

Universidade Federal do Ceará

Faculdade de Medicina

Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia

**Exercícios Físicos de Alta Intensidade Agudo e Crônico Inibem o
Esvaziamento Gástrico de Líquidos em Ratos: Papel da Acidemia
e de Via Neuro-Humoral**

MOISÉS TOLENTINO BENTO DA SILVA

Fortaleza, 2012

MOISÉS TOLENTINO BENTO DA SILVA

**Exercícios Físicos de Alta Intensidade Agudo e Crônico Inibem o
Esvaziamento Gástrico de Líquidos em Ratos: Papel da Acidemia
e de Via Neuro-Humoral**

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito para a obtenção do Título de Doutor em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

Fortaleza, 2012

S581e

Silva, Moisés Tolentino Bento da.

Exercícios físicos de alta intensidade agudo e crônico inibem o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos: papel da academia e de via neuro-humoral. / Moisés Tolentino Bento da Silva. – 2012. 135 f. : il. color., enc. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Doutorado em Farmacologia, Fortaleza, 2012.

Área de Concentração: Ciências Biológicas II.

Orientação: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

1. Exercício. 2. Ocitocina. 3. Vias Neurais. I. Título.

CDD 613.71

MOISÉS TOLENTINO BENTO DA SILVA

Exercícios Físicos de Alta Intensidade Agudo e Crônico Inibem o Esvaziamento Gástrico de Líquidos em Ratos: Papel da Acidemia e de Via Neuro-Humoral

Tese apresentada à Banca Examinadora junto ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Doutor em Farmacologia.

Aprovada em 02 de julho de 2012.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Armenio Aguiar dos Santos (Orientador)

Prof. Titular Departamento de Fisiologia e Farmacologia, FAMED - UFC

Prof. Dr. Ricardo Brandt de Oliveira

Prof. Titular Departamento de Clínica Médica, FMRP-USP

Prof^a. Dr^a. Margaret de Castro

Prof^a. Titular Departamento de Medicina Interna, FMRP-USP

Prof. Dr. Leandro Masuda Cortonesi

Prof. Adjunto - Instituto de Educação Física e Esporte – UFC

Prof. Dr. Pedro Jorge Caldas Magalhães

Prof. Adjunto – Departamento de Fisiologia e Farmacologia, FAMED - UFC

AGRADECIMENTOS

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

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

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

* À minha maravilhosa esposa “Lívia Rocha” uma mulher companheira, paciente, amorosa, carinhosa, amiga que ao longo desses 13 anos sempre esteve ao meu lado em todos os momentos de alegria e também nos momentos muito difíceis os quais nos passamos.

* A minha maior joia que chegou a alguns meses para simplesmente iluminar ainda mais minha vida com seu sorriso cativante o qual deixa meu coração apertado quando fico longe. A pessoinha que trouxe muita felicidade e alegria a minha e da minha querida esposa meu filho Matheus.

* Ao grande amigo, mestre, conselheiro, ser humano muito generoso e meu orientador professor Armênio Aguiar, por ter me acolhido há 6 anos e acreditado que poderíamos desenvolver um bom trabalho.

* Um agradecimento ao Prof. Pedro Magalhães que tem sempre me incentivado em todos os momentos sempre muito atendo aos meus anseios, me ajudando no melhor entendimento científico e acima de tudo atuando como amigo.

* Agradeço aos muitos amigos que me acompanharam nessa caminhada como meu “Cumpadi” Palheta Jr. O qual tem participação especial nesse trabalho sempre discutindo comigo e sugerindo novas ideias que vou levar para sempre.

* Agradeço ao prof. Alexandre Havt e a amiga Josiane Quetz pela ajuda dada em muitos experimentos os quais me foram muito uteis.

* A todos os alunos que fazem parte do Laboratório Escola Luiz Capelo que tiveram participação crucial nesse trabalho (Willy Okoba, Gigi, Débora, Caio), além de todos os demais amigos como Franzé, Rodrigo, Daniel, Patrícia..

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

* A todos que me acolheram muito bem no Laboratório de Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Prof. Antunes um exemplo de cientista e de ser humano, profa. Lucila, e aos colegas pós-graduando Juliana, André, Carla, bem como, uma grande técnica de laboratório Valcir que viabilizou minhas atividades. Agradeço ainda a profa. Margaret de Castro e o prof. Ricardo Brandt por terem me oportunizado a realização de alguns experimentos no Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Novas ideias podem aparecer em qualquer lugar...
*“Nada é mais perigoso do que uma ideia quando ela
é a única que você tem”.*

Émile Chartier, Filósofo

RESUMO

O exercício físico de varias intensidades influencia vários sistemas fisiológicos como (neuromuscular) promovendo aumento de força e massa muscular, (cardiovascular) induzindo bradicardia de repouso e adaptações vasculares, endócrino favorecendo a liberação de vários hormônios hipotalâmicos e até mesmo o sistema gastrointestinal. O exercício físico dependendo da intensidade e volume pode levar alterações de volemia e isquemia gastrointestinal promovendo alterações da motilidade gastrointestinal. O objetivo desse trabalho foi investigar o efeito do exercício físico agudo e crônico sobre o esvaziamento gástrico de líquidos, bem como os possíveis mecanismos envolvendo o equilíbrio ácido-básico e as vias neuro-humorais em tais eventos. Utilizamos ratos machos wistas pesando entre 180 a 250g. Os protocolos de exercício foram divididos em exercício agudo e crônico. O agudo consistiu de natação em um tanque coletivo 5/dias/10-40min. Após 48h da ultima sessão, os ratos foram submetidos a uma sessão aguda de exercício com 5% PC. O exercício crônico consistiu de adaptação ao meio liquido por 5 dias de natação coletiva sem sobrecarga. Quarenta e oito horas após a adaptação, dos ratos foram submetidos ao protocolo de exercício de saltos (4x10 intervalo de 30seg, 5dias/semana/4semanas). Após a sessão de exercício agudo foram avaliados o EG, gasometria arterial, parâmetros hemodinâmicos e mecanismos neuro-humorais relacionados aos hormônios OT e CCK bem como a expressão gênica desses hormônios em tecidos gastrintestinais. Já no exercício crônico, foram avaliados o esvaziamento gástrico, trânsito intestinal, complacência gástrica e parâmetros hemodinâmicos. Observamos que tanto os exercícios físicos agudos quanto crônico promoveram diminuição significativa ($p < 0,05$) no esvaziamento gástrico de líquidos. Além disso, o exercício crônico aumentou significativamente ($p < 0,05$) a complacência gástrica em relação aos ratos sedentários, sem alteração no transito intestinal. Em relação aos ratos sedentários, os ratos exercício agudo apresentaram quadro de acidose metabólica com diminuição significativa ($p < 0,05$) nos valore de pH, $[HCO_3]$. Tal alteração no equilíbrio ácido-básico foi prevenido significativamente ($p < 0,05$) com o pré-tratamento de $NaHCO_3$ 500mg/kg v.o, 40min antes do exercício. Observamos ainda que o pré-tratamento com antagonista de OT e de CCK preveniu significativamente ($p < 0,05$) a diminuição do esvaziamento gástrico induzido por exercício agudo. O exercício agudo diminuiu significativamente ($p < 0,05$) os valores relativos na expressão gênica dos hormônios OT e ANP no fundo e piloro dos ratos, quando comparados aos ratos sedentários. Por outro lado, observamos que o exercício agudo aumentou significativamente ($p < 0,05$) os valores da expressão gênica de CCK no fundo, piloro e duodeno dos ratos quando comparados aos sedentários. O exercício físico agudo quanto crônico induziu dismotilidade gástrica com diminuição do esvaziamento gástrico. O pré-tratamento com $NaHCO_3$, Atosibana, Devazepide e Ondansetrona preveniu a diminuição do esvaziamento gástrico induzido por exercício agudo. Sugerimos que a dismotilidade induzida pelo exercício pode ser influenciada por uma via relacionada a OT, 5-HT e CCK além de sofrer influencia do equilíbrio acido-básico.

Palavras-chave: Exercício Físico; Dismotilidade; Colecistocinina; Ocitocina; Vias Neurais.

ABSTRACT

In the recent years, there is a general consensus on the benefits of regular physical activity on health caliber, prevention and treatment of various chronic diseases besides improving general quality of life. Specifically, physical activity of varied intensities broadly influence vital physiological systems involving the neuromuscular system (promoting increased muscle strength and mass) cardiovascular (induced basal bradycardia at rest), endocrine (favoring the release of several hypothalamic hormones) and even the gastrointestinal system. Published literature report that depending on the intensity and volume of exercise, changes in blood volume may result to associated gastrointestinal ischemia, which would possibly alter gastrointestinal motility. However, the mechanisms involved in altered gastrointestinal motility due to exercise are yet to be fully elucidated. Thus, the objective of this study was to investigate the effect of acute and chronic exercise on gastric emptying of liquids, as well as explain the possible mechanisms involving acid-base balance and subsequent neurohumoral pathways. Male Wistar rats (180 to 250g), were obtained from the vivarium of the Department of Physiology and Pharmacology, University Federal do Ceara. They were initially assigned to adapt to either acute or chronic exercise protocols. The acute exercise protocol adaptation consisted of collective swimming in a bath tub over increasing scale periods over 5 days, with a single and final swim 48hs after the fifth day, with a 5% body weight load so as to exploit the lactate threshold. The chronic exercise protocol consisted of collective swimming in a bath tub over 5 days without a specific time count pattern. Forty-eight hours after this adaptation, they were submitted to exercise protocol jumps (4x10 30sec interval, 5days/week/4weeks). After a session of intense exercise, we evaluated gastric emptying, blood analysis, hemodynamic and neurohumoral mechanisms related to hormones 5-HT, OT and CCK as well as the gene expression of these hormones in gastrointestinal tissues. In chronic exercised animals, we evaluated gastric emptying, intestinal transit, gastric compliance and hemodynamic parameters. We found that both acute and chronic exercise promoted a significant decrease ($p < 0.05$) gastric emptying of liquids. Moreover, chronically exercised rats had significant ($p < 0.05$) increased gastric compliance, when compared to sedentary rats; but no change in the intestinal transit. When compared to sedentary rats, acute exercised mice showed metabolic acidosis with a significant decrease ($p < 0.05$) in pH values due to low bicarbonate. This change in acid-base balance was significantly ($p < 0.05$) prevented with pretreating the animals to an oral dose of NaHCO_3 (500mg/kg) 40min before exercise. We also observed that pretreatment with OT antagonist and CCK significantly prevented ($p < 0.05$) the decrease in gastric emptying induced by acute exercise. Acute exercise decreased significantly ($p < 0.05$) values for the gene expression of hormones OT and ANP in the fund and pylorus of the rats, when compared to sedentary rats. On the other hand, we found that acute exercise significantly ($p < 0.05$) increased CCK-gene expression values in the fund, pylorus and duodenum of rats, in comparison to sedentary. Concluding, exercise induced changes in gastric motility in both acute and chronic exercise protocols. The pre-treatment with NaHCO_3 , Atosibana, and Ondansetron Devazepide prevented the decrease in gastric emptying induced by acute exercise. We suggest that dysmotility induced by exercise may be influenced by a pathway related to oxytocin, serotonin and cholecystokinin, which too have a role in the acid-base homeostasis.

Keywords: Exercise; Cholecystokinin, Dysmotility; Neural Pathways, Oxytocin.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01.** Respostas da Pressão Arterial Média e da Frequência Cardíaca em ratos sedentários ou exercício agudo..... pag.54.
- Figura 02.** Respostas do esvaziamento gástrico em ratos sedentários ou exercício agudo.....pag.55.
- Figura 03.** Gasometria arterial em ratos sedentários ou exercício agudo..... pag.57.
- Figura 04.** Respostas do pH e do esvaziamento gástrico em ratos com acidose metabólica induzida por NH_4Cl e por exercício físico agudo.....pag.59.
- Figura 05.** Efeito do pré-tratamento com Omeprazol (20 mg/kg i.p) em ratos sedentários ou exercício agudo.....pag.60.
- Figura 06.** Efeito do pré-tratamento com NaHCO_3 (500 mg/kg v.o) em ratos sedentários ou exercício agudo sobre o aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca..... pag.62.
- Figura 07.** Efeito do pré-tratamento com NaHCO_3 (500 mg/kg v.o) em ratos sedentários ou exercício agudo sobre o aumento na retenção gástrica.....pag.63.
- Figura 08.** Efeito do pré-tratamento com NaHCO_3 (500 mg/kg v.o) em ratos sedentários ou exercício agudo sobre os parâmetros da gasometria arterial.....pag.65.
- Figura 09.** Regressão linear entre retenção gástrica e concentração de lactato em ratos sedentários ou exercício agudo.....pag.66.
- Figura 10.** Efeito do tratamento perineural com capsaicina 1% sobre a pressão arterial média e a frequência cardíaca em ratos sedentários ou exercício agudo.....pag.68.
- Figura 11.** Efeito do tratamento perineural com capsaicina 1% em sobre a retenção gástrica em ratos sedentários ou exercício agudo.....pag.69.
- Figura 12.** Efeito do pré-tratamento com ondansetrona (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, via i.v) em ratos sedentários ou exercício agudo sobre o aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca.....pag.71.

Figura 13. Efeito do pré-tratamento com ondansetrona (50µg/kg, via i.v) em ratos sedentários ou exercício agudo sobre a retenção gástrica.....	pag.72.
Figura 14. Efeito do pré-tratamento atosibana (50µg/kg, via i.p) em ratos sedentários ou exercício agudo sobre o aumento da pressão arterial média e da frequência.....	pag.74.
Figura 15. Efeito do pré-tratamento com atosibana (50µg/kg, via i.p) em ratos sedentários ou exercício agudo sobre a retenção gástrica.....	pag.75.
Figura 16. Efeito do pré-tratamento com devazepide (1mg/kg, via i.p) em ratos sedentários ou exercício agudo sobre o aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca.....	pag.77.
Figura 17. Efeito do pré-tratamento com devazepide (1mg/kg, via i.p) em ratos sedentários ou exercício agudo sobre a retenção gástrica.....	pag.78.
Figura 18. Efeito da responsividade ao carbacol em tiras isoladas de fundo de estômago de ratos sedentários ou exercício agudo.....	pag.79.
Figura 19. Expressão relativa do gene da ocitocina em fundo e no piloro ratos sedentários ou exercício agudo.....	pag. 80.
Figura 20. Expressão relativa do gene da ANP em fundo no piloro em ratos sedentários ou exercício agudo.....	pag.81.
Figura 21. Expressão relativa do gene da CCK em fundo, piloro e duodeno em ratos sedentários ou exercício agudo.....	pag.83.
Figura 22. Respostas do eletrocardiograma em ratos sedentários ou exercício anaeróbio de saltos	pag.86.
Figura 23. Balanço autonômico estudado via variabilidade da frequência cardíaca, obtido através do intervalo R-R' do ECG de ratos sedentários ou exercício anaeróbio de saltos verticais.....	pag.88.
Figura 24. Respostas da pressão arterial média e da frequência cardíaca em ratos sedentários ou exercício anaeróbio de saltos verticais.....	pag.89.

Figura 25. Efeito da retenção fracional de corante em ratos sedentários ou exercício anaeróbio submetidos de saltos verticais.....pag.90.

Figura 26. Efeito da complacência gástrica em ratos sedentários ou exercício anaeróbio de saltos verticais.....pag.91.

Figura 27. Efeito do trânsito intestinal em ratos sedentários ou exercício anaeróbio de saltos verticais.....pag.92.

ILUSTRAÇÕES

Ilustração 01. Redistribuição do fluxo sanguíneo da situação de repouso e de exercício físico de alta intensidade.....pag. 19;

Ilustração 02. Representação esquemática da parede do trato gastrintestinal.....pag. 22.

Ilustração 03. Representação esquemática da inervação extrínseca, simpática (A) e parassimpática (B), para o trato gastrintestinal.....pag. 24.

Ilustração 04. Representação esquemática da distribuição das densidades de gânglios nos plexos submucosos e mioentérico ao longo do trato gastrintestinal.....pag. 25.

Ilustração 05. Representação do curso do esvaziamento gástrico frente a refeições teste líquida, pastosa e sólida.....pag. 27.

Ilustração 06. Representação do modelo de treinamento anaeróbio de saltos verticais em ratos.....pag. 37.

Ilustração 07. Desenho esquemático da técnica do barostato adotada para avaliação da complacência gástrica em ratos anestesiados.....pag. 43.

SUMÁRIO

RESUMO	vi
1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	32
3. MATERIAIS	34
3.1. Princípios Éticos, drogas e reagentes	34
3.2. Drogas e reagentes.....	34
3.3. Equipamentos.....	35
4. MÉTODOS	36
4.1. Protocolo de treinamento agudo.....	37
4.2. Protocolo de treinamento crônico.....	37
4.3. Parâmetros hemodinâmicos.....	39
5.0. Estudo da motilidade gastrintestinal.....	41
6.0. Estudo do trânsito intestinal.....	44
7.0. Estudo da complacência gástrica.....	45
8.0. Estudo da contratilidade in vitro.....	46
9.0. Estudo da acidose metabólica induzida por NH ₄ Cl.....	47
10.0. Avaliação da gasometria arterial.....	47
11.0. Mecanismos neuro-humorais.....	48
11.1. Investigação da participação da secreção ácida.....	48
11.2. Estudo do equilíbrio ácido-básico.....	49

11.3. Estudo da via aferente vagal.....	50
11.4. Estudo da via serotoninérgica.....	51
11.5. Estudo da via ocitocinérgica e colecistocinérgica.....	51
11.6. Análise da expressão gênica de OT, ANP, e CCK.....	52
12.0. Análise estatística.....	55
5. RESULTADOS.....	58
6. DISCUSSÃO.....	93
7. HIPÓTESE DE SINALIZAÇÃO.....	114
8. CONCLUSÕES.....	117
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119

INTRODUÇÃO

1. Atividade Física

Nos últimos anos, tornou-se consensual a noção de que a prática regular de exercícios tem a função de promover a saúde, ajudando na prevenção e mesmo na terapia de diversas doenças crônico-degenerativas, além de elevar a qualidade de vida da população em geral (Huang, *et al.*, 2006; Imayama, *et al.*, 2011; Davies, 2011; Teixeira-Lemos, *et al.*, 2011). Nesse contexto, já está bem estabelecido que a prática regular de exercício físico, pode melhorar alguns sintomas relativos inclusive na menopausa (Asikainen, *et al.*, 2004; Daley, *et al.*, 2009; Ogwumike, *et al.*, 2011). Além disso, exercícios físicos associados a uma dieta balanceada tem se mostrado eficaz na melhoria do tônus musculoesquelético ante o envelhecimento (Vincent, *et al.*, 2012), a ponto de amenizar a perda degenerativa de massa e força nos músculos ou *sarcopenia* (do Grego, "pobreza de carne"). Ainda como terapia adjuvante, não farmacológica, o exercício físico beneficia sobremaneira o indivíduo acometido com *diabetes mellitus*: pessoas com tais distúrbios metabólicos que aderem a programas regulares de exercícios físicos apresentam benefícios relacionados a sensibilidade à insulina bem como no próprio controle metabólico (Ryan, 2000; Henriksen, 2002; Hawley, *et al.*, 2008; Roden, 2012; McNeilly, *et al.*, 2012). No sistema cardiovascular, os exercícios físicos tem sido prescritos como parte do tratamento da hipertensão arterial (Baynard, *et al.*, 2009; Deboeck, *et al.*, 2012; Instebø, *et al.*, 2012), da lipemia pós-prandial (Gabriel, *et al.*, 2012) ou alterações inflamatórias relacionadas à aterosclerose (Wilund, *et al.*, 2007; Pinto, *et al.*, 2012). Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde incluiu a atividade física na agenda mundial de saúde pública, lançando a Estratégia Global de Alimentação, Atividade Física e Saúde.

Todavia, a realização de exercício físico determina a perda de fluidos e eletrólitos pelo suor, e a depleção hepática dos estoques energéticos, ocasionando desidratação, hipertermia, hiponatremia e hipoglicemia, fatores que podem contribuir para a fadiga muscular e limitar a desempenho físico, em especial quando o exercício é realizado em ambientes quentes e secos.

A prática do exercício físico, por sua vez, repercute na fisiologia dos vários órgãos e sistemas, ao passo que a redistribuição desse volume sanguíneo direcionado a áreas de maior necessidade metabólica, induz a um suprimento sanguíneo insuficiente das não solicitadas, afetando inclusive o trato gastrointestinal que, frente a exercícios mais intensos, sofre de relativa isquemia, conforme observado na figura 01.

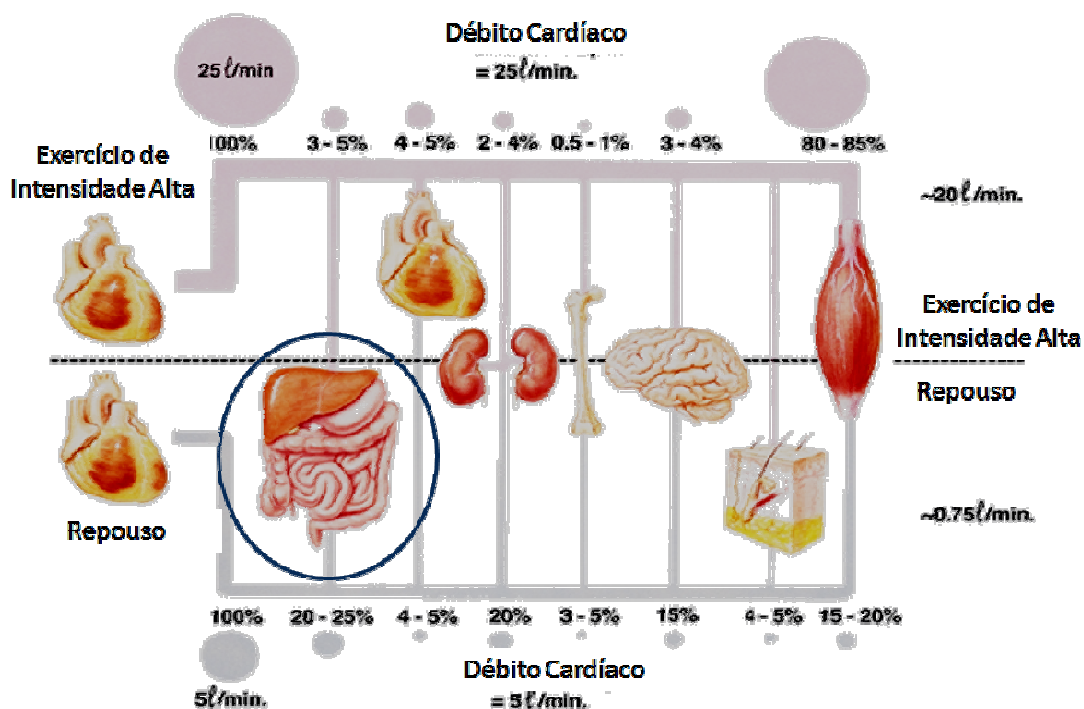


Ilustração 01. Representação esquemática da redistribuição do fluxo sanguíneo da situação de repouso para a realização de exercício físico de alta intensidade. (Adaptado de McArdle, WD, Katch, FI, Katch, VI. Fisiologia do Exercício. Nutrição, Energia e Desempenho Humano. 7.ed, Guanabara Koogan, 2011).

Frente ao exercício físico, o trato gastrointestinal, essencial para garantir o equilíbrio hidroeletrolítico bem como manter o estoque energético, pode ter comprometida tal capacidade seja pela redução do fluxo sanguíneo, mudanças no perfil hormonal e de neurotransmissores ou até mesmo por danos na barreira intestinal.

Os primeiros relatos de que pratica de exercício físico poderia influencia o trato gastrointestinal, foi feito por volta de 1829, por um cirurgião e fisiologista chamado William Beaumont, onde ele afirmou que exercício de intensidade moderada promoveria uma digestão rápida e saudável, ao passo que atividades mais severas levariam a fadiga e a um retardo na digestão.

Nos dias atuais, vários estudos têm mostrado que a prática de exercício física pode comprometer o trato gastrointestinal a ponto de 20 a 50% dos atletas reportem algum tipo de sinais ou sintomas gastrintestinais (Van Nieuwenhoven, et al., 2000; Strid, et al., 2011). (Brouns *et al.*, 1993)

1.1. Trato Gastrintestinal

1.1.1 - Aspectos Gerais

Os mamíferos se notabilizam pela ampla diversidade na dieta alimentar. Esta adaptabilidade é notável no caso dos humanos, onívoros por natureza, assegurada pela capacidade de ajustar a fisiologia do trato gastrointestinal (TGI), segundo a dieta ingerida. Proeza decorrente de alterações na secreção dos fluidos digestivos, na permeabilidade aos nutrientes e no comportamento motor.

Além do tubo digestivo, o sistema digestório humano compreende órgãos acessórios: glândulas salivares, fígado e porção exócrina do pâncreas. A estrutura do TGI apresenta

um arranjo básico que se repete por toda a extensão, do esôfago ao reto, dispostas nas seguintes camadas apresentadas na ilustração - 02.

- **Camada Mucosa:** Se divide em epitélio, lamina própria, e muscular da mucosa. O epitélio provê barreira seletiva entre o conteúdo do lúmen do canal alimentar e o meio interno. Sintetiza e secreta as enzimas digestivas, absorve os produtos finais da digestão, produz o muco e secreta na circulação hormônios envolvidos na regulação da função do tubo digestivo.
- **Camada Submucosa:** Constituída por tecido conjuntivo, linfócitos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e glândulas exócrinas que possuem ácinos com células secretoras e ductos para desembocar no lúmen do tubo digestivo.
- **Camadas Musculares:** Compreendem duas túnicas, dispostas de forma ortogonal: a interna, constituída de fibras circulares, e a externa, de fibras longitudinais. Já o antro do estômago dispõe de fibra oblíqua, mais interna, numa terceira túnica. A musculatura do tubo digestivo é constituída por fibras musculares lisas do tipo unitárias, exceto na faringe, esôfago proximal e esfíncter anal externo, compostos por fibras musculares esqueléticas.
- **Camada Serosa:** É composta por células epiteliais e tecido conjuntivo, constituindo o revestimento externo do tubo digestivo. Não há camada serosa no esôfago, parte do duodeno e no segmento distal do reto. Pela camada serosa penetram os nervos extrínsecos, os vasos sanguíneos e linfáticos.

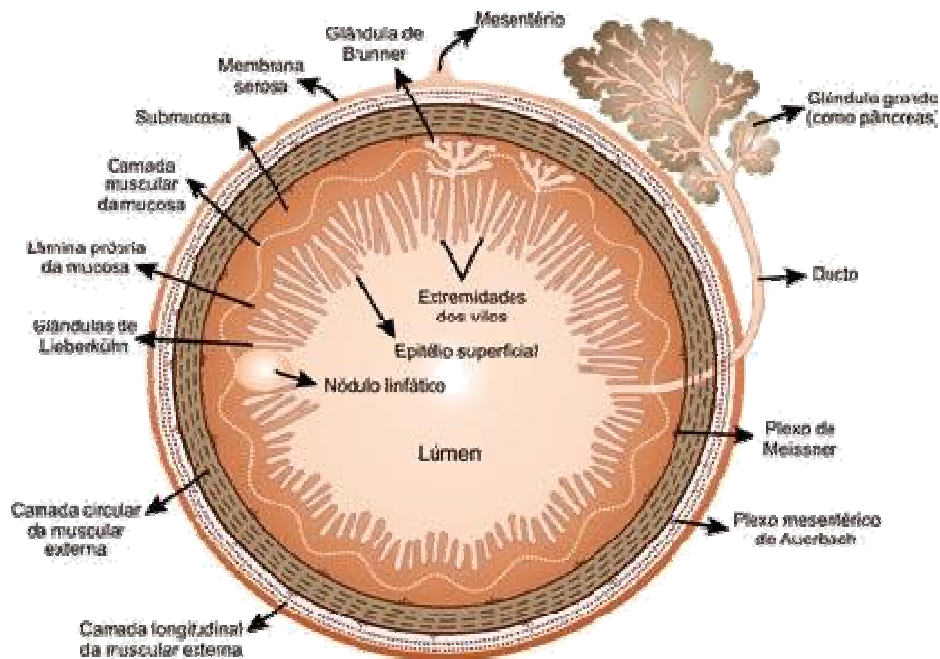


Ilustração 02. Representação esquemática da parede do trato gastrointestinal. O esôfago e o reto não dispõem de serosa ou mesentério. (Modificado a partir de Bell GH, Emslie-Smith D, Paterson CR (ed). *Textbook of Physiology and Biochemistry*. 9th ed., Churchill Livingstone, 1976.

1.2.2 - Inervação do Trato Gastrointestinal

A inervação do trato gastrointestinal controla a secreção e a absorção de fluidos e eletrólitos através da mucosa. A contratilidade da musculatura lisa gastrointestinal depende do neurotransmissor que predomina momento a momento, se excitatório ou inibitório. A atividade neural controla, igualmente, a intensidade do fluxo sanguíneo nas paredes do esôfago, estômago, intestinos e vesícula biliar bem como a distribuição desse fluxo sanguíneo, entre as camadas musculares e a mucosa. Vale salientar o predomínio na inervação extrínseca para o trato gastrointestinal de fibras aferentes sensoriais que se projetam para o encéfalo, possibilitando o processamento de informações oriundas das vísceras e o apercebimento das sensações gastrointestinais.

Desde os trabalhos originais de Langley com a nicotina, foi possível mapear a inervação extrínseca do trato gastrintestinal, pelas vias simpáticas e parassimpáticas, responsáveis pela comunicação autonômica entre as vísceras gastrintestinais e o sistema nervoso central, cérebro e medula espinhal.

As origens dos nervos parassimpáticos, para as vísceras do trato gastrintestinal, ficam situadas no tronco encefálico e na região sacral da medula espinhal. Tais projeções para o trato gastrintestinal advindas das regiões do sistema nervoso central são aferentes pré-ganglionares, onde corpos celulares neurais, no núcleo motor do dorsal, no bulbo se projetam nos nervos vagos, ao passo que a região sacral da medula espinhal se projeta dos nervos pélvicos, para o intestino grosso. O complexo vagal dorsal consiste no núcleo dorsal do vago, no núcleo do trato solitário, na área postrema e no núcleo ambíguo sendo conhecido como centro integrativo vagal central. Esse centro, no encéfalo, está diretamente envolvido no controle das funções digestivas especializadas do esôfago, do estômago e do grupo funcional formado pelo duodeno, vesícula biliar e pâncreas.

A inervação simpática para as vísceras do trato gastrintestinal fica situada nas regiões torácica e lombar superior da medula espinhal, onde os corpos celulares neurais ficam nas colunas intermédio-laterais. As fibras aferentes simpáticas saem da medula espinhal pela raiz ventral, a fim de fazer sua primeira conexão simpática com os neurônios situados nos gânglios simpáticos pré-vertebrais, localizados no abdômen. Os gânglios pré-vertebrais são os gânglios celíaco, mesentérico superior e mesentérico inferior.

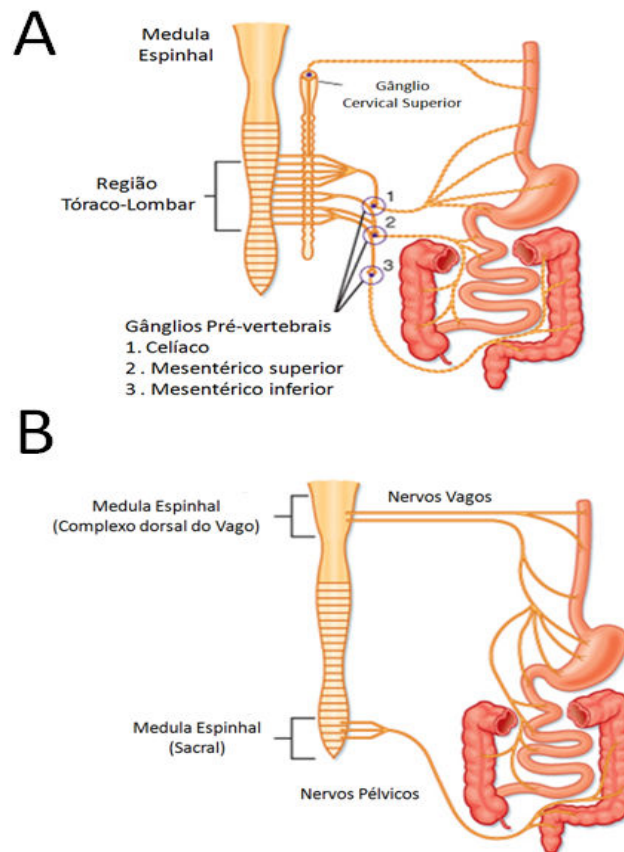


Ilustração 03. Representação esquemática da inervação extrínseca, simpática (A) e parassimpática (B), para o trato gastrointestinal (Adaptado de Berne e Levy. Fisiologia, 6ed. Guanabara Koogan, 2008).

Embora a importância da inervação extrínseca para a fisiologia gastrointestinal seja notável em situações de abalo emocional, o sistema nervoso autônomo abriga na parede do tubo digestivo, além das fibras simpáticas e parassimpáticas, um terceiro componente, o *sistema nervoso entérico*. O trato gastrointestinal exibe padrões praticamente normais de motilidade e de permeabilidade mesmo após a completa desnervação extrínseca. Dada a sua dimensão e a magnitude de gânglios existentes em toda a medula espinhal (ilustração - 03), o sistema nervoso entérico é considerado um “mini-cérebro”, localizado junto aos efetores gastrointestinais: a musculatura, as glândulas secretoras e os vasos sanguíneos. Além dos gânglios, o sistema nervoso entérico compreende tratos primários

de fibras interganglionares e projeções, secundárias ou terciárias, de fibras para os sistemas efetores. Tais componentes estruturais do sistema nervoso entérico se entrelaçam, para formar dois plexos, o *mioentérico*, ou de Auerbach, situado entre as camadas muscular longitudinal e circular, e o *submucoso*, conhecido como plexo de Meisser, que entranha na região submucosa. O plexo mioentérico é encontrado em quase toda a extensão do tubo digestivo, enquanto o plexo submucoso é mais denso no intestino delgado.

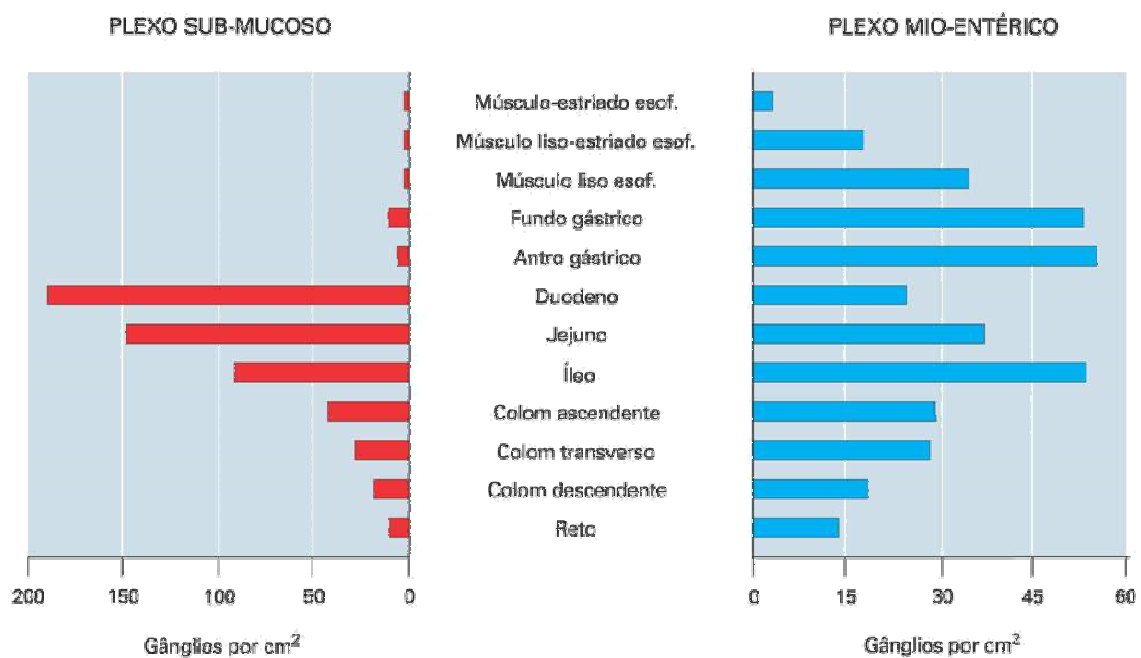


Ilustração 04. Representação esquemática da distribuição das densidades de gânglios nos plexos submucoso e mioentérico ao longo do trato gastrointestinal. (Modificado de Kumar D, Wingate D. An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility. 2nd ed., Churchill, 1993).

1.2.3 - Motilidade Gastrintestinal

O trânsito gastrointestinal resulta da atividade da musculatura do tubo digestivo. A essa atividade muscular intrínseca dá-se o nome de motilidade. Esta varia conforme o

segmento e as circunstâncias, notadamente a condição alimentar. Logo após a ingestão de alimentos predomina no comportamento motor as *contrações de segmentação*, onde segmentos gastrintestinais vizinhos se contraem de forma simultânea e contínua. Já sob o jejum, ocorre o *complexo motor migratório*, padrão de motilidade cíclica e consecutiva, passando desde o estômago até alcançar, cerca de 90 min após, a válvula íleo-cecal. Dada a semelhança na morfologia, tal variação de atividade decorre de mecanismos neuro-humorais de regulação.

A motilidade do TGI é coordenada sobremaneira pelos neurônios do plexo mioentérico, presentes ao longo do trato gastrintestinal. O plexo regula o peristaltismo, modulando a contração da parede muscular, tanto a frequência como a intensidade da contração. Os estímulos essenciais para o plexo são a distensão mecânica da parede pelos alimentos, a irritação do epitélio e a atividade do sistema nervoso extrínseco.

Apesar de o estômago humano ser anatomicamente víscera única, seu comportamento motor é bastante distinto nas porções proximal e distal. Na porção proximal ocorre a acomodação do alimento ingerido, sem grandes alterações da pressão intraluminal, mercê do *relaxamento receptivo*. Após serem misturadas as secreções gástricas, o alimento passa para o estômago distal, donde é esvaziado em borbotões para o intestino delgado.

Em relação ao esvaziamento gástrico, o estômago possui duas áreas distintas relacionadas à atividade funcional motora: O estômago proximal e o estômago distal. O estômago proximal, com as suas contrações lentas, sustentadas, tem um papel fundamental na regulação da pressão intragástrica e do esvaziamento gástrico de líquidos, enquanto que o estômago distal, com as suas contrações peristálticas, tem papel

crucial na mistura da secreção gástrica com o alimento e no processo de trituração, em especial no esvaziamento gástrico de sólido (Collins, *et al.*, 1991; Cullen, *et al.*, 1993) (Ilustração 05).

Mediante contrações vigorosas que até ocluem a luz do estômago, o quimo avança em direção ao piloro que ao se contrair, impede a passagem de sólidos, o qual sofre repulsão, sendo progressivamente triturado até a liquefação. Uma vez sob a forma líquida o material é facilmente evacuado no intervalo entre as ondas de contrações, mercê do tônus gástrico. Assim sendo, é correta a percepção sensorial da plenitude gástrica, depender da natureza alimentar, pois os líquidos são esvaziados mais rapidamente e os sólidos mais lentamente. Já o material indigerível só é esvaziado do estômago quando sobrevém o complexo motor migratório, em pleno período de jejum (Kelly, 1980; Hellström, *et al.*, 2006).

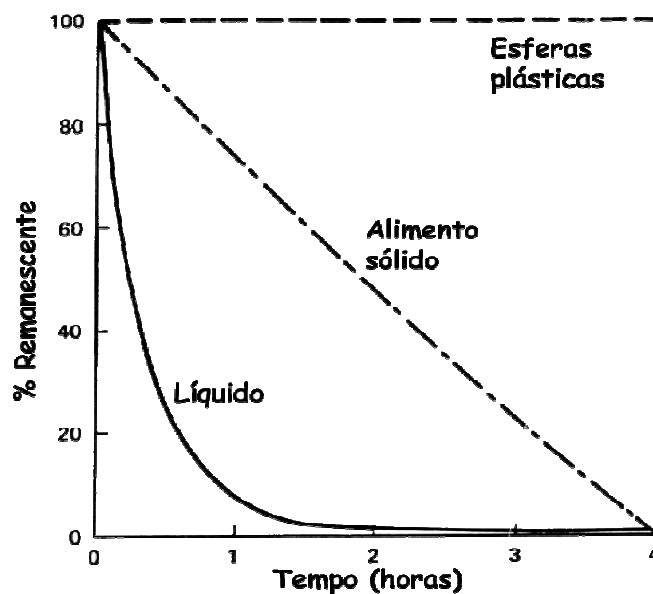


Ilustração 05. Retenção gástrica de uma refeição líquida (solução de glicose 1%), refeição sólida (fígado em cubos – 1 cm) e refeição indigerível (esferas plásticas – 0,7 cm de raio) (Adaptado de Kelly, KA. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *Am J Physiol.* 239: G71, 1980).

2. - Motilidade Gastrintestinal e Exercício

A prática de exercício físico per si promove ajustes fisiológicos sejam eles no sistema neuromuscular Gabriel, *et al.*, 2006, cardiovascular Perrino, *et al.*, 2011, respiratório McKenzie, 2012, endócrino Cadore, *et al.*, 2008 ou até mesmo no trato gastrintestinal Gritti, *et al.*, 2000. Todavia, tais ajustes não ocorrem de maneira única e linear nos vários sistemas, sendo que estes dependem do tempo, intensidade, volume e natureza do exercício além das fontes energéticas que regem tais atividades.

Nesse contexto o exercício físico pode ser caracterizado como anaeróbia ou aeróbia. Em relação ao exercício anaeróbio, estes possuem como fonte energética prioritária o sistema de fosfagênio, os quais são o combustível fundamental para provas de curta duração e alta intensidade como corrida de 100m, 50m e 100m de natação, levantamento de peso, provas de velocidade no ciclismo dentre outros (Oliveira, *et al.*, 2010; Chaouachi, *et al.*, 2010; Bishop, *et al.*, 2011; McGuigan, *et al.*, 2012; de Araujo, *et al.*, 2012). Esse sistema tem seus estoques energéticos de ATP-CP esgotados em aproximadamente 10 seg. a partir da quebra do ATP em ADP + fosfato inorgânico sob ação da enzima ATPase com consequente liberação de energia. A creatina fosfato sofre ação da enzima creatina quinase (CK) que age clivando a mesma em creatina e o fosfato + inorgânico liberando a energia necessária para a ressíntese do ATP (Brancaccio, *et al.*, 2007). Ainda em relação ao sistema anaeróbio, exercícios intensos tem a capacidade de levar ao desenvolvimento de acidose, aumentando a produção de ácido láctico causando liberação de prótons H^+ e formação de lactato, sendo que se a capacidade de tamponamento desse próton for exacerbada resulta em uma diminuição do pH (Robergs, *et al.*, 2004; Cairns, 2006).

No que diz respeito ao sistema aeróbio, este utiliza como fonte energética o sistema oxidativo para a produção de ATP com posterior geração de energia. Esse sistema energético é utilizado em exercícios de longa duração e baixa intensidade, os quais necessitam de uma maior capacidade aeróbia como corridas de 5000m e 10000m, maratona, travessias aquáticas, provas longas duração de ciclismo dentre outros (Venditti, *et al.*, 1997; Lee, *et al.*, 2008; Jacobs, *et al.*, 2011; Casimiro-Lopes, *et al.*, 2012; Pesic, *et al.*, 2012; Artioli, *et al.*, 2012). Outra questão importante relacionada ao esporte são os vários tipos de treinamento, onde tais exercícios podem ser adquirir características agudas ou crônicas dependendo da finalidade.

O exercício agudo representa atividades feitas muitas vezes com uma única sessão de treinamento a fim de identificar as repercussões imediatas de um determinado exercício físico. De acordo com Barrès, *et al.*, 2012, a prática de exercício físico agudo é capaz de promover uma mudança na metilação do DNA da musculatura de humanos. Além disso, já é bem descrito na literatura que uma única sessão aguda exercício pode ser eficaz na diminuição dos valores pressóricos de indivíduos hipertensos (Kenney, *et al.*, 1993; Pescatello, *et al.*, 2004; Dujic, *et al.*, 2006; Rossow, *et al.*, 2011). Além da aplicação clínica em seres humanos, é possível a realização de exercício agudo em animais de experimentação, os quais de acordo com Lizardo, *et al.*, 2008, uma sessão aguda de exercício resistência foi capaz de promover uma hipotensão significativa em ratos espontaneamente hipertensos via mecanismo do oxido nítrico.

Já o exercício crônico, possui a característica se ser realizado ao longo de um período de treinamento, variando em volume e intensidade dependendo para qual fim o mesmo é prescrito. Dados da literatura mostram que o treinamento físico crônico poder

ser responsável por alterações no balanço autonômico estudados em ratas ovariectomizadas (Tezini, *et al.*, 2008; Tezini, *et al.*, 2009; Silveira, *et al.*, 2011). Normalmente os protocolos de exercício crônico em seres humanos tem um período mínimo de 12 semanas no qual são mais visíveis às adaptações fisiológicas, sejam elas neuromusculares, cardiovasculares, respiratórias, endócrinas dentre outras. Em animais, em virtude da maturação biológica, 4 semanas um período que pode ser caracterizado como treinamento crônico, sendo que a literatura ainda é bastante controversa de qual o melhor volume e intensidade de treinamento recomendados para estudos em animais. Além disso, menos existentes e mais controversos são os dados da literatura a respeito de qual o melhor protocolo a ser utilizado se aeróbio, anaeróbio, agudo ou crônico para o estudo das repercussões do exercício sobre a motilidade gastrintestinal.

Exercícios de várias intensidades incluindo os de característica aeróbia como maratona, triatlo e ciclismo têm demonstrado causar sintomas gastrintestinais (Halvorsen, *et al.*, 1984; Halvorsen, *et al.*, 1990; Simons, *et al.*, 2004). Dados da literatura estimam que cerca de 20 a 50% da população que praticam exercícios físicos de longa duração apresentam sintomas gastrintestinais (Gil *et al.* 1998). Esses sintomas podem ser divididos em sintomas gastrintestinais altos - vômitos, náuseas, queimação, refluxo gastresofágico e sintomas baixos - diarréia, dores abdominais, perda de apetite, sangramento nas fezes, aceleração dos movimentos intestinais e vontade de defecar (Butcher 1993; Simren 2002; Van Nieuwenhoven *et al.* 2004). Tais sintomas podem ser limitantes para o desempenho físico, sendo que muitas vezes estes estão associados inclusive indigestão ou má-absorção dos alimentos além de alterações no trânsito intestinal (Peters *et al.*,1995; Rehrer *et al.*, 1989).

Todavia, as maiorias dos estudos os quais relacionam o exercício físico ao trato gastrintestinal estão de certa forma focada em atividades de baixa intensidade e longa duração (aeróbias). Assim, esse trabalho se justifica pelo fato de ainda existir uma grande lacuna na literatura mundial, a cerca de como o exercício físico de alta intensidade, seja ele de característica agudo ou crônico pode influenciar a motilidade gastrintestinal, bem como tentar elucidar os possíveis mecanismos envolvidos em tais eventos.

OBJETIVOS

2.1 - GERAL:

- ✓ Estudar o efeito do exercício físico sobre a motilidade gastrintestinal;

2.2 - ESPECÍFICOS:

- ✓ Caracterizar as possíveis alterações no esvaziamento gástrico de líquido em ratos submetidos a treinamento anaeróbio agudo.
- ✓ Investigar a participação do equilíbrio ácido-básico sobre o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos exercitados agudamente.
- ✓ Caracterizar o papel do nervo vago sobre o esvaziamento gástrico o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos exercitados agudamente.
- ✓ Caracterizar a participação de vias serotoninérgicas sobre o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos exercitados agudamente.
- ✓ Determinar a expressão gênica de hormônios (OT, CCK e ANP) em fragmentos do estômago de ratos exercitados agudamente.
- ✓ Caracterizar as possíveis alterações sobre a complacência gástrica, o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal de ratos treinados anaerobiamente por e semanas.

MATERIAIS E MÉTODOS

3 - Materiais

3.1 – Animais e Princípios Éticos: Foram utilizados ratos machos Wistar, pesando entre 180 e 250g, mantidas em um ciclo de 12 h claro/escuro, com livre acesso à comida e água. Todos os procedimentos serão feitos de acordo com as normas éticas previstas pelo Conselho Nacional de Experimentação Animal (Concea), bem como o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Experimentação Animal da Universidade Federal do Ceará (protocolo n°=82/2011).

4 - Métodos

4.1. Protocolo de Treinamento Anaeróbio Agudo

Para a realização do protocolo de treinamento anaeróbio agudo, utilizamos uma metodologia de natação aguda adaptada de acordo com (Voltarelli, *et al.*, 2002), utilizando como parâmetro de intensidade de esforço o limiar de lactato. Inicialmente, os ratos foram adaptados ao meio líquido por 5 dias consecutivos de natação em um tanque coletivo com água a $30 \pm 1^\circ\text{C}$ sem qualquer sobrecarga corporal. No primeiro dia eles nadaram 10 minutos, no segundo dia por 20 minutos, no terceiro dia por 30 minutos, no quarto e quinto dia por 40 minutos.

Vinte e quatro horas após a última sessão de adaptação, os ratos foram anestesiados com tribromo etanol (250mg/kg, via i.p). Logo em seguida, os mesmos receberam um cateter de polietileno na artéria femoral e veia jugular esquerda (PE-50 fundido ao PE-10 ou PE-90, Intramedic Clay Adans[®]). A artéria femoral foi destinada para monitoração da pressão arterial média e a veia jugular serviu para infusão de drogas e sacrifício por overdose de anestésico. Ao final dos procedimentos cirúrgicos, os ratos

foram colocados em gaiolas individuais ficando os mesmos em jejum de sólido e com livre acesso a soro de reidratação oral (Na^+ 75; Cl^- 65; K^+ 20; Glicose 75 e Citrato de Na^+ 10 mmol/l, LAFEPE[®]) por um período de 24 horas.

Decorrido o período pós-cirúrgico de 24 horas, os ratos foram aleatoriamente divididos nos grupos *treinado* e *sedentário*. Os ratos do grupo treinado fizeram exercício de natação aguda individual por 15 minutos suportando sobrecarga (anéis de chumbo amarradas ao dorso) equivalente a 5% do peso corporal, sob condições similares às descrita anteriormente. Já os ratos dos grupos sedentários foram mantidos por 15 minutos expostos ao tanque em água rasa (~ 5 cm) para eliminar eventuais vieses de estresse.

4.2. Protocolo de Treinamento Anaeróbio Crônico

Para a realização do protocolo de exercício anaeróbio crônico, utilizamos o treinamento físico de saltos verticais, adaptado de acordo com (Cunha, *et al.*, 2005). Inicialmente, os ratos passaram por uma adaptação ao meio líquido, fazendo exercício de natação em um tanque coletivo com água a $30^\circ\text{C} \pm 1$ pelo período de 5 dias consecutivos. No primeiro dia os ratos nadaram 10 minutos, no segundo dia por 20 minutos, no terceiro dia por 30 minutos, no quarto e quinto dia por 40 minutos.

Quarenta e oito horas após o período de adaptação o treinamento físico iniciou-se sendo utilizado o exercício de saltos verticais conforme descrito por (Aguiar, *et al.*, 2010). Para tanto, os ratos foram colocados em um tubo de acrílico (25 cm de diâmetro vs. 60 cm de altura) contendo água termo-neutra ($30^\circ\text{C} \pm 1$) a uma altura de 38 cm e suportando uma sobrecarga atada ao dorso que variou ao longo do período de

treinamento de 40 a 70% do peso corporal. O treinamento consistiu em saltos verticais (4 x 10) com intervalo de descanso entre as séries de 30 segundos. O treinamento total teve duração de 4 semanas sendo que na primeira semana os ratos treinaram com sobrecarga equivalente a 40% do peso corporal, na segunda com 50%, na terceira com 60% e na quarta semana com 70% do peso corporal. Já os ratos do grupo sedentários, foram manipulados durante todo o período de 4 semanas apenas pela exposição por 5 minutos diários no mesmo tubo contendo água termo-neutra ($30^{\circ}\text{C} \pm 1$) rasa ($\sim 5\text{ cm}$), sem necessitar fazer qualquer esforço físico. A ilustração 01 apresenta o modelo de saltos verticais conforme já descrito.

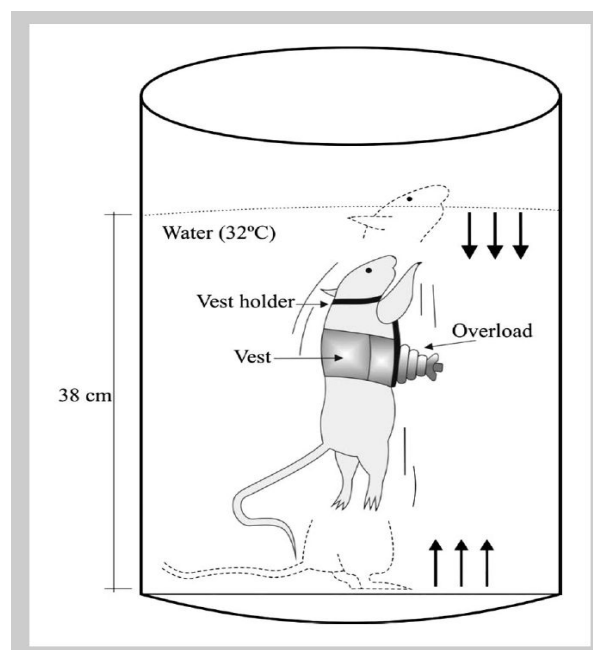


Ilustração 06. Esquema representativo do protocolo de treinamento anaeróbio de saltos verticais. O treinamento consiste em 4 x 10 saltos com intervalo de 30 s por 4 semanas. (Cunha, *et al.*, 2005; Aguiar, *et al.*, 2010).

4.3. Parâmetros Hemodinâmicos

Vinte e quatro horas após a última sessão de treinamento anaeróbio crônico, os ratos foram anestesiados com tribromoetanol (250mg/kg, i.p). Em seguida, os mesmos receberam um cateter de polietileno na artéria femoral e veia jugular (PE-50 fundido ao PE-10 ou PE-90, Intramedic Clay Adans[®]) destinados à monitoração da pressão arterial média através do transdutor de pressão (MLT-1050 e MLT-0380) acoplados a um sistema computadorizado de aquisição de sinais biológicos (Power Lab ADInstruments[®], LabChart pro 7.3), infusão de drogas e sacrifício por overdose de anestésico. Para registro do eletrocardiograma na derivação DII, foram implantados 3 fios metálicos de teflon inoxidável (Stainless Steel Teflon Coated, A.M Systems[®]. Inc, D.E. 0,203mm), sendo 2 na região torácica e 1 na pata esquerda traseira para posterior aquisição e armazenamento através do sistema de dados biológicos conforme descrito (Bio Amp – ML132 ligado a um 3 Lead Shielded Bio Amp Cable, Power Lab - ADInstruments[®]). A partir do traçado do eletrocardiograma, foi avaliado o intervalo R-R' que serviu para derivação da frequência cardíaca (batimento a batimento) bem como avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

4.3.1. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A avaliação da VFC foi feita a partir do intervalo r-r' do ECG usando o software (LabChart 7.3, ADInstruments[®]). A partir do r-r', utilizamos a Transformada Rápida de Fourier (TRF), amplamente descrito na literatura (Tezini, *et al.*, 2009). Inicialmente adquirimos um sinal basal, onde optamos por 5 minutos para a determinação de VFC. Tal período foi submetido para a detecção do intervalo R a para a derivação de um tacograma. O tacograma foi pré-processado e a gravação foi dividida em segmentos de

512 pontos. O algoritmo de TRF foi aplicado para construir período e estimar o espectro do intervalo R-R. A partir do algoritmo da TRF produzimos um gráfico de densidade espectral como uma função da frequência e que integrou a área sob a curva para cada componente oscilatório, nomeadamente frequência muito baixa (VLF), baixa frequência (LF) e alta frequência (HF).

Os componentes oscilatórios foram, em seguida, rotulados VLF (0,02-0,2 Hz), LF (0,2-0,75 Hz) e HF (0,75-2,5 Hz). Os dados são expressos como uma razão de ambos LF/HF, que reflete uma interação complexa entre a modulação simpática e parassimpática, e em unidades normalizadas (n.u), que verificou a influência percentual de cada componente oscilatório na VFC global. A análise da VFC foi realizada em condições basais sem qualquer manipulação farmacológica (Martins, *et al.*, 2011).

5 - Estudos do Esvaziamento Gástrico

A determinação do esvaziamento gástrico foi realizada mediante a técnica de diluição de corante, descrita inicialmente por Reynell & Spray (1956). Após os procedimentos de canulação dos vasos cervicais e femorais já descritos, os ratos passaram por 16 horas de jejum de sólido, mas de livre acesso à solução de reidratação oral. No dia do experimento os ratos foram monitorados quanto a pressão arterial, ECG e frequência cardíaca em repouso para o grupo crônico e após a sessão aguda de exercício para o grupo treinamento agudo. A seguir, os ratos receberam mediante sonda orogástrica a refeição teste (solução glicosada a 5% contendo vermelho fenol, 0,75mg/ml). Após um período pós-prandial de 10 minutos os ratos foram sacrificados via *overdose* letal de anestésico (tiopental 50mg/kg, i.v).

Após serem sacrificados, os fizemos uma laparotomia mediana seguida de ligaduras obstrutivas no piloro e na cárdia, permitindo a retirada do estômago e dos intestinos, os quais foram delicadamente estendidos sobre uma prancha. O intestino delgado foi então dividido em três segmentos consecutivos, a saber: proximal (40% iniciais), medial (30%) e distal (30% finais). O estômago e cada segmento intestinal foram colocados numa proveta graduado contendo 100 ml de NaOH a 0,1N, para medição do volume. A seguir, os segmentos foram fragmentados e homogeneizados com auxílio de liquidificador manual, sendo retirados 10 ml do sobrenadante para centrifugação (2800 rpm por 10-min). Após a centrifugação, coletamos 5 ml do sobrenadante e acrescentado 0,5 ml de solução de ácido tricloroacético (TCA - 20%) a fim de precipitar as proteínas teciduais. Após nova centrifugação por 20 minutos a 2800 rpm, retiramos 3ml do sobrenadante aos quais foram adicionados a 4 ml de NaOH a 0,5N para determinação afinal da absorbância (ABS) das amostras pelo método colorimétrico, com o auxílio de um leitor de Elisa (Spectronic 20 Genesis).

A seguir, foi determinada 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 víscera + 100) x Absorbância da víscera.

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

$$\text{Taxa de EG (\%)} = 100 - \text{Retenção Fracional Estômago}$$

6 - Estudo do Trânsito Intestinal em Ratos Treinados Cronicamente.

Um grupo separado de ratos, submetidos à 4 semanas de exercício (treinamento anaeróbio de saltos) conforme previamente descrito, foram anestesiados (tribromoetanol 250mg/kg, i.p) 24 horas após a última sessão de treinamento. Após uma laparotomia mediana, inserimos por meio de uma fístula no fundo gástrica um tubo (sonda gástrica n° 10 de polietileno) cuja extremidade foi avançada até ultrapassar em 1 cm o piloro, sendo no duodeno fixado com o auxílio de sutura em tabaqueira na parede gástrica. A extremidade livre do tubo foi posteriormente exteriorizada pelo subcutâneo até a região cervical, sendo ali também fixada.

Os ratos foram então mantidos por um período de 24 horas em gaiolas individuais em jejum, mas com livre acesso à solução de reidratação oral. No dia do experimento, os ratos foram alimentados através de uma sonda oragástrica com a supracitada refeição teste (1 ml), injetada diretamente no duodeno. Após um período pós-prandial de 10 minutos, os ratos foram sacrificados pela *overdose* de anestesia (tiopental sódico 50mg/kg, i.v). Logo em seguida, foi realizada uma laparotomia mediana e ligaduras obstrutivas no piloro e na cárdia, retiramos o trato gastrintestinal, sendo o estômago e os intestinos estendidos delicadamente sobre uma prancha. O intestino delgado foi então dividido em 5 segmentos consecutivos de igual tamanho (~ 20 cm), sendo cada um deles numerado de 1 a 5. Sendo que o primeiro segmento do intestino delgado foi retirado juntamente com o estômago, incluindo-se aí a extremidade da sonda. Cada segmento foi então processado de forma idêntica a descrita anteriormente para se obter uma amostra para permitir a determinação da absorbância (ABS) pelo método colorimétrico com o auxílio de um leitor de Elisa (Spectronic 20 Genesis), sob comprimento de 560nm. Ao

final, a retenção fracional de cada segmento foi multiplicada pelo respectivo número identificador os quais somados entre si geram o índice de trânsito intestinal, aos moldes do centro de massa de um objeto (Sallam, *et al.*, 2007).

7 – Avaliação da Complacência Gástrica em Ratos Anestesiados.

Para avaliar o efeito do treinamento físico crônico sobre a complacência gástrica, utilizamos um sistema de barostato, associado a um pletismômetro, conforme descrição anterior (Graça, *et al.*, 2000, Juca, *et al.*, 2011). Inicialmente, os ratos passam por 4 semanas pelo treinamento físico anaeróbio ou são mantidos sedentários, segundo protocolo descrito acima. Vinte e quatro horas após a última sessão, ambos os grupos de ratos foram anestesiados com uretana (1,2g/kg, via i.p). Em seguida, realizamos incisão na região cervical, para exposição e canulação da traqueia com um cateter plástico flexível. A seguir, inserimos, por via oral, um cateter contendo na ponta um balão, o qual foi posicionado na cárdia dos ratos, sendo a extremidade livre conectada ao fundo de um reservatório em “U” de um sistema de pletismografia (Ugo Basille®). Ao preenchermos o barostato com solução contendo (0,3ml de solução padrão, 45mg de NaCl para um volume de 100 ml de água destilada), criávamos um sistema de vasos comunicantes que serviu para registrar continuamente o volume gástrico dos ratos. Elevando o nível líquido do barostato 4 cm acima do apêndice xifóide do rato, o estômago foi distendido e o volume gástrico registrado manualmente ao final de cada minuto por um período basal de 30 minutos. Em seguida, o animal foi submetido consecutivamente à pressão de distensão de 4 cmH₂O, 8 cmH₂O e 12 cmH₂O, sendo o volume gástrico registrado a cada vez por um período de 10 minutos, conforme mostrados na ilustração 02.

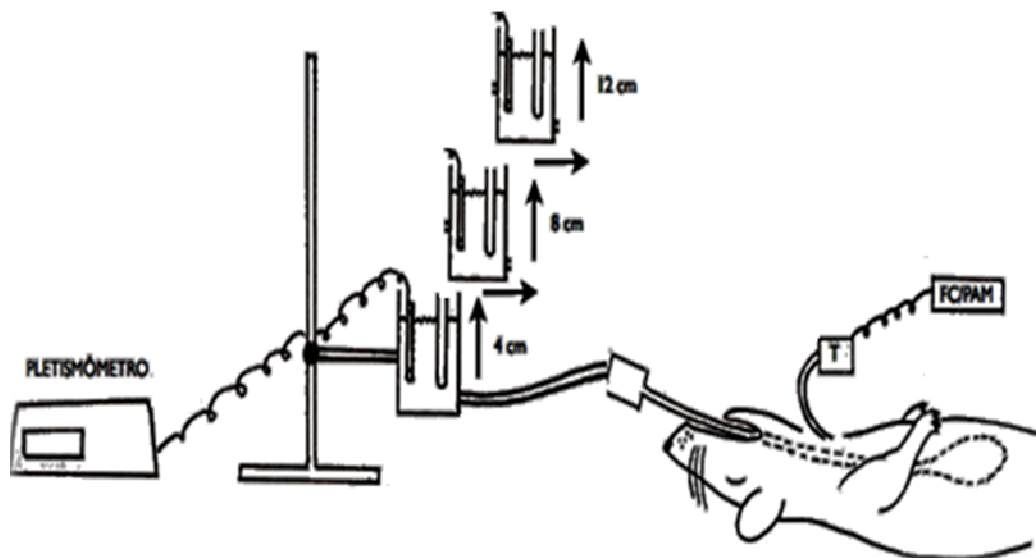


Ilustração 07. Desenho esquemático da técnica do barostato adotada para avaliação da complacência gástrica em ratos anestesiados. Esquema adaptado de Graça *et al.*, (2000) e gentilmente cedido pelo Dr. Sideny Wendell Goiana.

8 – Avaliação da Responsividade ao Carbacol (CCh) de Tiras Isoladas de Fundo Gástrico de Ratos

Para estudar o eventual papel do exercício agudo sobre a responsividade de tiras isoladas de fundo gástrico, um grupo de ratos foi submetido aos mesmos procedimentos de adaptação ao meio líquido seguida de treinamento agudo com já descrito anteriormente. Imediatamente após a sessão aguda de exercício, os ratos foram sacrificados mediante deslocamento cervical sendo logo a seguir submetidos à laparotomia e remoção do estômago. Tiras isoladas do fundo gástrico dos ratos de cada grupo foram então montadas em câmaras para preparações isoladas de músculo liso, sendo mantidas, de acordo com a metodologia de Paton (1957), em solução de Tyrode a 37 °C, pH 7,4 e constantemente oxigenada com mistura carbogênica (95% de O₂ e 5% de CO₂). A tensão basal aplicada ao tecido foi de 1 g.

O registro das contrações foi realizado por intermédio de transdutores de força, acoplados a um sistema digital de aquisição de sinais biológicos (PowerLab, ADInstruments[®]) conectado a um computador para o armazenamento dos dados. Inicialmente as preparações passaram por um período de estabilização de 40 minutos. Em seguida foram feitas 3 contrações com K^+ 60mM para testar a integridade do tecido com consecutivas lavagens. Decorridas as 3 contrações e após estabilização iniciou-se o protocolo de responsividade ao carbacol (CCh) com concentrações cumulativas de (1nM, 10nM, 100nM, 1 μ M, 10 μ M e 100 μ M) tanto nos tecidos de ratos treinados quanto dos ratos sedentários.

9. Efeito da acidose metabólica induzida por NH_4Cl sobre o esvaziamento gástricos em ratos.

Para indução da acidose metabólica, os ratos foram divididos inicialmente em gaiolas individuais. Em seguida os ratos do grupo acidose metabólica receberam (NH_4Cl 4%) na água de beber e o grupo controle apenas água, ambos por período de 72 h. No dia do experimento, os ratos foram sacrificados por overdose de anestésico para avaliação da motilidade gastrintestinal, bem como foi coletada uma amostra sanguínea direto do ventrículo esquerdo através de punção cardíaca para avaliação dos parâmetros gasométricos conforme descrito na literatura (Green, *et al.*, 2000; Tosco, *et al.*, 2011).

10. Efeito do treinamento agudo sobre a gasometria arterial

Em um grupo separado de ratos, previamente submetidos ao protocolo de exercício agudo ou sedentário descritos acima, coletamos amostras do sangue arterial para identificar eventuais alterações séricas relacionadas ao pH, PCO₂, PO₂, Saturação de O₂, [HCO₃], Excesso de Base, além de outros parâmetros sanguíneos como a creatina quinase. Assim sendo, inicialmente adaptamos os ratos ao meio líquido, conforme já descrito anteriormente. Vinte e quatro horas após a adaptação, os ratos foram submetidos ao protocolo de exercício agudo ou sedentário, sendo que ao final da sessão ambos os grupos foram anestesiados. Em seguida foi feita uma incisão na região cervical e identificada a artéria carótida direita a qual introduzimos um cateter de polietileno (PE-50 Intramedic Clay Adams[®]), conectado a uma seringa com heparina 5000 UI por onde coletamos 3 ml de sangue o qual foi utilizado para a avaliação da gasometria arterial através do sistema (Gasômetro, Modelo Cobas b121, Roche[®]). Os valores das concentrações de lactato foram obtidos através da coleta de 25µl de sangue da veia da cauda e analisados pelo aparelho (Accutrend Plus – Roche[®]). (Kuntz, et al., 2000).

11. Investigação das Vias de Sinalização

11.1. Efeito do Omeprazol sobre a Diminuição do Esvaziamento Gástrico de ratos exercitados

Como o corante utilizado na determinação do esvaziamento gástrico, vermelho fenol, é sensível ao pH, estudamos em grupos separados de ratos o eventual papel de uma hipersecreção gástrica de caráter ácido sobre a inibição do esvaziamento gástrico

induzido pelo exercício agudo. Assim, decorridos todos os procedimentos de adaptação ao meio líquido como já descrito anteriormente, os ratos no dia do experimento receberam 30 minutos antes da sessão aguda de exercício de alta intensidade uma dose de Omeprazol (20mg/kg, i.p.). Decorridos o período de absorção os ratos passaram pelo protocolo de treinamento agudo, sendo que ao final do treinamento os mesmos receberam a refeição teste para a determinação do esvaziamento gástrico 10 minutos pós-prandiais.

11.2. Avaliação do Desequilíbrio Ácido-Básico sobre a Diminuição do Esvaziamento Gástrico de Ratos Exercitados Agudamente.

Para investigar o possível envolvimento do desequilíbrio ácido básico no fenômeno de diminuição do esvaziamento gástrico de líquido induzido pelo exercício agudo, submetemos um grupo separado de ratos aos mesmos procedimentos de adaptação ao meio líquido, como já descrito anteriormente. Por ocasião do ensaio, os ratos receberam gavagem, (1ml/100g) de uma solução de NaHCO_3 (500 mg/kg) por via oral no dia do experimento mediante antes do protocolo de exercício agudo conforme descrito por (Rico, *et al.* 2001; Bishop, *et al.* 2010). Decorridos 40 minutos, os ratos foram aleatoriamente submetidos a sessão de exercício agudo ou grupo sedentário, conforme descrição anteriormente, sendo que ao final da sessão de treinamento, os mesmos receberam uma refeição teste líquida, via gavagem para subsequente estudo do esvaziamento gástrico 10 minutos pós-prandial conforme já descrito acima.

11.3. Participação da Via Aferente-Sensitiva Vagal Sobre a Diminuição do Esvaziamento Gástrico de Ratos Exercitados Agudamente.

Para estudar a possível participação da via aferente vagal no fenômeno de retardo do esvaziamento gástrico induzido por exercício agudo, um grupo de ratos sofreu o procedimento de desnervação perineural com uma solução de (capsaicina 1%). Vinte e quatro horas antes do início da adaptação ao meio líquido, todos os ratos foram anestesiados com tribromoetanol como já descrito anteriormente, onde os mesmos receberam 30 minutos antes do tratamento perineural (atropina 1mg/kg, via i.p) a fim de minimizar os efeitos cardiovasculares provocados pela capsaicina. Decorridos os 30 minutos e após uma tricotomia cervical, todos os ratos receberam uma incisão na região cervical onde foram identificados e isolados os nervos vagos. Logo em seguida os mesmos foram envolvidos com algodão e umedecidos com uma solução de capsaicina (10mg/ml, 0,1ml por nervo vago) por um tempo de 30 minutos. Terminado esse período, os algodões foram removidos e a região foi cuidadosamente lavada com solução de salina estéril. Vinte e quatro horas após os procedimentos de desnervação, os ratos iniciaram o período de adaptação ao meio líquido como já descrito, sendo que ao final da adaptação os ratos passaram por o período de descanso com posterior protocolo de exercício agudo para em seguida ser feito o estudo do esvaziamento gástrico conforme acima citado.

11.4 - Participação dos Receptores 5-HT₃ sobre a Diminuição do Esvaziamento Gástrico de Ratos Exercitados Agudamente.

A fim de investigar o eventual papel da via serotoninérgica no retardo do esvaziamento gástrico induzido pelo exercício físico agudo, pré-tratamos um grupo separado de ratos com o antagonista específico dos receptores 5-HT₃ (Hayes, *et al.*, 2004).

Inicialmente os ratos passaram por um período de adaptação ao meio líquido conforme já descrito anteriormente. No dia do experimento, os ratos de ambos os grupos treinado agudamente ou sedentários receberam Ondansetrona ($50\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, i.v). Decorridos 15 minutos, os ratos foram submetidos aleatoriamente ao supracitado protocolo de exercício agudo ou não, recebendo logo em seguida a refeição teste para a determinação do esvaziamento gástrico 10 minutos pós-prandiais conforme já descrito anteriormente.

11.5. Participação da Ocitocina e da Colecistocinina sobre a Diminuição do Esvaziamento Gástrico de Ratos Exercitados Agudamente.

Para estudar a participação dos receptores de ocitocina (OT) e de colecistocinina (CCK) sobre a diminuição do esvaziamento gástrico utilizamos o antagonista específico de OT (atosibana $40\mu\text{g}/\text{kg}$, via i.p) e de CCK (devazepide $1\text{mg}/\text{kg}$, via i.p). Inicialmente os ratos passaram por um período de adaptação ao meio líquido com já descrito anteriormente. Vinte e quatro horas após a última sessão de adaptação e antes do protocolo de exercício agudo ou não, os ratos foram pré-tratados (30-min) com atosibana (grupos OT) ou devazepide (grupos CCK) via intraperitoneal. Em seguida os ratos passaram pelo treinamento agudo ou não como já descrito anteriormente, sendo que logo após, avaliamos o esvaziamento gástrico como metodologia já mencionada (Scarpignato, *et al.*, 1993; Wu, *et al.*, 2008).

11.6. Análise da Expressão Gênica dos Hormônios OT, ANP e CCK.

11.6.1. Isolamento do RNA Total

Em um grupo separado de ratos, após adaptação ao meio líquido os mesmos foram submetidos ao protocolo de treinamento agudo como já descrito. Ao final do treinamento agudo os ratos foram sacrificados sendo então coletados fragmentos dos

tecidos gástrico (fundo e piloro) e intestinal (duodeno) e imediatamente levados ao congelamento em nitrogênio líquido. As amostras foram então mantidas em freezer (-80°C) até o momento da extração de ácido ribonucleico (RNA). Isolamos o RNA total de cada amostra utilizando o Mini Kit RNeasy (Qiagen, USA), de acordo com as instruções do fabricante.

Para a realização dos ensaios, as amostras foram homogeneizadas com Trizol (reagente de lise Qiazol, Qiagen), utilizando um disruptor de células composto por uma ferramenta de velocidade própria (Dremel 300-N/10, Mexico) e uma haste metálica rotativa. Após o rompimento do tecido e a liberação do RNA para o meio, a solução foi centrifugada a 20.000g durante 5 min. e então, 200µL de 1-bromo, 3- cloro-propano (BCP - Fluka, Estados Unidos) foi adicionado ao sobrenadante.

Após a homogeneização e centrifugação (15.000g, 15min, 4°C), o conteúdo do tubo de 2mL é separado em 3 fases e o RNA impuro é localizado na fase límpida superior. Em seguinte transferimos o RNA impuro para uma coluna de rotação, objetivando a remoção de impurezas por lavagens consecutivas com álcool 70% (v/v) e soluções tampão RW1 e RPE. A eluição do ácido nucléico de alta pureza ocorreu em água livre de RNase. O RNA obtido foi quantificado com Nanodrop (Thermo Fisher Scientific, Estados Unidos) para fins da verificação da qualidade do RNA extraído e para a determinação da quantidade de RNA necessária para a construção do DNA complementar (cDNA).

11.6.2. Reação Transcristapse Reversa

Para avaliar a expressão gênica dos hormônios OT, ANP e CCK, construímos o cDNA a partir do RNA isolado por uma reação com enzima transcriptase reversa (SuperScript™ III Reverse Transcriptase System ,Invitrogen, Estados Unidos). As amostras

de RNA (1 µg) foram incubadas em 8µL de 5X iScript™ Reaction Mix e 2µL de iScript™ Reverse Transcriptase (Bio-Rad, USA) com água Milli-Q completando para volume total final de 40µL por reação. As condições para construção do cDNA foram: 25°C por 5 min; . 42°C por 30 min., seguidos de um ciclo final de 85°C por 5 min. O cDNA sintetizado foi então mantido em um freezer a -20°C até sua amplificação por uma reação em cadeia de polimerase em tempo real (Real Time-PCR).

11.6.3. PCR em tempo real (Real Time-PCR, RT-qPCR)

A expressão gênica dos hormônios OT, ANP e CCK foram determinadas por meio do sistema de detecção em tempo real (iQ5 Real-Time PCR Detection System, Bio-Rad, Estados Unidos). O gene que codifica a fosfomanomutase [EC 5.4.2.8] foi utilizado como gene de referência (PMM1). Os iniciadores de DNA (primers) de todos os genes foram desenhados nas bases de sequência de DNA obtida do Centro Norte-Americano de Informação Biotecnológica ([http:// www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov); acesso em 20/Abril/2011) conforme descrito abaixo.

Sequência oligonucleotídica dos iniciadores utilizados nos ensaios de qRT-PCR

Gene	Alvo	Sequência do Primer (5'-3')	Tamanho (pb)	Banco de genes (GenBank, NCBI)
PMM1	<i>Rattus norvegicus</i> phosphomannomutase 1 (PMM1), mRNA	F- ATGGCATECTGAACATCTCG R- CAGCCCTCAGGGAAGACATC	190	NM_001001323.1
Oxitocina	<i>Rattus norvegicus</i> oxytocin, prepropeptide, mRNA	F- CTGCTTGCCCTACTGGCTCT R- GGGGCAGTTCTGGATGTAGC	51	NM_012995.3
ANP	<i>Rattus norvegicus</i> natriuretic peptide A (ANP), mRNA	F- CTGCTTCGGGGGTAGGATT R- TCGGTACCGGAAGCTGTTC	70	NM_012612.2
CCK	<i>Rattus norvegicus</i> cholecystokinin (CCK), mRNA	F- CTGCTAGCCCGATACA TCCAG R- ATCCATCCAGCCCATGTAGTC	126	NM_012829.2

F: iniciador

senso (*forward*); R: iniciador anti-senso (*reverse*).

Os ensaios de PCR em tempo real foram realizados em um volume final de 25µl de um meio contendo 12.5µL SYBR Green Supermix (solução padrão para amplificação com reagentes, contendo SYBR Green, DNA polimerase, dNTPs e solução salina em concentrações ótimas para PCR em tempo real) 200nm de primers e 1µL de cada amostra de cDNA. Amostras negativas também foram testadas, com o cDNA sendo substituído por água Mili-Q autoclavada.

As condições do PCR foram às seguintes: um período de desnaturação inicial de 3 min. a 95°C, seguida por 40 ciclos de amplificação dos genes. Cada ciclo consistiu de uma fase de desnaturação inicial de 30 seg. a 95°C, seguida por uma fase de anelamento de 30 seg. a 61°C (OT e PMM1), 58°C (ANP) ou 58°C (CCK); e uma fase de extensão de 45 seg. a 72°C. A captação de fluorescência ocorreu a cada ciclo na fase de extensão. Os dados obtidos foram armazenados e analisados pelo software iQ5 Optical System (version 2.0; Bio-Rad, USA) a fim de avaliar o ciclo limiar (threshold cycle, CT) em que a fluorescência observada foi 10 vezes maior que a fluorescência basal para cada ensaio de RT-qPCR.

A expressão do gene foi obtida pela aplicação do método matemático de Pfaffl (Pfaffl, 2001), proporcionando a comparação entre a amplificação dos genes de estudo e a amplificação do gene de referência em cada amostra. As amostras foram submetidas a uma etapa de extensão final por 3 min. a 72°C. Para a confirmação da especificidade dos produtos amplificados obtidos (amplicons), foi construída uma curva de fusão para cada reação: a temperatura crescente (aumento de 1°C a cada 20 seg. com início na temperatura de anelamento do iniciador em questão) alcançando 95°C, gerando a desnaturação gradual dos amplicons.

As alterações de fluorescência foram medidas a fim de se obter a temperatura de fusão (melting temperature, TM) de cada reação, determinando assim a especificidade da amplificação pela obtenção de um pico único em cada reação. Os amplicons foram também avaliados por corrida de eletroforese em gel de agarose a 3%, corados com brometo de etídio a 1% (v/v).

12. Análise Estatística

Expressamos no texto como média \pm EPM os resultados referentes aos índices hemodinâmicos (PA, FC e VFC) e a retenção fracional do corante no TGI. A comparação estatística dos dados referentes aos índices hemodinâmicos foi realizada utilizando-se a análise de variância para amostras repetidas (ANOVA) seguidas pelo teste de Tukey. Para a análise dos parâmetros de contratilidade in vitro, utilizamos análise de variância dupla (Two Way ANOVA) seguida pelo teste de *Holm-Sidak*. Já a comparação inter-grupos dos resultados foi feita mediante o teste “t” de *Student* não pareados. Assumimos como significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Respostas aos Parâmetros Hemodinâmicos da Pressão Arterial Média e da Frequência Cardíaca em Ratos Sedentários ou Treinados Agudamente com 5% do Peso Corporal.

Na figura 01, estão mostrados os valores médios da pressão arterial média e da frequência cardíaca em ratos sedentários e treinados agudamente em uma única sessão de natação com 5% do peso corporal. Em relação à pressão arterial média, observamos que os ratos treinados apresentaram valores maiores significativamente quando comparados aos sedentários ($110,4 \pm 1,78$ vs $121,8 \pm 1,48$, $p < 0,05$ mmHg). No que diz respeito à frequência cardíaca, observamos que os ratos treinados agudamente apresentaram uma taquicardia significativa quando comparado aos ratos sedentários ($351,3 \pm 10,23$ vs $427,7 \pm 8,55$ bpm, $p < 0,01$ respectivamente).

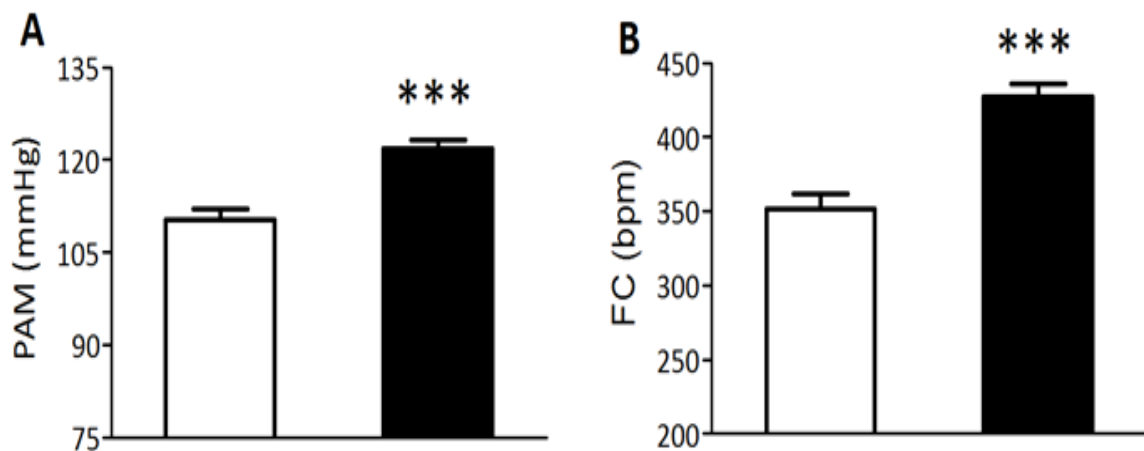


Figura 01. Respostas da Pressão Arterial Média (PAM, mmHg, Box - A) e da Frequência Cardíaca (FC, bpm, Box - B) de ratos sedentários (n = 6 □) ou treinado agudamente (n = 7 ■) em uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal. Os dados foram expressos em valores de média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado o teste *T* de Student para dados não pareados. *** $p < 0,01$, entre sedentários vs treinamento agudo.

Efeito do Exercício Físico Agudo sobre o Esvaziamento Gástrico de Líquidos.

Na figura 02, são apresentados os valores de retenção gástricas em ratos sedentários e treinados agudamente. Observamos que os ratos que fizeram uma única sessão de exercício de natação com 5% do peso corporal apresentaram valores maiores significativamente de retenção gástrica quando comparados aos ratos sedentários ($41,45 \pm 2,23$ vs $66,89 \pm 3,03$ %, $p < 0,05$ respectivamente).

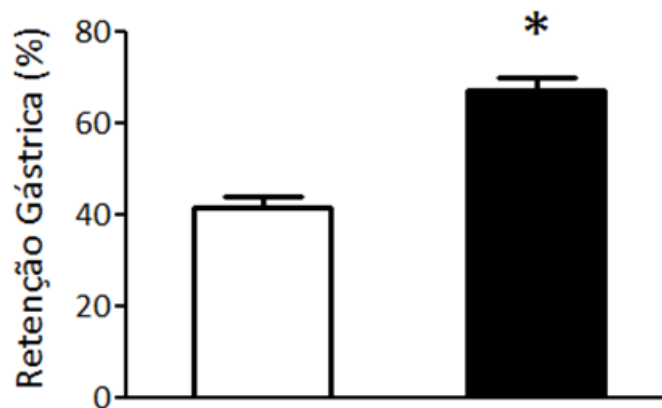


Figura 02. Efeito da retenção gástrica em ratos sedentários (n = 6 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 8 ■). Os valores são expressos em valores de média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado o teste *T* de Student para dados não pareados. * $p < 0,05$, entre sedentários vs treinamento agudo.

Efeito do Exercício Físico Agudo em Ratos Sedentário ou Treinados sobre os Parâmetros da Gasometria Arterial.

Na figura 03, são mostrados os valores médios dos parâmetros gasométricos de (pH, **Box – A**, [lactato], **Box – B**, CK, **Box – C**, SaO₂, **Box – D**, Excesso de Base, **Box – E**, [HCO₃], **Box – F**, PCO₂, **Box – G** e PO₂, **Box – H**). Em relação aos ratos sedentários os ratos treinados agudamente apresentaram um aumento significativo nos valores da concentração de lactato ($3,17 \pm 0,21$ vs $6,10 \pm 0,36$ mmol/dL, $p < 0,001$ respectivamente), da creatina kinase ($235,1 \pm 24,33$ vs $350,6 \pm 17,04$ U/L, $p < 0,001$ respectivamente). Por outro lado, observamos uma diminuição significativa nos valores do pH ($7,32 \pm 0,00$ vs $7,14 \pm 0,06$ $p < 0,05$ respectivamente) da concentração do bicarbonato ($22,60 \pm 0,39$ vs $17,73 \pm 2,09$ mmol/L, $p < 0,05$ respectivamente) e do excesso de base ($-1,38 \pm 0,29$ vs $-5,43 \pm 1,19$ mmol/L, $p < 0,01$ respectivamente). Nos demais parâmetros avaliados de SaO₂, PCO₂ e PO₂ não encontramos diferenças significativas entre os ratos sedentários e treinados agudamente ($71,70 \pm 4,83$ vs $71,01 \pm 5,33$ %, $51,79 \pm 2,86$ vs $53,54 \pm 4,15$ mmHg e $61,75 \pm 4,12$ vs $74,68 \pm 6,20$ mmHg).

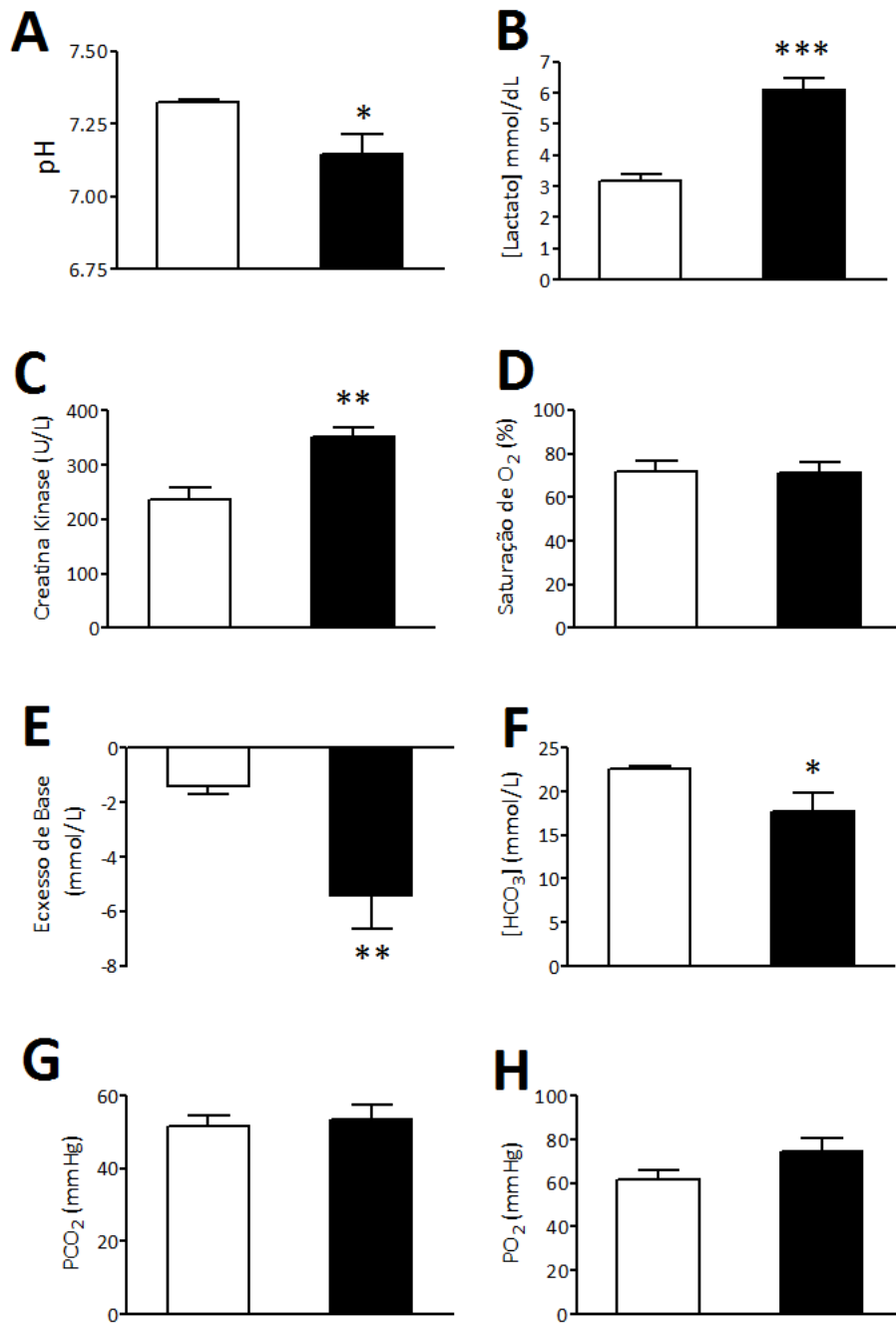


Figura 03. Efeito da gasometria arterial em ratos sedentários (n = 6 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 6 ■). Os valores são expressos em valores de média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado o teste *T* de Student para dados não pareados. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$, entre sedentários vs treinamento agudo

Efeito do Exercício Físico Agudo e da Acidose Metabólica Induzida por NH₄Cl sobre o pH e a Retenção Gástrica em Ratos.

Na figura 04, são mostrados os valores médios dos parâmetros de pH (Box – A) e de retenção gástrica (Box – B) de ratos tratados com H₂O, NH₄Cl, sedentários e treinados agudamente. Os ratos tratados com NH₄Cl diminuíram significativamente ($p < 0,05$) os valores de pH quando comparados aos ratos controle (H₂O) ($7,17 \pm 0,03$ vs $7,29 \pm 0,02$). Similarmente, observamos que o exercício agudo diminuiu significativamente ($p < 0,05$) os valores de pH comparados aos ratos sedentários ($7,21 \pm 0,02$ vs $7,32 \pm 0,01$).

Em relação a motilidade gástrica, foi observado que os ratos tratados com NH₄Cl apresentaram um aumento significativo ($p < 0,05$) nos valores de retenção gástrica comparados aos ratos controle (H₂O) ($65,18 \pm 2,16$ vs $37,84 \pm 3,67\%$). Observamos ainda que o exercício agudo aumentou significativamente ($p < 0,05$) os valores médios da retenção gástrica quando comparado aos ratos sedentários ($66,89 \pm 3,03$ vs $41,45 \pm 2,23\%$).

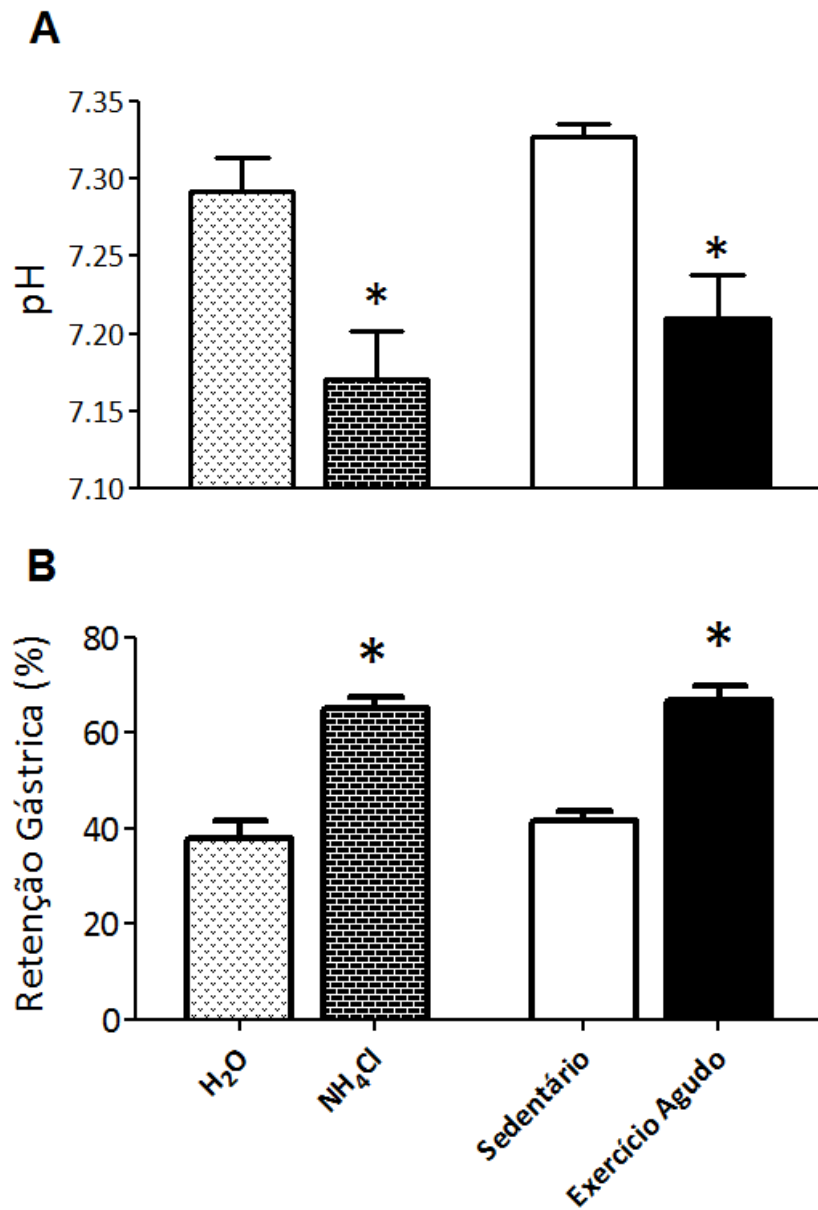


Figura 04. Efeito da indução de acidose metabólica por NH₄Cl e por exercício agudo sobre os valores médios de pH e retenção gástrica. Os valores são expressos em valores de média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA, seguida de teste de Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$, H₂O vs NH₄Cl e sedentário vs treinado agudamente.

Efeito do Pré-Tratamento com Omeprazol sobre a Diminuição do Esvaziamento Gástrico de Ratos Sedentários ou Treinados Agudamente.

Para estudar o possível efeito de uma hipersecreção ácida gástrica sobre a retenção gástrica, um grupo separado de ratos foi pré-tratados com omeprazol (20 mg/kg i.p) antes dos protocolos de treinamento agudo conforme mostrado na figura 05. Ao se comparar os ratos treinados e os treinados e tratados com omeprazol, não observamos diferenças significativas entre os grupos ($66,89 \pm 3,03$ vs $70,02 \pm 4,88$ %), assim como não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos sedentários ($41,45 \pm 2,23$ vs $47,93 \pm 5,10$ %).

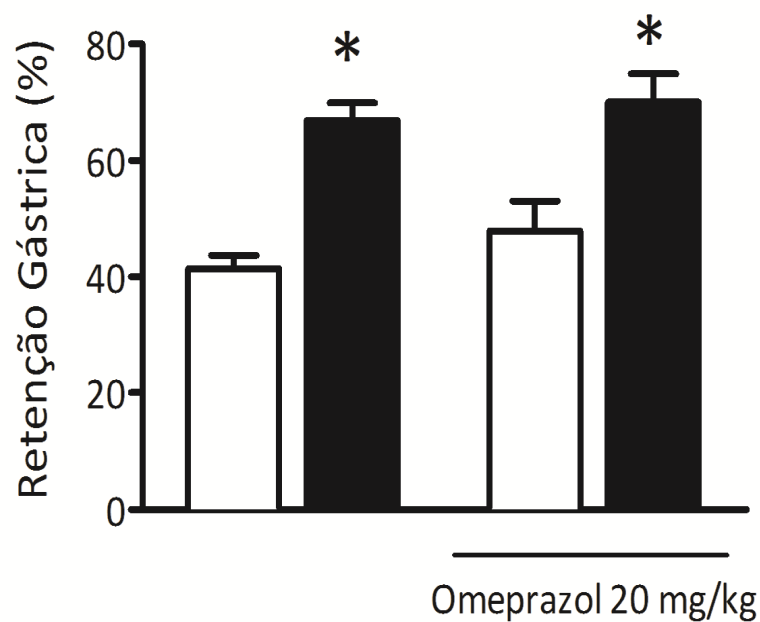


Figura 05. Efeito do pré-tratamento com Omeprazol (20 mg/kg i.p) em ratos sedentários (n = 6 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 6 ■) sobre a retenção gástrica induzido por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$ sedentário vs treinado agudamente.

Efeito do Pré-Tratamento com NaHCO₃ sobre o Aumento da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca de Ratos Sedentário ou Treinados Agudamente.

Na figura 06, são apresentados os valores da pressão arterial média e da frequência cardíaca em ratos sedentários e treinados agudamente, com e sem o pré-tratamento com NaHCO₃. Em relação à pressão arterial média, observamos que o pré-tratamento com NaHCO₃ foi capaz de prevenir significativamente o aumento da pressão arterial induzido por exercício agudo ($121,8 \pm 1,48$ vs $114,3 \pm 1,75$ mmHg). Em relação aos ratos sedentários, o pré-tratamento com NaHCO₃ não alterou os valores basais da pressão arterial média ($110,4 \pm 1,78$ vs $107,5 \pm 5,21$ mmHg). No que diz respeito a frequência cardíaca, observamos que o pré-tratamento com NaHCO₃ preveniu a taquicardia induzida por exercício agudo ($427,7 \pm 8,55$ vs $374,6 \pm 15,62$ bpm). Entre os ratos sedentários tratados ou não com NaHCO₃ não foi encontrada diferenças significativas nos valores da frequência cardíaca ($351,3 \pm 10,23$ vs $374,1 \pm 9,68$ bpm).

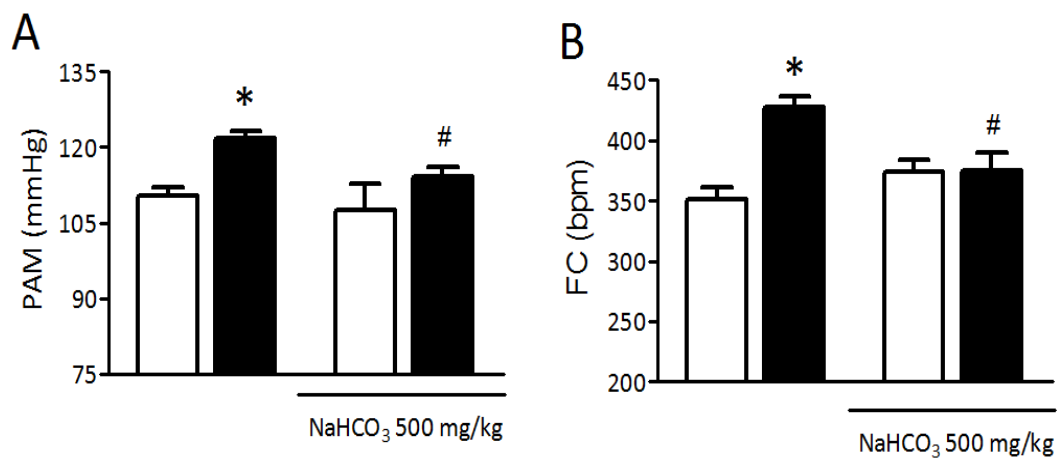


Figura 06. Efeito do pré-tratamento com NaHCO₃ (500 mg/kg v.o) em ratos sedentários (n = 6 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 7 ■) sobre o aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca induzido por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de p < 0,05 foram considerados significativos. * p < 0,05 sedentário vs treinado agudamente, # p < 0,05 treinado vs treinado + NaHCO₃.

Efeito do Pré-Tratamento com NaHCO₃ sobre o Aumento da Retenção Gástrica em Ratos Treinados Agudamente.

Na figura 07, é apresentada os valores médios da retenção gástrica de ratos sedentários e treinados agudamente pré-tratados ou não com NaHCO₃. Em relação ao treinamento agudo, observamos que o pré-tratamento com NaHCO₃ preveniu significativamente o aumento na retenção gástrica dos ratos treinados e tratados com NaHCO₃ ($66,89 \pm 3,03$ vs $39,87 \pm 3,88$ %). Em relação aos ratos sedentários, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos pré-tratados ou não com NaHCO₃ ($41,45 \pm 2,23$ vs $41,86 \pm 5,10$ %).

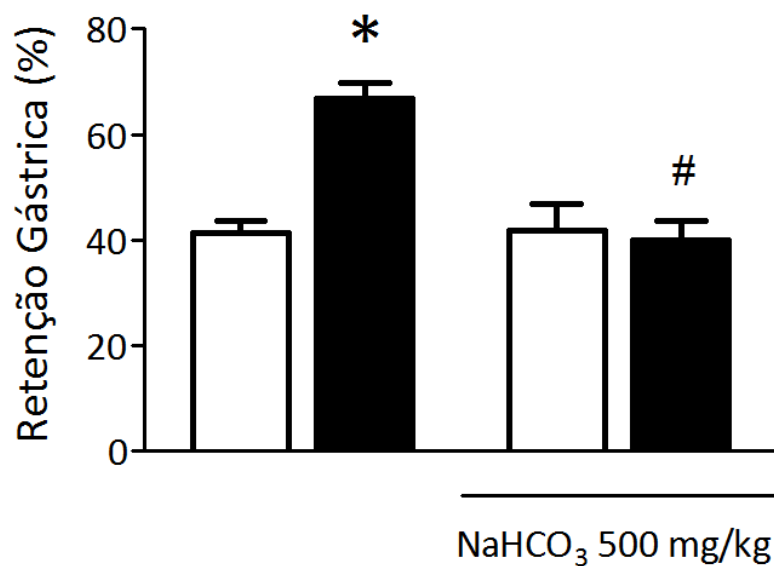


Figura 07. Efeito do pré-tratamento com NaHCO₃ (500 mg/kg v.o) em ratos sedentários (n = 6 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 7 ■) sobre a retenção gástrica induzido por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de p < 0,05 foram considerados significativos. * p < 0,05 sedentário vs treinado agudamente, # p < 0,05 treinado vs treinado + NaHCO₃.

Efeito do Pré-Tratamento com NaHCO₃ sobre os Parâmetros da Gasometria Arterial em Ratos Sedentários ou Treinados Agudamente.

Na figura 08, são mostrados os valores médios dos parâmetros gasométricos de (pH, **Box – A**, [lactato], **Box – B**, CK, **Box – C**, SaO₂, **Box – D**, Excesso de Base, **Box – E**, [HCO₃], **Box – F**, PCO₂, **Box – G** e PO₂, **Box – H**) em ratos sedentários e treinados com e sem o pré-tratamento com NaHCO₃.

Ao se comparar os ratos treinados, aos ratos treinados e pré-tratados com NaHCO₃, observamos que o pré-tratamento foi capaz de prevenir significativamente o aumento nas concentrações de lactato ($6,10 \pm 0,36$ vs $4,82 \pm 0,27$ mmol/dL, $p < 0,05$ respectivamente), da creatina kinase ($350,6 \pm 17,04$ vs $246,7 \pm 21,99$ U/L, $p < 0,005$ respectivamente). Em relação ao pH e a concentração de bicarbonato, o pré-tratamento NaHCO₃ preveniu a diminuição significativa dos ratos treinados+ NaHCO₃ quando comparados aos treinados ($7,14 \pm 0,06$ vs $7,38 \pm 0,01$ e $17,73 \pm 2,09$ vs $28,76 \pm 1,14$ mmol/L, $p < 0,05$ respectivamente).

Em relação ao excesso de base, o pré-tratamento com NaHCO₃ impediu o consumo de base por parte dos ratos treinados + NaHCO₃ quando comparados aos treinados ($-5,43 \pm 1,19$ vs $5,68 \pm 1,33$ mmol/L, $p < 0,01$ respectivamente). No que diz respeito aos ratos sedentários, observamos que os que foram tratados com NaHCO₃, apresentaram valores maiores em relação aos sedentários no excesso de base ($-1,38 \pm 0,29$ vs $7,85 \pm 0,51$ mmol/L) e na concentração de bicarbonato ($22,60 \pm 0,39$ vs $30,71 \pm 0,46$ mmol/L). Nos demais parâmetros avaliados de SaO₂, PCO₂ e PO₂ não encontramos diferenças significativas entre os grupos de ratos.

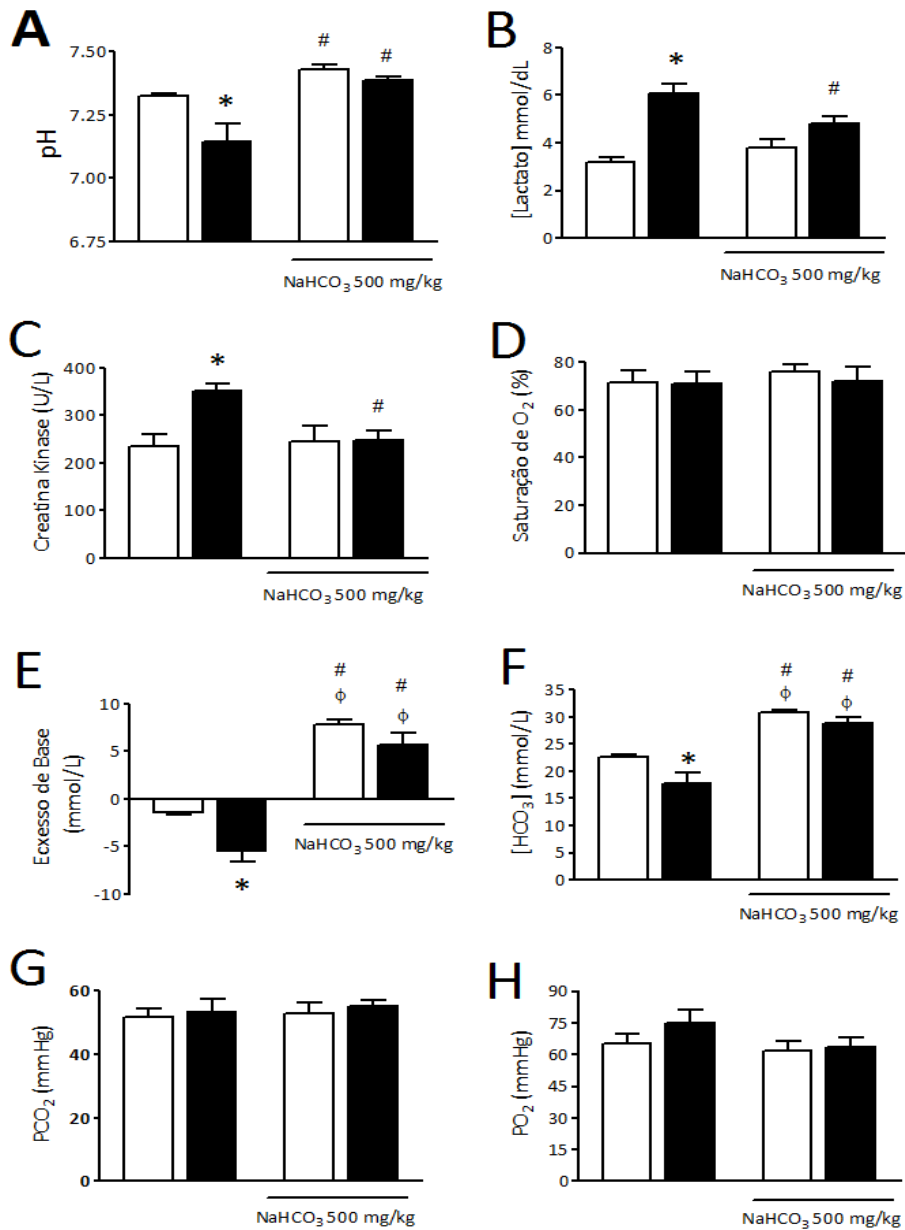


Figura 08. Efeito do pré-tratamento com NaHCO₃ (500 mg/kg v.o) em ratos sedentários (n = 7 □) ou treinados agudamente (n = 7 ■) sobre os parâmetros da gasometria arterial induzido por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de p < 0,05 foram considerados significativos. * p < 0,05 sedentário vs treinado agudamente, # p < 0,05 treinado vs treinado + NaHCO₃ e ϕ p < 0,05, sedentários vs sedentários + NaHCO₃.

Correlação entre Retenção Gástrica e Concentração de Lactato em ratos Sedentários e Treinados Agudamente Submetidos ou não ao Pré-Tratamento com NaHCO_3 .

Na figura 09, são apresentados a correlação entre retenção gástrica e concentração de lactato em ratos sedentários e treinados agudamente que foram pré-tratados 40 minutos antes de serem exercitados ou não com NaHCO_3 (500 mg/kg v.o). Em relação aos ratos sedentários, Fig. 14-A, não foi observada relação entre a retenção gástrica e a concentração de lactato dos mesmos. Entretanto, nos grupos de ratos treinados, observamos uma relação positiva com valores de $r = 0,963$ e $p < 0,001$ entre retenção gástrica e concentração de lactato, correlação essa, que foi prevenida após o pré-tratamento com NaHCO_3 , mostrado na figura 14-B.

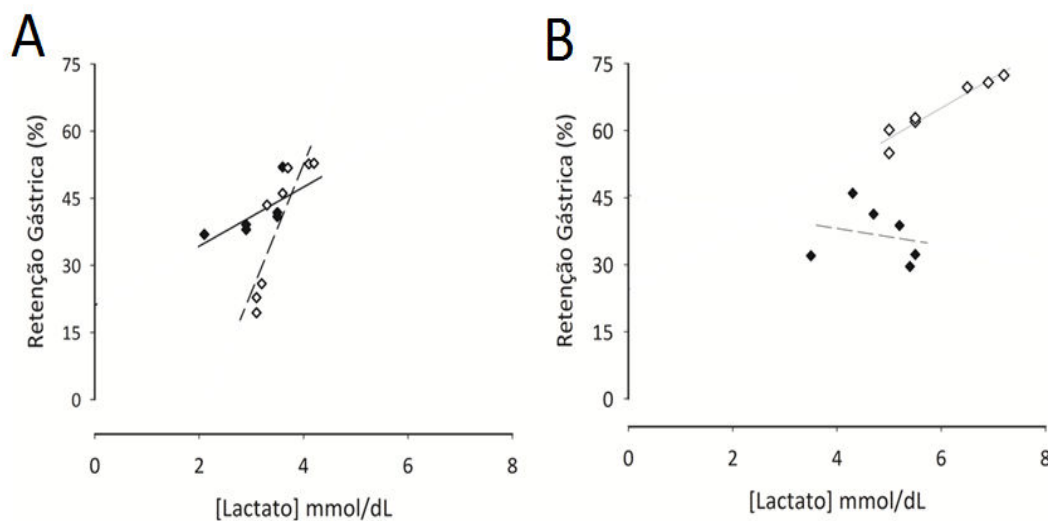


Figura 09. Correlação linear entre retenção gástrica e concentração de lactato após o pré-tratamento com NaHCO_3 (500 mg/kg v.o) em ratos sedentários ($n = 7$ □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal ($n = 7$ ■). Foi observada uma relação positiva entre retenção gástrica e concentração de lactato de ratos treinados e treinados + NaHCO_3 com valores de $r = 0,963$ e $p < 0,001$.

Efeito do Tratamento Perineural com Capsaicina (1%) sobre o Aumento da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca de Ratos Sedentário ou Treinado Agudamente.

Na figura 10, são apresentados os valores da pressão arterial média e da frequência cardíaca em ratos sedentários e treinados agudamente, com e sem o tratamento perineural com capsaicina 1%. Em relação à pressão arterial média, observamos que o tratamento perineural com capsaicina 1% preveniu significativamente o aumento da pressão arterial induzido por exercício agudo ($121,8 \pm 1,48$ vs $99,42 \pm 1,82$ mmHg). Em relação aos ratos sedentários, o tratamento perineural com capsaicina 1% não alterou os valores basais da pressão arterial média ($110,4 \pm 1,78$ vs $104,30 \pm 2,14$ mmHg). No que diz respeito à frequência cardíaca, observamos que o tratamento perineural com capsaicina 1% não foi capaz de prevenir a taquicardia induzida por exercício agudo ($427,7 \pm 8,55$ vs $418,70 \pm 4,56$ bpm). Entretanto, observamos que apenas o tratamento perineural com capsaicina 1% nos ratos sedentários produziu uma taquicardia significativa $p < 0,05$ quando comparados aos ratos sedentários ($351,3 \pm 10,23$ vs $508,30 \pm 14,39$ bpm).

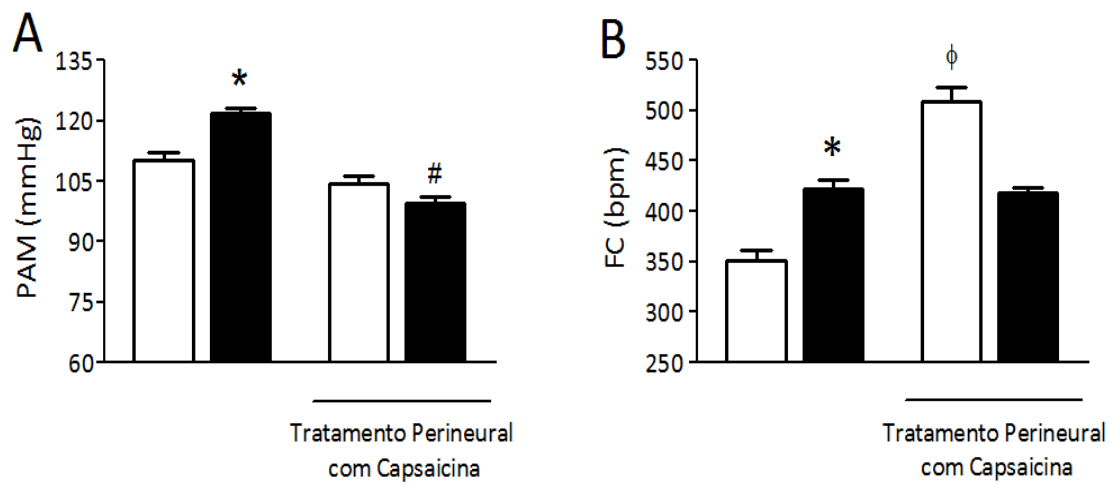


Figura 10. Efeito do tratamento perineural com capsaicina (Solução de 1% de capsaicina instilada por 30-min sobre os nervos vagos cervicais) em ratos sedentários (n = 6 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 7 ■) sobre o aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca induzida por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$ sedentário vs treinado agudamente, # $p < 0,05$ treinado vs treinado + capsaicina 1%, ^φ $p < 0,05$, sedentário vs sedentário + capsaicina 1%.

Efeito do Tratamento Perineural com Capsaicina (1%) sobre o Aumento da Retenção Gástrica em Ratos Sedentários ou Treinados Agudamente

Na figura 11, são mostrados os valores médios da retenção gástrica de ratos sedentários e treinados agudamente submetidos ou não a um tratamento perineural com capsaicina 1%. Em relação ao treinamento agudo, observamos que o tratamento perineural com capsaicina 1% preveniu significativamente o aumento na retenção gástrica dos ratos treinados e tratados com capsaicina 1% ($66,89 \pm 3,03$ vs $33,03 \pm 3,55$ %). Não observamos diferenças significativas entre os ratos sedentários e os sedentários submetidos a tratamento perineural com capsaicina 1% no que diz respeito aos valores de retenção gástrica ($41,45 \pm 2,23$ vs $43,50 \pm 2,00$ %).

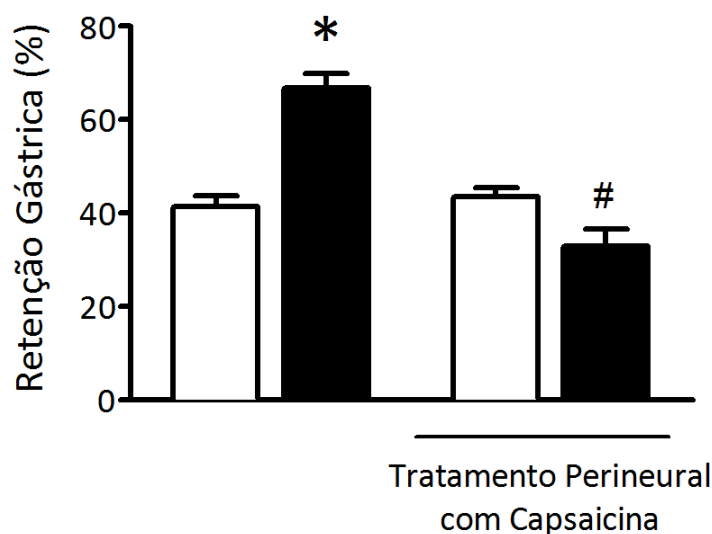


Figura 11. Efeito do tratamento perineural com capsaicina 1% em ratos sedentários (n = 6 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 6 ■) sobre a retenção gástrica induzida por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$ sedentário vs treinado agudamente e # $p < 0,05$ treinado vs treinado tratado com capsaicina 1%.

Efeito do Pré-Tratamento com Antagonista dos Receptores 5-HT₃ (Ondansetrona 50µg/kg) sobre o Aumento da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca de Ratos Sedentários ou Treinados Agudamente.

Na figura 12, são apresentados os valores da pressão arterial média e da frequência cardíaca em ratos sedentários e treinados agudamente, com ou sem o pré-tratamento com antagonista dos receptores 5-HT₃ (ondansetrona 50µg/kg via i.v). Em relação à pressão arterial média, observamos que o pré-tratamento com ondansetrona, preveniu significativamente $p < 0,05$ o aumento da pressão arterial induzido por exercício agudo ($121,8 \pm 1,48$ vs $107,20 \pm 4,36$ mmHg). Em relação aos ratos sedentários, o pré-tratamento com ondansetrona não alterou os valores basais da pressão arterial média ($110,4 \pm 1,78$ vs $116,60 \pm 3,65$ mmHg). Ao analisarmos a frequência cardíaca, observamos que o pré-tratamento com ondansetrona foi capaz de prevenir a taquicardia induzida por exercício agudo ($427,7 \pm 8,55$ vs $342,30 \pm 17,94$ bpm). Em relação à frequência cardíaca dos ratos sedentários, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos pré-tratados ou não com ondansetrona ($351,3 \pm 10,23$ vs $357,60 \pm 5,92$ bpm).

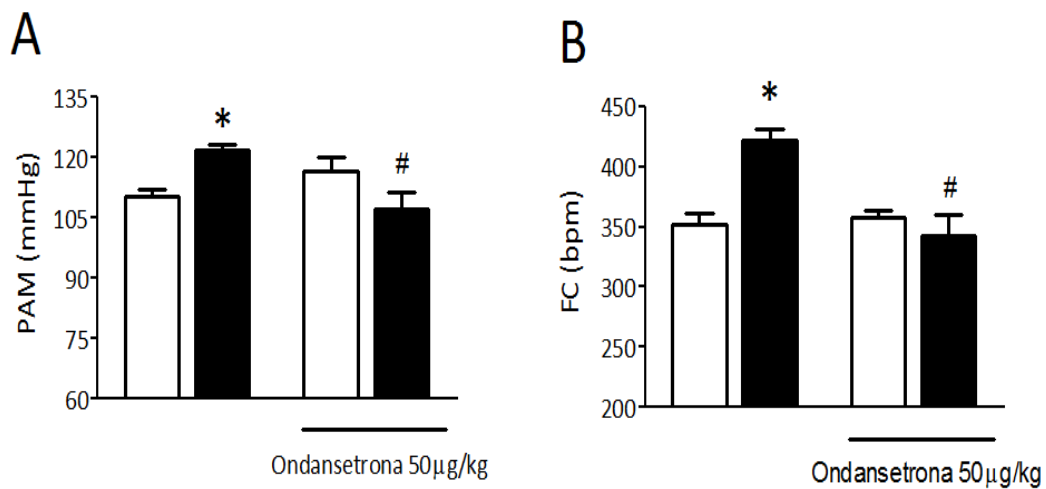


Figura 12. Efeito do pré-tratamento com antagonista dos receptores 5-HT₃ (ondansetrona 50 μg/kg, via i.v) em ratos sedentários (n = 8 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 8 ■) sobre o aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca induzida por exercício agudo. Os valores são expressos em média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de p < 0,05 foram considerados significativos. * p < 0,05 sedentário vs treinado agudamente e # p < 0,05 treinado vs treinado + ondansetrona.

Efeito do Pré-Tratamento com Antagonista dos Receptores 5-HT₃ (Ondansetrona 50µg/kg) sobre o Aumento da Retenção Gástrica em Ratos Sedentários ou Treinados Agudamente

Na figura 13, são mostrados os valores médios da retenção gástrica de ratos sedentários e treinados agudamente submetidos ou não ao pré-tratamento com antagonista dos receptores 5-HT₃ ondansetrona (50µg/kg via i.v). Em relação aos ratos treinados agudamente, observamos que o aumento da retenção gástrica do grupo treinado foi prevenida significativamente $p < 0,05$ ($66,89 \pm 3,03$ vs $49,70 \pm 3,32$ %) pelo pré-tratamento com ondansetrona. Observamos ainda, que apenas o pré-tratamento com ondansetrona em ratos sedentários foi capaz de aumentar significativamente $p < 0,05$ a retenção gástrica quando comparado aos ratos sedentários somente ($41,45 \pm 2,23$ vs $57,33 \pm 3,02$ %).

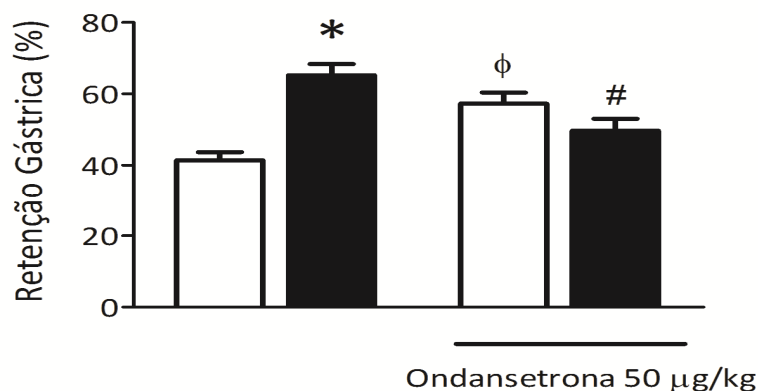


Figura 13. Efeito do pré-tratamento com antagonista dos receptores 5-HT₃ ondansetrona (50µg/kg, via i.v) em ratos sedentários (n = 8 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 8 ■) sobre a retenção gástrica induzida por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$ sedentário vs treinado agudamente e # $p < 0,05$ treinado vs treinado + ondansetrona e φ $p < 0,05$, sedentário vs sedentário + ondansetrona.

Efeito do Pré-Tratamento com o Antagonista de Receptores Ocitocinérgicos (Atosibana 40µg/kg) sobre o Aumento da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca de Ratos Sedentário ou Treinado Agudamente.

Na figura 14, são apresentados os valores da pressão arterial média e da frequência cardíaca em ratos sedentários e treinados agudamente, com ou sem o pré-tratamento com o antagonista dos receptores ocitocinérgicos (atosibana 40µg/kg via i.p). Em relação à pressão arterial média, observamos que o pré-tratamento com atosibana, preveniu significativamente $p < 0,05$ o aumento da pressão arterial induzido por exercício agudo ($121,8 \pm 1,48$ vs $106,20 \pm 3,69$ mmHg). Em relação aos ratos sedentários, apenas o pré-tratamento com atosibana promoveu uma hipotensão arterial significativa quando comparada aos ratos sedentários somente ($110,4 \pm 1,78$ vs $90,08 \pm 2,18$ mmHg). Ainda em relação aos valores pressóricos, mesmo com valores menos quando comparados aos animais sem tratamento, os ratos que fizeram exercício e foram pré-tratados com atosibana apresentaram valores maiores significativamente $p < 0,05$ de pressão arterial quando comparados aos ratos sedentários e pré-tratados com atosibana ($106,20 \pm 3,69$ vs $90,08 \pm 2,18$ mmHg). Em relação aos valores de frequência cardíaca, o pré-tratamento com antagonista de ocitocina atosibana não promoveu alterações significativas quando comparados aos ratos apenas treinados ($427,7 \pm 8,55$ vs $397,80 \pm 12,86$ bpm), fato semelhante ocorrendo entre os grupos de ratos sedentários e sedentários pré-tratados com atosibana ($351,3 \pm 10,23$ vs $361,20 \pm 31,20$ bpm).

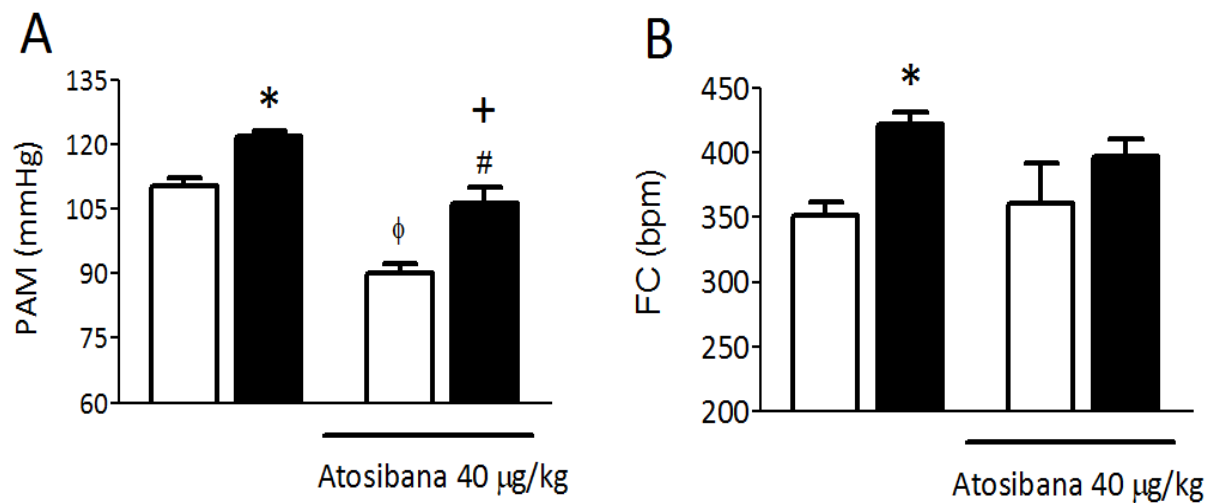


Figura 14. Efeito do pré-tratamento com antagonista dos receptores ocitocinérgicos (atosibana 40µg/kg, via i.p) em ratos sedentários (n = 8 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 8 ■) sobre o aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca induzida por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$ sedentário vs treinado agudamente, # $p < 0,05$ treinado vs treinado + atosibana e ⁺ $p < 0,05$, sedentário + atosibana vs treinado + atosibana.

Efeito do Pré-Tratamento com o Antagonista de Receptores Ocitocinérgicos (Atosibana 40µg/kg) sobre o Aumento da Retenção Gástrica em Ratos Sedentários ou Treinados Agudamente

Na figura 15, são mostrados os valores médios da retenção gástrica de ratos sedentários e treinados agudamente submetidos ou não ao pré-tratamento com o antagonista dos receptores ocitocinérgicos (atosibana 40µg/kg via i.p). Em relação aos ratos treinados agudamente, observamos que os ratos treinados e pré-tratamento com atosibana apresentaram uma prevenção significativamente $p < 0,05$ ($66,89 \pm 3,03$ vs $29,25 \pm 3,75$ %) do aumento da retenção gástrica. Observamos ainda, que o pré-tratamento com atosibana em ratos sedentários não alterou significativamente os valores de retenção gástrica, quando estes foram comparados apenas aos ratos sedentários ($41,45 \pm 2,23$ vs $37,35 \pm 1,53$ %).

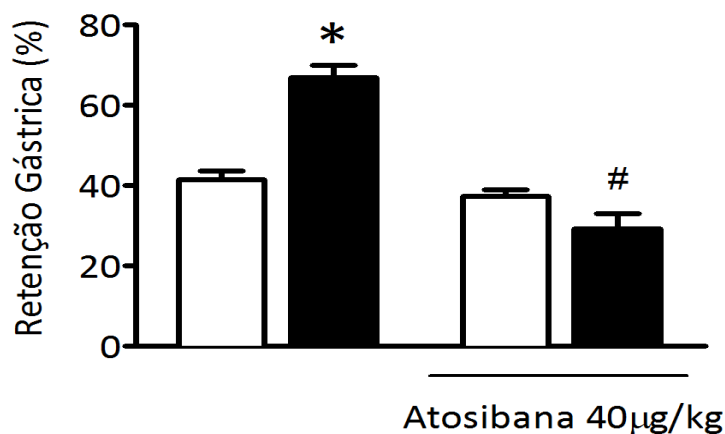


Figura 15. Efeito do pré-tratamento com o antagonista dos receptores ocitocinérgicos (atosibana 50µg/kg, via i.p) em ratos sedentários (n = 8 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 8 ■) sobre a retenção gástrica induzida por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$ sedentário vs treinado agudamente e # $p < 0,05$ treinado vs treinado + atosibana.

Efeito do Pré-Tratamento com o Antagonista de Colecistocinina (Devazepide 1mg/kg) sobre o Aumento da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca de Ratos Sedentário ou Treinado Agudamente.

Na figura 16, são apresentados os valores da pressão arterial média e da frequência cardíaca em ratos sedentários e treinados agudamente, com ou sem o pré-tratamento com o antagonista de colecistocinina (devazepide 1mg/kg via i.p). Em relação à pressão arterial média, observamos que o pré-tratamento com devazepide, preveniu significativamente $p < 0,05$ o aumento da pressão arterial induzido por exercício agudo ($121,8 \pm 1,48$ vs $97,46 \pm 4,56$ mmHg). Em relação aos ratos sedentários, apenas o pré-tratamento com devazepide não foi capaz de alterar os valores médios da pressão arterial quando comparados aos ratos sedentários ($110,4 \pm 1,78$ vs $99,32 \pm 5,57$ mmHg). No que diz respeito aos parâmetros de frequência cardíaca, o pré-tratamento com antagonista de colecistocinina (devazepide) foi capaz de prevenir significativamente a taquicardia induzida por exercício físico agudo ($427,7 \pm 8,55$ vs $359,30 \pm 5,64$ bpm). Em relação aos ratos sedentários, o pré-tratamento com devazepide não alterou significativamente os valores basais da frequência cardíaca entre os grupos estudados ($351,3 \pm 10,23$ vs $382,20 \pm 14,79$ bpm).

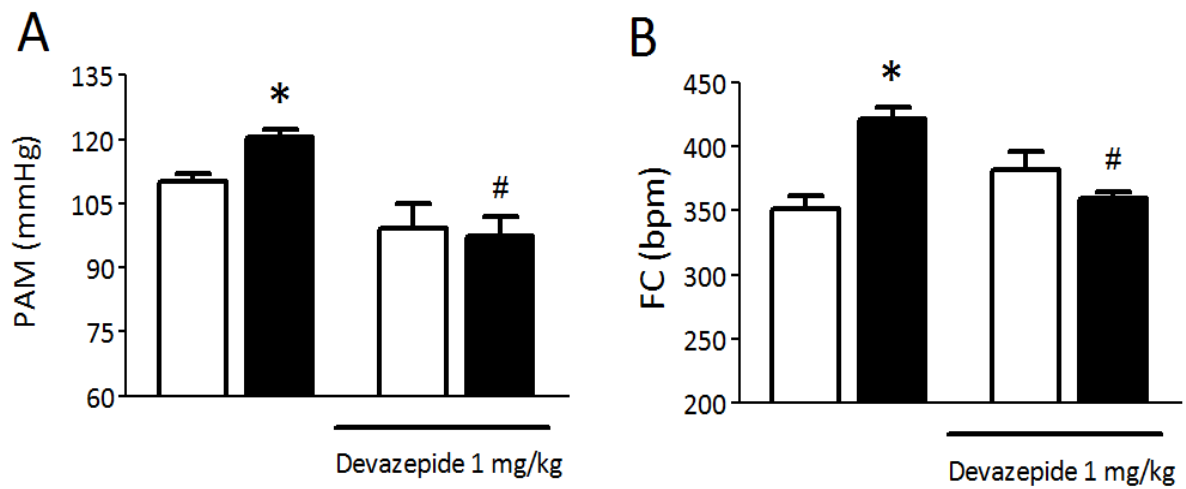


Figura 16. Efeito do pré-tratamento com o antagonista da colecistocinina (devazepide 1mg/kg, via i.p) em ratos sedentários (n = 8 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 8 ■) sobre o aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca induzida por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$ sedentário vs treinado agudamente e # $p < 0,05$ treinado vs treinado + devazepide.

Efeito do Pré-Tratamento com o Antagonista de Colecistocinina (Devazepide 1mg/kg) sobre o Aumento da Retenção Gástrica em Ratos Sedentários ou Treinados Agudamente

Na figura 17, são mostrados os valores médios da retenção gástrica de ratos sedentários e treinados agudamente submetidos ou não ao pré-tratamento com o antagonista de colecistocinina (devazepide 1mg/kg via i.p). Em relação aos ratos treinados agudamente, observamos que o grupo treinado e pré-tratamento com devazepide teve o aumento da retenção gástrica prevenida significativamente $p < 0,05$ ($66,89 \pm 3,03$ vs $43,16 \pm 6,84$ %). Observamos ainda, que o pré-tratamento com devazepide em ratos sedentários não alterou significativamente os valores de retenção gástrica, quando estes foram comparados apenas aos ratos sedentários ($41,45 \pm 2,23$ vs $41,65 \pm 6,75$ %).

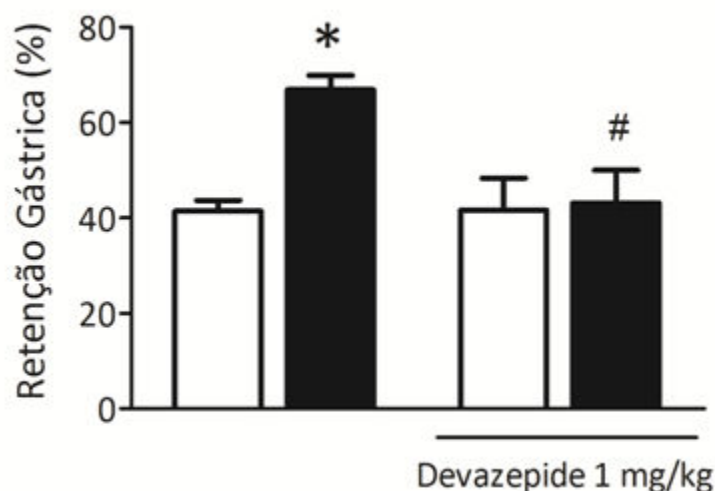


Figura 17. Efeito do pré-tratamento com o antagonista de colecistocinina (devazepide 1mg/kg, via i.p) em ratos sedentários (n = 8 □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal (n = 8 ■) sobre a retenção gástrica induzida por exercício agudo. Os valores são expressos em valores de média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado análise de variância ANOVA seguida de teste de Tukey, onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$ sedentário vs treinado agudamente e # $p < 0,05$ treinado vs treinado + devazepide.

Efeito do Exercício Físico Agudo sobre a Responsividade do Fundo Gástrico ao Carbacol em Ratos Sedentário ou Treinados Agudamente.

A fim de estudar a responsividade de tiras isoladas em tecidos gástricos, um grupo de ratos passou por todos os procedimentos de treinamento agudo, sendo que ao final foram sacrificados e retiradas tiras do fundo de estomago de ratos sedentários e treinados agudamente. Em relação aos ratos sedentários, observamos que o exercício agudo promoveu uma diminuição significativa $p < 0,05$ na responsividade ao CCh nas concentrações de 100nM ($2,9923 \pm 0,2331$ vs $1,0243 \pm 0,3187$ g), 1 μ M ($4,8804 \pm 0,4131$ vs $1,8995 \pm 0,5761$ g), 10 μ M ($6,0414 \pm 0,4626$ vs $2,2531 \pm 0,6151$ g) e 100 μ M ($5,8219 \pm 0,3797$ vs $2,4496 \pm 0,7304$ g).

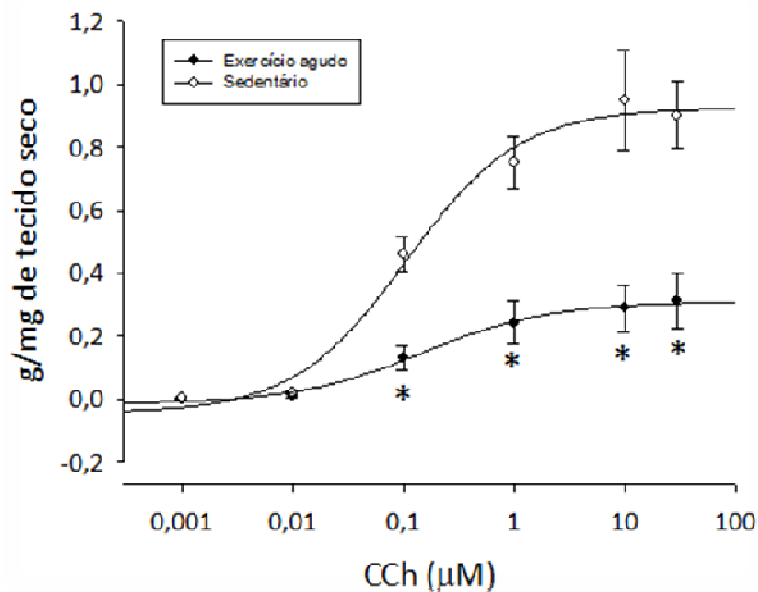


Figura 18. Efeito da responsividade ao carbacol em tiras isoladas de fundo de estômago de ratos sedentários ($n = 4$ □) ou treinados agudamente com uma única sessão de 15-min com 5% do peso corporal ($n = 4$ ■). Os valores são expressos em média \pm EPM. Para análise estatística utilizamos Two Way (ANOVA) seguida de teste *Holm-Sidak* onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$, sedentários vs treinamento agudo.

Efeito do Treinamento Físico Agudo sobre a Expressão do Gene de Ocitocina no Fundo e no Píloro Gástrico de Ratos.

Na figura 19, são mostrados os valores médios da expressão do gene de ocitocina no fundo Box – A e no píloro Box - B em ratos sedentários ou submetidos a treinamento físico agudo. Em relação aos ratos sedentários, observamos que o treinamento físico agudo promoveu uma diminuição significativa $p < 0,0001$ na expressão do gene de ocitocina no fundo gástrico ($1,227 \pm 0,238$ vs $0,173 \pm 0,020$) e no píloro ($1,296 \pm 0,206$ vs $0,238 \pm 0,044$) dos ratos estudados.

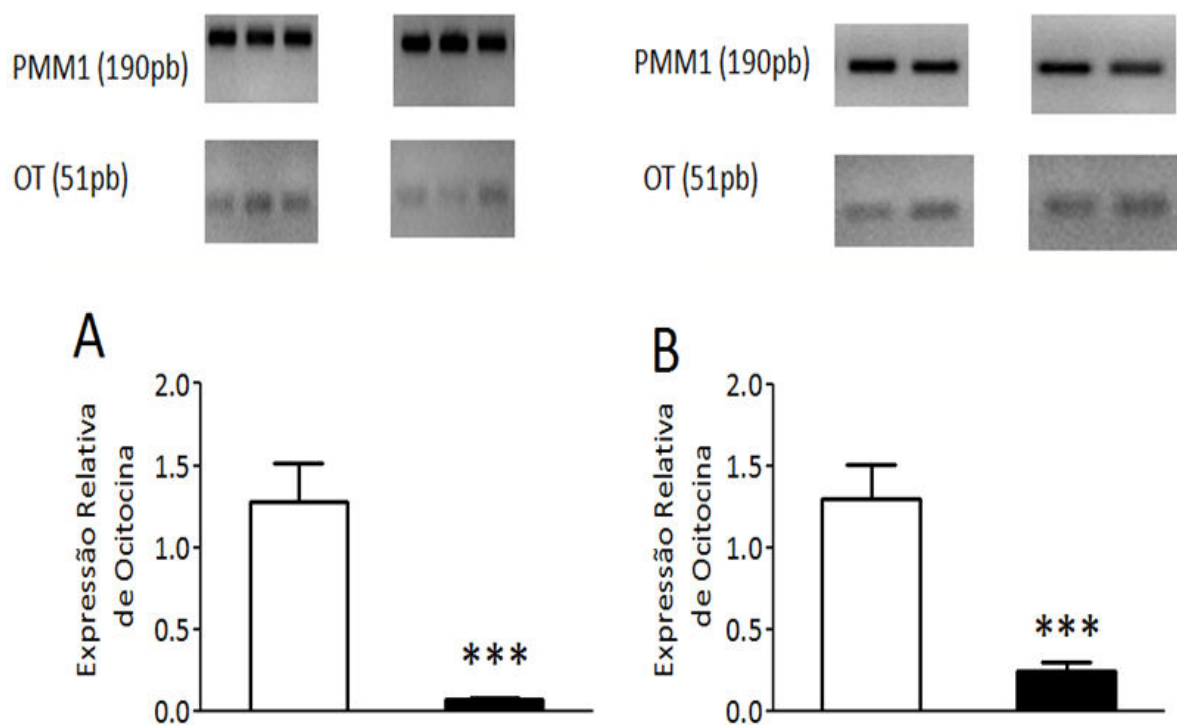


Figura 19 - Expressão relativa do gene da ocitocina no fundo gástrico Box - A e no píloro Box - B ratos sedentários (n = 6 □) ou submetidos treinamento agudo (n = 6 ■). Os dados foram expressos em média \pm EPM. Análise estatística realizada por teste T de Student não pareados. *** $p < 0,0001$, sedentário vs treinado agudamente.

Efeito do Treinamento Físico Agudo sobre a Expressão do Gene de ANP no Fundo e no Píloro Gástrico de Ratos.

Na figura 20, são apresentados os valores médios da expressão do gene de ANP no fundo gástrico, Box – A e no píloro, Box – B. Comparados aos ratos sedentários, observamos que os ratos treinados agudamente apresentaram uma diminuição significativa $p < 0,0001$ nos valores da expressão de ANP no fundo ($1,165 \pm 0,135$ vs $0,182 \pm 0,0197$) e no píloro ($1,276 \pm 0,197$ vs $0,218 \pm 0,036$).

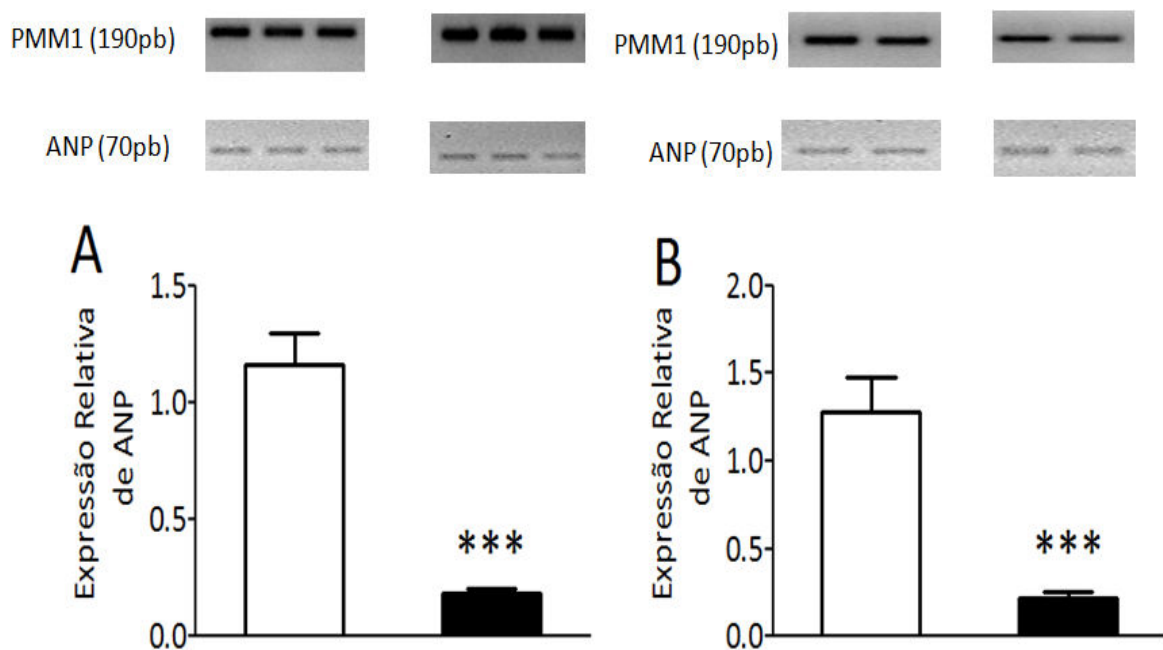


Figura 20 - Expressão relativa do gene da ANP em fundo gástrico Box - A e no píloro Box - B em ratos sedentários (n = 6 □) ou submetidos treinamento agudo (n = 6 ■). Os dados foram expressos em média ± EPM. Análise estatística realizada por teste T de Student para dados não pareados.*** $p < 0,0001$, sedentário vs treinado.

Efeito do Treinamento Físico Agudo sobre a Expressão do Gene de CCK no Fundo Gástrico, Píloro e Duodeno de Ratos.

Na figura 21, são mostrados os valores da expressão do gene de colecistocinina no fundo, Box – A, píloro, Box – B e no duodeno, Box - C em ratos sedentários ou submetidos a treinamento físico agudo. Em relação aos ratos sedentários, os ratos treinados apresentaram um aumento significativo $p < 0,05$ nos valores da expressão de CCK no fundo ($1,248 \pm 0,216$ vs $2693 \pm 0,369$) e no píloro ($1,108 \pm 0,133$ vs $1,998 \pm 0,192$). Por outro lado, no duodeno, os ratos treinados apresentaram valores de expressão gênica de CCK menor significativamente $p < 0,05$ quando comparados aos ratos sedentários ($1,610 \pm 0,436$ vs $0,481 \pm 0,116$).

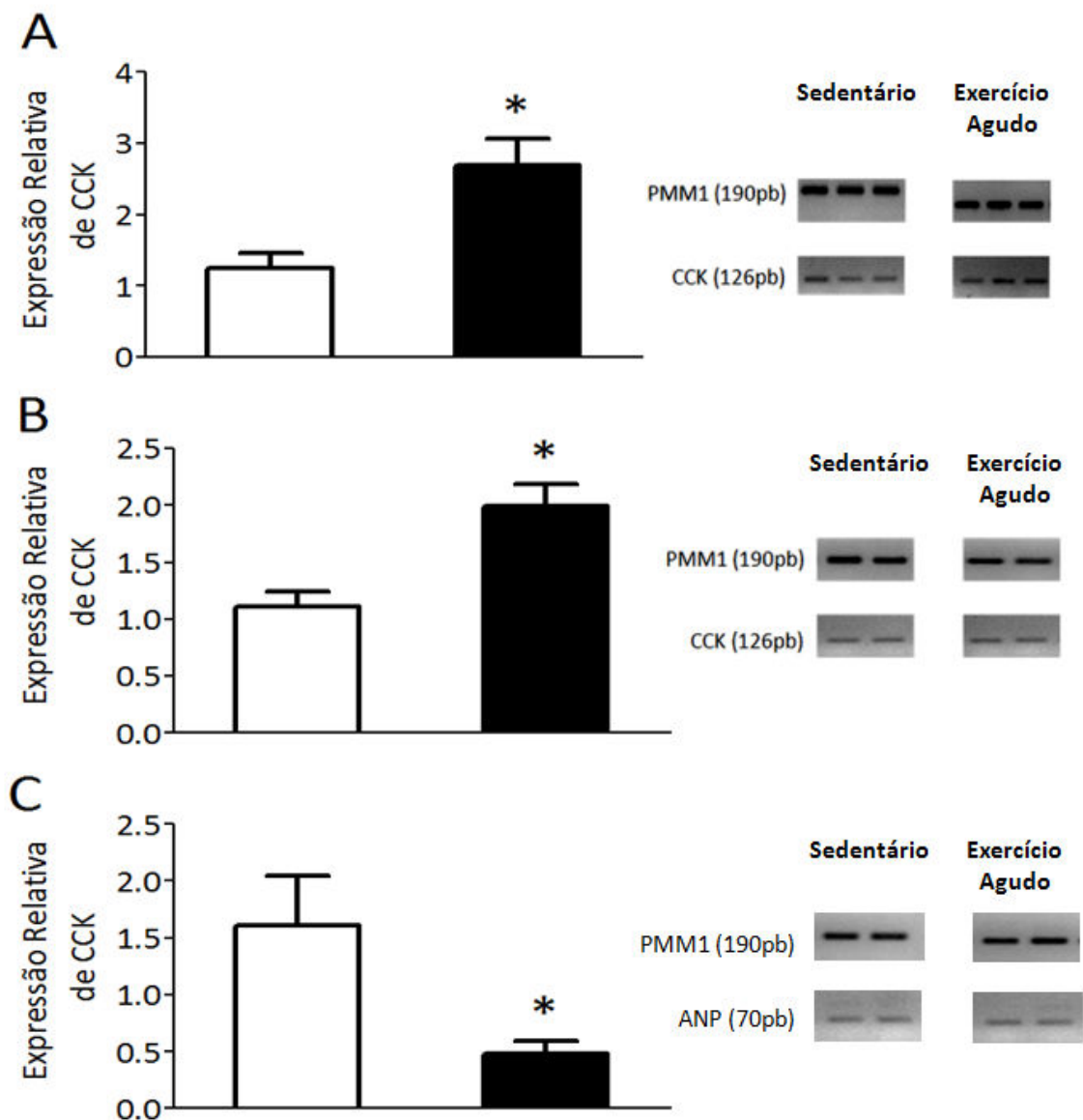


Figura 21 - Expressão relativa do gene da CCK em fundo gástrico Box – A, piloro Box - B e duodeno Box – C em ratos sedentários (n = 6 □) ou submetidos treinamento agudo (n = 6 ■). Os dados foram expressos em média ± EPM. Análise estatística realizada por teste T de Student para dados não pareados.* p < 0,05, sedentário vs treinado.

Efeito do Exercício Físico Anaeróbio sobre o Peso dos Órgãos Corrigidos por 100g de Peso Corporal.

Na tabela 01, é mostrado o peso do coração, fígado, rins, estômago, intestino e cólon de ratos sedentários ou treinados anaerobiamente. Observamos que o treinamento aumentou significativamente ($p < 0,05$) o peso do coração e do fígado. Nos demais segmentos não foram encontrados diferenças significativas entre os ratos sedentários e treinados anaerobiamente.

Tabela 01 – Comparação entre os pesos relativos dos órgãos por 100g de peso corporal em ratos sedentários e treinados anaerobiamente.

	Sedentário (n=7)	Treinamento Anaeróbio (n=7)
Coração (g/100g)	0,26 ± 0,00	0,30 ± 0,00 *
Fígado (g/100g)	3,20 ± 0,08	3,61 ± 0,05 *
Rins (g/100g)	0,70 ± 0,01	0,74 ± 0,01
Estômago (g/100g)	0,55 ± 0,07	0,53 ± 0,02
Intestino Delgado (g/100g)	1,85 ± 0,07	1,88 ± 0,06
Cólon (g/100g)	0,79 ± 0,23	0,77 ± 0,08

Os dados são expressos em média ± EPM, e analisado através de test *T* student, para dados não pareados. * $p < 0,05$ sedentário vs treinado anaerobiamente.

Parâmetros Eletrocardiográficos de Ratos Sedentários ou Submetidos a Treinamento Anaeróbio de Saltos Verticais.

Na figura 22, são mostrados os parâmetros eletrocardiográficos em ratos sedentários e treinados anaerobiamente. Observamos que em comparação aos ratos sedentários, os ratos treinamento anaeróbio aumentaram significativamente a duração da onda P ($0,01613 \pm 0,00$ vs $0,01803 \pm 0,00$ seg. $p < 0,05$ respectivamente) e do intervalo R-R' ($0,1476 \pm 0,00$ vs $0,1565 \pm 0,00$ seg. $p < 0,05$ respectivamente). Por outro lado, foi observada uma diminuição significativa nos ratos treinados anaerobiamente quando comparados aos ratos sedentários no intervalo ST ($0,08740 \pm 0,01$ vs $0,03159 \pm 0,01$ seg, $p < 0,05$ respectivamente) e na amplitude da onda T ($0,1194 \pm 0,00$ vs $0,07138 \pm 0,00$ mV, $p < 0,05$ respectivamente). Em relação aos demais parâmetros (amplitude da onda P, intervalo PR, intervalo QRS, amplitude da onda Q, amplitude da onda R e amplitude da onda S) não foram encontrados diferenças significativas entre os ratos sedentários e os treinados anaerobiamente ($0,1153 \pm 0,00$ vs $0,1094 \pm 0,00$ mV, $0,04626 \pm 0,00$ vs $0,04842 \pm 0,00$ seg, $0,01528 \pm 0,00$ vs $0,01743 \pm 0,00$ seg, $-0,03440 \pm 0,00$ vs $-0,03257 \pm 0,00$ mV, $0,7912 \pm 0,06$ vs $0,7059 \pm 0,04$ mV e $-0,1481 \pm 0,05$ vs $-0,2385 \pm 0,04$ mV).

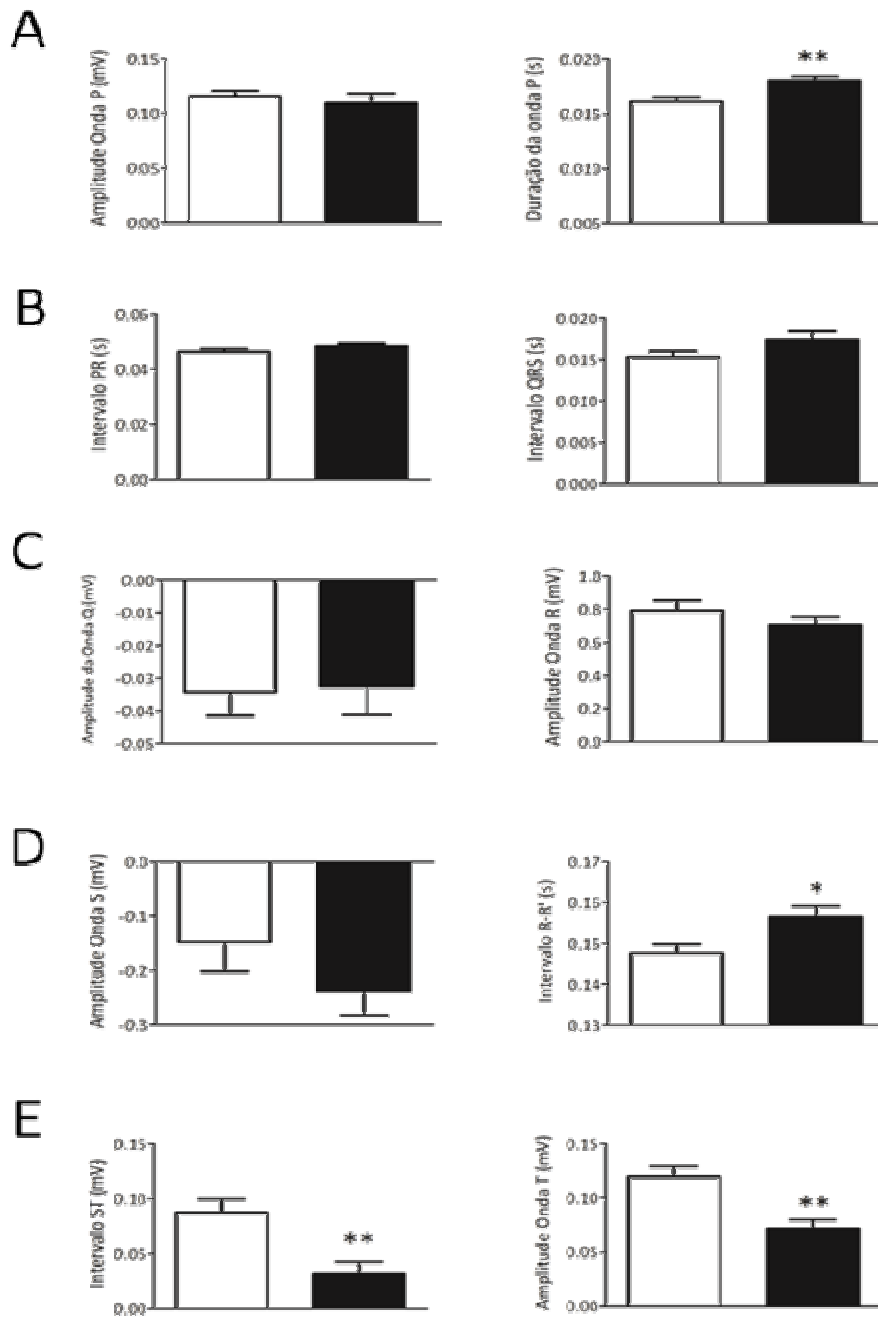


Figura 22 Respostas relacionadas aos parâmetros eletrocardiográficos em ratos sedentários (n = 9 □) ou submetidos a treinamento físico anaeróbio de saltos (n = 9 ■) por um período de 4 semanas. Os dados são expressos em média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado o teste *T* de Student para dados não pareados onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, entre sedentários vs treinamento anaeróbio.

Efeito do Treinamento Físico Anaeróbio de Saltos Verticais sobre o Estudo do Balanço Autonômico em Ratos.

Na figura 23, são apresentados os valores médios dos componentes de baixa frequência, alta frequência e a razão entre os mesmos os quais são utilizados para estudo do balanço do sistema nervoso autonômico. Após 4 semanas de treinamento anaeróbio de saltos, utilizamos o intervalo R-R' do eletrocardiograma tanto dos ratos sedentários quanto dos treinados, para, a partir da transformada rápida de Fourier avaliar a variabilidade da frequência cardíaca no seus componentes de baixa frequência (LF), altas frequência (HF) e a relação desses componentes.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os ratos sedentários e treinados nos componente de baixa frequência (LF) ($1,63 \pm 0,8$ vs $6,08 \pm 2,5 \text{ ms}^2$) e de alta frequência ($0,72 \pm 0,5$ vs $6,13 \pm 2,6 \text{ ms}^2$). Por outro lado, observamos que em relação aos ratos sedentários, os ratos treinados apresentaram uma diminuição significativa $p < 0,05$ na relação entre os componentes de baixa e alta frequência LF/HF ($3,76 \pm 1,2$ vs $0,98 \pm 0,3$).

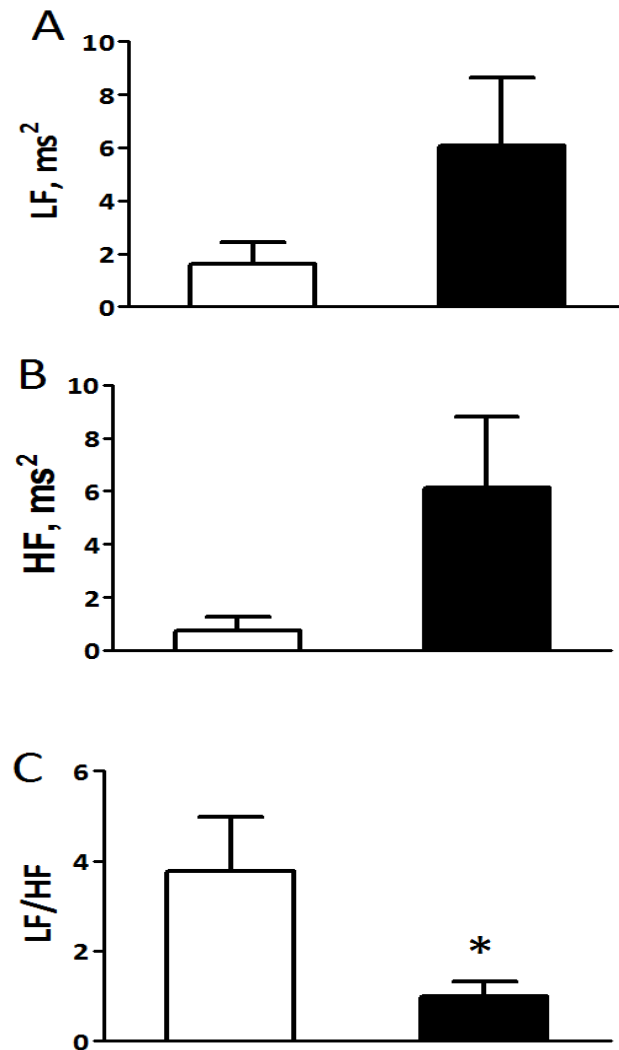


Figura 23. Respostas dos parâmetros autonômicos de baixa frequência (LF – Box.A), alta frequência (HF – Box.B) e a relação entre baixa frequência e alta frequência (LF/HF – Box.C) relacionados a variabilidade da frequência cardíaca obtido através do intervalo R-R' do eletrocardiograma de ratos sedentários (n = 8 □) ou treinado anaerobiamente (n = 8 ■) por um período de 4 semanas. Os dados foram expressos em valores de média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado o teste *T* de Student para dados não paramétricos onde valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. * $p < 0,05$, entre sedentários vs treinamento anaeróbio.

Respostas aos Parâmetros Hemodinâmicos da Pressão Arterial Média e da Frequência Cardíaca em Ratos Sedentários ou Treinados Anaerobiamente.

Na figura 24, estão mostrados os valores médios da pressão arterial média e da frequência cardíaca em ratos sedentários e treinados anaerobiamente. Não foram observadas diferenças significativas entre os ratos sedentários e treinados anaerobiamente em relação à PAM ($115,3 \pm 2,71$ vs $110,7 \pm 1,78$ mmHg). Por outro lado, o treinamento anaeróbio promoveu uma bradicardia de repouso quando comparados aos ratos sedentários ($360,1 \pm 12,27$ vs $297,0 \pm 4,99$ bpm, $p < 0,01$ respectivamente).

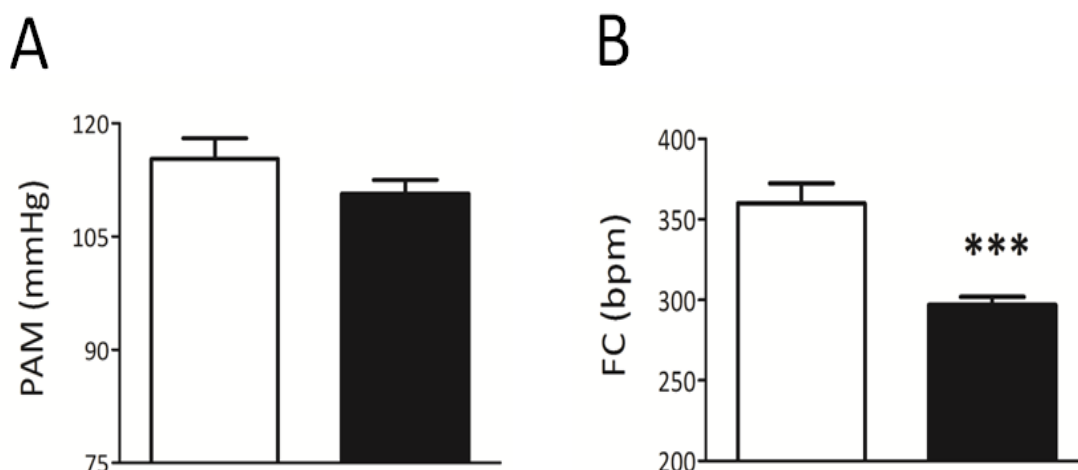


Figura 24. Respostas da Pressão Arterial Média (PAM, mmHg, Box - A) e da Frequência Cardíaca (FC, bpm, Box - B) de ratos sedentários (n = 9 □) ou treinado anaerobiamente (n = 9 ■) por um período de 4 semanas. Os dados foram expressos em valores de média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado o teste T de Student para dados não pareados.*** $p < 0,01$, entre sedentários vs treinamento anaeróbio.

Efeito do Exercício Físico Anaeróbio sobre a Motilidade Gastrintestinal.

Na figura 25, são apresentados os valores de retenção fracional de corante ao longo do trato gastrintestinal. Em relação aos ratos sedentários, os ratos treinados anaerobiamente apresentaram um aumento significativo na retenção gástrica ($40,88 \pm 3,09$ vs $66,95 \pm 5,48$ %, $p < 0,01$ respectivamente). Já no intestino delgado, observamos uma diminuição significativa no conteúdo do intestino medial dos ratos treinados anaerobiamente quando comparados aos ratos sedentários ($20,77 \pm 4,24$ vs $7,63 \pm 2,23$, $p < 0,05$ respectivamente). Nos demais segmentos intestinais, proximal e distal não foram encontrados diferenças significativas entre os animais sedentários e treinados anaerobiamente ($28,97 \pm 2,12$ vs $21,79 \pm 3,09$ e $9,38 \pm 3,20$ vs $3,63 \pm 1,96$).

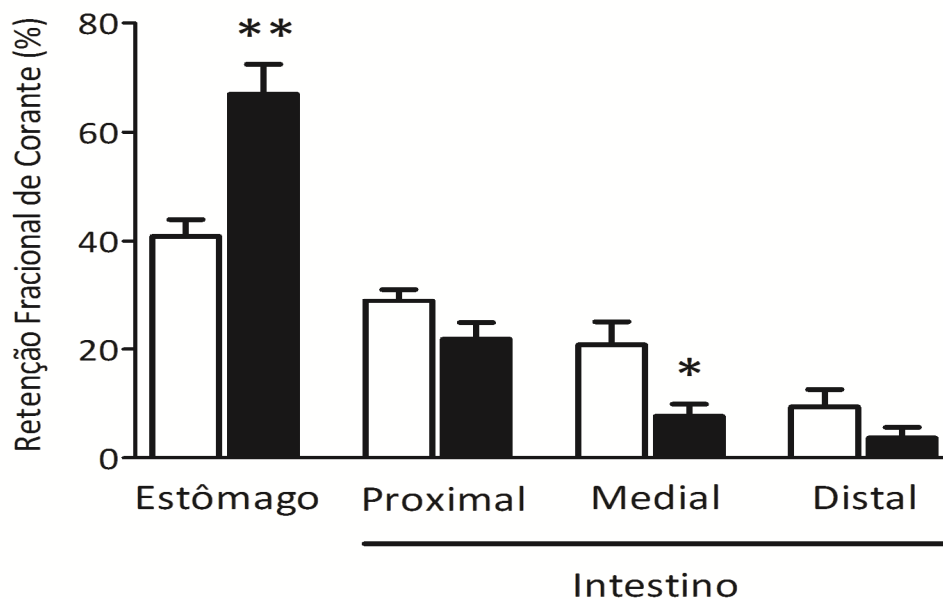


Figura 25. Efeito do exercício físico anaeróbio em ratos sedentários ($n = 7$ □) ou submetidos a treinamento físico anaeróbio de saltos ($n = 7$ ■) por um período de 4 semanas sobre a retenção fracional de corante de uma refeição líquida. Os valores são expressos em média \pm EPM. Para análise estatística foi utilizado o teste *T* de Student para dados não pareados. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, entre sedentários vs treinamento anaeróbio.

Efeito do Exercício Físico Anaeróbio sobre a Complacência Gástrica de Ratos Anestesiados.

Na figura 26, observamos o comportamento da complacência gástrica de ratos sedentários e treinados anaerobiamente. Em relação aos ratos sedentários, os ratos treinados anaerobiamente apresentaram valores de volume gástrico maiores significativamente tanto na pressão intragástrica de 8 cmH₂O ($1,78 \pm 0,09$ vs $2,10 \pm 0,10$ ml, $p < 0,05$) quanto na pressão intragástrica de 12 cmH₂O ($2,17 \pm 0,08$ vs $3,10 \pm 0,30$ ml, $p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças nos volumes gástricos entre os ratos sedentários e treinados anaerobiamente no volume gástrico de 4 cmH₂O ($1,26 \pm 0,18$ vs $1,40 \pm 0,07$ ml).

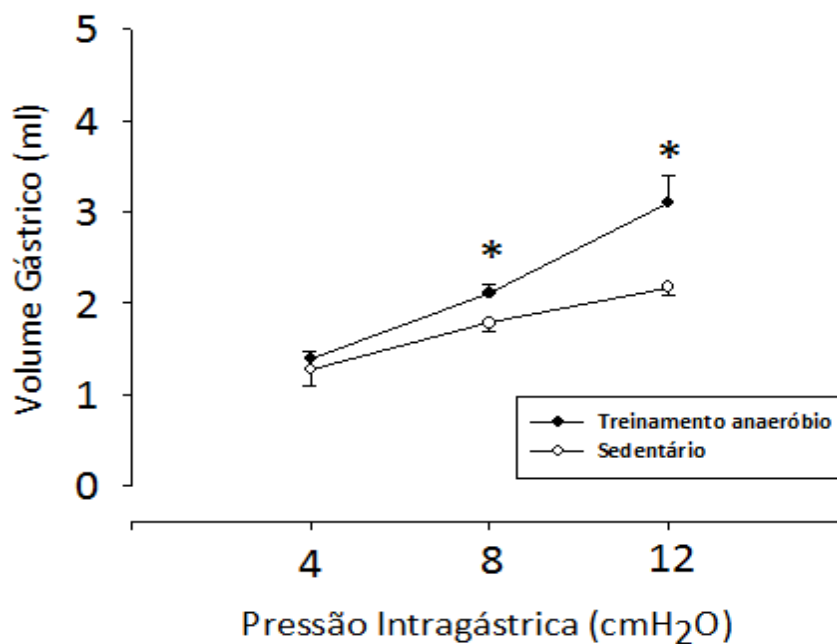


Figura 26. Efeito do exercício físico anaeróbio em ratos sedentários (n = 6 □) ou submetidos a treinamento físico anaeróbio de saltos (n = 6 ■) por um período de 4 semanas sobre a complacência gástrica. Os valores são expressos em média ± EPM. Para análise estatística foi utilizado o teste T de Student para dados não pareados. * $p < 0,05$, entre sedentários vs treinamento anaeróbio.

Efeito do Exercício Físico Anaeróbio sobre o Trânsito Intestinal.

Na figura 27, são apresentados os valores médios do trânsito intestinal referente aos animais sedentários ou submetidos a exercício físico crônico anaeróbio de saltos ou animais sedentários. Ao final do treinamento de 4 semanas, não observamos alterações significativa entre os grupos de ratos. (2,96 [3,57-2,87] vs 3,29 [3,68-2,69]).

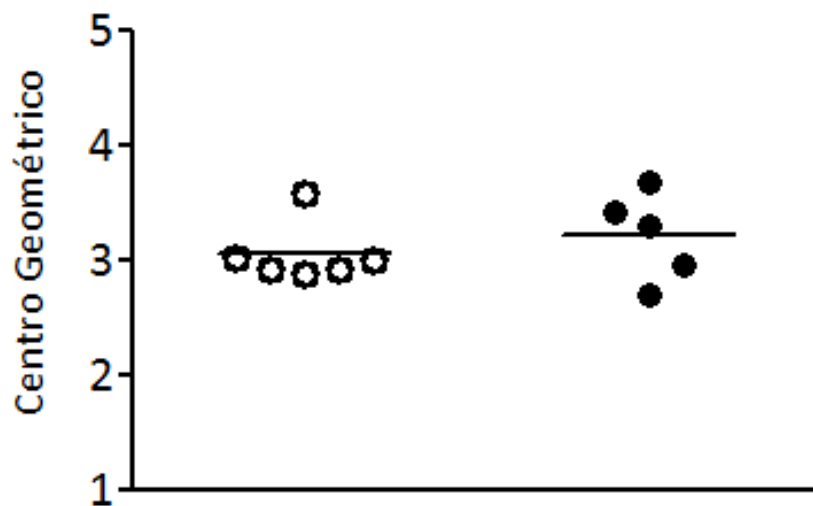


Figura 27. Efeito do exercício físico anaeróbio em ratos sedentários (n = 6 □) ou submetidos a treinamento físico anaeróbio de saltos (n = 5 ■) por um período de 4 semanas sobre o trânsito intestinal de ratos. Os valores são expressos em mediana com valores máximos e mínimos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados.

DISCUSSÃO

No presente estudo observamos que o exercício físico agudo de alta intensidade promove taquicardia e aumento de pressão arterial bem como induziu um quadro de acidose metabólica além de ocasionar diminuição do esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados. Tal fenômeno decorre da acidemia, pois o pré-tratamento NaHCO_3 preveniu a alteração observada no esvaziamento gástrico. Adicionalmente, o pré-tratamento com antagonistas de ocitocina e de colecistocinina levou a uma redução da retenção gástrica nos animais submetidos a exercício físico.

Por outro lado, exercício físico crônico de alta intensidade, além de alterar o balanço autonômico cardíaco sugestivo de maior ativação parassimpática (bradicardia de repouso sem modificar a pressão arterial), ocasiona retarde do esvaziamento gástrico de líquido sem alterar o trânsito no intestino delgado em ratos acordados bem como aumenta a complacência gástrica em ratos anestesiados.

Durante o exercício físico, seja ele agudo ou crônico de alta intensidade (extenuante), o corpo sofre a influência de varias vias metabólicas onde ocorre a passagem de metabolismo de característica predominantemente aeróbia para anaeróbia, denominada de *zona de transição metabólica*, na qual há diminuição de contribuição do sistema do fosfagênio e glicolítica em direção às fontes mais oxidativas. Tal fato é de grande relevância a desempenho física, alterando inclusive o tipo de prescrição de treinamento físico, segundo o objetivo pré-determinado (Gobatto, *et al.*, 2008). Aliás, há inúmeras investigações em seres humanos submetidos a diferentes protocolos para a identificação dessa zona inicial de transição metabólica, seja em atletas ou indivíduos sedentários (Kenefick, *et al.*, 2002; Beneke, 2003; Faude, *et al.*, 2009; Beneke, *et al.*, 2011).

Uma das principais dificuldades existentes no campo da fisiologia do exercício está relacionada com a compreensão de como o exercício físico pode influenciar os vários sistemas corporais humanos, decorrente em parte pela das grandes diferenças nos estudos existentes na literatura quanto ao sexo, idade, genealogia, treinamento prévio ou mesmo a natureza do ambiente em que os indivíduos praticam o esforço físico. Assim, há na literatura um grande interesse em elaborar protocolos experimentais em animais de laboratório os quais possam reproduzir com precisão os efeitos sistêmicos tanto relacionados com a intensidade e o volume de treinamento. Nesse contexto, vários modelos foram elaborados para simular aplicações em fisiopatologias, treinamento físico e na associação de ambos, sendo, os mesmos, explorados em ambientes laboratoriais de pesquisa (Scalfani, 1984; Oliveira *et al.*, 2005; Braga *et al.*, 2004; Murdes *et al.*, 2004).

As esteiras rolantes constituem metodologia bastante difundida em todo o mundo. O ergômetro oferece extrema facilidade na mensuração da intensidade do esforço, mediante ajustes na velocidade, na inclinação ou de ambas. A técnica é confiável, pois consegue quantificar a intensidade do treinamento a ponto de alterar o metabolismo, o que é muito importante no processo de treinamento. Porém, o uso de esteiras rolantes implica nalguns inconvenientes, como o custo elevado do equipamento, a necessidade de calibrações periódicas da velocidade da esteira, assim como a seleção de animais corredores e, em casos isolados, o estresse induzido por choque elétrico (Jackson *et al.*, 2005; Stern, *et al.*, 2012).

Em relação aos protocolos experimentais de treinamento anaeróbio, um que tem sido bastante utilizado são os exercícios de agachamento, os quais tentam simular no ambiente pré-clínico o esforço físico mais intenso com o uso prioritário de fontes

energéticas anaeróbias (Tamaki, *et al.*, 1992; Tamaki, *et al.*, 1997; Tamaki, *et al.*, 2000; Galdino, *et al.*, 2010). Todavia, a técnica envolve a contenção dos animais, bem como a necessidade do estímulo de choque, o que para muitos autores pode induzir a um viés.

Na tentativa de tentar minimizar os vieses metodológicos um dos modelos mais utilizados nos últimos anos foi à natação em ratos. Além do baixo custo de construção e da facilidade no manuseio, tem a grande vantagem de possibilitar o desenvolvimento de protocolos, tanto de características aeróbias quanto anaeróbias (de Oliveira, *et al.*, 2005; de Oliveira, *et al.*, 2007; Teerapornpuntakit, *et al.*, 2009; Fernandes, *et al.*, 2011; Fernandes, *et al.*, 2012). O protocolo de saltos verticais, portanto, além de ser de baixo custo, é de fácil aplicação e descarta a seleção de animais, também podendo implicar em característica anaeróbia (Cunha, *et al.*, 2005; Marqueti, *et al.*, 2008; Paschoal, *et al.*, 2009; Aguiar, *et al.*, 2010; De Souza, *et al.*, 2011). Em relação aos protocolos de resistência, têm sido propostas alterações, como a aplicação de sobrecarga de peso aos animais, de até aproximadamente 100% do seu peso corporal, como no caso dos treinamentos de escada de ratos (Hornberger, *et al.*, 2004; Prestes, *et al.*, 2009; Pereira, *et al.*, 2010; Shiguemoto, *et al.*, 2011; Urtado, *et al.*, 2011; Domingos, *et al.*, 2012).

No presente estudo optamos por trabalhar com exercício de natação em sessões agudas de alta intensidade bem como protocolo anaeróbio de saltos verticais com sobrecarga como modelo de estudo crônico (Cunha, *et al.*, 2005), utilizando como parâmetro de prescrição de treinamento o volume e a intensidade referentes ao limiar de lactato conforme o já estabelecido na literatura (Gobatto, *et al.*, 2001; Voltarelli, *et al.*, 2002). O limiar de lactato que corresponde ponto ocorre um acúmulo excessivo de lactato sanguíneo em virtude da intensidade do exercício sido utilizada para identificar

parâmetros de aptidão aeróbia e anaeróbia. Esse parâmetro pode ser utilizado como referência para prescrição e controle de intensidades do treinamento físico, e diferentes protocolos de avaliação têm sido utilizados especialmente em corrida (Bacon *et. all.* 1999), ciclismo (MacIntosh, *et all.*, 2002) e natação (Ribeiro, *et all.*, 2003), além de poder ser utilizado para prescrição de exercícios resistidos.

Em relação à avaliação da motilidade gastrintestinal, a literatura recomenda o uso de várias metodologias, seja para estudos *in vitro* (Karakida & Homma, 1989) ou *in vivo* (Capelo *et al.*, 1983; Bojo *et al.*, 1991; Schwizer *et al.* 1996; Gilja *et al.* 1999 e Van der Velde *et al.*, 1999). Em ensaios *in vitro*, a contratilidade gástrica pode ser estudada via sistema isométrico, mantendo o comprimento constante e medindo as mudanças na tensão, ou um sistema isotônico, no qual a tensão seja mantida constante e medindo as mudanças no comprimento muscular (Barlow *et. al.*, 2001; Juca, *et al.*, 2010). Já a avaliação *in vivo* da motilidade gástrica é mais complexa, pois o estômago proximal exerce contração tônica — fenômeno descrito ainda em 1903 por Cannon. A avaliação do esvaziamento gástrico pode ser realizada mediante várias técnicas como a cintilografia (Podczeck *et. al.*, 2007), ultrassonografia (Devanarayana, *et al.*, 2012), biosuceptometria (Miranda JRA *et. al.*, 2000), ou o teste respiratório do carbono marcado ¹³C (Katsube *et al.*, 2007), dentre outros. A cintilografia é tida como padrão ouro na literatura, ao permitir inclusive a avaliação da distribuição regional das refeições nos segmentos proximal e distal do estômago, mas tendo como principal desvantagem a radiação ionizante (Herculano *et al.* 2004). Assim, adotamos a técnica de diluição de corante, no caso o vermelho fenol, descrita originalmente por Reynell & Spray (1956) e empregada na rotina de pesquisa do nosso laboratório (Gondim *et. al.* 1998; Camurça *et. al.* 2004; Silva *et al.*

2004; Santos *et al.* 2007; Peixoto Júnior, *et al.*, 2009; Souza, *et al.*, 2009; Viana-Cardoso, *et al.*, 2011).

Além de fácil execução, a técnica de recuperação fracional do vermelho fenol oferece resultados reprodutíveis. Todavia, tem a desvantagem do corante ser sensível ao pH, onde meios ácidos revelam o corante, introduzindo um falso viés. A fim de esclarecer se os resultados obtidos nos protocolos de exercício agudo eram decorrentes de possível hipersecreção gástrica ácida, pré-tratamos um grupo separado de ratos com o inibidor de bomba de prótons (omeprazol 20mg/kg, via i.p), o qual não interferiu na diminuição do esvaziamento gástrico de líquido induzido pelo exercício agudo (Figura 05).

Além disso, verificamos na gasometria arterial, diminuição nos valores séricos do pH e das concentrações de bicarbonato. Nesse contexto, o exercício físico agudo de alta intensidade alterou o equilíbrio ácido-básico nos ratos a ponto de ocasionar um quadro de acidose metabólica que, por sua vez, promoveu a diminuição do esvaziamento gástrico de líquidos. De fato, ao oferecermos cloreto de amônio (NH_4Cl 4%) na água de beber por um período de 3 dias a um sub-grupo separado de ratos, observamos que estes desenvolveram um quadro de acidose metabólica, similar aquele observado após o exercício agudo. Além disso, esses ratos apresentaram diminuição no esvaziamento gástrico, de modo semelhante ao observado após o exercício agudo, mostrando que tanto o exercício agudo quanto o NH_4Cl são modelos de acidose metabólica e que ambos alteram a motilidade gastrintestinal na mesma direção, fig.04.

No meio esportivo, o uso da suplementação com bicarbonato de sódio tem sido amplamente utilizada em diversos esportes, a fim de deslocar a curva de lactato para a direita e com isso retardar o aparecimento da fadiga muscular (Lindh, *et al.*, 2008;

Cameron, *et al.*, 2010; Zabala, *et al.*, 2011; Joyce, *et al.*, 2012). Em relação ao trato gastrointestinal, Tosco, *et al.*, 2011, observaram que a acidose metabólica aguda e crônica promove desequilíbrio ácido-básico levando a distúrbios relacionados ao transporte jejunal de proteínas, podendo inclusive desencadear sintomas gastrointestinais. Em relação aos possíveis sintomas gastrointestinais e a prática de exercício físico, Carr, *et al.*, 2011, observaram em atletas que a suplementação de bicarbonato num período de 120 ou 150 minutos antes da natação produz substancial alcalose sanguínea e reduz as queixas gastrointestinais relacionados ao exercício. No presente estudo, observamos a inter-relação entre acúmulo de ácido lático induzido por exercício agudo e o retardo do esvaziamento gástrico, fenômeno este corrigido pelo pré-tratamento com NaHCO_3 e sugerindo a interferência do balanço ácido-básico nos padrões de motilidade gastrointestinal.

A fim de tentar configurar a relevância de tal balanço no presente fenômeno, um subgrupo de ratos foi submetido ao protocolo de exercício agudo com tratamento previa por via oral de bicarbonato de sódio (NaHCO_3), o qual por sua vez, foi capaz de prevenir o aumento da pressão arterial e a taquicardia, bem como as alterações na gasometria arterial. De acordo com Brouns, 1993, de Oliveira, *et al.*, 2009 e Strid, *et al.*, 2011, exercícios pesados afetam o comportamento motor gastrointestinal, inibindo o trânsito intestinal em humanos, sendo em atletas uma das possíveis causas de sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia, dentre outros. No presente estudo, observamos que o exercício ocasionou quadro de acidose metabólica confirmada pe gasometria arterial. Por outro lado, Colares e colaboradores ao estudarem o efeito da acidose metabólica sobre a retenção fracional de corante no estômago em ratas acordados, verificaram que a gavagem de solução de cloreto de amônio 0,5M reduz,

particularmente ao longo das 2 primeiras horas, os valores de pH e da concentração de bicarbonato sérico, mas sem alterar a taxa de esvaziamento gástrico quando comparado aos controles (Belangero, *et al.*, 1991). Tal achado nos leva a questionar se o presente fenômeno de inibição do esvaziamento gástrico induzido pelo exercício agudo de alta intensidade decorre apenas do estado de acidemia aguda não obstante os distintos protocolos utilizados, inclusive no que diz respeito ao gênero dos animais que per si, podem influenciar a motilidade ocasionada pela alteração do ciclo estral em ratas. Todavia, em modelo de acidose metabólica crônica nós observamos alteração da motilidade gastrintestinal havendo uma diminuição do esvaziamento gástrico.

É bem descrito na literatura que o exercício agudo de alta intensidade tem a capacidade de aumentar a atividade simpática, induzindo ajustes cardiovasculares como hipertensão arterial e taquicardia (Kaufman & Forster, 1996). Este fenômeno foi denominado como *reflexo pressor do exercício*, sendo inicialmente descrito em gatos por McCloskey & Mitchell (1972). O referido reflexo possui participação neural aferente, onde o pré-tratamento com antagonistas dos receptores vanilóides do tipo 1 ou TRPV1 exerce atividade inibitória no referido reflexo (Kindig *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2010; Mizuno *et al.*, 2011).

Ainda em relação ao sistema cardiovascular, vale salientar que o treinamento físico de resistência e o treinamento físico aeróbio de natação de intensidade moderada levam a adaptações referentes ao balanço autonômico gerando bradicardia de repouso e uma maior atividade do tônus parassimpático avaliado através da relação do componente de baixa frequência "*low frequency*" e o componente de alta frequência "*hight frequency*" LF/HF via estudo da variabilidade da frequência cardíaca (Sant'Ana, *et al.*, 2011). Além do

reflexo pressor do exercício, vários estudos têm demonstrado que as respostas cardiovasculares durante o exercício envolvem vários circuitos neuro-humorais, comandados por mecanismos centrais e periféricos (Iellamo, 2001; Williamson, *et al.*, 2006; Raven, *et al.*, 2006; Williamson, 2010). Durante a realização de exercícios físicos, áreas centrais como o núcleo paraventricular (PVN) são ativadas as quais podem promover vasodilatação local assim como neuroplasticidade estrutural, inclusive com aumento da atividade simpática (Patel, *et al.*, 2012). Nesse contexto, o exercício tem a propriedade de estimular a atividade simpática (Mueller, 2007). Uma maior atividade simpática envolve efeitos diretos no coração onde durante a realização de exercício ocorre um aumento na eficácia cardíaca basicamente por dois mecanismos: i) aumento da frequência cardíaca e ii) aumento da força de contração, fenômeno esse evidenciado a partir de estudos com coração isolado, os quais têm mostrado que a taquicardia promoveria melhorias para o bombeamento de sangue pelo coração bem como seria benéfica o aumento da contratilidade cardíaca ocasionada pelo exercício (Smith, *et al.*, 1976; Littell, 1985).

O exercício físico tem a capacidade de promover a redistribuição do fluxo sanguíneo das vísceras para a musculatura esquelética exigida durante a atividade (Duncker, *et al.*, 2008). No caso do trato gastrointestinal, tal redistribuição do fluxo sanguíneo pode inclusive levar à isquemia esplâncnica, diminuindo o fluxo sanguíneo mais que à metade frente a esforços físicos intensos, gerando alterações da permeabilidade gastrointestinal por ruptura da barreira mucosa. Em modelos experimentais de isquemia e reperfusão do trato gastrointestinal, já é bem descrita que tal abordagem pode evocar gastroparesias com diminuição do esvaziamento gástrico associado a ruptura da rede neuronal das células intersticiais de Cajal (Shimojima, *et al.*,

2006; Wang, *et al.*, 2009; Suzuki, *et al.*, 2010). Além disso, Morgami, *et al.*, 2012, mostraram que o processo de isquemia e reperfusão do trato gastrointestinal em ratos pode levar, ao desenvolvimento de anorexia nervosa, associada a diminuição das concentrações plasmáticas de grelina. Todavia, tais modelos de isquemia – reperfusão são obtidas mediante oclusão vascular total que previnem naturais flutuações do fluxo sanguíneo advindas do metabolismo, não reproduzindo assim as alterações no fluxo sanguíneo esplâncnico frente ao exercício físico. Apesar de no presente estudo não termos monitorado o fluxo sanguíneo esplâncnico, podemos especular que a diminuição do esvaziamento gástrico não foi ocasionada por eventual isquemia gastrointestinal durante a realização do exercício agudo, pois já verificamos em outra situação de hiperatividade simpática como na sangria, aceleração do esvaziamento gástrico de líquido ao invés de retarde (Gondin, *et al.*, 1998).

Da mesma forma que o exercício físico é capaz de evocar o reflexo pressor do exercício com alterações no sistema cardiovascular, especulamos que tal modelo de exercício físico tanto agudo no limiar de lactato quanto em situações de exercício anaeróbio crônicos pode desencadear por vias neuro-humorais um *reflexo inibitório do esvaziamento gástrico*.

O controle neural da motilidade gastrointestinal foi estudado originalmente por Bayliss e Starling que descreveram pela primeira vez o reflexo peristáltico, onde a distensão do intestino com um tufo de algodão ocasiona contração do segmento oral e relaxamento do segmento aboral, fenômeno capaz de ser prevenido pela aplicação de cocaína na mucosa intestinal. Outra grande contribuição para o entendimento do controle neural da motilidade foi dada por Burnstock, ao descrever pela primeira vez em

1968 a persistência na presença de guanetidina e de atropina do relaxamento da *tenia coli* de cobaias induzido pela estimulação neural, introduzindo assim um novo conceito de neurotransmissão do tipo não adrenérgica e não colinérgica (NANC). Tal descoberta foi de grande importância, pois, abriu caminho para o estudo de uma nova classe de neurônios que influenciar a motilidade gastrointestinal tanto no que diz respeito ao esvaziamento gástrico assim como a acomodação gástrica chamado de neurônios do tipo nitrérgico (Bredenoord, *et al.*, 2003; Kindt, *et al.*, 2006).

O controle do esvaziamento gástrico é submetido a uma complexa regulação pelo sistema nervoso, os quais após um aumento na pressão intragástrica este promove uma inibição da motilidade do duodenal chamado de “reflexo inibitório gastroduodenal”. Tal reflexo foi descrito pela primeira vez em mamíferos sendo, organizado pela via ganglionar simpática através do plexo celíaco. A excitação das fibras gástricas mecanossensíveis, conduz o impulso via gânglio para a libertação de um neurotransmissor específico “óxido nítrico – (NO)”, que por sua vez ativam neurônios ganglionares gerando inibição das contrações do duodenal (Fasano, *et al.*, 2010).

Em seres humanos, a administração de óxido nítrico exógeno e de L-arginina mostrou promover diminuição no esvaziamento gástrico e da atividade motora antral (Konturek, *et al.*, 1995). Por outro lado, Kuo, *et al.*, 2009, observaram que a diminuição do esvaziamento gástrico induzido por hiperglicemia foi inibido pelo antagonista de óxido nítrico, sugerindo que tal via estaria envolvida na modulação da atividade tônica do piloro. Em relação ao treinamento físico crônico alguns trabalhos tem demonstrado que exercícios aeróbios podem as adaptações cardiovasculares autonômicas advindas do bloqueio da síntese do óxido nítrico (Rossi, *et al.*, 2009; Souza, *et al.*, 2009).

Ao estudar o fenômeno do relaxamento receptivo no estômago de gatos anestesiados, Jansson (1969) observou que o nervo vago abaixo do diafragma possui fibras eferentes de baixo e alto limiar, sendo a primeira uma via excitatória do tipo colinérgica e a segunda inibitória do tipo NANC. Nesse contexto, as fibras que partem do núcleo motor do vago dispõem de um circuito integrado que resulta em resposta secretória e motora específicas. Ademais, circuitos no sistema nervoso entérico também são importantes para automatizar respostas do intestino, como o reflexo peristáltico (Camilleri, 2012). Assim, o balanço na atividade das fibras vagais eferentes definiria momento a momento o tônus da porção proximal do estômago (Azpiroz & Malagelada, 1987). Além disso, Ahlman & Dahlström (1983), observaram que a estimulação vagal desencadeia a liberação de serotonina pelas células enterocromafins na circulação portal e intestino, sendo tal estímulo mediado pelas fibras simpáticas presentes no nervo vago, verificando-se ainda a presença de substância P e encefalina, substâncias estimulantes da contração gástrica.

Além da via eferente, o nervo vago transmite informação aferente primária a partir da mucosa intestinal para o tronco cerebral. Essa ativação das fibras aferentes vagais resulta na inibição da ingestão de alimentos e do esvaziamento gástrico além da estimulação de secreção pancreática (Li 2007). Dados da literatura mostram que tal ativação de via aferente vagal é mediado por neurotransmissor do tipo serotonina os quais podem promover alterações da motilidade gastrointestinal via receptores 5-HT₃, 5-HT₄ (Raybould, *et al.*, 2003; Mussa, *et al.*, 2008; Portincasa, *et al.*, 2009; Seto, *et al.*, 2011). No corrente estudo, tanto o pré-tratamento com antagonista dos receptores 5-HT₃, ondansetrona quanto o tratamento perineural com capsaicina 1% foram capazes de prevenir a diminuição do esvaziamento gástrico induzida por exercício físico agudo. Além

disso, o antagonismo da via serotoninérgica também impediu a hipertensão arterial e a taquicardia. Por outro lado, o tratamento perineural com capsaicina embora tenha prevenido o aumento da pressão arterial média, exacerbou a taquicardia, inclusive nos ratos sedentários. O controle da pressão arterial tem um componente sensitivo via receptores vanilóides do tipo 1 os quais são sensíveis a capsaicina, além de uma via sob controle humoral (Vaishnava, *et al.*, 2003; Wang, *et al.*, 2005; Wang, *et al.*, 2007). Nesse contexto, sugerimos que o exercício de alta intensidade em ratos desnervados da via aferente, teria induzido hiperatividade simpática sem o devido contrabalanço parassimpático, o que justificaria tal aumento na frequência cardíaca.

Muitas informações passam do trato gastrintestinal via medula espinhal para o cérebro, como parte de um arco reflexo entre receptores sensoriais de neurônios do sistema nervoso entérico e neurônios motores do trato gastrintestinal. Os receptores sensoriais no trato gastrintestinal são sensíveis a varias estímulos modulatórios. Na mucosa existem receptores sensíveis ao toque, bem como a mudanças químicas. Além disso, existe ainda uma função reflexa vago-vagal bem evidente na inibição da resposta entérica após alimentação. Os impulsos são transmitidos através de vias aferentes vagais em direção ao núcleo do trato solitário (NTS) e daí em direção ao complexo motor vagal (DVC). A partir deste, a atividade neural é transmitida mediante vias eferentes através do núcleo dorsal do vago rostralmente ao hipotálamo e ao córtex.

Por sua vez, o músculo liso gastrointestinal atua sob a forma de um sincício elétrico, mercê de junções intercelulares (ou nexos) por meio dos quais o impulso se propaga livremente, ocasionando a contração uníssona da musculatura. Esse sincício sofre a influência da rede de células intersticiais (ditas de Cajal), as quais atuam como

marca-passo, com a função de coordenar as contrações. Em várias espécies, incluindo os seres humanos, o sistema nervoso entérico se distribui numa série de plexos ganglionares, formando a camada submucosa (ou de Meissner) e ainda a mioentérica (ou de Auerbach), entremeada nas camadas circular e longitudinal (Camilleri,2012).

Além da via neural, a motilidade gastrointestinal também é regulada por via humoral. Com o advento das técnicas de imunoistoquímica, radioimunoensaio, biologia molecular dentre outras, foi possível identificar grande variedade de peptídeos relacionados à motilidade. Dentre os existentes podemos citar a motilina, peptídeo amplamente expresso nas células enterocromafins duodenais e da mucosa jejunal com ação parácrina. A motilina tem o pico de liberação contemporâneo à fase III do complexo motor migratório. A motilina estimula ainda neurônios colinérgicos pós-sinápticos a liberarem acetilcolina, estimulando receptores muscarínicos na musculatura lisa e aumentando assim a motilidade. Por outro lado, a motilina pode ainda estimular nervos colinérgicos pré-sinápticos liberando acetilcolina, estimulando receptores nicotínicos promovendo assim liberação de opióides endógenos, inibindo assim a liberação de óxido nítrico levando a uma desinibição da musculatura lisa, aumentando a motilidade (Rozé, 1980; Camilleri, 2012).

O polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) é um neuropeptídeo abundante nos nervos gastrintestinais, tanto na via intrínseca como na via extrínseca. O VIP tem a capacidade de relaxar as células musculares lisas (*in vitro* e *in situ*), onde os receptores de VIP respondem a aumentos de adenilato ciclase, promovendo a redução da concentração intracelular de Ca^{++} . A estimulação de receptores de VIP promove a liberação de Ach em

íleo de cobaia, promovendo hiperpolarização nas células intersticiais de Cajal influenciando assim a frequência de contração (Daniel, *et al.*, 1989; Forster, *et al.*, 1991).

No corrente estudo optamos por investigar a participação hormonal da ocitocina e da CCK. Dados da literatura têm mostrado que a ocitocina pode estar relacionada ao processo de controle da motilidade gastrointestinal. Em conjunto com efeitos natriuréticos, a OT tanto em concentrações plasmáticas como através de liberação em local pode agir no controle da homeostase (Verbalis, *et al.*, 1995). A ação central da ocitocina de inibir a motilidade gastrointestinal pode ser confirmada através de microinjeção intra-cerebroventricular de OT no núcleo motor dorsal enquanto a administração de antagonistas de OT reestabelece o padrão normal da motilidade (Flanagan, *et al.*, 1992). Em relação ao exercício físico, Braga, *et al.*, 2000, mostraram que as projeções dos neurônios ocitocinérgicos exercem grande influencia na modulação da frequência cardíaca durante o exercício físico. Ainda nesse contexto, o treinamento de esteira em ratos aumenta os teores de ocitocina nas áreas dorso/ventral do cérebro (Michelini 2001). No trabalho corrente, sugerimos que a ocitocina seja um hormônio candidato a integrar a sinalização entre exercício agudo de alta intensidade e diminuição do esvaziamento gástrico, pois, a administração do antagonista de ocitocina - atosibana foi capaz de prevenir tanto a diminuição do esvaziamento gástrico quanto a taquicardia e a hipertensão arterial. Além disso, especulamos se essa atividade da ocitocina dispensaria ação local no trato gastrointestinal, sendo ação central e sistêmica da ocitocina, tendo em vista que em comparação aos ratos sedentários observamos diminuição da expressão genica relativa do hormônio ocitocina no fundo e piloro gástrico de ratos treinados.

Outro hormônio muito importante na regulação humoral da motilidade gastrointestinal é a colecistocinina (CCK). Nos últimos anos a CCK tem recebido grande importância como integrador das funções intestinais, agindo na inibição da ingestão de alimento e do esvaziamento gástrico, além da reconhecida capacidade de estimular a secreção pancreática e a contração da vesícula biliar. Além disso, já esta bem descrita que os efeitos diretos da CCK sobre as células pancreáticas e da musculatura lisa da vesícula biliar, bem como a ação de neurônios aferentes vagais no controle da ingestão de alimentos e do esvaziamento gástrico (Chaudhri, *et al.*, 2006 Moran, 2009; de Lartigue, *et al.*, 2011). O receptor de CCK-1 medeia a ação estimuladora em neurônios aferentes vagais aumentando assim as concentrações de cálcio intracelular. Tais neurônios tanto no estômago quanto no intestino delgado são ativados por CCK, sendo que seus papéis ainda não estão totalmente esclarecidos. Acredita-se que inicialmente CCK atue em fibras aferentes intestinais provavelmente através de um mecanismo parácrino inibindo uma via excitatória eferente vagal para o estômago para, em seguida, promover por um mecanismo humoral a estimulação da via aferente vagal gástrica (Schwartz, *et al.*, 1994; Simasko, *et al.*, 2002; Zhao, *et al.*, 2010; Okano-Matsumoto, *et al.*, 2011 Dockray, 2012).

Outra possibilidade é da CCK estar envolvida na diminuição do esvaziamento gástrico tanto por ativação de via aferente vagal quanto por interação com ocitocina. Dados da literatura apontam que a estimulação vagal seria o disparo que estimularia liberação de OT e CCK, inibindo o esvaziamento gástrico (Raybould, *et al.*, 1988; Wu, *et al.*, 2002; Wu, *et al.*, 2003; Wu, *et al.*, 2008). Nossos dados mostraram que o antagonista seletivo de CCK – devazepide preveniu a diminuição do esvaziamento gástrico provocado por exercício agudo de alta intensidade sugerindo uma via de sinalização que envolveria além da CCK, também a OT e vias aferentes vagais, uma vez que os tratamentos com

atosibana e o tratamento perineural com capsaicina também preveniram o fenômeno. Além disso, o pré-tratamento com devazepide foi capaz de impedir a hipertensão arterial e a taquicardia induzida pelo exercício agudo. Sugerimos ainda que o protocolo de exercício de alta intensidade poderia agir de forma específica em áreas gástricas como o fundo e piloro.

Em um estudo inicial de contratilidade *in vitro*, observamos que em comparação aos ratos sedentários o exercício agudo de alta intensidade diminuiu significativamente a responsividade ao carbacol de tiras de fundo gástrico, como se tal atividade inibisse a atividade contrátil *per se*. Especulamos ainda que parece haver um mecanismo ainda obscuro ao nível celular os quais seria desencadeado pelo exercício agudo de alta intensidade que agiria ao nível celular liberando algum tipo de segundo mensageiro, que por sua vez promoveria a diminuição da responsividade no estômago dos ratos treinados. Dados obtidos a partir de estudos de contratilidade *in vitro*, indicam que a CCK aumenta a contração do piloro, fato esse que poderia justificar a diminuição do esvaziamento gástrico, pois o mesmo agiria como um “freio” à progressão do alimento (Eberle-Wang, *et al.*, 1992; Eberle-Wang, *et al.*, 1994). Alias, no presente estudo observamos ainda que treinamentos anaeróbios crônico além de alterações autonômicas já citadas promoveu uma diminuição do esvaziamento gástrico, além de um aumento da complacência nos animais treinados, sem qualquer alteração no trânsito intestinal, sugerindo que efeito particularmente crônico do exercício sobre a motilidade é específico e localizado no estômago.

No nosso estudo, observamos em relação aos ratos sedentários relativo aumento na expressão do hormônio CCK, tanto no fundo quanto no piloro gástrico dos ratos

previamente submetidos a exercício agudo de alta intensidade, sugerindo que tal aumento possa estar relacionada à participação desse hormônio na diminuição do esvaziamento gástrico. Por outro lado, observamos nos ratos submetidos a exercício físico agudo de alta intensidade a diminuição na expressão relativa de CCK duodenal.

Outro hormônio presente no trato gastrointestinal é o peptídeo natriurético atrial, localizado em região específica do estômago (fundo e piloro) e do intestino, os quais exibem papel regulatório da secreção parácrina, ficando atrás apenas dos átrios em quantidades (Sharkey, *et al.*, 1991; Gower, *et al.*, 2004; Li, *et al.*, 2006; Qiu, *et al.*, 2010). Estudos em várias espécies tem demonstrado a capacidade do peptídeo natriurético atrial em relaxar a musculatura lisa gástrica, inclusive em humanos (Yasuda, *et al.*, 2000; Guo, *et al.*, 2003). No presente estudo observamos a diminuição significativa na expressão gênica do peptídeo natriurético atrial (PNA) no fundo e no piloro gástrico dos ratos submetidos a exercício agudo de alta intensidade, em relação aos sedentários. Especulamos ainda, que tal efeito possa ser central e não periférico, pois dados da literatura apontam que a liberação periférica de BNP estaria envolvida na diminuição do esvaziamento gástrico e da absorção intestinal (Addisu, *et al.*, 2008).

No estudo corrente, avaliamos também o efeito do treinamento crônico de característica anaeróbia nos comportamentos cardiovasculares e gastrointestinais referentes à complacência gástrica em ratos anestesiados. Além da atividade aeróbia, o treinamento de resistência em ratos tem mostrado adaptações referentes ao sistema cardiovascular. De acordo com Silveira *et al.*, 2011, ao se comparar o treinamento aeróbio ao de resistência, observaram que ambos os treinamentos aumentam o tônus vagal autonômico, sendo que o treinamento de resistência reduziu as oscilações do

componente HF. Ainda em relação à variabilidade da frequência cardíaca, dados da literatura mostram que a duração do treinamento pode influenciar o balanço autonômico inclusive em condições fisiológicas diferentes (Perini, *et al.*, 2003; Sant'Ana, *et al.*, 2011). No que diz respeito ao exercício anaeróbio, muitos estudos têm demonstrado alterações cardiovasculares nos padrões de responsividade vascular (Cunha, *et al.*, 2005; Bruder-Nascimento, *et al.*, 2011).

Em relação ao trato gastrintestinal, o treinamento anaeróbio provocou diminuição do esvaziamento gástrico. Essa diminuição do esvaziamento gástrico pode ser justificada pela maior acomodação gástrica ou por uma atividade relacionada ao freio duodenal. De fato, observamos em ratos anestesiados que o treinamento promoveu maior sensibilidade na acomodação gástrica, onde ratos previamente submetidos ao exercício tiveram maior volume gástrico em relação aos sedentários. Em relação ao freio duodenal, especulamos se o mesmo não estaria envolvido, pois não observamos alterações significantes nos índices de trânsito no intestino delgado entre os grupos de ratos sedentários e treinados. Sugerimos ainda, que tal adaptação na acomodação gástrica com posterior diminuição do esvaziamento gástrico seria decorrente de maior atividade do tônus parassimpático vagal induzido pelo exercício, aspecto confirmado pelo estudo da variabilidade da frequência cardíaca.

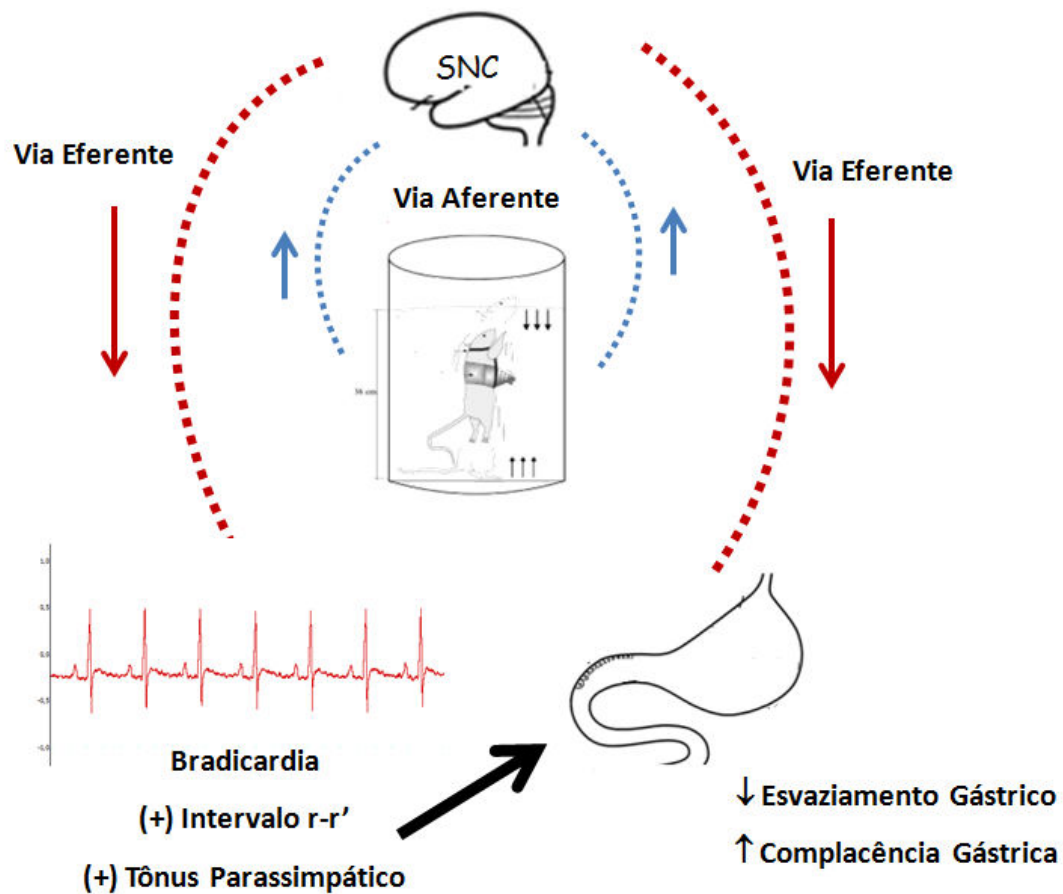
Todavia, o estudo da motilidade gastrintestinal pode ser modulado por um conjunto de agentes, excitatórios e inibitórios existentes no meio extracelular oriundos da inervação extrínseca autonômica e intrínseca relacionada ao sistema nervoso entérico e da secreção humoral (Camilleri, 2012).

Por outro lado, o controle da motilidade gastrointestinal particularmente do esvaziamento gástrico, está associado a um conjunto de eventos que envolvem tanto o estômago como piloro como o duodeno. O piloro é caracterizado por uma zona muscular especializada composta por esfíncter pilórico proximal e distal. O orifício do piloro faz a junção gastroduodenal, sendo que tal musculatura apresenta atividade espontânea mediada por atividade nervosa. A atividade espontânea da musculatura circular do antro e do piloro proximal produz contrações fásicas com pouca tensão. Em contraste, a estimulação nervosa do piloro distal induz aumento da tensão que após alguns minutos leva a seu relaxamento. E bem sabido que estímulos humorais podem via CCK, podem levar a contração do piloro impedindo assim a progressão do alimento e diminuindo o esvaziamento gástrico (Scarpignato, *et al.*, 1993).

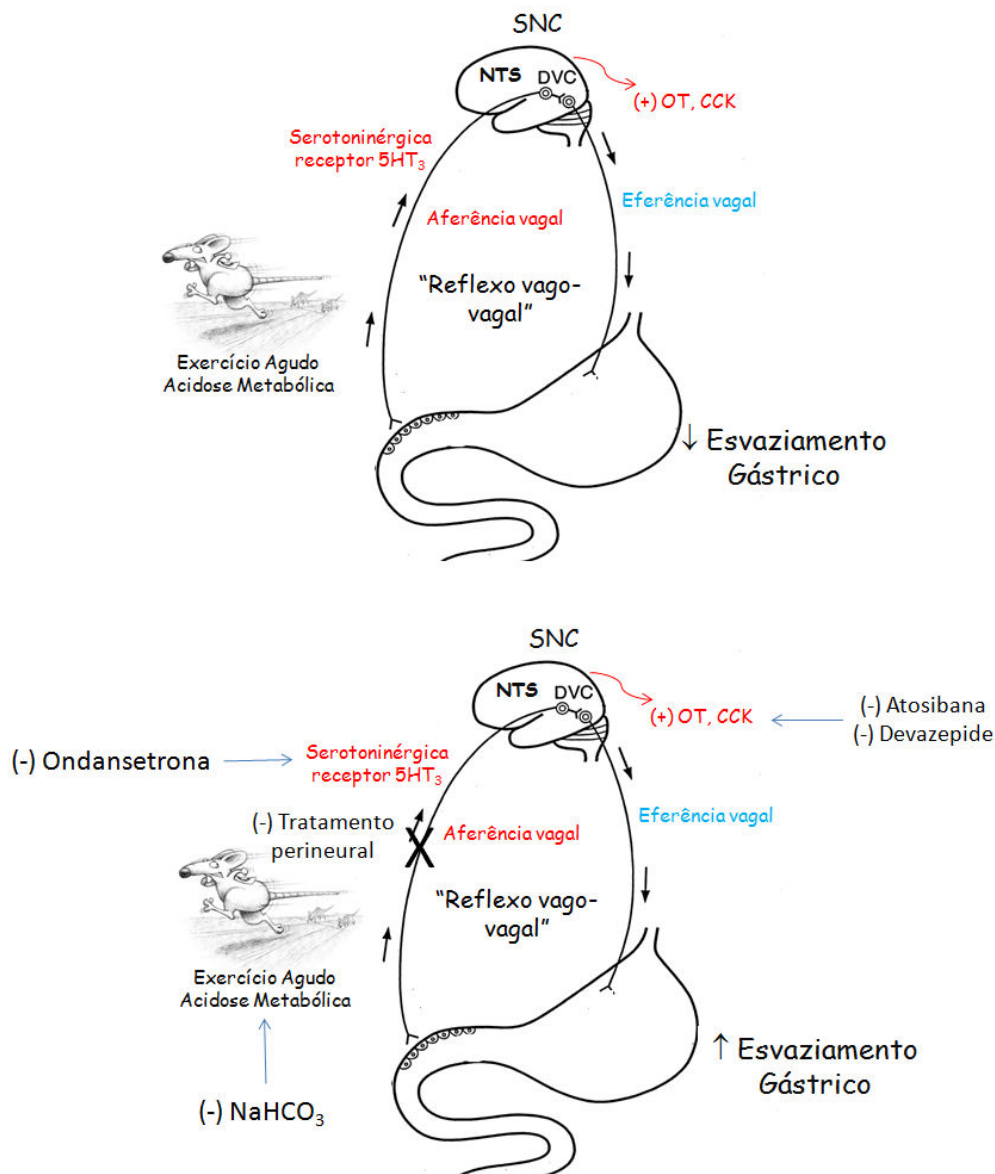
Já o duodeno, em seres humanos, é um tubo muscular de aproximadamente 25 cm' em quatro partes: i – primeira parte, intraperitoneal sem dobras circulares, as quais tem sua atividade contrátil inibida em coordenação com o fluxo antral. ii – As três partes remanescentes são retroperitoneais com proeminentes dobras circulares. A atividade contrátil do duodeno pode servir como barreira mecânica para impedir o esvaziamento gástrico e para os movimentos intestinais do quimo. Em adição, a contração do duodeno pode produzir um fluxo retrogrado, tornando mais lento o esvaziamento gástrico. Em relação ao exercício anaeróbio de alta intensidade nos especulamos que tal alteração da motilidade possa ter sido ocasionada por uma ativação extrínseca, aumentando a atividade parassimpática e agindo diretamente no estomago levando o mesmo a um maior relaxamento com conseqüente diminuição do esvaziamento gástrico, sem qualquer participação do duodeno no fenômeno, pois o transito intestinal permaneceu inalterado pós-período de treinamento.

Assim, tanto o exercício agudo de alta intensidade quanto o exercício anaeróbio crônico tem a capacidade de promover alterações nos padrões de motilidade gastrointestinal, seja relacionado ao esvaziamento gástrico ou a complacência gástrica. Especulamos ainda que o exercício desencadeia uma resposta aferente que é interpretada pelo centro controlador central via núcleo do trato solitário e complexo motor dorsal que por sua vez alteraria a atividade de fibras eferentes em direção ao trato gastrointestinal modulando de forma neuro-humoral a atividade intrínseca e extrínseca o qual se manifesta na dismotilidade gástrica induzida por exercício de alta intensidade

HIPÓTESE DE SINALIZAÇÃO



Esquema 01. Representação esquemática da estimulação aferente e eferente induzida por exercício crônico anaeróbio. O exercício anaeróbio estimula fibras aferentes que mandam impulsos ao sistema nervoso central (SNC) até o NTS, onde são processados e desencadeiam por meio de fibras eferentes respostas adaptativas via ativação extrínseca. Como efeito há adaptação do balanço autonômico, confirmada pelo aumento no intervalo R-R' do ECG, diminuição da relação do componente de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) – LF/HF, bradicardia de repouso e maior tônus parassimpático. Esse aumento do tônus parassimpático pode levar no trato gastrointestinal a uma diminuição do esvaziamento gástrico de líquidos.



Esquema 02. Representação esquemática da estimulação aferente e eferente induzida por exercício agudo de alta intensidade. O exercício agudo de alta intensidade induz um estado de acidose metabólica que estimula fibras aferentes vagais promovendo disparos centrais no NTS e DVC. Essas fibras aferentes podem ser estimuladas por vias serotonérgicas que integradas pelo centro vasomotor, promove disparos eferentes vagais que associados à liberação de hormônios como ocitocina e colecistocinina que podem agir direta ou indiretamente no estômago, diminuindo o esvaziamento gástrico. O reestabelecimento do equilíbrio ácido-básico, bem como o pré-tratamento antagonistas de serotonina, ocitocina e colecistocinina, bem como a desnervação de vias aferentes vagais, previne a diminuição do esvaziamento gástrico induzido por exercício agudo de alta intensidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- ✓ O treinamento anaeróbio de alta intensidade (natação com sobrecarga) altera o balanço autonômico em ratos com aumento do tônus vagal, sob a forma de bradicardia de repouso.
- ✓ O treinamento físico de alta intensidade quer agudo ou crônico inibe o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados;
- ✓ O treinamento anaeróbio crônico de alta intensidade aumenta a complacência gástrica em ratos anestesiados.
- ✓ O treinamento anaeróbio crônico de alta intensidade não altera o transito de líquido no intestino delgado.
- ✓ O pré-tratamento com NaHCO_3 preveniu a diminuição do esvaziamento gástrico induzido por exercício agudo;
- ✓ A inibição do esvaziamento gástrico é dependente de via aferente vagal, onde o pré-tratamento perineural com capsaicina preveniu tal fenômeno;
- ✓ O fenômeno foi prevenido pelo pré-tratamento com ondansetrona, antagonista serotoninérgica dos receptores 5-HT_3 ;
- ✓ O pré-tratamento com atosibana (antagonista de ocitocina) ou devazepide (antagonista de colecistocinina) preveniram o retarde do esvaziamento gástrico induzido por exercício agudo, indicativo de participação humoral no fenômeno;
- ✓ O treinamento físico agudo diminuiu a expressão gênica de OT e ANP no fundo e piloro. Em termos da expressão gênica de CCK, o treinamento agudo aumentou no fundo e piloro, enquanto diminuiu no duodeno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Artioli GG, Bertuzzi RC, Roschel H, Mendes SH, Lancha AH Jr, Franchini E. Determining the contribution of the energy systems during exercise. **J Vis Exp.** Mar 20;(61). pii: 3413, 2012.
2. Aguiar AF, Aguiar DH, Felisberto AD, Carani FR, Milanezi RC, Padovani CR, Dal-Pai-Silva M. Effects of creatine supplementation during resistance training on myosin heavy chain (MHC) expression in rat skeletal muscle fibers. **J Strength Cond Res.** Jan;24(1):88-96, 2010.
3. Addisu A, Gower WR Jr, Landon CS, Dietz JR. B-type natriuretic peptide decreases gastric emptying and absorption. **Exp Biol Med (Maywood).** Apr;233(4):475-82, 2008.
4. Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. **Sports Med.**;34(11):753-78, 2004.
5. Bauman AE. Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000-2003. **J Sci Med Sport.**;7(1 Supl):6-19, 2004.
6. Barrès R, Yan J, Egan B, Treebak JT, Rasmussen M, Fritz T, Caidahl K, Krook A, O'Gorman DJ, Zierath JR. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. **Cell Metab.** Mar 7;15(3):405-11, 2012.
7. Baynard T, Carhart RL Jr, Weinstock RS, Ploutz-Snyder LL, Kanaley JA. Short-term exercise training improves aerobic capacity with no change in arterial function in obesity. **Eur J Appl Physiol.** Oct;107(3):299-308, 2009.
8. Beneke R, Leithäuser RM, Ochentel O. Blood lactate diagnostics in exercise testing and training. **Int J Sports Physiol Perform.** Mar;6(1):8-24, 2011.
9. Bredenoord AJ, Chial HJ, Camilleri M, Mullan BP, Murray JA. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. **Clin Gastroenterol Hepatol.** Jul;1(4):264-72, 2003.
10. Beneke R. Maximal lactate steady state concentration (MLSS): experimental and modelling approaches. **Eur J Appl Physiol.** Jan;88(4-5):361-9, 2003.
11. Belangero VM, Collares EF. Gastric emptying and metabolic acidosis. I. Study of an experimental model in rats, using an ammonium chloride solution administered through the orogastric route. **Arq Gastroenterol.** Oct-Dec;28(4):145-50, 1991.

12. Bishop DJ, Thomas C, Moore-Morris T, Tonkonogi M, Sahlin K, Mercier J. Sodium bicarbonate ingestion prior to training improves mitochondrial adaptations in rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** Aug;299(2):E225-33, 2010.
13. Bishop D, Girard O, Mendez-Villanueva A. Repeated-sprint ability - part II: recommendations for training. **Sports Med.** Sep 1;41(9):741-56, 2011.
14. Braga DC, Mori E, Higa KT, Morris M, Michelini LC. Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** Jun;278(6):R1474-82, 2000.
15. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. **Br Med Bull.**;81-82:209-30, 2007.
16. Brouns F& Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. **Sports Med.** 15(4):242-57, 1993.
17. Butcher JD. Runner's diarrhea and other intestinal problems of athletes. **Am Fam Phys** 48: 623-627, 1993.
18. Cameron SL, McLay-Cooke RT, Brown RC, Gray AR, Fairbairn KA. Increased blood pH but not performance with sodium bicarbonate supplementation in elite rugby union players. **Int J Sport Nutr Exerc Metab.** Aug;20(4):307-21, 2010.
19. Camilleri M. Gastrointestinal Function. in. Robertson, D., Biaggioni I., Burnstock G., Low P.A., Paton J.F.R. **Primer on the Autonomic Nervous System.** 3a ed. Elsevier, 2012.
20. Cairns SP. Lactic acid and exercise performance : culprit or friend? **Sports Med.**;36(4):279-91, 2006.
21. Carr AJ, Slater GJ, Gore CJ, Dawson B, Burke LM. Effect of sodium bicarbonate on [HCO₃-], pH, and gastrointestinal symptoms. **Int J Sport Nutr Exerc Metab.** Jun;21(3):189-94, 2011.
22. Charoenphandhu N, Wongdee K, Tudpor K, Pandaranandaka J, Krishnamra N. Chronic metabolic acidosis upregulated claudin mRNA expression in the duodenal enterocytes of female rats. **Life Sci.** Apr 17;80(19):1729-37, 2007.
23. Charoenphandhu N, Tudpor K, Pulsook N, Krishnamra N. Chronic metabolic acidosis stimulated transcellular and solvent drag-induced calcium transport in the duodenum of female rats. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** Sep;291(3):G446-55, 2006.

24. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** Jul 29;361(1471):1187-209, 2006.
25. Chaouachi A, Manzi V, Wong del P, Chaalali A, Laurencelle L, Chamari K, Castagna C. Intermittent endurance and repeated sprint ability in soccer players. **J Strength Cond Res.** Oct;24(10):2663-9, 2010.
26. Casimiro-Lopes G, Ramos D, Sorenson MM, Salerno VP. Redox balance and mitochondrial glycerol phosphate dehydrogenase activity in trained rats. **Eur J Appl Physiol.** 2012 Mar 4. [Epub ahead of print].
27. Cullen JJ, Kelly KA. Gastric motor physiology and pathophysiology. **Surg Clin North Am.** Dec;73(6):1145-60, 1993.
28. Collins PJ, Houghton LA, Read NW, Horowitz M, Chatterton BE, Heddle R, Dent J. Role of the proximal and distal stomach in mixed solid and liquid meal emptying. **Gut.** Jun;32(6):615-9, 1991.
29. Cunha TS, Moura MJ, Bernardes CF, Tanno AP, Marcondes FK. Vascular sensitivity to phenylephrine in rats submitted to anaerobic training and nandrolone treatment. **Hypertension.** Oct;46(4):1010-5, 2005.
30. Cunha TS, Tanno AP, Costa Sampaio Moura MJ, Marcondes FK. Influence of high-intensity exercise training and anabolic androgenic steroid treatment on rat tissue glycogen content. **Life Sci.** Jul 15;77(9):1030-43, 2005.
31. Daniel EE, Berezin I, Allescher HD, Manaka H, Posey-Daniel V. Morphology of the canine pyloric sphincter in relation to function. **Can J Physiol Pharmacol.** Dec;67(12):1560-73, 1989.
32. Dias-da-Costa JS, Hallal PC, Wells JC, Daltoe T, Fuchs SC, Menezes AM, et al. Epidemiology of leisure-time physical activity: a population-based study in Southern Brazil. **Cad Saude Publica.**;21(1):275-82, 2005.
33. Davies N. Promoting healthy ageing: the importance of lifestyle. **Nurs Stand.** Jan 12-18;25(19):43-9, 2011.
34. Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, Macarthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopausal symptoms: a review. **Maturitas.** Jul 20;63(3):176-80, 2009.
35. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Luc Vachiéry J, Lamotte M, Sharples L, Melot C, Naeije R. Exercise to predict outcome in idiopathic vs associated pulmonary arterial hypertension. **Eur Respir J.** 2012 Mar 22. [Epub ahead of print].

36. de Oliveira CA, Luciano E, Marcondes MC, de Mello MA. Effects of swimming training at the intensity equivalent to aerobic/anaerobic metabolic transition in alloxan diabetic rats. **J Diabetes Complications**. Jul-Aug;21(4):258-64, 2007.
37. de Oliveira CA, Luciano E, de Mello MA. The role of exercise on long-term effects of alloxan administered in neonatal rats. **Exp Physiol**. Jan;90(1):79-86, 2005.
38. De Souza RW, Aguiar AF, Carani FR, Campos GE, Padovani CR, Silva MD. High-intensity resistance training with insufficient recovery time between bouts induce atrophy and alterations in myosin heavy chain content in rat skeletal muscle. **Anat Rec (Hoboken)**. Aug;294(8):1393-400, 2011.
39. Domingos MM, Rodrigues MF, Stotzer US, Bertucci DR, Souza MV, Marine DA, Gatto Cdo V, de Araújo HS, de Andrade Perez SE. Resistance training restores the gene expression of molecules related to fat oxidation and lipogenesis in the liver of ovariectomized rats. **Eur J Appl Physiol**. Apr;112(4):1437-44, 2012.
40. de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. Sep;12(5):533-8, 2009.
41. de Araujo GG, Papoti M, Dos Reis IG, de Mello MA, Gobatto CA. Physiological responses during linear periodized training in rats. **Eur J Appl Physiol**. Mar;112(3):839-52, 2012.
42. Dujčić Z, Ivancev V, Valic Z, Bakovic D, Marinović-Terzić I, Eterović D, Wisløff U. Postexercise hypotension in moderately trained athletes after maximal exercise. **Med Sci Sports Exerc**. Feb;38(2):318-22, 2006.
43. Dockray GJ. Cholecystokinin. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**. Feb;19(1):8-12, 2012.
44. de Lartigue G, de La Serre CB, Raybould HE. Vagal afferent neurons in high fat diet-induced obesity; intestinal microflora, gut inflammation and cholecystokinin. **Physiol Behav**. Nov 30;105(1):100-5, 2011.
45. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. **Physiol Rev**. Jul;88(3):1009-86, 2008.
46. Eberle-Wang K, Braun BT, Simansky KJ. Serotonin contracts the isolated rat pylorus via a 5-HT₂-like receptor. **Am J Physiol**. Jan;266(1 Pt 2):R284-91, 1994.

47. Eberle-Wang K, Simansky KJ. The CCK-A receptor antagonist, devazepide, blocks the anorectic action of CCK but not peripheral serotonin in rats. **Pharmacol Biochem Behav.** Nov;43(3):943-7, 1992.
48. Fasano C, Niel JP. From biological gastroenterology to fundamental neurosciences: how studies in gastric emptying have led to the discovery of a new mechanism of neuronal functioning. **Gastroenterol Clin Biol.** Apr-May;34(4-5):260-6, 2010.
49. Faude O, Kindermann W, Meyer T. Lactate threshold concepts: how valid are they? **Sports Med.**;39(6):469-90, 2009.
50. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhães FC, Fernandes FB, Casarini DE, Carmona AK, Krieger JE, Phillips MI, Oliveira EM. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). **Hypertension.** Aug;58(2):182-9, 2011.
51. Fernandes T, Magalhães FC, Roque FR, Phillips MI, Oliveira EM. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs-16, -21, and -126. **Hypertension.** Feb;59(2):513-20, 2012.
52. Forster ER, Green T, Dockray GJ. Efferent pathways in the reflex control of gastric emptying in rats. **Am J Physiol.** Mar;260(3 Pt 1):G499-504, 1991.
53. Flanagan LM, Dohanics J, Verbalis JG, Stricker EM. Gastric motility and food intake in rats after lesions of hypothalamic paraventricular nucleus. **Am J Physiol.** Jul;263(1 Pt 2):R39-44, 1992.
54. Galdino GS, Duarte ID, Perez AC. Participation of endogenous opioids in the antinociception induced by resistance exercise in rats. **Braz J Med Biol Res.** Sep;43(9):906-9, 2010.
55. Gabriel DA, Kamen G, Frost G. Neural adaptations to resistive exercise: mechanisms and recommendations for training practices. **Sports Med.**;36(2):133-49, 2006.
56. Gabriel B, Ratkevicius A, Gray P, Frenneaux M, Gray SR. High intensity exercise attenuates postprandial lipaemia and markers of oxidative stress. **Clin Sci (Lond).** 2012 Mar 21. [Epub ahead of print]

57. Gil SM, Yazaki E, Evans DF. Aetiology of running-related gastrointestinal dysfunction. How far is the finishing line? **Sports Med** 26: 365-378, 1998.
58. Graca JR, Leal PR, Gondim FA, Rola FH, Santos AA. A plethysmometric method for gastric compliance studies in anesthetized rats. **J Pharmacol Toxicol Methods**. Jan-Feb;43(1):25-30, 2000.
59. Gritti I, Banfi G, Roi GS. Pepsinogens: physiology, pharmacology pathophysiology and exercise. **Pharmacol Res**. Mar;41(3):265-81, 2000.
60. Gobatto, CA, Mello, MAR, Gobatto, FBM, Papoti, M, Voltarelli, Contarteze, RVL, Araujo, GG. Avaliações fisiológicas adaptadas à roedores: aplicações ao treinamento em diferentes modelos experimentais. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte** v. 7, n. 1-7, 2008.
61. Godfrey RJ, Madgwick Z, Whyte GP. The exercise-induced growth hormone response in athletes. **Sports Med**.;33(8):599-613, 2003.
62. Gobatto CA, de Mello MA, Sibuya CY, de Azevedo JR, dos Santos LA, Kokubun E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol**. Aug;130(1):21-7, 2001.
63. Gower WR Jr, Premaratne S, McCuen RW, Arimura A, McAfee Q, Schubert ML. Gastric atrial natriuretic peptide regulates endocrine secretion in antrum and fundus of human and rat stomach. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. Apr;284(4):G638-45, 2003.
64. Guo HS, Jin Z, Jin ZY, Li ZH, Cui YF, Wang ZY, Xu WX. Comparative study in the effect of C-type natriuretic peptide on gastric motility in various animals. **World J Gastroenterol**. Mar;9(3):547-52, 2003.
65. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. **Acta Physiol (Oxf)**. Jan;192(1):127-35, 2008.
66. Halvorsen FA, Lyng J, Glomsaker T, Ritland S. Gastrointestinal disturbances in marathon runners. **Br J Sports Med**. Dec;24(4):266-8, 1990.
67. Halvorsen FA, Lyng J, Ritland S. Gastrointestinal bleeding in marathon runners. **Scand J Gastroenterol**. May;21(4):493-7, 1986.
68. Hallal PC, Matsudo SM, Matsudo VK, Araujo TL, Andrade DR, Bertoldi AD. Physical activity in adults from two Brazilian areas: similarities and differences. **Cad Saude Publica**.;21(2):573-80, 2005.

69. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. **J Appl Physiol**. Aug;93(2):788-96, 2002.
70. Hellström PM, Grybäck P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**. Sep;20(3):397-407, 2006.
71. Huang IC, Frangakis C, Wu AW. The relationship of excess body weight and health-related quality of life: evidence from a population study in Taiwan. **Int J Obes (Lond)**. Aug;30(8):1250-9, 2006.
72. Hornberger TA Jr, Farrar RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Can J Appl Physiol**. Feb;29(1):16-31, 2004.
73. Imayama I, Alfano CM, Bertram LA, Wang C, Xiao L, Duggan C, Campbell KL, Foster-Schubert KE, McTiernan A. Effects of 12-month exercise on health-related quality of life: A randomized controlled trial. **Prev Med**. May 1;52(5):344-51, 2011.
74. Inoue N, Kinugawa S, Suga T, Yokota T, Hirabayashi K, Kuroda S, Okita K, Tsutsui H. Angiotensin II-induced reduction in exercise capacity is associated with increased oxidative stress in skeletal muscle. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. Mar;302(5):H1202-10, 2012.
75. Instebø A, Helgheim V, Greve G. Repeatability of blood pressure measurements during treadmill exercise. **Blood Press Monit**. Apr;17(2):69-72, 2012.
76. Iellamo F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. **Auton Neurosci**. Jul 20;90(1-2):66-75, 2001.
77. Jackson K, Silva HM, Zhang W, Michelini LC, Stern JE. Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. **J Neurophysiol**. Nov;94(5):3211-20, 2005.
78. Jacobs RA, Rasmussen P, Siebenmann C, Díaz V, Gassmann M, Pesta D, Gnaiger E, Nordsborg NB, Robach P, Lundby C. Determinants of time trial performance and maximal incremental exercise in highly trained endurance athletes. **J Appl Physiol**. Nov;111(5):1422-30, 2011.
79. Jakovljević VLj, Zlatković M, Cubrilo D, Pantić I, Djurić DM. The effects of progressive exercise on cardiovascular function in elite athletes: Focus on oxidative stress. **Acta Physiol Hung**. Mar;98(1):51-8, 2011.

80. Joyce S, Minahan C, Anderson M, Osborne M. Acute and chronic loading of sodium bicarbonate in highly trained swimmers. **Eur J Appl Physiol.** Feb;112(2):461-9, 2012.
81. Jucá DM, da Silva MT, Junior RC Jr, de Lima FJ, Okoba W, Lahlou S, de Oliveira RB, dos Santos AA, Magalhães PJ. The essential oil of *Eucalyptus tereticornis* and its constituents, α - and β -pinene, show accelerative properties on rat gastrointestinal transit. **Planta Med.** Jan;77(1):57-9, 2011.
82. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. **Gut.** Dec;55(12):1685-91, 2006.
83. Kaufman MP & Forster HV. Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway responses to exercise. In *Handbook of Physiology: section 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems*, ed. Rowell LB & Shepherd JT, pp. 381–447. **American Physiological Society**, Bethesda, MD, USA, 1996.
84. Konturek JW, Thor P, Domschke W. Effects of nitric oxide on antral motility and gastric emptying in humans. **Eur J Gastroenterol Hepatol.** Feb;7(2):97-102, 1995.
85. Kelly KA. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. **Am J Physiol.** Aug;239(2):G71-6, 1980.
86. Kenefick RW, Mattern CO, Mahood NV, Quinn TJ. Physiological variables at lactate threshold under-represent cycling time-trial intensity. **J Sports Med Phys Fitness.** Dec;42(4):396-402, 2002.
87. Kindig AE, Heller TB, Kaufman MP. VR-1 receptor blockade attenuates the pressor response to capsaicin but has no effect on the pressor response to contraction in cats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** Apr;288(4):H1867-73, 2005.
88. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. **Hypertension.** Nov;22(5):653-64, 1993.
89. Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. **Sports Med.**;35(4):339-61, 2005.
90. Kraemer WJ, Häkkinen K, Newton RU, Nindl BC, Volek JS, McCormick M, Gotshalk LA, Gordon SE, Fleck SJ, Campbell WW, Putukian M, Evans WJ. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. **J Appl Physiol.** Sep;87(3):982-92, 1999.

91. Kon M, Ikeda T, Homma T, Suzuki Y. Effects of low-intensity resistance exercise under acute systemic hypoxia on hormonal responses. **J Strength Cond Res.** Mar;26(3):611-7, 2012.
92. Kuo P, Gentilcore D, Nair N, Stevens JE, Wishart JM, Lange K, Gilja OH, Hausken T, Horowitz M, Jones KL, Rayner CK. The nitric oxide synthase inhibitor, Ng-nitro-L-arginine-methyl-ester, attenuates the delay in gastric emptying induced by hyperglycaemia in healthy humans. **Neurogastroenterol Motil.** Nov;21(11):1175-e103, 2009.
93. Lanfranco F, Gianotti L, Giordano R, Pellegrino M, Maccario M, Arvat E. Ageing, growth hormone and physical performance. **J Endocrinol Invest.** Sep;26(9):861-72, 2003.
94. Lee MJ, Kilbreath SL, Singh MF, Zeman B, Lord SR, Raymond J, Davis GM. Comparison of effect of aerobic cycle training and progressive resistance training on walking ability after stroke: a randomized sham exercise-controlled study. **J Am Geriatr Soc.** Jun;56(6):976-85, 2008.
95. Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). **Sports Med.**;38(12):1009-24, 2008.
96. Lizardo JH, Silveira EA, Vassallo DV, Oliveira EM. Post-resistance exercise hypotension in spontaneously hypertensive rats is mediated by nitric oxide. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** Jul;35(7):782-7, 2008.
97. Li CH, Pan LH, Li CY, Zhu CL, Xu WX. Localization of ANP-synthesizing cells in rat stomach. **World J Gastroenterol.** Sep 21;12(35):5674-9, 2006.
98. Li Y. Sensory signal transduction in the vagal primary afferent neurons. **Curr Med Chem.**;14(24):2554-63, 2007.
99. Lindh AM, Peyrebrune MC, Ingham SA, Bailey DM, Folland JP. Sodium bicarbonate improves swimming performance. **Int J Sports Med.** Jun;29(6):519-23, 2008.
100. Littell EH. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: Part II. **Phys Ther.** Oct;61(10):1411-8, 1981.
101. Martins CD, Chianca DA Jr, Fernandes LG. Cardiac autonomic balance in rats submitted to protein restriction after weaning. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** Feb;38(2):89-93, 2011.

102. Marqueti RC, Prestes J, Stotzer US, Paschoal M, Leite RD, Perez SE, Selistre de Araujo HS. MMP-2, jumping exercise and nandrolone in skeletal muscle. **Int J Sports Med.** Jul;29(7):559-63, 2008.
103. Martinez-Gonzalez MA, Varo JJ, Santos JL, De Irala J, Gibney M, Kearney J, et al. Prevalence of physical activity during leisure time in the European Union. **Med Sci Sports Exerc.**;33(7):1142-6, 2001.
104. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. **J Physiol.** Jul;224(1):173-86, 1972.
105. McGuigan MR, Wright GA, Fleck SJ. Strength training for athletes: does it really help sports performance? **Int J Sports Physiol Perform.** Mar;7(1):2-5, 2012.
106. McKenzie DC. Respiratory physiology: adaptations to high-level exercise. **Br J Sports Med.** May;46(6):381-4, 2012.
107. McNeilly AM, McClean C, Murphy M, McEneny J, Trinick T, Burke G, Duly E, McLaughlin J, Davison G. Exercise training and impaired glucose tolerance in obese humans. **J Sports Sci.** Apr;30(8):725-32, 2012.
108. Mizuno M, Murphy MN, Mitchell JH, Smith SA. Antagonism of the TRPV1 receptor partially corrects muscle metaboreflex overactivity in spontaneously hypertensive rats. **J Physiol.** Dec 15;589(Pt 24):6191-204, 2011.
109. Michelini LC. Oxytocin in the NTS. A new modulator of cardiovascular control during exercise. **Ann N Y Acad Sci.** Jun;940:206-20, 2001.
110. Moran TH. Gut peptides in the control of food intake. **Int J Obes (Lond).** Apr;33 Suppl 1:S7-10, 2009.
111. Mogami S, Suzuki H, Fukuhara S, Matsuzaki J, Kangawa K, Hibi T. Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** Feb;302(3):G359-64, 2012.
112. Monteiro CA, Conde WL, Matsudo SM, Matsudo VR, Bonsenor IM, Lotufo PA. A descriptive epidemiology of leisure-time physical activity in Brazil, 1996-1997. **Rev Panam Salud Publica.**;14(4):246-54, 2003.
113. Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** Apr;34(4):377-84, 2007.

114. Mussa BM, Sartor DM, Verberne AJ. Activation of cholecystinin (CCK 1) and serotonin (5-HT 3) receptors increases the discharge of pancreatic vagal afferents. **Eur J Pharmacol.** Dec 28;601(1-3):198-206, 2008.
115. Ogwumike OO, Sanya AO, Arowojolu AO. Endurance exercise effect on quality of life and menopausal symptoms in Nigerian women. **Afr J Med Med Sci.** Sep;40(3):187-95, 2011.
116. Oliveira CA, Paiva MF, Mota CA, Ribeiro C, Leme JA, Luciano E, Mello MA. Exercise at anaerobic threshold intensity and insulin secretion by isolated pancreatic islets of rats. **Islets.** Jul-Aug;2(4):240-6, 2010.
117. Okano-Matsumoto S, McRoberts JA, Taché Y, Adelson DW. Electrophysiological evidence for distinct vagal pathways mediating CCK-evoked motor effects in the proximal versus distal stomach. **J Physiol.** Jan 15;589(Pt 2):371-93, 2011.
118. Paschoal M, de Cássia Marqueti R, Perez S, Selistre-de-Araujo .HS. Nandrolone inhibits VEGF mRNA in rat muscle. **Int J Sports Med.** Nov;30(11):775-8, 2009.
119. Peters HP, Akkermans LM, Bol E, et al. Gastrointestinal symptoms during exercise. The effect of fluid supplementation. **Sports Med ;**20:65–76, 1995.
120. Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Buttà C, Milio G, Licata G. Effects of Physical Exercise on Inflammatory Markers of Atherosclerosis. **Curr Pharm Des.** 2012 Feb 29. [Epub ahead of print].
121. Peters HP, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, Akkermans LM. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. **Gut** 48(3):435-439, 2001.
122. Prestes J, de Cássia Marqueti R, Shiguemoto GE, Leite RD, Pereira GB, Selistre-de-Araújo HS, Baldissera V, de Andrade Perez SE. Effects of ovariectomy and resistance training on MMP-2 activity in skeletal muscle. **Appl Physiol Nutr Metab.** Aug;34(4):700-6, 2009.
123. Pereira GB, Prestes J, Leite RD, Magosso RF, Peixoto FS, Marqueti Rde C, Shiguemoto GE, Selistre-de-Araújo HS, Baldissera V, Perez SE. Effects of ovariectomy and resistance training on MMP-2 activity in rat calcaneal tendon. **Connect Tissue Res.** Dec;51(6):459-66, 2010.

124. Peixoto Júnior AA, Teles BC, Castro EF, Santos AA, de Oliveira GR, Ribeiro RA, Rola FH, Gondim FA. Vincristine delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. **Braz J Med Biol Res.** Jun;42(6):567-73, 2009.
125. Perrino C, Gargiulo G, Pironti G, Franzone A, Scudiero L, De Laurentis M, Magliulo F, Ilardi F, Carotenuto G, Schiattarella GG, Esposito G. Cardiovascular effects of treadmill exercise in physiological and pathological preclinical settings. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** Jun;300(6):H1983-9, 2011.
126. Pestic S, Jakovljevic V, Djordjevic D, Cubrilo D, Zivkovic V, Jorga V, Mujovic V, Djuric D, Stojimirovic B. Exercise-induced changes in redox status of elite karate athletes. **Chin J Physiol.** Feb 29;55(1):8-15, 2012.
127. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. **Eur J Appl Physiol.** Oct;90(3-4):317-25, 2003.
128. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc.** Mar;36(3):533-53, 2004.
129. Portincasa P, Mearin F, Robert M, Plazas MJ, Mas M, Heras J. Efficacy and tolerability of cinitapride in the treatment of functional dyspepsia and delayed gastric emptying. **Gastroenterol Hepatol.** Dec;32(10):669-76, 2009.
130. Patel KP, Zheng H. Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** Feb;302(3):H527-37, 2012.
131. Qiu ZX, Mei B, Wu YS, Huang X, Wang ZY, Han YF, Lu HL, Kim YC, Xu WX. Atrial natriuretic peptide signal pathway upregulated in stomach of streptozotocin-induced diabetic mice. **World J Gastroenterol.** Jan 7;16(1):48-55, 2010
132. Raybould HE, Taché Y. Cholecystokinin inhibits gastric motility and emptying via a capsaicin-sensitive vagal pathway in rats. **Am J Physiol.** Aug;255(2 Pt 1):G242-6, 1988.
133. Raven PB, Fadel PJ, Ogoh S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. **Exp Physiol.** Jan;91(1):37-49, 2006.

134. Raybould HE, Glatzle J, Robin C, Meyer JH, 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.** Mar;284(3):G367-72, 2003.
135. Rehrer NJ, Beckers E, Brouns F, Hoor ten F, Saris WH. Exercise and training effects on gastric emptying of carbohydrate beverages. **Med Sci Sports Exerc.** Oct;21(5):540-9, 1989.
136. Reynell PC & GH Spray. A technique for the simultaneous measurement of gastrointestinal transit and intestinal absorption in rats. **J Physiol**,131:452-62, 1956.
137. Rehrer NJ, Janssen GM, Brouns F, et al. Fluid intake and gastrointestinal problems in runners competing in a 25-km race and a marathon. **Int J Sports Med** ;10 (suppl 1):S22–S25, 1989.
138. Ryan AS. Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. **Sports Med.** Nov;30(5):327-46, 2000.
139. Rico H, Paez E, Aznar L, Hernández ER, Seco C, Villa LF, Gervas JJ. Effects of sodium bicarbonate supplementation on axial and peripheral bone mass in rats on strenuous treadmill training exercise. **J Bone Miner Metab.**;19(2):97-101, 2001.
140. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** Sep;287(3):R502-16, 2004.
141. Rossow LM, Fahs CA, Sherk VD, Seo DI, Bembem DA, Bembem MG. The effect of acute blood-flow-restricted resistance exercise on postexercise blood pressure. **Clin Physiol Funct Imaging.** Nov;31(6):429-34, 2011.
142. Rozé C. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. **Reprod Nutr Dev.**;20(4B):1125-41, 1980.
143. Rossi BR, Mazer D, Silveira LC, Jacinto CP, Di Sacco TH, Blanco JH, Cesarino EJ, Souza HC. Physical exercise attenuates the cardiac autonomic deficit induced by nitric oxide synthesis blockade. **Arq Bras Cardiol.** Jan;92(1):31-8, 2009.
144. Roden M. Exercise in type 2 diabetes: to resist or to endure? **Diabetologia.** May;55(5):1235-9, 2012.

145. Sant'Ana JE, Pereira MG, Dias da Silva VJ, Dambrós C, Costa-Neto CM, Souza HC. Effect of the duration of daily aerobic physical training on cardiac autonomic adaptations. **Auton Neurosci**. Jan 20;159(1-2):32-7, 2011.
146. Sallam HS, Oliveira HM, Gan HT, Herndon DN, Chen JD. Ghrelin improves burn-induced delayed gastrointestinal transit in rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. Jan;292(1):R253-7, 2007.
147. Seto Y, Yoshida N, Kaneko H. Effects of mosapride citrate, a 5-HT₄-receptor agonist, on gastric distension-induced visceromotor response in conscious rats. **J Pharmacol Sci**.;116(1):47-53, 2011.
148. Strid H, Simr N M, St Rsrud S, Stotzer PO, Sadik R. Effect of heavy exercise on gastrointestinal transit in endurance athletes. **Scand J Gastroenterol**. Jun;46(6):673-7, 2011.
149. Strid H, Simrén M, Störsrud S, Stotzer PO, Sadik R. Effect of heavy exercise on gastrointestinal transit in endurance athletes. **Scand J Gastroenterol**. Jun;46(6):673-7, 2011.
150. Stern, J. E. ; Sonner, P. M. ; Son, S. J. ; Silva, F. C. P. ; Jackson, K. ; Michelini, L. C. . Exercise training normalizes an increased neuronal excitability of NTS-projecting neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in hypertensive rats. **Journal of Neurophysiology**, v. 107, p. 10.1152/jn.0088, 2012.
151. Shiguemoto GE, Prestes J, Leite RD, Pereira GB, Pontes CL, D'Ávila FV, Botero JP, Baldissera V, Nonaka KO, Selistre-de-Araújo HS, Perez SE. Effects of resistance training on matrix metalloproteinase-2 activity and biomechanical and physical properties of bone in ovariectomized and intact rats. **Scand J Med Sci Sports**. 2011 Mar 1.
152. Smith SA, Leal AK, Williams MA, Murphy MN, Mitchell JH, Garry MG. The TRPV1 receptor is a mediator of the exercise pressor reflex in rats. **J Physiol**. Apr 1;588(Pt 7):1179-89, 2010.
153. Smith EE, Guyton AC, Manning RD, White RJ. Integrated mechanisms of cardiovascular response and control during exercise in the normal human. **Prog Cardiovasc Dis**. May-Jun;18(6):421-44, 1976.
154. Smith JK. Exercise and cardiovascular disease. **Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets**. Dec 1;10(4):269-72, 2010.

155. Simons SM, Kennedy RG. Gastrointestinal problems in runners. **Curr Sports Med Rep.** Apr;3(2):112-6, 2004.
156. Silveira LC, Tezini GC, Schujmann DS, Porto JM, Rossi BR, Souza HC. Comparison of the effects of aerobic and resistance training on cardiac autonomic adaptations in ovariectomized rats. **Auton Neurosci.** Jul 5;162(1-2):35-41, 2011.
157. Simasko SM, Wiens J, Karpel A, Covasa M, Ritter RC. Cholecystokinin increases cytosolic calcium in a subpopulation of cultured vagal afferent neurons. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** Dec;283(6):R1303-13, 2002.
158. Simren M. Physical activity and the gastrointestinal tract. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 14(10):1053-6, 2002.
159. Scarpignato, C, Varga, G, Corradi, C. Effect of CCK and its antagonists on gastric emptying. *J Physiology* 87. 291-300, 1993.
160. Souza HC, De Araújo JE, Martins-Pinge MC, Cozza IC, Martins-Dias DP. Nitric oxide synthesis blockade reduced the baroreflex sensitivity in trained rats. **Auton Neurosci.** Oct 5;150(1-2):38-44, 2009.
161. Souza MA, Souza MH, Palheta RC Jr, Cruz PR, Medeiros BA, Rola FH, Magalhães PJ, Troncon LE, Santos AA. Evaluation of gastrointestinal motility in awake rats: a learning exercise for undergraduate biomedical students. **Adv Physiol Educ.** Dec;33(4):343-8, 2009.
162. Sharkey KA, Gall DG, MacNaughton WK. Distribution and function of brain natriuretic peptide in the stomach and small intestine of the rat. **Regul Pept.** Jun 11;34(1):61-70, 1991.
163. Suzuki S, Suzuki H, Horiguchi K, Tsugawa H, Matsuzaki J, Takagi T, Shimojima N, Hibi T. Delayed gastric emptying and disruption of the interstitial cells of Cajal network after gastric ischaemia and reperfusion. **Neurogastroenterol Motil.** May;22(5):585-93, 2010.
164. Shimojima N, Nakaki T, Morikawa Y, Hoshino K, Ozaki H, Hori M, Kitajima M. Interstitial cells of Cajal in dysmotility in intestinal ischemia and reperfusion injury in rats. **J Surg Res.** Oct;135(2):255-61, 2006.
165. Schwartz GJ, Moran TH. CCK elicits and modulates vagal afferent activity arising from gastric and duodenal sites. **Ann N Y Acad Sci.** Mar 23;713:121-8, 1994.

166. Tamaki T, Akatsuka A, Tokunaga M, Ishige K, Uchiyama S, Shiraishi T. Morphological and biochemical evidence of muscle hyperplasia following weight-lifting exercise in rats. **Am J Physiol**. Jul;273(1 Pt 1):C246-56, 1997.
167. Tamaki T, Uchiyama S, Uchiyama Y, Akatsuka A, Yoshimura S, Roy RR, Edgerton VR. Limited myogenic response to a single bout of weight-lifting exercise in old rats. **Am J Physiol Cell Physiol**. Jun;278(6):C1143-52, 2000.
168. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. **Med Sci Sports Exerc**. Aug;24(8):881-6, 1992.
169. Tezini GC, Silveira LC, Maida KD, Blanco JH, Souza HC. The effect of ovariectomy on cardiac autonomic control in rats submitted to aerobic physical training. **Auton Neurosci**. Dec 5;143(1-2):5-11, 2008.
170. Tezini GC, Silveira LC, Villa-Clé PG Jr, Jacinto CP, Di Sacco TH, Souza HC. The effect of aerobic physical training on cardiac autonomic control of rats submitted to ovariectomy. **Menopause**. Jan-Feb;16(1):110-6, 2009.
171. Teerapornpuntakit J, Dorkkam N, Wongdee K, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Endurance swimming stimulates transepithelial calcium transport and alters the expression of genes related to calcium absorption in the intestine of rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. Apr;296(4):E775-86, 2009.
172. Tosco M, Porta C, Sironi C, Laforenza U, Orsenigo MN. Acute and chronic acidosis influence on antioxidant equipment and transport proteins of rat jejunal enterocyte. **Cell Biol Int**. Apr 1;35(4):345-53, 2011.
173. Urtado CB, Pereira GB, Urtado MB, de Carvalho EB, Leite Gdos S, Donatto FF, de Oliveira Assumpção C, Leite RD, da Silva CA, de Sales MM, Tibana RA, Alves SC, Prestes J. Resistance training associated with the administration of anabolic-androgenic steroids improves insulin sensitivity in ovariectomized rats. **Diabetes Metab Syndr Obes**.;4:385-91, 2011.
174. Ubertini G, Grossi A, Colabianchi D, Fiori R, Brufani C, Bizzarri C, Giannone G, Rigamonti AE, Sartorio A, Muller EE, Cappa M. Young elite athletes of different sport disciplines present with an increase in pulsatile secretion of growth hormone compared with non-elite athletes and sedentary subjects. **J Endocrinol Invest**. Feb;31(2):138-45, 2008.

175. Vahedian M, Nabavizadeh F, Vahedian J, Keshavarz M, Nahrevanian H, Mirershadi F. Lead exposure changes gastric motility in rats: role of nitric oxide (NO). **Arch Iran Med**. Jul;14(4):266-9, 2011.
176. Vaishnava P, Wang DH. Capsaicin sensitive-sensory nerves and blood pressure regulation. **Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents**. Jun;1(2):177-88, 2003.
177. Van Nieuwenhoven MA, Brummer RM, Brouns F. Gastrointestinal function during exercise: comparison of water, sports drink, and sports drink with caffeine. **J Appl Physiol**. Sep;89(3):1079-85, 2000.
178. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJ. Gastrointestinal profile of symptomatic athletes at rest and during physical exercise. **Eur J Appl Physiol** 91: 429-34, 2004.
179. Venditti P, Di Meo S. Effect of training on antioxidant capacity, tissue damage, and endurance of adult male rats. **Int J Sports Med**. Oct;18(7):497-502, 1997
180. Verbalis JG, Blackburn RE, Hoffman GE, Stricker EM. Establishing behavioral and physiological functions of central oxytocin: insights from studies of oxytocin and ingestive behaviors. **Adv Exp Med Biol**.;395:209-25, 1995.
181. Vincent HK, Raiser SN, Vincent KR. The aging musculoskeletal system and obesity-related considerations with exercise. **Ageing Res Rev**. 2012 Mar 15. [Epub ahead of print].
182. Voltarelli FA, Gobatto CA, de Mello MA. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. **Braz J Med Biol Res**. Nov;35(11):1389-94, 2002.
183. Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y, Leung FP. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 2). **Sports Med**.;39(1):45-63, 2009.
184. Yasuda O, Chijiwa Y, Motomura Y, Ochiai T, Nawata H. Interaction between brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in caecal circular smooth muscle cells. **Regul Pept**. Jan 29;86(1-3):125-32, 2000.
185. Yang JY, Nam JH, Park H, Cha YS. Effects of resistance exercise and growth hormone administration at low doses on lipid metabolism in middle-aged female rats. **Eur J Pharmacol**. Jun 6;539(1-2):99-107, 2006.

186. Wang Y, Wang DH. Neural control of blood pressure: focusing on capsaicin-sensitive sensory nerves. **Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets**. Mar;7(1):37-46, 2007.
187. Wang XY, Huizinga JD, Diamond J, Liu LW. Loss of intramuscular and submuscular interstitial cells of Cajal and associated enteric nerves is related to decreased gastric emptying in streptozotocin-induced diabetes. **Neurogastroenterol Motil**. Oct;21(10):1095-e92, 2009.
188. Wang Z, Koike T, Li P, Jiang H, Natsume Y, Mu L, Chen T, Oshida Y. Effects of angiotensin II AT1 receptor inhibition and exercise training on insulin action in rats on high-fat diet. **Life Sci**. Feb 27;90(9-10):322-7, 2012.
189. Wang DH. The vanilloid receptor and hypertension. **Acta Pharmacol Sin**. Mar;26(3):286-94, 2005.
190. Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. **Exp Physiol**. Jan;91(1):51-8, 2006.
191. Williamson JW. The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. **Exp Physiol**. Nov;95(11):1043-8, 2010.
192. Wideman L, Weltman JY, Hartman ML, Veldhuis JD, Weltman A. Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise: recent findings. **Sports Med**.;32(15):987-1004, 2002.
193. Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? **Clin Sci (Lond)**. Jun;112(11):543-55, 2007.
194. Wongdee K, Teerapornpantakit J, Riengrojpitak S, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Gene expression profile of duodenal epithelial cells in response to chronic metabolic acidosis. **Mol Cell Biochem**. Jan;321(1-2):173-88, 2009.
195. Wu CL, Doong ML, Wang PS. Involvement of cholecystokinin receptor in the inhibition of gastrointestinal motility by oxytocin in ovariectomized rats. **Eur J Pharmacol**. Feb 12;580(3):407-15, 2008.
196. Wu CL, Hung CR, Chang FY, Pau KY, Wang JL, Wang PS. Involvement of cholecystokinin receptor in the inhibition of gastric emptying by oxytocin in male rats. **Pflugers Arch**. Nov;445(2):187-93, 2002.

197. Wu CL, Hung CR, Chang FY, Pau KY, Wang PS. Pharmacological effects of oxytocin on gastric emptying and intestinal transit of a non-nutritive liquid meal in female rats. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.** Apr;367(4):406-13, 2003.
198. Zabala M, Peinado AB, Calderón FJ, Sampedro J, Castillo MJ, Benito PJ. Bicarbonate ingestion has no ergogenic effect on consecutive all out sprint tests in BMX elite cyclists. **Eur J Appl Physiol.** Dec;111(12):3127-34, 2011.
199. Zhao H, Simasko SM. Role of transient receptor potential channels in cholecystokinin-induced activation of cultured vagal afferent neurons. **Endocrinology.** Nov;151(11):5237-46, 2010.