: cGMP-regulated processes. **Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.** v.358, p.140–144, 1998.

BILDER, G.E.; SCHOFIELD, T.L.; BLAINE, E. Release of atrial natriuretic factor. Effects of repetitive stretch and temperature. **Am J Physiol.** v.251, p.F817-F821, 1986.

BOURQUE, C.W. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. **Nat Rev Neurosci.** V.9, suppl.7, p.519-31, 2008.

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

BUNDZIKOVA, J.; PIRNIK, Z.; ZELENA, D.; MIKKELSEN, J.D.; KISS, A. Response of substances co-expressed in hypothalamic magnocellular neurons to osmotic challenges in normal and Brattleboro rats. **Cell Mol Neurobiol.** v.28, suppl.8, p.1033-47, 2008.

BUTLER, A.R.; FLITNEY, F.W.; WILLIAMS, D.L. NO, nitrosonium ions, nitroxide ions, nitrosothiols, and iron-nitrosyls in biology: a chemist's perspective. **Trends Pharmacol Sci.** v.16, p.18–22, 1995.

CAMURÇA, F.D.; DE QUEIROZ, D.A.; LEAL PR, RODRIGUES CL, GONDIM FA, DA GRAÇA JR, ROLA FH, NOBRE E SOUZA MA, DOS SANTOS AA. Gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats is delayed after acute myocardial infarction. **Dig Dis Sci.** v.49, suppl.5, p.757-62, 2004.

CAO, C.; HAN, J.H.; KIM, S.Z.; CHO, K.W.; KIM, S.H. Diverse regulation of atrial natriuretic peptide secretion by serotonin receptor subtypes. **Cardiovascular Research.** v.59, p.360–368, 2003.

CAPELO, L.R.; CAVALCANTE, D.M.; LEITÃO, I.A.; FILHO, G.C.; SILVA E.A.T. Modifications of gastric compliance in dogs related to changes in dogs related to changes in extracellular fluid volume: a possible physiological role. **Braz Jour Med Biol Res.** v.16, p.73-76, 1983.

CASTRO, M.; FIGUEIREDO, F.; MOREIRA, A.C. Time-course of hypothalamic CRH and pituitary ACTH contents, and pituitary responsiveness to CRH stimulation after bilateral adrenalectomy. **Horm Metab Res.**, v.27, p.10-15, 1995.

CATTO-SMITH, A.G.; HARDIN, J.A.; PATRICK, M.K.; O'LOUGHLIN, E.V.; GALL, D.G. The effect of atrial natriuretic peptide on intestinal electrolyte transport. **Regul Pept.**, v.36, suppl.1, p.29-44, 1991.

CHEN, T.S.; DOONG, M.L.; CHANG, F.Y.; LEE, S.D.; WANG, P.S. Effects of sex steroid hormones on gastric emptying and gastrointestinal transit in rats. **Am J Physiol.** v.268, p.G171-6, 1995.

CHO, K.W., KYUNG, H.S., SUHN, H.K., KYUNG, M.S.; GOU, Y.K. Atrial pressure, distension, and pacing frequency in ANP secretion in isolated perfused rabbit atria. **Am J Physiol.** v.260, suppl.29, p.R39-R46, 1991.

CHO, K.W.; SEUL, K.H.; RYU, H.; KIM, S.H.; KOH, G.Y. Characteristics of distension-induced release of immunoreactive atrial natriuretic peptide in isolated perfused rabbit atria. **Regul Pept.** v.22, p.333-45, 1988.

COLERIDGE JC, LINDEN RJ. The effect of intravenous infusions upon the heart rate of the anaesthetized dog. **J Physiol.** V. 128, suppl.2, p.310-9, 1955.

COLERIDGE, H.M.; COLERIDGE, J.C.; KIDD, C. Cardiac receptors in the dog with particular reference to two types of apparent endings in the ventricular wall. **J Physiol.**, v.174, p.323, 1964.

COLOMBARI, D.S.; COLOMBARI, E.; LOPES, O.U.; CRAVO, S.L. Afferent pathways in cardiovascular adjustments induced by volume expansion in anesthetized rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.**, v279, p.R884-R890, 2000.

COOTE, J.H. A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of the heart and kidney. **Exp Physiol.** v.90, suppl. 2, p.169-173. 2004.

COSTA, M.A.; ELESGARAY, R.; BALASZCZUK, A.M.; ARRANZ, C. Role of NPR-C natriuretic receptor in nitric oxide system activation induced by atrial natriuretic peptide **Regulatory Peptides.** v.135, p.63-68, 2006.

COWLEY, A.W.J.; ANDERAS, P.R.; SKELTON, M.M. Acute saline loading in normal and bilaterally atrial-resected conscious dogs. **Am J Physiol.** v.255, p.H144-H152, 1988.

DARLINGTON, D.N.; JONES, R.O. ; MARZELLA, L.; GANN, D.S. Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. **J Appl Physiol.** v.78, p.2025-32, 1995.

DAVIS, K.L., MARTIN, E., TURKO, I.V. & MURAD, F. Novel effects of nitric oxide. **Annu Rev Pharmacol Toxicol.**, v.41, p.203-236, 2001.

DAWES, G.S.; COMROE, J.H. Chemoreflexes from the heart and lungs. **Physiological Rev.** v.34, p.167-201, 1954.

de BOLD AJ, BORENSTEIN HB, VERESS AT, SONNENBERG HA. Rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. **Life Sciences**. V.28, suppl.1, p.89-94, 1981.

DE GOBBI, J.I.F.; MENANI, J.V.; BELTZ, T.G.; JOHNSON, R.F.; THUNHORST, R.L.; JOHNSON, A.K. Right atrial stretch alters fore- and hind-brain expression of *c-fos* and inhibits the rapid onset of salt appetite. **J Physiol.**, v.586, suppl.15, p.3719–3729, 2008.

DENG, Y.; KAUFMAN, S. Pregnancy-induced changes in central response to atrial distension mimicked by progesterone metabolite. **Am J Physiol**. v.275, p.R1875-7, 1998.

DENNHARDT, R.; LINGELBACH, B.; HABERICH, F.J. Intestinal absorption under the influence of vasopressin: studies in unanaesthetised rats. **Gut**. V.20, suppl. 2, p.107-13, 1979.
DRAGUNOW, M.; FAULL, R. The use of *c-fos* as a metabolic marker in neuronal pathway tracing. **J Neurosci Methods**., v.29, p.261–265, 1989.

DUFFY, P.A.; GRANGER, D.N.; TAYLOR, A.E. Intestinal secretion induced by volume expansion in the dog. **Gastroenterology**. v.75, p.413-8, 1978.

DURIDANOVA, D.B.; NEDELICHEVA, M.D.; GAGOV, H.S. Oxytocin-induced changes in single cell K⁺ currents and smooth muscle contraction of guinea-pig gastric antrum. **Eur J Endocrinol**. v.136, p. 531–8, 1997.

EDIS, A.J.; DONALD D.E.; SHEPHERD, J.T. Cardiovascular reflexes from stretch of pulmonary vein-atrial junctions in the dog. **Circulation Res**, v. 27, p.1091-1100, 1970.

ELESGARAY, R.; CANIFFI, C.; IERACE, D.R.; JAIME, M.F.V.; FELLET, A.; ARRANZ, C.; COSTA, M.A. Signaling cascade that mediates endothelial nitric oxide synthase activation induced by atrial natriuretic peptide. **Regulatory Peptides**, v.151, p.130–134, 2008.

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

ESPINER, E.A. Physiology of natriuretic peptides. **J Intern Med**. v.235, p.527–541, 1994.

FAHIM, M. Cardiovascular sensory receptors and their regulatory mechanisms. **Indian J Physiol Pharmacol**. V.47, suppl.2, p.124-46, 2003.

FABER, J.E. Effects of althesin and urethan-chloralose on neurohumoral cardiovascular regulation. **Am J Physiol**. v. 256, p.R757-65, 1989.

FAVARETTO, A.L.V.; BALLEJO, G.O.; ALBUQUERQUE-ARAÚJO, W.I.C.; GUTKOWSKA, J., ANTUNES-RODRIGUES, J.; MCCANN, S.M. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action. **Peptides**, v.18, p.1377–1381, 1997.

FRANCHINI, K.G. Hemodilution mediates changes in renal hemodynamics after acute volume expansion in rats. **Am J Physiol**. 274, p.R1670-6, 1998.

- FRITHIOF, R.; RAMCHANDRA, R.; HOOD, S.; MAY, C.; RUNDGREN, M. Hypothalamic paraventricular nucleus mediates sodium-induced changes in cardiovascular and renal function in conscious sheep. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** v.297, suppl.1, p.R185-93, 2009.
- FU, L.W.; LONGHURST, J.C. Regulation of cardiac afferent excitability in ischemia. **Handb Exp Pharmacol.** v.194, p.185-225, 2009.
- FUJITA, S.; DONOVAN, C.M. Celiac-superior mesenteric ganglionectomy, but not vagotomy, suppresses the sympathoadrenal response to insulin-induced hypoglycemia. **Diabetes,** v.54, suppl.11, p.3258-64, 2005.
- GARRICK, T.; STEPHENS, R.; ISHIKAWA, T.; SIERRA, A.; AVIDAN, A.; WEINER, H.; TACHÉ Y. Medullary sites for TRH analogue stimulation of gastric contractility in the rat. **Am J Physiol.** v.256, p.G1011-5, 1989.
- GARTHWAITE, J. Glutamate, nitric oxide and cell– cell signaling in the nervous system. **Trends Neurosci.** v.14, p.60– 67, 1991.
- GARTHWAITE, J.; BOULTON, C.L. Nitric oxide signaling in the central nervous system. **Annual Review of Physiology.** v.57, p.683-706, 1995.
- GAUER, O.H.; HENRY, J.P.; SIEKER, H.O.; WENDT, W.E. The effect of negative pressure breathing on urine flow. **J Clin Invest.** v.33, suppl.2, p.287-96, 1954.
- GILMORE, J. P.; DAGGETT, W.M. Response of the chronic cardiac denervated dog to acute volume expansion. **Am J Physiol.** v.210, suppl.3, p.509-512, 1966.
- GODELLAS, C.V.; GOWER, W.R. JR.; FABRI, P.J.; KNIERIM, T.H.; GIORDANO, A.T.; VESELY, D.L. Atrial natriuretic factor: a possible new gastrointestinal regulatory peptide. **Surgery Res.,** v.110, suppl.6, p.1022-7, 1991.
- GOETZ, K.L.; HERMRECK, A.S.; SLICK, G.L.; STARKE, H.S. Atrial receptors and renal function in conscious dogs. **Am J Physiol.** v.219, suppl.5.p.1417-23, 1970.
- 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.
- GONZÁLEZ BOSCH, L.V.; CAPANI, F.; LÓPEZ-COSTA, J.J.; ORTIZ, M.C.; MAJOWICZ, M.P.; COSTA, M.A.; ARRANZ, C.T.; BALASZCZUK, A.M.; PECCI SAAVEDRA, J.; VIDAL, N.A. Atrial natriuretic peptide effect on NADPH-diaphorase in rat intestinal tract. **Peptides.** v.20, suppl.5, p.615-21, 1999.
- GOWER JR, W.R., PREMARATNE, S.; MCCUEN, R.W.; ARIMURA, A., MCAFEE, Q.; SCHUBERT, M.L. Gastric atrial natriuretic peptide regulates endocrine secretion in antrum

and fundus of human and rat stomach. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** v.284, suppl.4, p.G638-45, 2003a.

GOWER JR, W.R.; DIETZ, J.R.; ROBERT, W.; MCCUEN; FABRI, P.J.; LERNER, E.A.; SCHUBERT, M.L. Regulation of atrial natriuretic peptide secretion by cholinergic and PACAP neurons of the gastric antrum. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.**, v.284, p.G68–G74, 2003b.

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.

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 anesthetized rats. **Braz J Med and Biol Res.** V.35, p.405-410, 2002.

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

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.

GROSS, R.; KIRCHHEIM, H. Effects of bilateral carotid and auditory stimulation on renal blood flow and sympathetic nerve activity in the conscious dog. **Pflugers Arch.** v.383, p.233–239, 1980.

GUTKOWSKA, J.; JANKOWSKI, M.; LAMBERT, C.; MUKADDAM-DAHER, S.; ZINGG, H.H.; MCCANN, S.M. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart **Proc Natl Acad Sci USA.** v. 94, pp. 11704–11709, 1997.

GUTKOWSKA, J.; HORKY, K.; THIBAUT, G.; JANUSZEWICZ, P.; CANTIN, M.E.; GENEST, J. Atrial natriuretic factor is a circulating hormone. **Biochem Biophys Res. Commun.** v.125, p.315-323, 1984.

GUTKOWSKA, J.; JANKOWSKI, M.; MUKADDAM-DAHER, S.; MCCANN, S.M. Oxytocin is a cardiovascular hormone. **Braz J Med Biol Res.** v. 33, p.625-633, 2000.

GUYENET, P.G.; FILTZ, T.M. & DONALDSON, S.R. - Role of excitatory amino acids in rat vagal and sympathetic baroreflexes. **Brain Res.** 407: 272-284, 1987.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica de Guyton & Hall.** 11° ed. Elsevier, 1264p. 2006.

HAANWINCKEL, M.A.; ELIAS, L.K.; FAVARETTO, A.L.; GUTKOWSKA, J.; MCCANN, S.M.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Oxytocin mediates atrial natriuretic peptide release and natriuresis after volume expansion in the rat. **Proc Natl Acad Sci U S A.** v. 92, suppl.17, p.7902-6, 1995.

HANSEN, M.K.; KRUEGER, J.M. Subdiaphragmatic vagotomy blocks the sleep- and fever-promoting effects of interleukin- 1b. **Am J Physiol.** v.273, p.R1246–1253, 1997.

HENRY, J.P.; MEEHAN, J.P. Local Regulation and Central Integration of cardiovascular Function. **In: The Circulation, an Integrative Physiologic Study**, Year Book Medical Publishers, Chicago, 110-127, 1971.

HENRY, J.P.; PEARCE, J.W. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. **J Physiol.**, v.131, p.572-85, 1956.

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

HOEPER, M.M.; MAIER, R.; TONGERS, J.; NIEDEMAYER, J.; HOHLFELD, J.M.; HAMM, M.; FABEL, H. Determination of Cardiac Output by the Fick Method, Thermodilution, and Acetylene Rebreathing in Pulmonary Hypertension. **Am J Respir Crit Care Med.** v.160, suppl.2, p.535-41, 1999.

HOLZER P. Control of gastric functions by extrinsic sensory neurons. **In: Brookes S, Costa M, eds. Innervation of the gastrointestinal tract.** Vol. 14. London: Taylor and Francis, p.103–170, 2002.

HORWITZ, L. D., AND V. S. BISHOP, Effect of acute volume loading on heart rate in the conscious dog. **Circulation Res.** v.30, p.316-321, 1972.

HUANG, P.L.; DAWSON, T.M.; BREDET, D.S.; SNYDER, S.H.; FISHMAN, M.C. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. **Cell.** v.75, p.1273–1286, 1993.

HUANG, W.; LEE, S.L.; SJÖQUIST, M. Natriuretic role of endogenous oxytocin in male rats infused with hypertonic NaCl. **Am J Physiol.** v.268, p.R634-40, 1995.

HUANG, W.; SVED, A.F.; STRICKER, E.M. Water ingestion provides an early signal inhibiting osmotically stimulated vasopressin secretion in rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** v.279, suppl.3, p.R756-60, 2000.

HUMPHREYS, M.; EARLEY, L. The mechanism of decreased intestinal sodium and water absorption after acute volume expansion in the rat. **J Clin Invest.** v.50, p.2355-2367, 1971.

INOUE, R.Y.; GONTIJO, J.A.; FRANCHINI, K.G. Hemodilution mediates hemodynamic changes during acute expansion in unanesthetized rats. **Am J Physiol.**, v.279, p.R2243-51, 2000.

JAMES, A.N.; RYAN, J.P.; PARKMAN, H.P. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, on regional gastric contractility. **Neurogastroenterol Motil.** v.17, suppl.1, p.76-82, 2005.

JANKOWSKI, M.; HAJJAR, F.; AL KAWAST, S.; MUKADDAM-DAHER, S.; HOFFMAN, G.; MCCANN, S.M.; GUTKOWSKA, J. Rat heart: A site of oxytocin production and action. **Proc Natl Acad Sci USA.** v. 95, pp. 14558–14563, 1998.

JANSSON, G. Extrinsic nervous control of gastric motility. An experimental study in the cat. **Acta Physiol Scand Suppl.** v.326, p.1-42, 1969.

JOHANNSEN, U.J.; SUMMERS, R.; MARK, A.L. Gastric dilation during stimulation of cardiac sensory receptors. **Circulation.** v.63, suppl.4, p.960-4, 1981.

JONES, J.J. The Bainbridge reflex. **J Physiol.** v.160, p. 298-305, 1962.

KACZMARCZYK, G.; DRAKE, A.; EISELE, R.; MOHNHAUPT, R.; NOBLE, M.I.; SIMGEN, B.; STUBBS, J.; REINHARDT, H.W. The role of the cardiac nerves in regulation of sodium excretion in conscious dogs. **Pflugers Arch** 390:125–130, 1981.

KACZOROWSKI, G.J.; KNAUS, H.G.; LEONARD, R.J.; MCMANUS, O.B.; GARCIA, M.L. High-conductance calcium-activated potassium channels; structure, pharmacology, and function. **J Bioenerg Biomembranes.** v.28, p.255–267, 1996.

KADEKARO, M.; SUMMY-LONG, J.Y. Centrally produced nitric oxide and the regulation of body fluid and blood pressure homeostases. **Clin Exp Pharm Physiol.** v.27, p.450-459, 2000.

KANGAWA, K.; FUKUDA, A.; KUBOTA, I.; HAYASHI Y, MINAMITAKE Y, MATSUO H. Human atrial natriuretic polypeptides (hANP): purification, structure synthesis and biological activity. **J Hypertens.** v.2, p.:S321-S323, 1984.

KANTZIDES A, OWENS NC, DE MATTEO R, BADOER E. Right atrial stretch activates neurons in autonomic brain regions that project to the rostral ventrolateral medulla in the rat. **Neuroscience.** v.133, p.775–786, 2005.

KAPPAGODA, C.T.; LINDEN, R.J.; SNOW, H.M. A reflex increase in heart rate from distension of the junction between the superior vena cava and the right atrium. **J Physiol.** v.220, p.177-197, 1972.

KASTING, N.W. Simultaneous and independent release of vasopressin and oxytocin in the rat. **Can J Physiol Pharmacol.** v.66, p.22–26, 1988.

- KAUFMAN, S. Renal and Hormonal responses to prolonged atrial stretch. **Am J Physiol.** v.258, p.R1286-R1290, 1990.
- KAUFMAN, S. Role of Right Atrial Receptors in the Control of Drinking in the Rat. **J Physiol.** v.349, p.389-396, 1984.
- KAUFMAN, S.; DENG, Y. Capsaicin-sensitive neural pathway mediates atrial natriuretic factor (ANF) release in response to physiological stimuli. **Regul Pept.** v.117, p.175-8, 2004.
- 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.
- KAUFMAN, S.; MONCKTON, E. Influence of right atrial stretch and atrial natriuretic factor on rat intestinal fluid content. **J Physiol Res.** v.402, p.1-8, 1988
- KAUFMAN, S.; STELFOX, J. Atrial stretch-induced diuresis in Brattleboro rats. **Am J Physiol.** v.252, p.503-506, 1987.
- KELLY, K.A. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. **Am J Physiol.** v.239, p.G71-G76, 1980.
- KIM, S.H.; CHO, K.W.; CHANG, S.H.; KIM, S.Z.; CHAE, S.W. Glibenclamide suppresses stretch-activated ANP secretion: involvements of K⁺ATP channels and L-type Ca²⁺ channel modulation. **Pflügers Arch – Eur J Physiol,** v.434, p.362–372, 1997.
- KISSLING, G.; ROSS, C.; BRANDLE, M. Validity of thermal dilution technique for measurement of cardiac output in rats. **Am J Physiol.** v.265, suppl.34, p.H1007- H1013, 1993.
- KLEINMAN, L.I.; BANKS, R.O. Natriuretic effect of oxytocin on saline-expanded neonatal dogs. **Am J Physiol.** v.239, suppl.6, p.F589-94, 1980.
- KREIMEIER, U. Pathophysiology of Fluid Imbalance. **Crit Care.** v.4, suppl.2, p.3-7, 2000.
- KROWICKI, Z.K.; HORNBY, P.J. Opposing gastric motor responses to TRH and substance P on their microinjection into nucleus raphe obscurus of rats. **Am J Physiol.** v.265, p.G819-30, 1993.
- KUMAR D. Modulation of motor activity by sleep. **In: Kumar D & Wingate D. A Illustrated guide to Gastrointestinal Motility.** Churchill Livingstone, p.95-103, 1993.
- LEDSOME, J.R.; WILSON, N.; RANKIN, A.J.; COURNEYA, C.A. Time course of release of atrial natriuretic peptide in the anaesthetized dog. **Can J Physiol Pharmacol.** v.64, suppl.7, p.1017-22, 1986.
- LEDSOME, J.R.; LINDEN, R.J. A reflex increase in heart rate from distension of the pulmonary-vein-atrial junctions. **J Physiol.** v.170, p.456-473, 1964.
- LEI, S.Z.; PAN, Z.H.; AGGARWAL, S.K.; CHEN, H-SV.; HARTMAN, J.; SUCHER, N.J.; LIPTON, S.A. Effect of nitric oxide production on the redox modulatory site of the NMDA receptor-channel complex. **Neuron.** v.8, p.1087–1099, 1992.

- LESKINEN, H.; WOLTEENAHO, O.; LEPPFILUOTO, J.; RUSKOAHO, H. Role of Nitric Oxide on Cardiac Hormone Secretion: Effect of w-Nitro-L-A&nine Methyl Ester on Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide Release. **Endocrinology**. v.135, suppl.3, 1995.
- LEVENS, N.R. Control of intestinal absorption by the renin-angiotensin system. **Am J Physiol**. v.249, p.G3-15, 1985.
- LI, L.; KONG, X.; LIU, H.; LIU, C. Systemic oxytocin and vasopressin excite gastrointestinal motility through oxytocin receptor in rabbits. **Neurogastroenterol Motil**. v.19, p.839–844, 2007.
- LINDEN, R.J. Atrial reflexes and renal function. **Am J Cardiol**. v.44, p.879–883, 1979.
- LINGENFELSER T, BLACKSHAW LA, SUN WM.; Dent, J. Pyloric motor response to central and peripheral nitric oxide in the ferret. **Neurogastroenterol Motil**. 9:167–75, 1997.
- MAGDER, S. How to use central venous pressure measurements. **Curr Opin Crit Care**. v. 11, suppl.3, p.264-70, 2005.
- MÄNTYMAA P, VUOLTEENAHO O, MARTTILA M, RUSKOAHO H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. **Endocrinol**. v.133, suppl.3, p.1470-3, 1993.
- MÄNTYMAA, P.; LEPPÄLUOTO, J.; RUSKOAHO, H. Endothelin stimulates basal and stretch-induced atrial natriuretic peptide secretion from the perfused rat heart. **Endocrinol**. v.126, suppl.1, p.587-95, 1990.
- MARGATHO LO, GIUSTI-PAIVA A, MENANI JV, ELIAS LL, VIVAS LM, ANTUNES-RODRIGUES J. Serotonergic mechanisms of the lateral parabrachial nucleus in renal and hormonal responses to isotonic blood volume expansion. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. v.292, suppl.3, p.R1190-7, 2007.
- MARTEL, E.; CHAMPEROUX, P.; LACOLLEY, P.; RICHARD, S.; SAFAR, M.; CUCHE, JEAN-LOUIS. Central hypervolemia in the conscious rat: a model of cardiovascular deconditioning. **J Appl Physiol**. v.80, suppl.4, p.1390-1396, 1996
- MASHIMO, H.; KJELLIN, A.; GOYAL, R.K. Gastric stasis in neuronal nitric oxide synthase-deficient knockout mice. **Gastroenterology**. v.119, p.766–773, 2000.
- MASON, J.M.; LEDSOME, J.R. Effects of obstruction of the mitral orifice or distention of the pulmonary vein--atrial junctions on renal and hind-limb vascular resistance in the dog. **Circ Res**. v.35, p.24-32, 1974.
- MCLEAN, P.G.; BORMAN, R.A.; LEE, K. 5-HT in the enteric nervous system: gut function and neuropharmacology. **TRENDS in Neurosciences**. v.30, p.9-3, 2006.
- MELRO, A.P.; COLLARES, E.F.; SILVA, J.M. Effect of an isolated mild to moderate ischemic brain injury in the gastric emptying of liquids in rats. **Acta Cir Bras**. v.23, suppl.6, p.486-90, 2008.

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

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

MILLER MS, GALLIGAN JJ, BURKS TF. Accurate measurement of intestinal transit in the rat. **J Pharmacol Methods**. v.6, p.211-7, 1981.

MIZUMOTO, A.; MOCHIKI, E.; SUZUKI, H.; TANAKA, T.; ITOH, Z. Neuronal control of motility changes in the canine lower esophageal sphincter and stomach in response to meal ingestion. **J Smooth Muscle Res**. v.33, p.211-22, 1997.

MONNIKES H.; SCHMIDT, B.G.; RAYBOULD, H.E.; TACHÉ, Y. CRF in the paraventricular nucleus mediates gastric and colonic motor response to restraint stress. **Am J Physiol**. v.262 suppl.25, p.GP37-G143, 1992.

MORAES, M.F.D.; GARCIA-CAIRASCO, N. Glass-Pipette-Carbon Fiber Micro Electrodes for Evoked Potential Recordings. **Braz J Med Biol Res**. v.30, suppl.8, p.1319-24, 1997.

MURAD, F.; FORSTERMANN, U.; NAKANE, M.; POLLOCK, J.; TRACEY, R.; MATSUMOTO, T.; BUECHLER, W. The nitric oxide-cyclic GMP signal transduction system for intracellular and intercellular communication. **Adv Second Messenger Phosphoprotein Res**. v.28, p.101-109, 1993.

MURTHY, K.K.; THIBAUT, G.; GARCIA, R.; GUTKOWSKA, J.; GENEST, J.; CANTIN, M. Degradation of atrial natriuretic factor in the rat. **Biochem J**. v.240, suppl.2, p.461-9, 1986.

NARVAEZ, J.A.; COVENAS, R.; DE LEON, M.; AGUIRRE, J.A.; CINTRA, A.; GOLDSTEIN, M.; FUXE, K. Induction of c-fos immunoreactivity in tyrosine hydroxylase and phenylethanolamine-*N*-methyltransferase immunoreactive neurons of the medulla oblongata of the rat after phosphate-buffered saline load in the urethaneanaesthetized rat. **Brain Res**. v.602, p.342-349, 1993.

NELSEN, T.S.; KOHATSU, S. The stomach as a pump. **Rend. R. Gastroenterol**. v.3, p.65-70, 1971.

NELSON, R.J.; KRIEGSFELD, L.J.; DAWSON, V.L.; DAWSON, T.M. Effects of nitric oxide on neuroendocrine function and behavior. **Frontiers In Neuroendocrinology**. v.18, p.463-491, 1997.

NYLANDER, O.; HÄLLGREN, A.; SABABI, M. COX inhibition excites enteric nerves that affect motility, alkaline secretion, and permeability in rat duodenum. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. v. 281, suppl.5, p.1169-78, 2001

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

OHMAN, L.E.; JOHN, A.K. Role of lateral parabrachial nucleus in the inhibition of water intake produced by right atrial stretch. *Brain Research*. v.695, p.275-278, 1995.

OLIVEIRA G.R.; GONDIM, F.A.; GRAÇA, J.R.; XAVIER-NETO, J.R.; DANTAS, R.P.; GONDIM, R.B (1998). Acute blood volume expansion delays the gastrointestinal transit of a charcoal meal in awake rats. **Braz J Med Biol Res**. v.31, p835-40, 1998.

OLSEN, U.B.; WEIS, J. Rat gastric relaxation induced by stimulation of endothelin-1 selective receptors. **Regul Pept**. v.39, suppl.1, p.113-9, 1992.

ORIHATA, M.; SARNA, S.K. Inhibition of nitric oxide synthase delays gastric emptying of solid meals. **J Pharmacol Exp Ther**. v.271, p.660-70, 1994.

ORIHATA, M.; SARNA, S.K. Nitric oxide mediates mechano- and chemoreceptor-activated intestinal feedback control of gastric emptying. **Dig Dis Sci**. v.41, p.1303-9, 1996.

PACHECO, S.S.; MACHADO, M.N.; AMORIM, R.C.; ROL, J.L.; CORRÊA, L.C.L.; TAKAKURA, I.T.; PALMEGANI, E.; MAIA, L.N. Pressão venosa central em cateter femoral: correlação com acesso superior após cirurgia cardíaca. **Rev Bras Cir Cardiovasc**. v.23, suppl.4, p.488-493, 2008.

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

PALHETA JR, R.C.; SILVA, M.T.B.; SANTOS, A.A. [Construction of double catheter for right atrial stretch and central venous pressure monitoring in awake rats]. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**. v.2, p.11-16, 2008. [in Portuguese].

PALHETA JR, RC. **A distensão mecânica atrial direita diminui a complacência gástrica em ratos anestesiados e normovolêmicos**. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Farmacologia). Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 90pp, 2006.

PALHETA JR., R.C.; ROLA, F.H.; LIRA, G.S.; CARVALHO, F.M.; GOMES, D.A.; ELIAS, L.L.K.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; OLIVEIRA, R.B.; SANTOS, A.A. Atrial stretch increases the gastric tonus of anesthetized rats. *Lifes Sci*. v. 86, p.441-447, 2010.

PERSSON, P.B. Modulation of cardiovascular control mechanism and their interaction. **Physiol**. v.76, p.193, 1996.

PETTERSSON A, HEDNER, J., RICKSTEN SE, TOWLE AC, HEDNER T. Acute volume expansion as a physiological stimulus for the release of atrial natriuretic peptides in the rat. **Life Sci**. v.38, p.1127-33, 1986.

PETTERSSON, A.; JONSSON, C.O. Effects of atrial natriuretic peptide (ANP) on jejunal net fluid absorption in the rat. **Acta Physiol Scand**. v.136, p.419-26, 1989.

PODDA, M.V.; MARCOCCI, M.E.; OGGIANO, L.; D'ASCENZO, M.; TOLU, E.; PALAMARA, A.T.; AZZENA, G.B.; GRASSI, C. Nitric oxide increases the spontaneous

firing rate of rat medial vestibular nucleus neurons in vitro via a cyclic GMP-mediated PKG-independent mechanism. **Eur J Neurosci.**, v.20, p.2124–2132, 2004.

PORRECA, F.; BURKS, T.F. Centrally administered bombesin affects gastric emptying and small and large bowel transit in the rat. **Gastroenterology**. v.85, suppl.2, p.313-7, 1983.

POTTS, P.D.; LUDBROOK, J.; GILLMAN-GASPARI, T.A.; HORIUCHI, J.; DAMPNEY, R.A. Activation of brain neurons following central hypervolaemia and hypovolaemia: contribution of baroreceptor and non-baroreceptor inputs. **Neuroscience**. v.95, p.499-511, 2000.

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.

QIN, J.; FENG, M.; WANG, C.; YE, Y.; WANG, P.S.; LIU, C. Oxytocin receptor expressed on the smooth muscle mediates the excitatory effect of oxytocin on gastric motility in rats. **Neurogastroenterol Motil**. v. 21, p.430–438, 2009.

RAMKUMAR, D.; SCHULZE, K.S. The pylorus. **Neurogastroenterol Motil**. v.1, p.22-30, 2005.

RAYBOULD, H.E.; GLATZLE, J.; ROBIN, C.; MEYER, J.H.; PHAN, T.; WONG, H.; STERNINI, C. Expression of 5-HT₃ receptors by extrinsic duodenal afferents contribute to intestinal inhibition of gastric emptying. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. v.284, p.G367–G372, 2003.

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

REIS, L.C.; RAMALHO, M.J.; FAVARETTO A.L.V.; GUTKOWSKA, J.; MCCANN, S.M.; JOSE ANTUNES-RODRIGUES. Participation of the ascending serotonergic system in the stimulation of atrial natriuretic peptide release. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. v.91, p.12022-12026, 1994.

REYNELL, P.C.; SPRAY, G.H. The simultaneous measurement of absorption and transit in the gastro-intestinal tract of the rat. **J Physiol**. v.131, suppl.2, p.452-62, 1956.

RITTER, D.; DEAN, A.D.; GLUCK, S.L.; GREENWALD, J.E. Natriuretic peptide receptors A and B have different cellular distributions in rat kidney. **Kidney Int**. v.48, p.1758–1766, 1995.

RORATO, R.; MENEZES, A.M.; GIUSTI-PAIVA, A.; DE CASTRO, M.; ANTUNES-RODRIGUES, J.; ELIAS, L.L. Prostaglandin mediates endotoxaemia-induced hypophagia by activation of pro-opiomelanocortin and corticotrophin-releasing factor neurons in rats. **Exp Physiol**. v.94, suppl.3, p.371-9, 2009.

ROSALMEIDA, M.C.; SARAIVA, L.D.; GRAÇA, J.R.; IVO, B.B.; NÓBREGA, M.V.; GONDIM, F.A.; ROLA, F.H.; SANTOS, A.A. Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor,

delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. **Dig Dis Sci.** v.48, suppl.10, p.2064-8, 2003.

ROSSI, P.; ANDRIESSE, G.I.; OEY, P.L.; WIENEKE, G.H.; ROELOFS, J.M.; AKKERMANS, L.M. Stomach distension increases efferent muscle sympathetic nerve activity and blood pressure in healthy humans. **J Neurol Sci.** v.161, suppl.2, p.148-55, 1998.

RUGINSK, S.G.; OLIVEIRA, F.R.T.; MARGATHO, L.O.; VIVAS, L.; ELIAS, L.L.K.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Glucocorticoid modulation of neuronal activity and hormone secretion induced by blood volume expansion. **Experimental Neurology.** v.206, p.192–200, 2007.

RUSKOAHO, H.; LESKINEN, H.; MAGGA, J.; TASKINEN, P.; MÄNTYMAA, P.; VUOLTEENAHO, O.; LEPPÄLUOTO, J. Mechanisms of mechanical load-induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide, and angiotensin II. **Journal of Molecular Medicine.** v.75, p.11-12, p.876-85, 1997.

SABBATINI, M.E. Natriuretic peptides as regulatory mediators of secretory activity in the digestive system. **Regul Pept.** v.154, suppl.1-3, p.5-15, 2009.

SAKATA, M.; GREENWALD, J.E.; NEEDLEMAN, P. Paradoxical relationship between atriopeptin plasma levels and diuresis-natriuresis induced by acute volume expansion. **Proc. Nat Acad Sci.** v.85, pp. 3155-3159, 1988.

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

SANTOS, AA.; OLIVEIRA, R.B. Acute volemic changes modify the duodenal motility in anesthetized dogs. **Digestion.** V.59, p. 657, 1998.

SANTOS, AA. Motilidade Gastrointestinal. **In: Fisiologia Básica.** Curi, R & Procópio JAF. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.609-624, 2009.

SANTOS, CL, MEDEIROS BA, PALHETA-JUNIOR RC, MACEDO GM, NOBRE-E-SOUZA MA, TRONCON LE, SANTOS AA, SOUZA MH. Cyclooxygenase-2 inhibition increases gastric tone and delays gastric emptying in rats. **Neurogastroenterol Motil.** v.19, suppl.3, p.225-32, 2007.

SAXENA PR, VILLALÓN CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. **J Cardiovasc Pharmacol.** v.15, suppl.7, p.S17–S34, 1990.

SCHEMANN M. Control of gastrointestinal motility by the "gut brain"—the enteric nervous system. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** v.41, Suppl 1, p.S4-62005.

SCHILTZ, J.C.; HOFFMAN, G.E.; STRICKER, E.M.; SVED, A.F. Decreases in arterial pressure activate oxytocin neurons in conscious rats. **Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.** v.273, p.R1474–R1483, 1997.

SCOTT, R.B.; MARIC, M. The effect of atrial natriuretic peptide on small intestinal contractility and transit. **Peptides**. v.12, p.799-803, 1991.

SEEBER, A.M.; VICAL, N.A.; CARCHIO, S.M.; KARARA, A.L. Inhibition of water-sodium intestinal absorption by an atrial extract. **Can Jour Physiol pharmacol**. v.64, p.244-247, 1986.

SEITZ, W.; LUEBBE, N.; BECHSTEIN, W.; FRITZ, K.; KIRCHNER, E. A comparison of two types of anaesthesia on the endocrine and metabolic responses to anaesthesia and surgery. **Eur J Anaesthesiol**. v.3, p.283-94, 1986.

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

SILVA, A.P.; FREIRE, C.C.; GONDIM, F.A.; LACERDA, R.P.; GRACA, J.R.; ROLA, F.H.; SANTOS, A.A. Bilateral nephrectomy delays gastric emptying of a liquid meal in awake rats. **Ren Fail**. v.24, p.275-84, 2002.

BENTO-SILVA, M.T. **A sobrecarga aguda cardíaca advinda de fístula aortocava retarda o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados**. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 100p., 2008.

BENTO-SILVA, M.T; PALHETA JR, R.C.; SANTOS, A.A. Monitoração hemodinâmica em ratos acordados com sobrecarga de volume por fistula arteriovenosa. **Revista Pesquisa Médica**. v. 2, n.3, p. 28 - 36, 2008.

SJOLUND, K. Endocrine cells in human intestine: an immunohistochemical study. **Gastroenterology**. v.85, p.1120-1130, 1984.

SJOVALL H, BUTCHER P, MARTNER J, SELLDEN H. Cardiac receptor modulation of blood flow and fluid transport in feline jejunum. **Am J Physiol**. v.253, p.G116-23, 1987.

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

SJOVALL, H.; ABRAHAMSSON, H.; WESTLANDER, G.; GILLBERG, R.; REDFORS, S.; JODAL, M.; LUNDGREN, O. Intestinal fluid and electrolyte transport in man during reduced circulating blood volume. **Gut**. v.27, p.913-8, 1986.

SJÖVALL, H.; JODAL, M.; REDFORS, S.; LUNDGREN, O. The effect of carotid occlusion on the rate of net fluid absorption in the small intestine of rats and cats . **Acta Physiol Scand**. v.115, suppl.4, p.447-53, 1982.

SJOVALL, H.; STAFFAN, R.; BJORN, B.; MARTNER J.; WINSO, O. Evidence for cardiac volume-receptor regulation of feline jejunal blood flow and fluid transport. **Am J Physiol**. v.246, p.G401-410, 1984.

SKVORAK, J.P.; Dietz, J.R. Endothelin and nitric oxide interact to regulate stretch-induced ANP secretion. **Am J Physiol**. 273:301-6, 1997.

- SMOLENSKI, A.; BURKHARDT, A.M.; EIGENTHALER, M.; BUTT, E.; GAMBARYAN, S.; LOHMANN, S.M.; WALTER, U. Functional analysis of cGMP-dependent protein kinases I and II as mediators of NO / cGMP effects. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.**, v.358, p.134–139, 1998.
- SOMERS, V.K.; ABOUD, F.M. Advances In Internal Medicine. **Neurocardiogenic syncope**. v.41, p.399-435, 1996.
- SOUTHAM, E.; GARTHWAITE, J. The nitric oxide-cyclic GMP signaling pathway in rat brain. **Neuropharmacology**. v.32, p.1267–1277, 1993.
- 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.
- STAMLER, J.S.; LAMAS, S.; FANG, F.C. Nitrosylation The prototypic redox-based signaling mechanism. **Cell**. v.106, p.675– 683, 2001.
- STAMLER, J.S.; TOONE, E.J.; LIPTON, S.A.; SUCHER, N.J. (S)NO signals: translocation, regulation, and a consensus motif. **Neuron**. v.18, p.691– 696, 1997.
- STERN, J.E. Electrophysiological and morphological properties of pre-autonomic neurones in the rat hypothalamic paraventricular nucleus. **J Physiol**, v. **537**, p.161–177, 2001.
- STRICKER, E.M.; MACARTHUR, J.P. Physiology Bases for Different Effects of Extravascular Colloid Treatments on water and NaCl Solution Drinking by rats. **Physiology and Behavior**. v.13, p.389-394, 1974.
- STRICKER, E.M.; VERBALIS, J.G. Interaction of osmotic and volume stimuli in regulation of neurohypophyseal secretion in rats. **Am J Physiol**. v.250, suppl.19, p.R267-R275, 1986.
- SUN, W.; WAINWRIGHT, C.L. The role of nitric oxide in modulating ischaemia-induced arrhythmias in rats. **J Cardiovasc Pharmacol**. v.29, suppl.4, p.554-62, 1997.
- SUZUKI, S.; Khanchowdhury, M.R.; Uemura, N.; Morita, H.; Hosomi, H. Renojejunal reflex controlling jejunal absorption of fluid and NaCl. **J Auton Nerv Syst**. v.39, p.219-27,1992.
- SWENSON, M.J & REECE, W.O. **In: Dukes: Fisiologia dos Animais Domésticos**, 11^o edição, 1996.
- 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.; MAEDA-HAGIWARA, M.; TURKELSON, C.M. Central nervous system action of corticotropin-releasing factor to inhibit gastric emptying in rats. **Am J Physiol**. v.253, p.G241-G245, 1987.

- 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.
- TERRELL, M.L.; SALAS, N.; BUI, V.; SUMMY-LONG, J.Y.; KADEKARO, M. NO inhibition of the magnocellular neuroendocrine system in rats is independent of cGMP signaling pathway. **Experimental Neurology.** v.184, p.846– 856, 2003.
- THOMPSON, J.H. Serotonin and the alimentary tract. **Res Commun Chem Pathol Pharmacol.** v.2, p.687–781, 1971.
- TODA, N.; HERMAN, A.G. Gastrointestinal function regulation by nitrenergic efferent nerves. **Pharmacol Rev.** v.57, suppl.3. p.315-38. Review, 2005.
- TREACY, P.J.; JAMIESON, G.G.; DENT, J. The importance of the pylorus as a regulator of solid and liquid emptying from the stomach. **J Gastroenterol Hepatol.** v.10, suppl.6, p.639-45, 1995.
- TRONCON, L.E.; SANTOS, A.A.; GARBACIO, V.L.; SECAF, M.; VERCEZE, A.V.; CUNHA-MELO, J.R. Inhibition of gastric emptying and intestinal transit in anesthetized rats by a *Tityus serrulatus* scorpion toxin. **Braz J Med Biol Res.** v.33, p.1053-1058, 2000.
- TRONCON, L.E.A. Motilidade gástrica: fisiopatologia e métodos de estudo. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica.** v.2, suppl.1, p.14-25, 2008.
- TÜMER, C.; OFLAZOĞLU, H.D.; OBAY, B.D.; KELLE, M.; TAŞDEMİR, E. Effect of ghrelin on gastric myoelectric activity and gastric emptying in rats. **Regul Pept.** v.146, suppl.1-3, p.26-32. 2008.
- VAN DER SCHAAR PJ, BREMER Y, LAMERS CB, MASCLEE AA. Role of cholecystokinin in relaxation of the proximal stomach. **Scand J Gastroenterol.** v.36, suppl.4, p.361-6, 2001.
- VECSEI, P. Glucocorticoids: cortical, corticosterone and compounds. In: Jaffe, B.M., Berhman, H.R. (Eds.), **Methods of Hormone Radioimmunoassay.** Academic Press, New York, v. 39, p. 767–792, 1979.
- VEILLETTE, P.A.; BREVES, J.P.; REARDON, D.R.; SPECKER, J.L. Adaptation for water balance in the partial gastrointestinal tract of summer flounder. **Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.** v.143, suppl.2, p.211-7, 2006.
- 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.
- WAYNFORTH, H.B.; FLECNELL, P.A. **Experimental and Surgical technique in rat. Second edition.** Academic Press. Ny, 1992.
- WIESENACK, C. Assessment of intrathoracic blood volume as na indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure

preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, NL, v.15, n.5, p.584-588, 2001.

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

WILBUR, B.G, KELLY, K.A., CODE, C.F. Effect of gastric fundectomy on canine gastric electrical and motor activity. **Am J Physiol**. v.226, p.1445-9, 1974.

WILSON, H.; COFFMAN, W.J.; COHEN, M.L. 5-Hydroxytryptamine₃ receptors mediate tachycardia in conscious instrumented dogs. **J Pharmacol Exp Ther**. v.252, suppl.2, p.683-8, 1990.

WINAVER, J.; HOFFMAN, A.; BURNETT JR, J.C.; HARAMATI, A. Hormonal determinants of sodium excretion in rats with experimental high-output heart failure. **Am J Physiol**. v.254, p.R776-84, 1988.

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

WU, C.L.; HUNG, C.R.; CHANG, F.Y.; PAU, K.Y.; WANG, P.S. Pharmacological effects of oxytocin on gastric emptying and intestinal transit of a non-nutritive liquid meal in female rats. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**. v. 367, p.406-413, 2003.

XIE, D.P.; CHEN, L.B.; LIU, C.Y.; LIU, J.Z.; LIU, K.J. Effect of oxytocin on contraction of rabbit proximal colon in vitro. **World J Gastroenterol**. v.9, p.165-8, 2003.

YANDLE, T.G.; RICHARDS, A.M.; NICHOLLS, M.G.; CUNEO, R.; ESPINER, E.A.; LIVESEY, J.H.. Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. **Life Sci**. v.38, suppl.20, p.1827-33, 1986.

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.

YANG, Z.; COOTE, J.H. Role of GABA and NO in the paraventricular nucleus-mediated reflex inhibition of renal sympathetic nerve activity following stimulation of right atrial receptors in the rat. **Experimental Physiology**. v.88, suppl.3, p.335-342, 2003.

YASHPAL, K.; GAUTHIER, S.; HENRY, J.L. Oxytocin administered intrathecally preferentially increases heart rate rather than arterial pressure in the rat. **J Auton Nerv Syst**. v.20, suppl.2, p.167-78, 1987.

ZHANG Y.; NOVAK K.; KAUFMAN, S. Atrial natriuretic factor release during pregnancy in rats. **Journal of Physiology**. v.488, suppl.2, p.509-514, 1995.

ZHANG, Y.H.; YOUM, J.B.; EARM, Y.E. Stretch-activated non-selective cation channel: A causal link between mechanical stretch and atrial natriuretic peptide secretion. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**. v.98, p.1-9, 2008.

ZHUO, Y.; JOHN, H.C. Role of GABA and NO in the paraventricular nucleus-mediated reflex inhibition of renal sympathetic nerve activity following stimulation of right atrial receptors in the rat. **Experimental Physiology**. v. 88., suppl.3, p.335–342, 2003.

ZULLO, MA. Atrial regulation of intravascular volume: Observations on the tachycardia-polyuria syndrome. **Am Heart Jour**. v.122, p.188-194, 1991.

APÊNDICE

Apêndice 1: Valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais controles estudados no período pós-prandial 10min

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	45,6	25,0	27,9	1,8
R2	45,0	31,2	21,7	2,1
R3	30,6	16,0	51,8	1,6
R4	30,9	28,9	39,8	0,3
R5	37,8	37,9	22,3	2,0
R6	59,7	35,9	3,7	0,7
R7	58,6	35,7	4,4	1,3
Média±EPM	44,0±4,5	30,0±2,9	24,5±6,6	1,4±0,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	FDistensão	Fdeflação	Gavagem
R1	2,0	0,7	0,4	0,5
R2	4,7	1,0	1,0	1,0
R3	0,7	0,9	1,7	1,8
R4	0,3	0,5	1,3	1,2
R5	3,6	2,9	3,4	3,2
R6	2,0	3,7	3,7	3,6
R7	0,2	0,3	0,4	0,3
Média±EPM	1,9±0,6	1,4±0,5	1,7±0,5	1,6±0,5

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	FDeflação	Gavagem
R1	372	372	383	384
R2	388	385	390	392
R3	365	384	341	340
R4	331	348	377	378
R5	360	370	383	385
R6	389	367	334	333
R7	286	305	344	341
Média±EPM	356±14	361±10	364±9	365±10

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	FDeflação	Gavagem
R1	119,6	121,4	119,0	120,2
R2	126,3	134,4	138,8	138,0
R3	116,1	103,2	96,8	96,7
R4	109,0	104,3	111,3	111,4
R5	117,7	114,4	105,8	105,3
R6	103,9	105,9	102,0	102,0
R7	122,2	122,4	121,2	120,4
Média±EPM	116,4±2,9	115,1±4,4	113,6±5,3	113,4±5,3

Apêndice 2: Valores individuais da Retenção de Corante, PVC , FC e PA dos animais submetidos à distensão atrial por 30 μ L e estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	53,4	33,9	10,9	1,8
R2	60,2	26,1	11,9	1,8
R3	48,1	34,7	13,0	4,3
R4	61,2	37,7	1,1	0,0
R5	55,9	31,1	12,2	0,7
R6	70,3	22,5	5,9	1,3
Média\pmEPM	58,2\pm3,1	31,0\pm2,3	9,167\pm1,9	1,6\pm0,6

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação	Gavagem
R1	0,00	1,84	0,60	0,00
R2	0,83	1,06	0,43	0,10
R3	0,29	0,51	0,20	0,15
R4	1,63	1,32	1,51	1,59
R5	2,64	2,83	0,57	-0,18
R6	-	-	-	-
Média\pmEPM	1,0\pm0,5	1,5\pm0,4	0,6\pm0,2	0,3\pm0,3

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	deflação	Gavagem
R1	310	307	323	310
R2	346	330	365	345
R3	303	319	360	315
R4	345	400	310	305
R5	320	340	340	320
R6	-	-	-	-
Média\pmEPM	324\pm9	339\pm16	339\pm10	319\pm7

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação	Gavagem
R1	121,70	120,7	119,5	116,6
R2	117,50	118,6	117,5	114,1
R3	110,40	111,4	113,5	117,0
R4	121,80	122,6	125,4	122,0
R5	109,35	107,5	102,8	99,0
R6	118,70	114,2	120,8	117,0
Média\pmEPM	116,6\pm2,2	115,8\pm2,4	116,6\pm3,2	114,3\pm3,2

Apêndice 3: Valores individuais da Retenção de corante, PVC , FC e PA dos animais submetidos à distensão atrial por 50 µL e estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	67,1	30,7	4,7	3,5
R2	66,6	32,8	0,8	1,9
R3	62,6	16,9	2,7	1,8
R4	82,2	34,4	0,3	0,6
R5	61,8	19,9	3,2	0,6
R6	78,9	24,6	1,2	0,0
Média±EPM	69,8±3,5	26,5±2,9	2,1±0,7	1,4±0,5

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	deflação	Gavagem
R1	0,4	7,5	4,7	4,7
R2	0,0	1,3	0,0	0,1
R3	0,7	3,2	0,9	0,8
R4	2,9	4,9	2,5	2,3
R5	1,4	2,8	0,7	0,6
R6	2,7	5,7	0,7	0,7
Média±EPM	1,3±0,5	4,2±0,9*	1,6±0,7	1,5±0,7

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	deflação	Gavagem
R1	403	420	400	402
R2	381	418	380	385
R3	377	390	365	365
R4	349	515	325	325
R5	365	351	372	371
R6	350	434	366	368
Média±EPM	370,8±8,0	421±22*	368±10	369±10

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação	Gavagem
R1	117,7	124,7	117,5	117,0
R2	125,8	127,4	124,5	125,6
R3	110,2	111,8	105,6	104,8
R4	110,8	111,7	112,5	112,6
R5	123,1	125,4	127,0	127,5
R6	110,7	104,0	106,7	105,4
Média±EPM	116,4±2,8	117,5±3,9	115,6±3,6	117,8±4,1

Apêndice 4: Valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos à distensão atrial por 70 μ L e estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	64,7	32,5	2,8	0,0
R2	74,2	19,6	4,4	1,9
R3	65,1	27,4	4,2	3,3
R4	65,9	27,1	5,4	1,6
R5	64,8	21,3	6,9	7,0
R6	62,2	24,0	6,7	7,1
Média\pmEPM	66,1\pm1,7	25,3\pm1,9	5,0\pm0,7	3,5\pm1,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	deflação	Gavagem
R1	1,68	5,58	1,37	1,00
R2	0,72	7,25	0,54	0,60
R3	1,00	3,55	0,32	0,30
R4	5,93	10,58	6,32	6,34
R5	-	-	-	-
R6	0,00	2,00	0,22	0,31
Média\pmEPM	1,8\pm1,0	5,8\pm1,5*	1,8\pm1,1	1,7\pm1,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	deflação	gavagem
R1	405	453	419	400
R2	319	420	325	320
R3	321	382	354	342
R4	354	404	316	301
R5	340	370	317	320
R6	310	326	305	312
Média\pmEPM	341\pm14	392\pm17*	339\pm17	332\pm14

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação	gavagem
R1	109,80	110,9	108,2	108,5
R2	108,40	108,8	109,6	110,0
R3	108,70	110,7	102,8	104,5
R4	125,50	128,7	133,6	133,3
R5	132,02	126,4	122,7	123,8
R6	121,50	122,1	117,7	120,1
Média\pmEPM	117,7\pm4,1	117,9\pm3,6	115,8\pm4,6	116,7\pm4,4

Apêndice 5: valores individuais de Retenção de Corante, PVC , FC e PA dos animais controles estudado no período pós-prandial 20min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	43,7	11,5	29,4	15,3
R2	35,5	33,0	28,4	3,1
R3	37,5	31,0	25,4	2,8
R4	32,1	37,1	48,0	5,4
R5	39,6	10,3	22,8	2,1
Média±EPM	37,7±1,9	24,6±5,7	30,8±4,4	5,7±2,5

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	FDistensão	Fdeflação	gavagem	10 min	20min
R1	2,0	3,7	3,7	2,2	2,1	2,0
R2	0,8	0,6	0,8	0,8	0,7	1,0
R3	0,9	0,2	0,4	0,4	0,3	0,5
R4	1,6	0,4	0,2	0,3	0,4	0,2
R5	2,8	0,8	0,6	0,5	0,1	0,5
Média±EPM	1,6±0,4	1,1±0,6	1,1±0,7	0,8±0,4	0,7±0,4	0,8±0,3

FC (bpm)

Ratos	Basal	FDistensão	FDeflação	gavagem	10 min	20min
R1	426	414	403	424	423	425
R2	411	394	412	410	420	418
R3	387	372	400	396	411	415
R4	377	360	370	383	408	410
R5	389	367	334	384	401	398
Média±EPM	398±9	381±10	383±14	399±8	412±4	413±4

PA (mmHg)

Ratos	Basal	FDistensão	FDeflação	Gavagem	10 min	20min
R1	118,5	122,2	120,5	123,9	122,6	122,3
R2	117,9	121,9	118,7	117,4	117,1	117,0
R3	115,0	115,8	113,8	115,0	116,0	115,0
R4	117,4	115,8	114,8	113,5	113,4	112,9
R5	121,8	114,3	111,4	113,5	112,8	111,0
Média±EPM	118,1±1,0	118,0±1,6	115,8±1,6	116,7±1,9	116,4±1,7	115,6±1,9

Apêndice 6: valores individuais de Retenção de Corante, PVC , FC e PA dos animais submetidos à distensão atrial por 50 µL estudados no período pós-prandial 20min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	72,6	13,6	12,7	1,0
R2	53,8	21,7	4,4	1,8
R3	68,1	15,8	12,9	3,1
R4	58,0	34,7	6,2	1,1
R5	65,4	24,7	2,2	7,7
R6	54,5	21,2	12,4	2,3
Média±EPM	62,0±3,1	21,9±3,0	8,4±1,9	2,8±1,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação	gavagem	10 min	20 min
R1	2,0	1,0	1,0	1,0	0,0	0,4
R2	0,7	0,8	0,4	0,3	0,0	0,4
R3	2,6	5,2	1,6	1,3	1,0	0,9
R4	1,0	7,5	0,5	0,4	0,1	0,3
R5	0,3	0,9	0,3	0,4	0,0	0,5
Média±EPM	1,3±0,4	3,0±1,4	0,8±0,2	0,7±0,2	0,2±0,2	0,4±0,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação	gavagem	10 min	20 min
R1	470	460	452	454	448	463
R2	405	404	411	422	412	401
R3	423	435	440	440	444	442
R4	414	412	405	382	392	420
R5	449	457	462	426	456	431
Média±EPM	432±12	433±11	434±11	424,8±12	430±12	431±10

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação	Gavagem	10 min	20 min
R1	114,8	113,8	112,7	113,1	111,6	113,5
R2	109,5	113,2	112,7	112,3	113,1	116,1
R3	135,6	136,1	135,7	133,5	135,1	136,0
R4	112,6	112,3	107,2	108,3	113,1	117,2
R5	125,0	127,5	127,6	120,2	122,6	121,3
Média±EPM	119,5±4,8	120,6±4,7	119,2±5,3	117,5±4,4	119,1±4,4	120,8±4,0

Apêndice 7: valores individuais de Retenção de Corante, PVC , FC e PA dos animais submetidos à falsa distensão atrial estudados no período pós-prandial 30min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	24,7	12,4	36,9	25,9
R2	19,2	20,3	46,5	14,1
R3	36,2	12,1	49,1	2,6
R4	19,8	19,5	51,3	9,4
R5	12,2	14,9	45,8	27,1
R6	13,7	37,2	45,4	3,8
R7	24,9	16,5	51,6	7,0
Média±EPM	21,5±3,0	19,0±3,2	46,6±1,9	12,8±3,8

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	FDeflação	Gavagem	10 min	20 min	30 min
R1	2,8	1,4	0,2	0,8	0,3	0,2	0,2
R2	0,9	0,2	0,4	0,4	0,5	0,3	0,4
R3	1,1	0,2	0,1	1,4	1,9	1,9	1,8
R4	4,5	5,0	3,6	0,7	0,7	0,2	0,4
R5	0,4	0,6	0,1	0,9	0,9	0,8	1,0
R6	0,2	0,3	0,6	0,4	0,6	0,7	0,8
R7	-	-	-	-	-	-	-
Média±EPM	1,6±0,7	1,3±0,7	0,8±0,6	0,7±0,2	0,8±0,2	0,7±0,3	0,7±0,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	FDistensão	FDeflação	gavagem	10 min	20 min	30 min
R1	373	366	381	367	364	310	315
R2	393	401	429	425	419	406	405
R3	398	474	436	408	336	354	350
R4	379	358	361	384	363	360	365
R5	376	367	342	345	349	356	359
R6	377	360	375	383	408	400	399
R7	-	-	-	-	-	-	-
Média±EPM	382±4	387±18	387±15	385±11	373±13	364±14	365±13

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	FDeflação	Gavagem	10 min	20 min	30 min
R1	122,3	120,3	119,9	119,9	118,9	105,9	104,0
R2	129,5	131,3	133,8	135,1	135,0	130,0	128,0
R3	130,3	136,3	136,0	138,5	136,3	134,0	136,0
R4	118,5	122,2	120,5	123,9	120,0	121,0	120,0
R5	117,9	121,9	118,7	117,4	116,0	116,7	117,0
R6	115,0	115,8	113,8	115,0	112,5	112,0	112,5
R7	117,4	115,8	114,8	113,5	111,7	110,0	109,4
Média±EPM	121,6±2,3	123,4±2,9	122,5±3,3	123,3±3,7	121,5±3,8	118,5±3,9	118,1±4,1

Apêndice 8: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos à distensão atrial por 50 µL estudados no período pós-prandial 30min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	46,7	25,3	19,7	8,3
R2	57,4	9,6	28,0	5,0
R3	53,9	20,9	21,9	3,2
R4	50,5	22,5	13,1	13,9
R5	62,4	13,8	20,8	3,0
R6	55,6	17,2	25,2	1,9
R7	65,7	13,9	18,9	1,5
Média±EPM	56±2,5	17,6±2,1	21±1,8	5,2±1,7

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	FDeflação	gavagem	10 min	20 min	30 min
R1	3,9	8,6	3,1	2,0	2,1	1,0	0,9
R2	0,0	1,6	0,3	0,4	0,5	0,3	0,1
R3	1,0	7,5	0,5	0,4	0,1	0,3	0,2
R4	2,6	4,7	0,40	0,3	0,3	0,2	0,2
R5	0,3	0,7	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2
R6	3,2	6,8	2,9	2,0	1,5	1,0	1,3
R7	0,2	3,3	0,4	0,3	0,2	0,1	0,1
Média±EPM	1,6±0,6	4,7±1,1*	1,1±0,5	0,8±0,3	0,7±0,3	0,5±0,2	0,4±0,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	FDeflação	gavagem	10 min	20 min	30 min
R1	367	421	370	365	365	360	362
R2	403	526	435	423	420	423	424
R3	360	415	375	370	372	373	370
R4	348	378	360	355	357	356	350
R5	-	-	-	-	-	-	-
R6	350	398	354	350	352	351	352
R7	365	420	370	368	365	364	360
Média±EPM	365±8	426±21*	377±11	371±10	371±10	371±11	369±11

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	FDeflação	gavagem	10 min	20 min	30 min
R1	110,8	126,7	120,6	119,5	119,9	118,0	110,9
R2	89,1	99,9	102,5	109,5	108,9	107,5	109,2
R3	129,0	131,2	132,0	135,3	133,1	134,3	132,9
R4	111,2	105,7	103,7	90,2	90,2	87,7	89,0
R5	142,1	142,7	143,6	141,6	138,6	139,8	139,9
R6	110,3	116,0	112,3	110,6	105,9	101,7	98,2
R7	122,5	126,5	122,0	122,2	119,1	131,9	130,0
Média±EPM	116,4±6,3	121,2±5,6	119,5±5,6	118,4±6,5	116,5±6,3	117,3±7,3	115,7±7,2

Apêndice 9: valores individuais de Retenção de Corante, PVC , FC e PA dos animais controles tratados com Polietileno-Glicol estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	47,5	42,1	7,6	2,8
R2	48,4	40,6	9,1	1,9
R3	39,8	36,8	16,5	6,8
R4	41,1	52,3	4,9	1,6
R5	47,4	34,6	16,3	1,8
R6	46,5	46,5	5,5	1,4
Média±EPM	45,1±1,5	42,1±2,6	10,0±2,1	2,7±0,8

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Polyetileno	FDistensão	deflação
R1	6,8	8,0	7,0	7,5
R2	-7,6	3,8	3,0	3,2
R3	1,2	15,6	15,0	15,1
R4	0,5	2,4	2,4	2,5
R5	5,4	8,5	8,3	8,5
R6	14,0	0,0	0,0	0,3
Média±EPM	3,4±2,9	6,4±2,3	5,9±2,2	6,2±2,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Polyetileno	FDistensão	deflação
R1	403	444	420	476
R2	390	469	466	466
R3	362	449	450	448
R4	543	518	519	515
R5	334	462	463	462
R6	364	401	400	405
Média±EPM	399±30	457±15	453±16	462±14

VG (ml)

Ratos	Basal	Polyetileno	FDistensão	Deflação
R1	113,9	111,1	109,7	112,0
R2	116,5	104,8	107,5	107,1
R3	120,1	118,8	118,2	118,5
R4	104,7	91,8	92,0	92,3
R5	132,7	131,0	132,0	131,6
R6	126,9	108,3	110,0	110,4
Média±EPM	119,1±4,0	111,0±5,4	111,6±5,4	112,0±5,3

Hematócrito (%)

Ratos	Basal	Polietileno
R1	45	56
R2	43	47
R3	40	45
R4	45	60
R5	40	50
R6	35	46
Média±EPM	41,3±1,6	50,7±2,5

Apêndice 10: valores individuais de Retenção de Corante, PVC , FC e PA dos animais controles tratados com Polietileno-Glicol submetidos a distensão atrial com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	63,0	30,5	4,8	1,7
R2	54,6	39,3	4,1	2,0
R3	61,6	33,5	3,5	1,5
R4	57,9	34,9	5,7	1,5
R5	61,0	33,8	3,5	1,7
R6	54,9	33,7	9,8	1,6
Média\pmEPM	58,8\pm1,4	34,28\pm1,1	5,2\pm1,0	1,7\pm0,3

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Polietileno	Distensão	Deflação
R1	0,0	2,9	4,2	2,7
R2	2,0	1,0	4,5	1,7
R3	0,2	1,9	3,5	1,1
R4	2,8	2,0	9,0	2,3
R5	4,0	7,4	8,9	6,3
R6	4,9	1,1	3,0	0,7
Média\pmEPM	2,3\pm0,8	2,7\pm1,0	5,5\pm1,1	2,4\pm0,8

FC (bpm)

Ratos	Basal	Polietileno	Distensão	Deflação
R1	340	366	397	418
R2	361	397	500	369
R3	365	436	453	440
R4	383	436	428	420
R5	362	497	509	498
R6	304	358	462	378
Média\pmEPM	352\pm11	415\pm21	458\pm17	420\pm19

PA (mmH)

Ratos	Basal	Polietileno	Distensão	Deflação
R1	103,0	102,7	96,9	104,0
R2	113,1	116,0	117,3	120,0
R3	114,6	95,1	92,6	93,8
R4	117,8	114,1	114,2	118,3
R5	123,4	112,8	113,0	112,6
R6	120,9	103,8	113,7	110,5
Média\pmEPM	115,5\pm2,9	107,4\pm3,4	108,0\pm4,2	109,9\pm4,0

Hematócrito (%)

Ratos	Basal	Polietileno
R1	41	48
R2	46	54
R3	38	49
R4	40	53
R5	44	58
R6	43	55
Média\pmEPM	42,0\pm1,2	52,8\pm1,5

Apêndice 11: valores individuais de Retenção de Corante, PVC , FC e PA dos animais submetidos a Falsa vagotomia subdiafragmática estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	44,3	33,4	18,8	3,5
R2	48,3	34,7	15,6	1,4
R3	42,8	30,2	23,9	3,0
R4	52,3	25,0	14,0	1,0
R5	49,6	28,0	18,6	3,8
R6	53,7	30,9	7,1	8,3
Média±EPM	48,5±1,8	30,4±1,4	16,3±2,3	3,5±1,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	6,00	6,0	6,0
R2	2,90	1,9	1,3
R3	3,30	0,9	0,4
R4	-0,40	-0,8	1,1
R5	1,00	1,5	-0,9
R6	10,00	11,0	12,7
Média±EPM	3,8±1,5	3,4±1,7	3,4±2,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	370	389	339
R2	411	389	416
R3	485	439	422
R4	489	429	450
R5	461	466	472
R6	444	467	466
Média±EPM	443±18	430±14	427±20

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	123,0	122,3	120,2
R2	104,8	104,2	105,3
R3	111,9	109,8	105,9
R4	102,3	107,6	111,1
R5	101,1	103,8	104,8
R6	99,3	99,0	95,2
Média±EPM	107,1±3,6	107,8±3,2	107,1±3,3

Apêndice 12: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a Falsa vagotomia subdiafragmática seguido de distensão atrial com 50 μ L estudados no período pos-prandial 10min;

Retenção do Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	55,0	22,5	17,5	5,0
R2	55,7	19,5	20,7	4,1
R3	53,4	34,0	10,1	2,5
R4	77,7	11,0	8,4	2,8
Média\pmEPM	60,4\pm5,7	21,7\pm4,7	14,2\pm3,0	3,6\pm0,6

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	0,8	2,0	1,0
R2	2,7	3,5	2,5
R3	0,2	8,0	0,2
R4	1,2	4,4	1,4
Média\pmEPM	1,2\pm0,5	4,4\pm1,3	1,3\pm0,5

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	311	303	315
R2	311	400	310
R3	438	579	482
R4	341	473	315
Média\pmEPM	350\pm30	439\pm58	355\pm42

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	111,7	107,4	113,4
R2	106,0	108,7	105,6
R3	100,5	97,6	99,0
R4	110,7	110,1	105,9
Média\pmEPM	107,2\pm2,5	106,0\pm2,8	106,0\pm2,9

Apêndice 13: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos à vagotomia subdiafragmática estudados no período pos-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	38,6	37,9	17,5	6,0
R2	21,8	40,7	24,9	12,6
R3	49,1	22,8	19,0	9,1
R4	34,5	25,5	31,9	8,0
R5	48,1	19,6	26,8	5,5
Média±EPM	38,4±5,0	29,3±4,2	24,0±2,6	8,2±1,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	FDistensão	Fdeflação	Gavagem
R1	0,9	4,0	1,7	4,2
R2	8,9	0,0	1,0	1,1
R3	5,2	5,7	6,3	6,0
R4	1,2	3,1	2,6	1,7
R5	0,9	2,5	2,0	2,0
Média±EPM	3,4±1,6	3,0±0,9	2,7±0,9	3,0±0,9

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Fdeflação	Gavagem
R1	407	391	400	400
R2	324	312	451	463
R3	454	399	350	364
R4	340	312	334	323
R5	358	316	320	327
Média±EPM	376±24	346±20	371±24	375±26

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Fdeflação	Gavagem
R1	96,4	102,8	100,0	99,5
R2	137,5	139,0	128,2	125,8
R3	128,4	124,6	122,0	119,4
R4	104,8	102,2	97,6	100,0
R5	118,9	119,0	118,0	120,0
Média±EPM	117,2±7,5	117,5±6,9	113,2±6,0	112,9±5,5

Apêndice 14: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a vagotomia subdiafragmática prévia e distensão atrial por 50 μ L estudado no período pos-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	40,8	20,4	34,0	4,9
R2	28,2	30,7	26,9	14,2
R3	67,7	22,6	6,4	3,2
R4	33,9	22,9	37,5	5,7
R5	42,1	35,8	19,1	3,1
R6	43,9	44,2	9,0	2,9
Média\pmEPM	42,7\pm5,5	29,4\pm3,8	22,1\pm5,2	5,6\pm1,8

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	1,8	3,0	1,6
R2	0,8	5,8	0,2
R3	1,6	1,9	1,1
R4	0,8	2,0	0,2
R5	1,9	2,2	0,9
R6	0,7	2,9	0,2
Média\pmEPM	1,2\pm0,2	3,0\pm0,6*	0,7\pm0,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	deflação
R1	350	462	376
R2	501	538	500
R3	300	324	301
R4	361	379	346
R5	360	438	334
R6	434	467	409
Média\pmEPM	384\pm29	434\pm30	377\pm29

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	127,0	125,0	122,9
R2	126,3	117,4	117,3
R3	111,0	111,0	111,2
R4	111,2	115,3	107,2
R5	123,1	124,1	117,5
R6	132,8	137,8	130,0
Média\pmEPM	121,9\pm3,6	121,8\pm3,8	117,7\pm3,3

Apêndice 15: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a falsa esplacnotomia estudados no período pos-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	44,3	33,4	18,8	3,5
R2	48,3	34,7	15,6	1,4
R3	42,8	30,2	23,9	3,0
R4	52,3	25,0	14,0	1,0
R5	49,6	28,0	18,6	3,8
R6	53,7	30,9	7,1	8,3
Média±EPM	48,5±1,8	30,4±1,4	16,3±2,3	3,5±1,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	6,00	6,0	6,0
R2	2,90	1,9	1,3
R3	3,30	0,9	0,4
R4	-0,40	-0,8	1,1
R5	1,00	1,5	-0,9
R6	10,00	11,0	12,7
Média±EPM	3,8±1,5	3,4±1,7	3,4±2,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	370	389	339
R2	411	389	416
R3	485	439	422
R4	489	429	450
R5	461	466	472
R6	444	467	466
Média±EPM	443±18	430±14	427±20

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	123,0	122,3	120,2
R2	104,8	104,2	105,3
R3	111,9	109,8	105,9
R4	102,3	107,6	111,1
R5	101,1	103,8	104,8
R6	99,3	99,0	95,2
Média±EPM	107,1±3,6	107,8±3,2	107,1±3,3

Apêndice 16: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a falsa esplenotomia seguido de distensão atrial com 50 μ L estudados no período pos-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	52,5	34,0	10,1	3,4
R2	57,8	35,5	5,1	1,6
R3	64,9	24,3	7,5	3,3
R4	58,0	30,0	10,3	1,7
R5	66,5	29,1	3,3	1,1
R6	59,2	16,6	9,2	15,0
R7	58,6	26,9	11,7	2,8
Média\pmEPM	59,6\pm1,8	28,0\pm2,4	8,2\pm1,1	4,1\pm1,8

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	6,2	14,2	3,8
R2	2,5	5,3	4,1
R3	3,1	3,4	3,8
R4	0,7	1,4	1,1
R5	0,0	0,5	0,6
R6	-	-	-
Média\pmEPM	2,5\pm1,1	4,9\pm2,4	2,7\pm0,7

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	438	579	482
R2	341	473	315
R3	365	475	309
R4	431	521	409
R5	362	414	342
R6	367	462	370
Média\pmEPM	384\pm16	487\pm23	371\pm27

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	111,7	107,4	113,4
R2	101,7	99,3	102,1
R3	116,4	116,8	120,7
R4	131,3	134,2	122,9
R5	109,0	107,2	108,0
R6	118,3	121,9	116,5
Média\pmEPM	114,7\pm4,1	114,5\pm5,1	113,9\pm3,2

Apêndice 17: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a esplacnotomia estudados no período pos-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	32,0	30,7	28,2	9,1
R2	36,4	42,7	15,9	5,1
R3	19,2	36,9	30,6	13,3
R4	43,1	24,7	21,4	10,9
R5	41,6	25,1	14,2	19,1
R6	25,7	32,7	29,7	11,9
R7	51,3	16,8	20,5	11,4
R8	39,3	15,1	31,3	14,3
Média±EPM	36,0±3,6	28,0±3,3	24,0±2,4	11,9±1,4

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	2,1	1,8	2,2
R2	6,7	5,3	4,4
R3	-6,6	-6,4	-5,8
R4	1,6	1,0	0,5
R5	2,1	1,8	1,8
R6	2,1	1,2	4,1
R7	2,8	1,0	1,3
R8	6,0	9,1	9,1
Média±EPM	2,1±1,4	1,8±1,5	2,2±1,5

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	323	375	350
R2	568	575	572
R3	374	431	421
R4	420	423	430
R5	402	381	459
R6	409	415	464
R7	353	322	348
R8	302	361	361
Média±EPM	394±29	410±26	425±26

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	121,1	112,2	109,2
R2	122,1	126,6	127,2
R3	114,8	116,4	109,6
R4	99,6	93,6	94,0
R5	101,8	103,7	103,5
R6	122,6	121,9	119,4
R7	100,9	101,8	97,8
R8	125,0	113,1	113,7
Média±EPM	113,5±3,8	111,2±3,9	109,3±3,9

Apêndice 18: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos à esplanctotomia e distensão atrial por 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	59,3	20,6	17,6	2,5
R2	51,6	14,8	28,7	4,9
R3	30,8	45,9	18,7	4,6
R4	39,1	34,8	17,2	9,0
R5	43,9	34,9	18,1	3,0
R6	30,2	39,5	22,6	7,7
Média\pmEPM	42,5\pm4,7	31,7\pm4,8	20,4\pm1,8	5,3\pm1,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	1,9	3,5	1,7
R2	4,2	4,4	0,2
R3	0,4	1,3	0,4
R4	2,0	7,5	3,0
R5	1,5	3,8	1,8
R6	3,3	5,0	2,8
Média\pmEPM	2,0\pm0,6	4,1\pm1,0	1,4\pm0,5

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	372	400	380
R2	381	435	377
R3	430	451	434
R4	461	496	452
R5	332	373	309
R6	494	501	492
Média\pmEPM	401\pm28	438\pm25	393\pm32

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	122,4	120,0	116,3
R2	105,0	101,4	97,2
R3	102,2	100,5	98,5
R4	129,8	126,3	125,8
R5	112,5	116,0	115,3
R6	94,7	91,3	95,4
Média\pmEPM	114,4\pm5,2	112,8\pm5,1	110,6\pm5,5

Apêndice 19: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos à instilação com Tween estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min
R1	33,6	39,4	25,3	1,7
R2	35,7	41,4	19,7	3,1
R3	51,3	36,5	7,5	4,7
R4	28,6	39,2	29,0	3,2
R5	57,2	40,2	1,7	0,8
R6	59,7	30,7	8,1	1,5
Média±EPM	44,3±5,4	37,9±1,6	15,2±4,5	2,5±0,6

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min
R1	2,8	1,7	1,1
R2	6,3	2,6	2,6
R3	2,7	5,3	2,3
R4	-2,3	-2,0	-1,8
R5	2,7	1,0	1,2
R6	9,8	8,7	7,1
Média±EPM	3,6±1,6	2,8±1,5	2,1±1,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min
R1	409	423	432
R2	450	438	438
R3	431	393	405
R4	297	310	315
R5	443	388	431
R6	411	385	414
Média±EPM	407±23	389±18	406±19

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min
R1	105,9	111,8	115,8
R2	126,1	125,0	126,4
R3	114,3	114,7	114,1
R4	111,7	110,0	112,3
R5	109,2	110,4	109,7
R6	113,0	110,7	112,6
Média±EPM	113,4±2,8	113,8±2,3	115,2±2,4

Apêndice 20: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos à instilação com Tween e distendidos com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	60,3	31,6	4,3	3,9
R2	59,9	29,5	7,7	2,9
R3	69,0	22,0	4,8	4,2
R4	71,2	26,6	1,7	0,4
R5	53,2	35,9	10,6	0,6
Média\pmEPM	62,7\pm3,3	29,1\pm2,3	5,8\pm1,5	2,4\pm0,8

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min
R1	1,0	4,0	2,6
R2	0,6	0,7	1,0
R3	6,0	7,3	0,8
R4	4,9	11,6	5,0
R5	-1,3	4,1	1,8
Média\pmEPM	2,2\pm1,4	5,5\pm1,8	2,2\pm0,8

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	388	400	329
R2	310	388	366
R3	316	395	333
R4	389	441	369
R5	415	481	451
Média\pmEPM	363\pm21	421\pm17	369\pm22

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min
R1	117,8	121,9	119,5
R2	135,3	133,8	137,2
R3	110,7	110,1	105,9
R4	99,4	103,0	97,8
R5	127,2	132,5	125,0
Média\pmEPM	118,1\pm6,3	120,3\pm6,0	117,1\pm6,9

Apêndice 21: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos à instilação com capsaicina estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	50,1	21,2	26,2	2,5
R2	55,9	22,6	19,9	1,6
R3	53,4	22,4	21,4	2,8
R4	44,7	40,1	13,5	1,7
R5	48,8	31,5	18,4	1,2
R6	56,5	27,6	15,8	0,2
Média±EPM	51,5±1,8	27,5±2,9	19,2±1,8	1,6±0,4

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	FDistensão	Deflação
R1	2,0	3,7	2,8
R2	0,7	0,7	0,8
R3	2,8	2,8	2,9
R4	8,4	8,2	6,4
R5	2,1	2,1	0,8
R6	0,4	0,5	0,4
Média±EPM	2,7±1,2	3,0±1,1	2,3±0,9

FC (bpm)

Ratos	Basal	FDistensão	10 min
R1	502	506	503
R2	400	402	403
R3	422	417	402
R4	400	388	400
R5	331	319	329
R6	475	500	476
Média±EPM	421±24	422±29	418±25

PA (mmHg)

Ratos	Basal	FDistensão	Deflação
R1	118,5	121,8	120,0
R2	94,0	95,6	95,0
R3	119,4	118,8	117,5
R4	109,3	107,3	108,2
R5	107,3	112,1	108,2
R6	119,5	120,7	117,5
Média±EPM	111,3±4,0	112,7±4,1	111,1±3,8

Apêndice 22: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos à instilação com capsaicina e distendidos com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	52,8	33,3	10,4	3,4
R2	52,4	19,1	25,3	3,2
R3	51,1	28,4	13,0	7,6
R4	52,7	29,0	11,8	6,5
R5	50,4	22,8	18,9	7,8
R6	42,8	36,9	16,6	3,7
R7	37,7	44,3	13,3	4,6
Média\pmEPM	48,5\pm2,4	30,5\pm3,2	15,6\pm1,9	5,2\pm0,7

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min
R1	0,7	2,0	0,4
R2	0,3	2,1	0,2
R3	0,2	1,2	0,1
R4	0,5	2,8	0,9
R5	1,2	2,0	0,8
R6	1,8	6,9	2,0
R7	5,8	6,6	5,0
Média\pmEPM	1,2\pm0,2	3,0\pm0,6*	0,7\pm0,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min
R1	375	399	385
R2	330	367	327
R3	444	424	419
R4	384	441	379
R5	409	448	466
R6	451	310	411
R7	428	392	428
Média\pmEPM	403\pm16	397\pm18	402\pm16

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	10 min
R1	112,6	113,8	112,4
R2	111,5	114,7	115,7
R3	108,0	108,4	107,4
R4	101,1	102,0	104,3
R5	-	-	-
R6	125,8	122,2	114,3
R7	97,5	97,5	93,6
Média\pmEPM	109,4\pm4,0	109,8\pm3,7	108,0\pm3,3

Apêndice 23: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com salina 0,9% estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min
R1	36,9	41,3	19,9	2,0
R2	24,9	44,1	28,6	2,4
R3	42,1	46,0	8,4	3,6
R4	30,8	40,1	20,2	8,9
R5	49,8	32,4	14,2	3,6
R6	49,1	39,8	7,5	3,6
Média±EPM	38,9±4,0	40,6±1,9	16,5±3,3	4,0±1,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Salina	FDistensão	FDeflação
R1	4,62	4,5	4,0	4,2
R2	1,07	1,2	1,2	1,1
R3	3,32	3,5	3,3	3,7
R4	0,61	0,4	0,4	0,2
R5	0,60	0,3	0,5	0,2
R6	0,29	0,1	0,0	0,2
Média±EPM	1,7±0,7	1,6±0,7	1,5±0,7	1,6±0,7

FC (bpm)

Ratos	Basal	Salina	FDistensão	FDeflação
R1	370	376	376	360
R2	388	380	414	400
R3	323	402	341	397
R4	407	424	434	469
R5	363	365	362	368
R6	346	348	350	351
Média±EPM	366±12	382±11	379±15	391±17

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Salina	FDistensão	FDeflação
R1	123,90	118,3	117,4	117,7
R2	162,90	155,7	154,9	155,0
R3	127,70	127,9	133,4	137,0
R4	92,40	88,6	90,2	91,1
R5	108,41	109,0	107,0	108,5
R6	119,03	117,9	120,1	119,5
Média±EPM	122,4±9,6	119,6±9,0	120,5±9,0	121,5±9,1

Apêndice 24: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com salina 0,9% seguido de distensão atrial com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	53,2	42,8	3,1	0,9
R2	54,6	39,5	4,8	1,1
R3	60,1	30,1	8,8	1,0
R4	66,4	17,5	14,3	1,8
R5	68,7	28,2	2,7	0,4
R6	67,0	27,6	4,0	1,3
Média\pmEPM	61,6\pm2,7	30,9\pm3,7	6,3\pm1,8	1,08\pm0,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Salina	Distensão	Deflação
R1	2,00	2,50	2,00	2,00
R2	2,99	3,63	2,80	2,99
R3	2,15	3,65	2,04	2,15
R4	2,70	5,10	3,62	2,70
R5	3,00	4,18	3,50	3,00
R6	2,60	6,13	2,50	2,60
Média\pmEPM	2,9\pm0,3	2,9\pm0,3	4,2\pm0,5	2,9\pm0,3

FC (bpm)

Ratos	Basal	Salina	Distensão	Deflação
R1	367	372	470	376
R2	397	398	498	397
R3	399	384	462	397
R4	406	423	451	392
R5	391	340	432	375
R6	-	-	-	-
Média\pmEPM	392\pm7	383\pm13	462\pm11	387\pm5

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Salina	Distensão	Deflação
R1	106,0	107,7	106,8	106,0
R2	113,1	111,0	110,6	113,1
R3	123,0	122,8	119,9	123,0
R4	110,4	108,6	105,6	110,4
R5	110,3	110,6	113,3	110,3
R6	-	-	-	-
Média\pmEPM	112,7\pm4,4	112,6\pm2,8	112,1\pm2,7	111,2\pm2,5

Apêndice 25: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com hexametônio estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	53,7	38,7	6,0	1,6
R2	44,8	39,5	11,9	3,9
R3	54,9	39,8	3,8	1,6
R4	43,0	28,3	24,6	4,1
R5	46,1	39,7	11,8	2,4
R6	43,4	39,2	15,6	1,8
Média±EPM	47,6±2,1	37,5±1,8	12,3±3,0	2,6±0,5

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	FDistensão	Deflação
R1	0,6	0,7	0,8	0,1
R2	1,2	2,3	2,4	2,2
R3	2,3	1,2	1,2	1,2
R4	2,5	0,8	0,8	0,9
R5	2,6	-0,8	0,0	0,2
R6	0,9	-0,4	0,2	0,3
Média±EPM	1,7±0,4	0,6±0,4	0,9±0,3	0,8±0,3

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	FDistensão	Deflação
R1	395	419	402	390
R2	340	345	365	367
R3	359	369	372	370
R4	374	371	400	398
R5	398	341	340	341
R6	435	320	330	325
Média±EPM	383±13	361±14	368±12	365±11

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	FDistensão	Deflação
R1	119,10	73,8	75,1	70,3
R2	100,00	83,0	80,0	79,7
R3	119,10	93,9	95,3	97,9
R4	120,30	83,4	89,9	89,8
R5	118,20	96,1	97,0	96,7
R6	111,10	77,6	78,4	79,0
Média±EPM	114,6±3,2	84,6±3,6*	85,9±3,8*	85,6±4,5*

Apêndice 26: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com hexametônio e distendidos com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	45,6	45,2	6,8	2,4
R2	39,6	53,2	4,7	2,6
R3	55,1	38,1	4,6	2,2
R4	44,5	45,7	6,4	3,4
R5	37,9	52,1	7,6	2,4
R6	33,3	54,4	8,8	3,5
Média\pmEPM	42,6\pm3,0	48,1\pm2,5	6,5\pm0,6	2,7\pm0,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min
R1	0,60	0,4	0,60	0,20
R2	0,14	0,6	1,83	0,72
R3	0,80	0,3	1,60	0,15
R4	0,90	0,7	2,67	0,40
R5	-	-	-	-
R6	-	-	-	-
Média\pmEPM	0,6\pm0,1	0,5\pm0,1	1,7\pm0,4	0,3\pm0,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	10 min	20 min
R1	435	502	439	512
R2	514	545	462	458
R3	397	440	442	444
R4	355	362	383	465
R5	358	408	462	400
R6	428	395	399,	407,
Média\pmEPM	414\pm24	442\pm28	431\pm13	448\pm17

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	129,8	103,7	100,2	99,4
R2	117,1	87,0	83,0	82,4
R3	123,9	106,8	107,5	108,8
R4	116,5	93,6	98,0	100,0
R5	100,0	81,0	88,0	88,0
R6	123,4	93,9	97,8	100,9
Média\pmEPM	118,5\pm4,2	94,3\pm4,0	95,7\pm3,6	96,6\pm3,9

Apêndice 27: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com Atropina estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	61,7	33,5	0,8	4,0
R2	61,0	27,5	8,1	3,4
R3	62,6	32,0	2,2	3,3
R4	54,0	38,0	5,9	2,1
R5	50,7	44,8	2,5	2,0
R6	62,2	33,3	3,1	1,4
Média±EPM	58,7±2,0	34,8±2,4	3,7±1,0	2,7±0,4

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	4,8	4,9	3,9	3,8
R2	8,8	11,6	10,8	9,0
R3	6,1	8,2	5,5	5,0
R4	1,3	3,8	4,0	4,6
R5	0,8	0,9	1,2	1,4
R6	0,4	0,9	1,0	1,1
Média±EPM	3,7±1,4	5,0±1,7	4,4±1,4	4,1±1,7

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	FDistensão	Deflação
R1	396	460	484	482
R2	389	451	441	445
R3	413	460	459	456
R4	363	446	460	457
R5	332	436	441	440
R6	379	429	433	431
Média±EPM	378±11	447±5	453±7	451±7

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	78,4	80,0	79,7	81,0
R2	116,5	118,0	116,8	115,8
R3	113,0	107,4	106,2	108,9
R4	112,7	111,4	106,5	109,0
R5	115,6	114,8	113,0	114,0
R6	97,5	98,0	99,6	98,2
Média±EPM	105,6±6,1	104,9±5,7	103,6±5,3	104,5±5,3

Apêndice 28: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com Atropina e distendidos com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	74,2	17,5	4,5	3,8
R2	75,6	17,3	4,4	2,8
R3	65,7	27,4	4,3	2,6
R4	81,1	12,7	3,6	2,5
R5	79,9	15,6	2,3	2,3
R6	56,3	29,4	11,6	2,7
Média\pmEPM	72,1\pm3,8	20,0\pm2,7	5,1\pm1,3	2,8\pm0,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	1,6	1,6	4,4	0,9
R2	2,8	7,5	1,9	1,6
R3	0,5	0,5	1,4	1,0
R4	1,9	1,9	2,2	0,7
R5	0,3	0,6	1,0	0,7
R6	2,0	2,8	4,9	1,8
Média\pmEPM	1,5\pm0,4	2,5\pm1,0	2,6\pm0,6	1,1\pm0,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	393	492	513	494
R2	409	430	430	420
R3	305	394	520	497
R4	450	500	470	459
R5	407	522	594	509
R6	455	473	465	460
Média\pmEPM	403\pm22	468\pm19	498\pm23	473\pm13

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	116,4	112,6	107,9	104,4
R2	111,0	110,5	111,8	110,3
R3	139,0	144,2	140,0	132,0
R4	142,0	138,0	122,0	118,0
R5	123,9	127,6	119,2	109,3
R6	124,0	128,6	128,6	120,5
Média\pmEPM	126,1\pm5,0	126,9\pm5,4	121,6\pm4,7	115,8\pm4,0

Apêndice 29: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com guanetidina estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	47,5	13,0	27,0	12,5
R2	34,9	23,8	28,3	13,0
R3	38,2	40,9	10,8	1,0
R4	39,4	26,3	18,0	16,4
R5	50,8	32,1	13,2	4,0
R6	51,7	38,7	6,7	3,0
R7	47,7	35,9	12,3	4,1
Média±EPM	44,3±2,5	30,1±3,7	16,6±3,1	7,7±2,3

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	3,0	3,5	2,3	2,1
R2	0,1	0,1	0,6	0,1
R3	3,5	3,0	4,0	3,9
R4	0,2	2,5	2,7	2,9
R5	1,6	1,4	1,0	1,0
R6	2,1	2,7	2,5	2,0
Média±EPM	1,7±0,6	2,2±0,5	2,2±0,5	2,0±0,5

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	400	416	417	407
R2	386	404	411	408
R3	417	403	407	406
R4	381	397	336	334
R5	380	383	386	378
R6	368	452	455	440
Média±EPM	388±7	409±9	402±9	395±14

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	106,3	108,6	107,4	104,8
R2	120,2	92,8	88,3	90,0
R3	104,7	92,2	91,5	91,6
R4	108,8	86,8	85,4	85,1
R5	112,4	105,4	104,2	103,8
R6	97,5	94,8	97,1	99,6
Média±EPM	108,3±3,1	96,7±3,4	95,6±3,6	95,8±3,3

Apêndice 30: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com guanetidina e distendidos com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	57,3	20,5	18,7	3,4
R2	56,4	40,6	1,8	1,1
R3	71,0	24,3	2,8	1,9
R4	67,6	18,2	8,9	5,2
R5	53,7	35,6	7,9	2,8
R6	57,6	30,0	10,7	1,8
Média\pmEPM	60,6\pm2,8	28,2\pm3,6	8,5\pm2,5	2,7\pm0,6

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	0,7	0,8	2,0	0,6
R2	0,3	0,2	0,8	0,2
R3	0,5	0,5	1,4	1,2
R4	7,9	8,5	8,5	8,3
R5	0,5	0,6	1,0	0,2
R6	1,6	1,6	7,3	2,8
Média\pmEPM	1,9\pm1,2	2,0\pm1,3	3,5\pm1,4	2,2\pm1,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	385	407	442	436
R2	-	-	-	-
R3	395	408	457	400
R4	350	364	394	365
R5	420	434	462	441
R6	350	363	400	349
Média\pmEPM	380\pm13	395\pm13	431\pm14	398\pm18

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	120,0	111,7	106,6	110,5
R2	109,5	102,1	91,0	118,8
R3	123,5	118,1	120,1	119,5
R4	115,9	110,9	114,6	111,8
R5	118,0	108,0	115,0	107,2
R6	110,0	106,1	107,1	100,0
Média\pmEPM	116,2\pm2,2	109,5\pm2,3	109,1\pm4,0	111,3\pm3,0

Apêndice 31: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com ondasentrona estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	51,9	33,0	10,9	4,2
R2	50,0	34,3	11,5	4,3
R3	50,0	32,8	10,5	6,7
R4	49,3	22,4	23,9	4,4
R5	39,1	41,9	15,1	3,9
R6	51,3	25,5	19,7	3,5
R7	47,8	26,5	15,1	10,6
Média±EPM	48,5±1,6	30,9±2,5	15,2±1,9	5,4±0,9

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	0,6	0,1	0,1	0,2
R2	2,8	2,5	0,4	0,4
R3	1,7	1,3	0,9	0,9
R4	0,7	1,0	1,2	1,0
R5	0,4	0,3	0,5	0,4
R6	0,8	0,9	1,0	1,0
R7	2,0	1,8	2,1	2,0
Média±EPM	1,3±0,3	1,1±0,3	0,9±0,2	0,8±0,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	378	408	388	386
R2	369	432	394	393
R3	318	389	346	340
R4	397	410	405	405
R5	405	423	400	399
R6	-	-	-	-
R7	402	389	397	395
Média±EPM	378±13	408±7	388±8	386±9

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	105,4	106,7	108,0	109,1
R2	125,3	122,4	123,0	124,7
R3	113,4	117,7	116,5	113,4
R4	109,7	106,0	106,0	105,7
R5	115,2	113,3	114,0	115,9
R6	113,9	113,0	112,5	112,0
R7	109,6	109,5	110,0	110,0
Média±EPM	113,2±2,4	112,7±2,2	112,9±2,1	113,0±2,3

Apêndice 32: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com ondansetrona e distendidos com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	47,6	45,6	4,7	2,2
R2	38,3	29,1	28,1	4,4
R3	43,6	31,4	22,6	2,4
R4	50,0	26,8	20,1	3,1
R5	56,3	35,6	5,6	2,5
R6	40,1	29,6	27,6	2,8
Média \pm EPM	46,0 \pm 2,7	33,0 \pm 2,8	18,1 \pm 4,3	2,9 \pm 0,3

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	1,0	0,8	1,4	0,2
R2	0,1	0,2	1,6	0,4
R3	0,1	0,6	0,9	0,7
R4	0,3	0,6	4,7	2,0
R5	0,3	0,2	1,3	0,7
R6	5,9	4,9	7,5	5,0
Média \pm EPM	1,3 \pm 0,9	1,2 \pm 0,7	2,9 \pm 1,0	1,5 \pm 0,7

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	390	377	395	399
R2	349	370	377	370
R3	387	349	362	355
R4	420	406	419	424
R5	319	304	350	357
R6	389	387	333	352
Média \pm EPM	375 \pm 14	365 \pm 14	372 \pm 12	376 \pm 11

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	113,9	111,4	114,9	114,8
R2	120,8	119,6	115,9	118,0
R3	135,8	138,6	136,9	137,2
R4	108,3	118,3	111,9	113,5
R5	90,0	93,0	92,1	92,0
R6	92,0	93,0	96,0	98,8
Média \pm EPM	110,1 \pm 7,1	112,3 \pm 7,1	111,3 \pm 6,5	112,4 \pm 6,4

Apêndice 33: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA animais submetidos ao tratamento com L-Name 3mg/kg estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	52,7	24,5	19,6	3,2
R2	47,4	38,3	8,9	5,4
R3	69,0	27,2	2,4	1,4
R4	37,0	32,4	27,7	3,0
R5	39,2	32,5	24,7	3,6
R6	65,2	29,0	3,5	2,2
Média±EPM	51,7±5,4	30,6±2,0	14,4±4,5	3,1±0,5

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	0,5	0,6	0,5	0,4
R2	0,2	3,2	0,4	0,5
R3	0,3	2,3	2,3	2,3
R4	1,1	0,6	0,4	0,4
R5	7,5	5,4	6,0	6,0
R6	8,0	7,0	6,8	6,6
Média±EPM	2,9±1,5	3,1±1,0	2,7±1,2	2,7±1,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	326	316	319	320
R2	409	358	356	356
R3	365	401	389	390
R4	318	309	302	300
R5	374	367	360	357
R6	358	350	345	344
Média±EPM	358±13	350±13	345±12	344±12

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	102,1	114,1	117,1	117,0
R2	111,2	150,6	151,0	150,0
R3	82,9	107,3	108,8	107,0
R4	120,0	147,8	143,5	144,0
R5	82,1	96,5	99,0	100,0
R6	159,7	187,7	180,0	179,0
Média±EPM	109,7±11,7	134,0±13,9	133,2±12,4	132,8±12,3

Apêndice 34: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com L-Name 3mg/kg e distendidos com 50uL estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	34,6	44,1	17,8	3,5
R2	33,6	47,9	15,8	2,6
R3	27,1	52,3	16,7	3,9
R4	45,8	26,9	21,0	6,3
R5	45,5	45,5	6,3	2,7
R6	59,7	33,1	4,7	2,5
R7	40,6	45,3	10,7	3,4
Média±EPM	41,0±4,0	42,1±3,3	13,3±2,3	3,5±0,5

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	0,7	0,8	3,7	0,2
R2	0,5	2,3	0,6	0,5
R3	0,6	0,5	1,9	0,1
R4	4,0	8,1	11,0	8,3
R5	5,0	6,6	11,3	6,0
R6	4,4	3,4	5,6	1,5
Média±EPM	2,5±0,8	3,6±1,3	5,7±1,8	2,8±1,4

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	400	330	362	317
R2	413	299	297	284
R3	478	407	459	418
R4	360	290	322	270
R5	293	316	361	318
R6	435	299	332	250
Média±EPM	396±26	323±17	355±23	309±24

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	117,5	137,4	138,3	128,4
R2	109,5	133,5	137,9	131,3
R3	115,6	134,2	134,4	126,9
R4	108,9	133,5	134,1	133,7
R5	112,0	138,7	133,6	135,8
R6	100,7	133,6	126,4	128,4
Média±EPM	110,7±2,4	135,2±0,9	134,1±1,7	130,8±1,4

Apêndice 35: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com L-Name 3mg/kg+L-Arginina estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	45,7	36,9	13,7	3,7
R2	47,6	40,7	8,5	3,2
R3	54,7	29,2	10,5	5,6
R4	51,5	30,7	11,0	6,8
R5	53,3	29,0	13,7	4,0
R6	39,6	36,3	15,4	8,7
R7	51,0	28,3	18,7	2,1
R8	50,4	29,5	7,3	2,0
Média±EPM	49,2±1,7	32,6±1,6	12,3±1,3	4,5±0,8

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	L-Arg	L-Name	FDistensão	Deflação
R1	1,1	1,7	1,3	1,5	1,3
R2	5,8	4,3	4,1	1,1	1,3
R3	6,4	4,4	4,6	4,8	4,9
R4	2,9	0,5	2,1	2,0	2,0
R5	1,2	1,3	1,0	0,9	1,0
R6	0,0	0,0	0,7	0,5	0,3
R7	1,8	4,4	0,5	0,6	0,4
R8	10,2	4,6	1,5	1,7	1,8
Média±EPM	3,6±1,2	2,6±0,7	2,0±0,5	1,6±0,5	1,6±0,5

FC (bpm)

Ratos	Basal	L-Arg	L-Name	FDistensão	Deflação
R1	354	381	409	370	373
R2	372	368	384	391	392
R3	351	353	315	316	315
R4	310	329	347	366	364
R5	349	351	474	470	474
R6	343	366	339	340	340
R7	490	522	490	489	485
R8	381	525	434	430	430
Média±EPM	368±18	399±27	399±22	396±21	396±21

PA (mmHg)

Ratos	Basal	L-arg	L-MANE	FDistensão	Deflação
R1	66,5	68,8	82,3	79,0	80,0
R2	102,9	101,1	108,9	131,0	132,4
R3	122,9	124,8	135,2	135,8	135,5
R4	113,0	116,1	147,0	147,0	146,0
R5	119,0	120,4	134,1	133,0	132,5
R6	99,6	89,8	103,2	104,0	104,0
R7	106,5	97,2	102,2	103,0	102,6
R8	113,5	111,2	119,0	118,0	118,2
Média±EPM	105,5±6,2	103,7±6,5	116,5±7,5	118,9±7,9	118,9±7,7

Apêndice 36: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com L-arg100mg+L-Name 3mg/kg e distendidos com 50uL estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	45,4	42,8	8,3	3,5
R2	63,1	28,4	5,4	3,2
R3	67,8	23,9	4,0	4,3
R4	62,4	22,0	11,0	4,6
R5	80,3	8,8	7,8	3,1
R6	67,8	15,8	12,9	3,5
Média±EPM	64,4±4,6	23,6±4,7	8,2±1,3	3,7±0,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	L-Arginina	L-NAME	Distensão	Deflação
R1	0,7	0,3	0,1	4,3	1,2
R2	0,9	1,0	0,3	3,3	0,1
R3	0,7	0,7	0,7	2,0	0,4
R4	-	-	-	-	-
R5	0,4	0,1	0,5	2,7	0,3
R6	0,2	0,9	0,6	2,8	0,8
Média±EPM	0,6±0,1	0,6±0,1	0,4±0,1	3,0±0,4*	0,5±0,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	L-Arginina	L-NAME	Distensão	Deflação
R1	316	374	341	395	371
R2	326	314	313	346	300
R3	308	288	300	502	300
R4	357	349	328	458	337
R5	328	322	316	369	311
R6	309	308	304	326	300
Média±EPM	324±7	326±12	317±6	399±27*	319±11

PA (mmHg)

Ratos	Basal	L-Arginina	L-NAME	Distensão	Deflação
R1	96,4	92,2	89,0	90,0	90,0
R2	113,4	110,8	110,9	115,5	113,4
R3	126,2	127,3	117,0	110,0	105,4
R4	112,1	115,9	101,2	100,2	97,9
R5	119,6	123,3	124,8	133,0	137,9
R6	99,6	99,6	101,8	101,7	102,0
Média±EPM	111,2±4,6	111,5±5,5	107,5±5,2	108,4±6,0	107,8±6,8

Apêndice 37: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com Azul de Metileno estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	37,3	31,5	21,8	9,3
R2	46,5	39,7	8,6	5,2
R3	41,5	37,1	16,1	5,2
R4	45,2	35,2	8,3	11,3
R5	42,1	32,5	12,9	12,5
R6	47,4	31,3	12,1	9,3
R7	29,6	44,7	16,1	9,5
Média±EPM	41,4±2,3	36,0±1,8	13,7±1,8	8,9±1,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	1,3	0,8	0,9	1,0
R2	7,1	0,4	0,7	1,7
R3	0,4	0,8	0,8	0,6
R4	6,7	6,0	6,5	6,9
R5	0,5	0,5	0,6	0,5
R6	-	-	-	-
Média±EPM	3,2±1,5	1,7±1,0	1,9±1,1	2,1±1,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	345	382	416	417
R2	385	358	351	332
R3	382	352	411	400
R4	300	303	300	285
R5	372	354	375	358
R6	-	-	-	-
Média±EPM	356±15	349±12	370±21	358±23

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	97,6	110,0	91,4	90,5
R2	114,6	129,1	114,4	110,1
R3	112,2	114,0	108,7	108,4
R4	113,5	109,4	102,5	101,7
R5	114,0	116,5	117,0	117,5
R6	-	-	-	-
Média±EPM	110,4±3,2	117,8±3,2	106,8±4,6	105,6±4,5

Apêndice 38: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com Azul de Metileno e distendidos com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	63,4	25,3	8,0	3,3
R2	59,4	30,0	6,2	4,5
R3	45,5	29,2	21,8	3,5
R4	52,9	37,3	5,5	4,2
R5	64,9	24,2	6,3	4,7
R6	36,4	36,1	21,5	6,0
Média\pmEPM	53,7\pm4,5	30,3\pm2,2	11,5\pm3,2	4,3\pm0,4

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	0,8	0,9	6,9	1,0
R2	0,7	0,3	7,3	2,0
R3	0,6	0,1	2,5	0,7
R4	0,3	0,5	10,2	0,3
R5	2,2	2,3	5,8	2,9
R6	6,8	4,4	7,9	4,3
Média\pmEPM	1,9\pm1,0	1,4\pm0,6	6,7\pm1,0*	1,8\pm0,6

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	388	335	351	339
R2	420	375	462	367
R3	391	346	437	388
R4	433	386	430	373
R5	380	345	400	327
R6	315	327	437	320
Média\pmEPM	387\pm16	352\pm9	419\pm15*	352\pm11

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	113,5	116,1	108,1	121,0
R2	112,8	120,2	95,7	70,0
R3	115,6	114,4	112,4	106,2
R4	121,5	128,7	110,1	105,0
R5	118,0	132,0	122,0	120,0
R6	115,9	125,6	109,0	106,8
Média\pmEPM	116,2\pm1,3	122,8\pm2,8*	109,6\pm3,4	104,8\pm7,5

Apêndice 39: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com Glibenclamida estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	38,2	27,8	31,4	2,6
R2	36,6	34,9	22,3	6,2
R3	37,4	25,9	31,4	5,2
R4	49,4	41,5	6,4	2,7
R5	42,7	31,4	22,3	3,6
R6	40,4	23,6	33,9	2,1
R7	37,0	33,4	25,0	4,6
Média±EPM	40,2±1,7	31,2±2,3	24,7±3,5	3,9±0,6

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	8,5	3,0	1,8	1,8
R2	7,0	2,0	3,0	2,9
R3	2,2	1,4	0,3	0,4
R4	3,0	5,8	5,7	5,7
R5	5,2	3,0	2,7	2,8
R6	-	-	-	-
Média±EPM	5,2±1,1	3,0±0,7	2,7±0,9	2,7±0,9

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	390	430	419	420
R2	465	361	360	361
R3	422	417	423	422
R4	425	426	416	416
R5	389	354	372	370
R6	-	-	-	-
Média±EPM	418±11	397±13	399±11	399±11

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	131,2	151,5	151,3	150,0
R2	123,3	130,1	131,0	132,0
R3	90,0	102,6	103,1	103,0
R4	112,4	125,2	127,1	125,9
R5	129,6	132,5	121,0	122,0
R6	-	-	-	-
Média±EPM	117,3±7,5	128,4±7,8	126,7±7,7	126,6±7,6

Apêndice 40: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com Glibenclamida e distendidos com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	34,6	39,1	21,8	4,5
R2	36,4	34,8	24,0	4,8
R3	33,5	36,9	25,2	4,4
R4	50,0	29,5	15,6	4,6
R5	32,6	44,3	16,5	6,7
R6	50,8	32,4	11,5	5,4
R7	30,2	42,9	21,8	5,0
Média\pmEPM	38,3\pm3,2	37,1\pm2,0	19,5\pm1,9	5,0\pm0,3

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	2,1	0,0	2,1	0,1
R2	4,0	0,0	2,7	0,0
R3	1,3	0,2	6,9	0,0
R4	4,0	4,5	7,7	3,8
R5	0,5	0,4	2,0	0,0
R6	0,9	0,9	2,7	0,4
R7	2,9	5,1	8,2	2,8
Média\pmEPM	2,2\pm0,5	1,6\pm0,8	4,6\pm1,0*	1,0\pm0,6

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	443	367	462	359
R2	472	460	500	456
R3	317	436	444	426
R4	428	485	498	480
R5	432	425	463	325
R6	380	489	483	418
R7	390	350	380	383
Média\pmEPM	409\pm19	430\pm20	461\pm15	406\pm20

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	125,5	129,4	130,0	128,4
R2	132,0	126,0	125,0	127,7
R3	105,6	111,0	111,3	111,0
R4	102,0	103,0	104,7	103,9
R5	112,4	112,2	117,6	120,8
R6	120,1	117,9	118,3	120,3
R7	114,9	113,7	112,0	112,0
Média\pmEPM	116,1\pm4,0	116,2\pm3,4	117,0\pm3,2	117,7\pm3,4

Apêndice 41: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com Glibenclamida e Diazóxido estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	41,4	36,8	17,3	4,4
R2	48,2	25,4	18,9	7,5
R3	45,0	21,6	28,1	5,1
R4	40,3	45,0	11,9	2,8
R5	34,4	35,9	14,4	15,3
R6	51,0	30,7	12,6	5,7
R7	56,4	34,2	3,1	6,2
Média±EPM	45,2±2,7	32,8±2,9	15,2±2,9	6,7±1,5

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	FDistensão	Deflação
R1	2,4	5,0	4,0	4,5
R2	3,7	0,3	0,2	0,0
R3	1,0	4,3	3,5	4,6
R4	10,0	10,5	9,8	9,0
R5	5,2	8,1	5,4	7,7
R6	3,9	4,6	4,8	3,8
R7	6,1	11,5	8,8	8,3
Média±EPM	4,6±1,1	6,3±1,5	5,2±1,2	5,4±1,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Drogas	FDistensão	Deflação
R1	-	-	-	-
R2	370	400	403	399
R3	400	439	437	419
R4	400	429	475	470
R5	451	520	493	490
R6	522	542	506	499
R7	474	467	471	454
Média±EPM	436±23	466±22	464±15	455±16

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Drogas	FDistensão	Deflação
R1	102,2	98,0	95,0	96,0
R2	111,3	101,8	104,6	99,0
R3	106,3	107,9	105,8	103,0
R4	89,3	91,1	91,2	93,0
R5	90,0	100,9	97,6	100,2
R6	108,8	98,3	99,5	101,5
R7	105,9	96,4	98,7	100,2
Média±EPM	102,0±3,3	99,2±1,9	98,9±1,9	99,0±1,3

Apêndice 42: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com Glibenclamida e Diazóxido e distendidos com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	70,9	20,3	4,9	3,9
R2	62,9	28,4	4,4	4,4
R3	63,8	24,3	10,4	1,6
R4	59,4	23,9	11,9	4,7
R5	62,3	23,6	8,0	6,1
R6	61,2	31,7	5,9	1,2
R7	69,3	14,3	14,2	2,1
Média \pm EPM	64,2\pm1,6	23,8\pm2,1	8,5\pm1,4	3,4\pm0,7

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	3,6	6,8	9,3	3,8
R2	2,5	2,5	5,7	2,0
R3	6,0	9,0	14,2	10,0
R4	1,9	2,4	6,8	2,7
R5	3,9	4,0	5,0	3,2
R6	0,0	0,1	4,3	0,6
R7	0,7	0,1	5,8	3,0
Média \pm EPM	2,6\pm0,7	3,5\pm1,2	7,3\pm1,3	3,6\pm1,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	467	427	430	423
R2	458	523	531	482
R3	484	465	464	448
R4	380	469	544	509
R5	411	471	470	433
R6	485	465	483	474
R7	379	313	452	417
Média \pm EPM	437\pm17	447\pm24	482\pm15	455\pm13

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	113,0	106,0	105,3	101,9
R2	105,9	99,2	102,3	99,5
R3	118,7	111,3	111,7	111,8
R4	97,8	97,9	94,6	102,6
R5	107,6	105,1	107,8	104,3
R6	118,0	103,9	107,1	104,2
R7	105,4	103,6	95,9	102,7
Média \pm EPM	109,5\pm2,8	103,9\pm1,7	103,5\pm2,4	103,9\pm1,4

Apêndice 43: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos à toracotomia e falsa distensão estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	52,4	40,6	5,8	1,3
R2	66,5	31,3	1,9	0,3
R3	51,6	25,9	10,0	12,5
R4	46,7	37,7	12,8	2,7
R5	49,0	19,8	27,6	3,6
R6	58,5	37,7	3,2	0,7
Média±EPM	54,1±3,0	32,2±3,3	10,2±3,9	3,5±1,9

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	10,7	7,9	12,5
R2	7,5	6,7	6,2
R3	1,5	1,8	1,9
R4	0,2	0,3	0,8
R5	1,6	1,5	1,4
R6	0,0	0,0	0,0
Média±EPM	3,6±1,8	3,0±1,4	3,8±1,9

FC (bpm)

Ratos	Basal	F Distensão	F Deflação
R1	400	402	399
R2	430	382	417
R3	468	501	514
R4	516	519	510
R5	455	445	470
R6	451	425	427
Média±EPM	453±15	446±22	456±20

PA (mmHg)

Ratos	Basal	F Distensão	F Deflação
R1	111,2	106,2	104,0
R2	101,3	102,2	109,6
R3	100,8	104,9	108,0
R4	120,0	117,8	120,2
R5	133,0	132,9	130,0
R6	138,6	135,5	138,1
Média±EPM	117,5±6,5	116,6±6,0	118,3±5,5

Apêndice 44: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a toracotomia seguido de aurilectomia direita e falsa distensão estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	68,4	23,9	7,2	0,4
R2	43,3	34,1	19,3	3,3
R3	68,3	17,2	9,0	5,5
R4	51,2	33,7	11,4	3,7
R5	44,7	18,9	33,4	3,1
R6	39,2	36,5	20,7	3,6
Média±EPM	52,5±5,2	27,4±3,4	16,8±4,0	3,2±0,7

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	3,9	3,0	5,6
R2	8,0	6,5	7,0
R3	7,2	5,0	3,3
R4	3,4	2,5	1,8
R5	18,1	17,6	17,0
R6	24,2	21,2	23,5
Média±EPM	10,8±3,4	9,3±3,3	9,7±3,5

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	449	436	439
R2	455	456	466
R3	525	486	497
R4	465	453	466
R5	414	415	418
R6	482	457	450
R7	449	436	439
Média±EPM	465±15	450±9	456±11

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	119,5	120,3	119,7
R2	107,5	106,9	107,5
R3	115,7	118,8	114,6
R4	115,7	115,3	115,3
R5	105,0	105,4	104,8
R6	103,5	106,4	104,8
R7	119,5	120,3	119,7
Média±EPM	111,2±2,7	112,2±2,7	111,1±2,5

Apêndice 45: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a toracotomia e seguido de aurilectomia direita e distensão atrial com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	44,1	37,7	15,8	2,4
R2	79,7	16,9	2,0	1,4
R3	53,0	29,6	15,4	2,0
R4	43,9	26,9	26,0	3,1
R5	51,0	27,9	16,5	4,6
R6	52,2	36,1	9,0	2,7
R7	49,5	31,0	16,7	2,8
Média\pmEPM	53,3\pm4,6	29,4\pm	14,5\pm2,8	2,7\pm0,4

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	6,9	8,8	6,0
R2	10,0	10,5	10,9
R3	5,3	8,5	3,2
R4	4,3	6,8	3,2
R5	28,4	28,6	26,3
R6	13,6	14,6	11,8
R7	18,7	21,7	18,1
Média\pmEPM	12,4\pm3,3	14,2\pm3,0	11,3\pm3,2

FC (bpm)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	484	523	462
R2	429	507	476
R3	484	511	492
R4	530	504	475
R5	504	479	485
R6	424	481	426
R7	469	505	465
Média\pmEPM	475\pm14	501\pm6	469\pm8

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Distensão	Deflação
R1	116,7	123,5	121,0
R2	115,4	114,7	118,8
R3	103,0	101,1	99,8
R4	105,5	103,9	105,0
R5	103,3	107,3	108,7
R6	111,3	113,4	113,9
R7	98,2	101,9	100,3
Média\pmEPM	107,6\pm2,6	109,4\pm3,1	109,6\pm3,2

Apêndice 46: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento Anantín 5µg e Falso distendido estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	31,3	42,8	16,9	8,9
R2	38,5	11,7	46,8	3,0
R3	48,1	45,3	5,2	1,4
R4	40,9	41,4	17,3	0,4
R5	41,5	32,8	17,5	8,2
R6	54,8	30,2	10,1	4,9
R7	31,1	37,9	24,8	6,2
Média±EPM	40,9±3,2	34,6±4,3	19,8±5,0	4,7±1,2

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	3,8	1,4	1,4	1,2
R2	0,9	-3,8	-3,0	-2,9
R3	10,6	13,5	7,2	6,0
R4	-2,4	-1,2	-1,3	-1,4
R5	-4,4	-1,3	1,4	0,5
R6	-0,8	2,8	2,0	2,4
R7	4,4	4,1	4,1	2,7
Média±EPM	1,7±1,9	2,2±2,1	1,7±1,2	1,2±1,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	467	385	390	374
R2	366	332	331	335
R3	430	448	415	457
R4	370	391	409	370
R5	542	527	489	467
R6	416	355	-	-
R7	492	486	475	478
Média±EPM	440±24	417±27	418±23	413±25

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	106,1	91,2	87,2	85,1
R2	106,0	113,5	103,9	111,5
R3	99,6	106,3	105,0	99,6
R4	110,8	110,9	96,0	95,2
R5	91,7	93,5	90,0	91,0
R6	112,1	117,7	119,3	118,6
R7	-	-	-	-
Média±EPM	104,4±4,8	105,5±5,2	100,2±4,8	100,2±5,2

Apêndice 47: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento Anantin 5 μ g e Distensão Atrial 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	32,1	18,2	31,7	18,1
R2	39,5	44,1	12,4	4,0
R3	38,7	12,8	30,6	17,9
R4	32,2	22,6	26,3	18,8
R5	23,6	24,3	32,1	20,0
R6	31,7	32,6	22,4	13,4
R7	53,1	10,1	19,6	17,3
Média\pmEPM	35,8\pm3,5	23,5\pm4,4	25,0\pm2,7	15,6\pm2,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	1,4	1,4	6,4	2,3
R2	0,6	0,0	0,1	0,6
R3	3,6	2,9	4,2	6,4
R4	1,2	0,4	1,5	0,4
R5	4,9	4,1	7,7	4,0
R6	5,2	1,1	2,4	1,4
R7	4,1	1,4	3,3	2,4
Média\pmEPM	2,8\pm0,7	2,2\pm0,8	4,4\pm1,1	3,3\pm1,0

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	360	341	347	393
R2	440	368	359	370
R3	334	347	429	394
R4	360	435	368	369
R5	422	466	373	355
R6	549	531	566	571
R7	348	358	369	456
Média\pmEPM	402\pm25	398\pm25	393\pm26	404\pm27

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	101,5	98,0	89,1	90,0
R2	104,7	86,1	92,7	92,6
R3	96,9	87,7	87,0	80,0
R4	100,0	103,0	99,0	100,0
R5	107,8	107,8	100,0	101,4
R6	107,9	113,6	109,3	103,3
R7	103,4	96,7	94,2	95,8
Média\pmEPM	103,2\pm1,5	99,0\pm3,8	95,9\pm2,8	94,7\pm3,0

Apêndice 48: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a tratamento com Atosibana e Falso distendidos estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	36,4	39,9	15,0	8,8
R2	26,6	42,4	20,9	10,2
R3	45,9	30,7	22,5	0,9
R4	30,6	42,6	22,6	4,2
R5	31,4	31,9	31,6	5,2
R6	31,1	26,3	34,4	8,1
R7	42,7	41,1	12,3	4,0
R8	21,0	52,3	21,6	5,0
R9	38,4	50,3	8,3	3,1
Média±EPM	33,8±2,6	39,7±2,9	21,0±2,8	5,5±1,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	3,5	4,8	3,8	4,0
R2	4,8	4,7	3,0	3,8
R3	2,7	2,5	6,8	7,8
R4	3,8	6,3	4,5	5,2
R5	0,8	1,3	1,5	1,2
R6	-	-	-	-
R7	-	-	-	-
Média±EPM	3,1±0,7	3,9±0,9	3,9±0,9	4,4±1,0

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	386	489	472	382
R2	467	474	474	484
R3	401	408	368	379
R4	515	433	437	445
R5	436	418	395	482
R6	421	424	409	414
R7	-	-	-	-
Média±EPM	438±19	441±13	426±17	431±19

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	106,2	93,2	94,3	93,7
R2	106,9	111,3	111,7	110,2
R3	136,2	160,3	156,8	157,0
R4	111,0	104,3	107,0	110,0
R5	107,0	104,1	113,9	106,9
R6	118,5	119,6	121,7	120,6
R7	-	-	-	-
Média±EPM	114,3±4,7	115,5±9,6	117,6±8,7	116,4±8,8

Apêndice 49: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos ao tratamento com atosibana e distensão atrial com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	35,5	43,2	14,8	6,5
R2	26,9	49,2	18,8	5,1
R3	23,2	49,1	24,3	3,4
R4	34,2	34,8	26,7	4,3
R5	47,1	33,7	10,9	8,3
R6	29,3	40,4	22,1	8,2
R7	30,7	45,1	23,3	0,9
R8	49,1	28,4	12,4	9,7
R9	43,7	38,6	8,2	9,5
Média\pmEPM	35,5\pm3,0	40,3\pm2,4	17,9\pm2,2	6,2\pm1,0

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	0,2	0,4	0,3	0,2
R2	1,0	0,3	3,7	0,3
R3	0,5	0,5	9,1	7,1
R4	8,0	9,9	10,1	4,7
R5	8,0	8,8	8,1	10,2
R6	2,0	2,0	2,3	1,8
R7	-	-	-	-
Média\pmEPM	3,3\pm1,5	3,6\pm1,8	5,6\pm1,6	4,0\pm1,6

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	469	410	405	376
R2	440	428	475	388
R3	376	462	430	449
R4	419	437	410	419
R5	455	391	331	338
R6	407	426	457	392
R7	421	372	430	405
Média\pmEPM	427\pm11	418\pm11	419\pm17	395\pm13

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	112,8	80,5	81,4	80,0
R2	89,0	85,0	83,5	87,3
R3	116,9	114,0	119,0	112,8
R4	103,5	97,0	91,6	96,5
R5	129,8	139,7	142,5	136,4
R6	115,2	122,1	116,1	116,3
R7	-	-	-	-
Média\pmEPM	111,2\pm5,6	106,4\pm9,3	105,7\pm9,8	104,9\pm8,5

Apêndice 50: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a tratamento com Dexametasona e Falsa distensão estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	36,8	40,7	11,7	10,8
R2	55,5	30,1	7,2	7,2
R3	41,9	31,3	14,0	12,8
R4	28,8	36,9	30,2	4,1
R5	54,9	39,9	3,2	2,0
R6	37,8	51,7	8,6	1,9
R7	41,1	44,9	11,4	2,6
R8	38,9	31,7	27,3	2,1
Média±EPM	41,9±3,2	38,4±2,6	14,2±3,4	5,4±1,5

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	0,5	0,7	0,5	0,6
R2	3,9	4,0	3,7	3,5
R3	2,0	1,8	1,7	1,7
R4	2,6	2,4	2,6	2,5
R5	1,0	2,0	0,9	1,3
R6	2,7	2,8	2,9	2,5
R7	3,5	3,6	3,4	3,2
Média±EPM	2,3±0,5	2,5±0,4	2,2±0,4	2,2±0,4

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	485	473	462	460
R2	439	390	386	391
R3	373	352	353	340
R4	441	446	441	412
R5	401	347	361	344
R6	429	326	327	332
R7	342	351	383	385
Média±EPM	416±18	383±21	387±18	380±17

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	117,5	118,0	121,0	122,0
R2	136,5	135,2	131,9	138,0
R3	126,4	115,3	115,0	114,1
R4	116,8	122,9	123,0	123,1
R5	120,1	116,9	166,6	116,7
R6	129,7	128,0	129,0	131,1
R7	137,0	137,8	131,8	130,0
Média±EPM	126,3±3,2	124,9±3,4	131,2±6,4	125,0±3,2

Apêndice 51: valores individuais de Retenção de Corante, PVC, FC e PA dos animais submetidos a tratamento com Dexametasona e distensão atrial com 50 μ L estudados no período pós-prandial 10min;

Retenção de Corante (%)

Ratos	Estômago	Proximal	Medial	Distal
R1	34,0	40,6	17,4	8,0
R2	27,8	55,1	13,5	3,6
R3	53,7	35,0	4,9	6,4
R4	46,3	45,4	7,7	0,6
R5	46,7	32,2	11,1	10,1
R6	35,1	43,3	11,9	9,7
Média \pm EPM	40,6\pm4,0	41,9\pm3,3	11,1\pm1,8	6,4\pm1,5

PVC (cmH₂O)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	0,2	1,5	3,5	1,1
R2	3,4	3,8	7,4	4,6
R3	2,2	-2,6	-7,0	-3,5
R4	2,9	11,0	11,5	9,2
R5	-	-	-	-
R6	7,7	4,0	3,4	1,5
R7	0,2	1,5	3,5	1,1
Média \pm EPM	3,3\pm1,2	3,5\pm2,2	3,7\pm3,0	2,6\pm2,1

FC (bpm)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	467	442	286	439
R2	425	546	424	476
R3	437	434	394	383
R4	517	431	344	400
R5	472	415	318	486
R6	506	500	486	510
Média \pm EPM	471\pm15	461\pm21	375\pm30	449\pm20

PA (mmHg)

Ratos	Basal	Droga	Distensão	Deflação
R1	133,1	133,5	130,0	129,7
R2	158,3	152,6	148,0	149,0
R3	116,5	125,1	134,2	117,5
R4	126,0	134,5	138,6	125,8
R5	109,5	119,3	122,3	118,4
R6	127,2	122,1	126,8	125,0
Média \pm EPM	128,4\pm6,9	131,2\pm4,9	133,3\pm3,7	127,6\pm4,7

Apêndice 52: Determinação plasmática de ANP, OT e Corticosterona ao final dos 5min de distensão atrial;

ANP

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	76,8	44,8
R2	16,8	42,8
R3	41,2	50,0
R4	48,8	56,0
R5	42,4	84,8
R6	38,8	49,6
R7	115,6	76,0
R8	76,0	48,4
R9	-	118,8
Média±EPM	57,0±10,9	63,5±8,4

OT

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	5,5	7,7
R2	3,2	5,2
R3	4,5	5,2
R4	5,0	9,0
R5	2,3	7,0
R6	3,1	6,7
R7	1,9	5,0
R8	-	8,3
Média±EPM	3,6±0,5	6,8±0,5

CORTICO

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	4,2	7,4
R2	1,6	6,8
R3	1,1	9,6
R4	8,4	7,0
R5	7,8	11,6
R6	4,7	9,0
R7	3,1	8,4
R8	-	8,4
R9	-	11,6
R10	-	10,0
Média±EPM	4,4±1,0	9,0±0,5

Apêndice 53: Determinação plasmática de ANP, OT e Corticosterona após 20min da distensão atrial;

ANP

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	69,2	77,2
R2	56,8	46,8
R3	60,8	65,2
R4	48,4	68,0
R5	77,2	52,8
R6	68,0	92,0
R7	69,6	60,0
R8	-	42,2
R9	-	105,2
Média±EPM	64,2±3,6	67,7±6,9

OT

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	4,2	3,7
R2	3,0	4,0
R3	3,1	3,4
R4	2,4	5,5
R5	2,3	6,9
R6	3,1	3,7
R7	1,92	3,0
R8	-	3,3
R9	-	3,2
Média±EPM	2,9±0,3	4,1±0,4

CORTICO

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	4,6	9,0
R2	3,1	15,7
R3	5,4	9,6
R4	7,00	12,3
R5	3,4	11,2
R6	8,13	7,0
R7	2,16	10,1
R8	6,3	8,7
R9	-	10,5
R10	-	5,8
Média±EPM	5,0±0,7	10,0±0,9

Apêndice 54; Determinação plasmática de ANP, OT e Corticosterona ao final dos 5min de distensão atrial em animais submetidos à aurilectomia;

ANP

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	54,4	6,4
R2	48,4	41,2
R3	28,8	28,8
R4	52,4	22,4
R5	9,6	51,6
R6	16,0	40,0
R7	67,6	53,2
R8	56,8	63,6
R9	25,6	45,6
R10	42,4	71,2
R11	-	42,8
Média±EPM	40,2±6,0	42,4±5,5

OT

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	3,0	6,5
R2	3,5	8,2
R3	6,2	1,2
R4	1,7	4,7
R5	5,5	3,7
R6	2,5	2,0
R7	-	6,7
R8	-	4,5
R9	-	1,7
Média±EPM	3,7±0,7	4,4±0,8

CORTICO

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	5,8	15,6
R2	1,0	9,6
R3	6,2	7,0
R4	2,0	12,0
R5	6,8	9,6
R6	8,0	11,6
R7	1,1	10,0
R8	1,0	10,4
R9	7,4	11,6
Média±EPM	4,4±1,0	10,8±0,8

Apêndice 55: Determinação plasmática de ANP, OT e Corticosterona ao final dos 5min de distensão atrial em animais submetidos ao tratamento prévio com dexametasona;

ANP

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	52,8	60,4
R2	94,0	77,2
R3	46,4	39,2
R4	68,0	75,2
R5	92,8	54,4
R6	74,8	74,0
R7	75,2	108,0
R8	45,2	73,6
R9	61,2	100,0
R10	58,8	-
R11	94,0	-
Média±EPM	69,4±5,5	73,5±7,0

OT

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	1,00	2,25
R2	3,25	1,50
R3	4,25	3,50
R4	3,75	5,75
R5	2,25	2,00
R6	4,00	2,25
R7	2,00	3,00
R8	3,75	1,25
Média±EPM	3,0±0,4	2,7±0,5

CORTICO

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	0,156	0,156
R2	0,156	0,156
R3	0,156	0,156
R4	0,156	0,156
R5	0,320	1,120
R6	0,500	0,156
R7	0,156	0,156
R8	0,156	1,030
R9	0,150	0,156
R10	0,156	-
R11	0,156	-
Média±EPM	0,2±0,0	0,3±0,1

Apêndice 56: Imunoistoquímica para proteína FOS;

PaPo

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	2,0	11,0
R2	7,0	6,0
R3	13,0	17,0
R4	5,0	27,0
R5	2,0	13,0
R6	12,0	28,0
Média±EPM	6,8±1,9	17,0±3,6

PaMP

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	8,0	8,0
R2	11,0	11,0
R3	2,0	6,0
R4	4,0	17,0
R5	13,0	27,0
R6	11,0	13,0
R7	8,0	28,0
R8	7,0	-
Média±EPM	8,0±1,3	15,7±3,3

SON

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	7,0	0,0
R2	3,0	8,0
R3	0,0	2,0
R4	3,0	-
R5	2,0	0,0
R6	0,0	0,0
R7	3,0	0,0
R8	2,0	6,0
Média±EPM	2,2±0,7	2,0±1,1

Apêndice 57: Imunoistoquímica para FOS-OT;

PaPo

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	0,0	7,0
R2	4,0	0,0
R3	1,0	9,0
R4	1,0	4,0
R5	6,0	3,0
R6	4,0	0,0
Média±EPM	2,6±0,9	3,8±1,5

PaMP

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	2,0	9,0
R2	3,0	1,0
R3	0,0	6,0
R4	1,0	0,0
R5	4,0	0,0
R6	6,0	3,0
Média±EPM	2,6±0,9	3,1±1,5

SON

Ratos	Falsa Distensão	Distensão
R1	0,0	0,0
R2	6,0	0,0
R3	3,0	3,0
R4	0,0	2,0
R5	1,0	16,0
R6	0,0	0,0
Média±EPM	1,6±1,0	3,5±2,5

Apêndice 58: Avaliação Farmacológica do efeito da ocitocina sobre a retenção gástrica de corante e ratos acordados.

Retenção Gástrica de Corante (%)

Ratos	Salina	Ocitocina	Ocitocina Atosibana	Ocitocina Anantin	Ocitocina L-NAME
R1	36,9	51,3	35,7	32,6	72,5
R2	24,9	52,4	51,1	25,8	68,3
R3	42,1	49,4	51,9	54,4	57,7
R4	30,8	49,5	24,3	33,9	77,2
R5	49,8	75,1	34,9	47,6	72,1
R6	49,1	58,2	26,1	56,5	80,5
R7	-	-	-	44,7	72,0
R8	-	-	-	32,1	-
Média±EP M	38,9±4,0	55,9±4,0	37,3±4,8	40,9±4,0	71,4±2,7