

**EFEITO DE VARIAÇÕES AGUDAS DO VOLUME  
DO LÍQUIDO EXTRACELULAR SOBRE A  
RESISTÊNCIA DO SEGMENTO ILEOCOLÔNICO  
AO FLUXO DE SALINA EM CÃES  
ANESTESIADOS**

**ANTÔNIO TEÓGENES DE SANTIAGO JR.**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, da UFC, como pré-requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

FC-00002668-4

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

A citação de qualquer trecho dessa dissertação é permitida, desde que seja feita de acordo com as normas da ética científica.

---

Antônio Teógenes de Santiago Jr.

Dissertação aprovada em \_\_\_\_\_

---

Prof. Dr. Francisco Hélio Rola  
Orientador

---

Prof. Dr. Marcus Raimundo Vale

---

Prof. Dr. Manassés Claudino Fonteles

## **AGRADECIMENTOS:**

Ao Prof. Francisco Hélio Rôla, pelo incentivo a iniciação científica e realização deste trabalho. Pela amizade alimentada ao longo do tempo.

Ao Prof. Marcus Raimundo Vale pela amizade e apoio ao longo deste trabalho.

Ao Prof. Armênio Aguiar dos Santos pela amizade e o esforço em manter a idéia deste trabalho.

Ao Dr: José Xavier Neto pela colaboração ao longo deste trabalho.

A coordenação do curso de Pós-graduação, na pessoa do Prof. Odorico de Moraes, pelo esforço em criar condições tecnológicas para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia, pelo espaço cedido e a liberdade a nós concedidos para o desenvolvimento deste trabalho. Representado neste período pelos professores: Marcus Raimundo Vale, Francisco Ruy Capaz e José Henrique Leal Cardoso.

Aos colegas do curso de Pós- Graduação, pela saudável e agradável parceria conseguida durante este período.

Aos estudantes da graduação que passaram pelo laboratório os quais tornaram este trabalho menos árduo e mais agradável, em especial os estudantes: Erick Leite Maia de Messias, Diane Isabele Magno Cavalcante, João Antônio Pinheiro Marques, José Ronaldo Vasconcelos da Graça, Francisco de Assis Aquino Gondim, Gisele Ramos de Oliveira, Raquel Bezerra de Menezes Gondim, Raquel Pinheiro Dantas e Magno César Vieira Rêgo.

Ao apóio técnico para realização deste trabalho. Representado pelo senhor José Maria Pereira.

A Todos que fazem o Departamento de Fisiologia e Farmacologia, que de uma forma ou de outra contribuíram para a execução deste trabalho.

Ao Canil Municipal de Fortaleza que cedeu os animais para a realização deste trabalho.

As agências governamentais de pesquisa, CNPq, CAPES, UFC, UNIMED por terem contribuído com o financiamento deste trabalho.

A minha família: Maria Betzeida Fontenele de Santiago, Francisco Márlon Fontenele de Santiago e Maria Betiane Fontenele de Santiago e os demais pelo apoio nos momentos mais difíceis.

A Paula Maria Mariano Sobreira pelo carinho e atenção ao longo deste trabalho.

A minha filha Taís Sobreira de Santiago pela alegria que sempre me proporcionou.

## RESUMO

A expansão aguda do volume do líquido extracelular (LEC) aumenta a resistência do segmento gastroduodenal ao fluxo de salina, enquanto a retração aguda a diminui. A expansão do volume do LEC também diminui a absorção e aumenta a secreção, enquanto a retração maximiza a absorção, reduzindo ou mesmo abolindo a secreção. Considerando a relação entre absorção e motilidade, tal modulação da motilidade digestiva por variações do volume do LEC poderiam ser parte dos mecanismos visando atender às necessidades orgânicas por líquido.

Diante da inexistência de observações relacionando o comportamento motor do segmento íleocolônico frente às variações agudas do volume do LEC, o objetivo deste trabalho foi, portanto, o de estudar o efeito de variações agudas do volume do LEC - expansão e retração - sobre a resistência do segmento ileocolônico, em toda a sua extensão, bem como separadamente íleo, válvula íleocolônica e cólon proximal.

Os resultados demonstram que tanto a expansão quanto a retração aumentam a resistência do segmento íleocolônico ao fluxo de líquido. Os fluxos nos segmentos íleocolônico e ileal foram reduzidos durante e após a expansão, tendo sido bloqueados por atropina, enquanto o colônico somente durante a expansão ( $p < 0.05$ ). O fluxo através da válvula íleocolônica, entretanto, não foi significativamente modificado. Após a retração também observamos uma redução no fluxo íleocolônico, mas não nos segmentos quando separadamente perfundidos.

A resistência íleo-colônica aumentada na expansão resulta na diminuição do volume de líquido servido ao intestino grosso. Como não há modificação na taxa de absorção e secreção do cólon durante a expansão, enquanto o intestino delgado, ao contrário, diminui sua taxa de absorção, até se tornar secretor, estas evidências falam a favor de um “represamento” de líquido no intestino delgado, possivelmente amenizando o excesso de líquido no compartimento extracelular, já que este não é absorvido.

Na retração do volume do LEC, a redução da passagem de líquido para o cólon pode ser fisiologicamente importante, já que apesar do intestino delgado e o cólon, ambos aumentarem a capacidade absorptiva na hemorragia, a capacidade absorptiva máxima do delgado é 20 a 25 vezes a do intestino grosso, portanto estando este “mais apto” para minimizar os efeitos da retração do volume do LEC.

Concluimos então que a expansão e retração agudas do volume do LEC, resultam ambas em aumento da resistência ao fluxo de salina ao longo do segmento íleo-colônico, diminuindo a passagem de líquido para o cólon, que seria portanto “menos apto” que o segmento ileal no manejo de alterações bruscas do volume do LEC. O efeito da expansão tem uma mediação colinérgica, pois é bloqueado pela atropina.

## ABSTRACT

Acute ECF volume expansion increases the resistance of the gastroduodenal segment - perfused at constant pressure- to saline flow while retraction decreases it. ECF volume changes also modify sodium and water transport in the small bowel. Acute ECF volume expansion decreases absorption and increases secretion. Retraction, conversely, maximizes absorption and reduces or even halts secretion. However, there is no observation relating ileocolonic motility and acute ECF volume changes.

Considering that reduced and increased intestinal tone are, respectively, related to increased and reduced absorption as well as to decreased and increased secretion one can say that acute ECF volume changes modulate both GI tract motor activity and salt and water transport to meet acute organic needs for liquid volume.

Increased and reduced gastroduodenal resistance to saline flow respectively in response to ECF volume expansion and retraction, helped us predict and recently demonstrate that expansion delay physiological gastric emptying of liquid (full paper submitted to publication). To further sketch the ECF volume change effects on GI tract motor behaviour we extended the perfusion experiments to the ileocolonic region and approached the neural mechanism involved.



Results shows that GI tract motor behaviour modifications due to ECF volume changes also take place in the ileocolonic portion. Expansion and retraction are both met with increased contractile activity. Expansion gradually reduced ileocolonic and ileal perfusion flows, respectively, to 44% ( $p < 0.05$ ) and 33 % ( $p < 0.05$ ) below control. Colonic flow decreased during expansion to return to control afterwards. The ileocolonic sphincter flow was not affected by expansion. ECF volume expansion effect was blocked by atropine. Retraction was also followed by a 17% drop ( $p < 0.05$ ) in the ileocolonic flow. Ileal and ileocolonic flows did not change in expanded animals pre-treated with atropine.

In expansion, increased ileocolonic resistance decrease liquid volume being served to the colon which appears to normally absorb. This luminal fluid is not readily absorbed in the small intestine and does not aggravate liquid volume excess which is also minimized by increased secretion. In ECF volume retraction, increased ileocolonic resistance also prevents liquid from passing to the colon. The luminal fluid acutely piles up and is handled by a rather compliant and exceedingly absorptive small intestine to minimize ECF volume retraction.

In summary: Acute ECF volume changes also modify the motor behaviour of GI tract lower portions. Acute expansion and retraction are both met with increased ileocolonic resistance to saline flow. These effects which could physiologically decrease liquid volume passing to the colon are possibly mechanisms to balance deficit and liquid volume excess. Atropine blockade indicates that the expansion effect is cholinergically mediated.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	01
MATERIAL E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	26
DISCUSSÃO.....	46
CONCLUSÕES.....	56
BIBLIOGRAFIA.....	58

## LISTA DE FIGURAS

Modelo experimental	14
Efeito da expansão aguda do volume do LEC nos segmentos ileocolônico, ileal, válvula ileocolônica e cólon proximal em cães anestesiados	29
Efeito da expansão do volume do LEC de acordo com a percentagem de volume infundido nos segmentos ileocolônico, ileal, válvula ileocolônica e cólon proximal em cães anestesiados	32
Efeito da retração aguda do volume do LEC sobre os segmentos ileocolônico, ileal, válvula ileocolônica e cólon proximal em cães anestesiados	36
Efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre os segmentos ileocolônico e íleo terminal em cães anestesiados e atropinizados	42

## LISTA DE TABELAS

- Efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre o hematócrito arterial nos animais das perfusões ileocolônica, ileal, válvula ileocolônica e cólon proximal em cães anestesiados 43
- Efeito da retração aguda do volume do LEC sobre o hematócrito arterial nos animais das perfusões ileocolônica, ileal, válvula ileocolônica e cólon proximal em cães anestesiados 44
- Efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre o hematócrito arterial nos animais das perfusões ileocolônica e ileal em cães anestesiados e atropinizados 45

## LISTA DE ABREVIACÕES

## LISTA DE ABREVIATÖES

**TGI** - Trato gastrintestinal

**LEC** - Líquido extracelular

**PA** - Pressão Arterial

**PVC** - Pressão Venosa Central

**UFC** - Universidade Federal do Ceará

**De** - Diâmetro externo

**Di** - Diâmetro interno

**BP** - Barostato Proximal

**BD** - Barostato Distal

**KCL** - Cloreto de Potássio

**NS** - Não significativo

# INTRODUÇÃO

Em meados do século XX, os efeitos da “anóxia anêmica” - por hemorragia - sobre a motilidade intestinal, mostravam que as contrações da musculatura longitudinal do cólon diminuíam ou eram abolidas com o choque hemorrágico, quando os animais perdiam um volume sanguíneo equivalente a 2,2 % de seus pesos corporais. Ao mesmo tempo, através de observações do trânsito gastrintestinal com uma suspensão de carvão, verificou-se que o carvão percorria uma maior distância no delgado quando comparado aos animais controle em cães submetidos a hemorragia com perda de 20 % do volume sanguíneo. (Van Liere, E.J. *et al*, 1944).

A partir de observações clínicas de vômitos em pacientes que sofreram trauma observou-se, experimentalmente, que a motilidade se acompanhava de modificações que variavam de acordo com o tipo e a intensidade do trauma. (Necheles *et al*, 1942). A seguir observou-se que o choque hemorrágico, em cães anestesiados, se acompanhava de uma diminuição nas motilidades do estômago e do duodeno, enquanto, o cólon, ao contrário, aumentava sua atividade motora. O íleo, no entanto, não alterava sua motilidade. (Necheles *et al*, 1946).

A partir de observações clínicas relacionando distúrbios gastrintestinais e baixos níveis de proteína plasmática nos pacientes em período pós-operatório, estudou-se a influência da hemorragia e da depleção protéica na atividade contrátil do intestino. Observou-se, então, uma diminuição gradual da motilidade intestinal em cães anestesiados, até o máximo da hemorragia (20 % volume sanguíneo) quando a atividade contrátil era completamente abolida. (Walkin *et al*, 1945).

Estudando a relação entre os níveis de pressão arterial e a motilidade intestinal, observou-se uma depressão do tônus e da peristalse do intestino delgado, acompanhando o choque hemorrágico, em cães anestesiados normais, agudamente laparotomizados, como também em cães nefrectomizados. (Hamilton *et al*, 1946).

Paralelo às observações anteriores, relativas a atividade contrátil do trato gastrintestinal (TGI), outros grupos estudaram a relação entre variações agudas do volume do líquido extracelular (LEC) e as taxas de absorção e secreção no TGI.

Evidências de que cães submetidos a hemorragia eram capazes de restabelecer os parâmetros hemodinâmicos, através da administração enteral de salina e glicose, foram descritas reforçando a idéia de que os fluidos intestinal e extracelular estão em equilíbrio dinâmico. (Miller *et al*. 1978).



A absorção de sal e água no intestino delgado, de gato anestesiado, aumenta após a hemorragia.(Redfords *et al*, 1984) Estes autores mostraram que a hemorragia se acompanhava de aumento da absorção no intestino delgado, de ratos anestesiados, e que este efeito era diminuído com o bloqueio ganglionar ( Redfords *et al* 1987 ).

Observações em voluntários humanos, mostrou que a modificação da posição do corpo, simulando variações agudas do volume do LEC, alteram o transporte intestinal de flúido e eletrólitos. Considerando a posição horizontal como controle, a posição de Trendelenburg, simulando uma hipervolemia, a nível cardio-pulmonar, se acompanhava de diminuição da absorção, enquanto a ortostase, simulando uma hipovolemia, se acompanhava de aumento da absorção. Os autores comentam que estes resultados são consistentes com a hipótese de que, receptores de volume cardiopulmonares estimulam a atividade simpática em situações de redução do volume sanguíneo circulante promovendo assim um aumento da absorção intestinal. (Sjovall *et al* 1986).

Na expansão aguda do volume do LEC, o transporte de água e sal no intestino delgado se dá de modo inverso ao observado na retração. O íleo de gato torna-se menos absorptivo na expansão aguda do volume do LEC com salina. (Gutman *et al*, 1970) A expansão diminui a absorção em ratos e em cães. (Richer e Hornyh,1969; Higgins e Blair, 1971).

Existem similaridades entre o intestino e o túbulo renal, ambas mucosas são constituídas por células colunares epiteliais com microvilosidades e borda em escova ( com um grande poder absorptivo). É interessante salientar, também, que em situações de retração do volume do LEC, ocorre ativação do sistema renina-angiotensina e liberação de aldosterona, tanto no rim como no cólon (Levens *at al.*, 1985), promovendo uma maior retenção de sal e água pelo organismo.

Consolidando a idéia do envolvimento dos mecanismos gastrintestinais de absorção e secreção na regulação do volume do LEC, existe ainda a indicação em ratos anestesiados, de uma relação funcional entre o TGI e os rins, onde a hipertensão das vias urinárias pela obstrução aguda dos ureteres inibe a absorção intestinal de sal e água, efeito este mediado por via simpática e denominado reflexo reno-jejunal (Suzuki, S. *et al.* 1992).

O intestino delgado absorve aproximadamente 80 % do total do fluido luminal diário, seja ingerido ou resultado das secreções do TGI. Além dos 1,5 a 2,5 l de água ingeridos diariamente, cerca de 8,5 a 10 l de água são adicionados ao flúido intestinal, sob a forma de secreções digestivas. Grande parte deste fluido é absorvido no intestino delgado (5.8 l), restando somente de 0,5 a 1,0 l, que alcança o intestino grosso. Deste volume, menos de 0,15 l aparecem, normalmente nas fezes.

A capacidade absorptiva do intestino grosso é, no entanto, em torno de 2,5 l /dia e em situações de depleção de sal e água, como resultado da liberação de aldosterona. O conteúdo ileal que, normalmente passa para o cólon, não ultrapassa sua capacidade absorptiva, no entanto, em situações de depleção de sal e água a quantidade de sódio que passa para o intestino grosso excede, de longe, o que é absorvido a nível ileal. (Davenport,1982).

Estudando os reflexos autonômicos e somáticos, determinados por vias aferentes no trato gastrintestinal, foi descrito que, se uma certa quantidade de água era colocada no estômago de cães através de uma fístula, isto se acompanhava de diurese após absorção no intestino. Mas ocorria diurese também apenas com a distensão gástrica. (Davenport, 1982).

Variações agudas do volume do LEC modificam a complacência gástrica. O estômago torna-se mais complacente, após uma hemorragia, enquanto torna-se mais resistente à distensão na situação oposta, ou seja, durante uma expansão aguda do volume do LEC. (Capelo *et al.*, 1983).

A expansão aguda do volume do LEC reduz o fluxo antroduodenal de salina, enquanto na retração aguda, por hemorragia, este fluxo aumenta. (Santos *et al.*,1988) Na retração, o jejuno proximal torna-se mais complacente, enquanto que, na expansão, este segmento torna-se menos complacente. ( Rôla *et al*, 1989 ).

Resultados preliminares mostram uma correlação entre hipermotilidade duodenal e vazão pilórica em cães submetidos a uma expansão aguda do volume do LEC, de tal forma que a expansão aguda do volume do LEC aumentava a motilidade duodenal, enquanto reduzia a vazão pilórica de salina (Santos *et al*, 1987).

Considerando que, em condições normais, o esvaziamento gástrico de líquido é determinado pelo gradiente de pressão gastroduodenal e pela resistência oferecida ao fluxo de líquido entre o estômago e o duodeno, decidimos estudar o fluxo de salina do estômago para o duodeno frente a variações agudas do volume do LEC. Na retração o estômago e uma porção de jejuno proximal tornam-se mais complacentes, acomodam mais volume líquido. Na expansão, tornam-se menos complacentes, acomodam menos volume líquido. Como estes experimentos foram realizados utilizando preparações de porções estanques do TGI, bolsa gástrica e jejunal, perguntamos o que poderia acontecer, portanto, com a passagem de líquido através do segmento gastroduodenal. Passamos portanto da hidrostática para hidrodinâmica.

Mostramos então que variações agudas do volume do LEC se acompanham de modificações na resistência do segmento gastroduodenal ao fluxo de salina isotônica em cães anestesiados. Durante a retração a resistência gastroduodenal ao fluxo de salina diminui e na situação oposta, expansão, a resistência aumenta. ( Santos *et al*,1992).

Demonstramos, em ratos anestesiados, que a expansão aguda do volume do LEC, com albumina sérica e com sangue homólogo reconstituído leva a uma redução no fluxo gastroduodenal de líquido comparável àquela observada com solução de Ringer, indicando que o efeito observado resultava da expansão do volume do LEC, *per se*, e não da hemodiluição ou da diminuição da pressão osmótica ou ainda por distúrbio eletrolítico. (Xavier *et al*,1990). Esta observação foi importante considerando-se que foi a primeira, em ratos (uma outra espécie animal) e também demonstra a importância da sobrecarga salina *per se*, nas modificações da resistência do segmento gastroduodenal ao fluxo de salina.

Santos e colaboradores observaram que a expansão aguda do volume do LEC se acompanha de um aumento da amplitude da motilidade duodenal em cães anestesiados. (Santos *et al*, 1995).

O cólon, tem como característica fisiológica sua habilidade para conservar sódio (i.e., absorve sódio contra um gradiente de concentração eletroquímico). Sua importância, do ponto de vista de regulação do volume do LEC é enfatizada pelo fato de indivíduos colectomizados totais e com ileostomias serem mais susceptíveis à desidratação, quando submetidos a uma dieta com baixos níveis de sódio ou durante doença diarréica aguda. ( Binder *et al*.,1991).

Tanto a região íleo-colônica, como a região gastroduodenal, caracterizam-se por separarem duas regiões anatômicas e fisiologicamente distintas, no entanto, funcionalmente acopladas, i.e, estômago e duodeno, íleo e cólon. As observações de que variações agudas do volume do LEC se acompanhavam de modificações do fluxo gastroduodenal de salina e das complacências gástricas e jejunais nos levaram a perguntar se este fenômeno era extensivo a todo o TGI . Mostramos que o fenômeno observado no TGI superior ( segmento gastroduodenal e jejuno) é uma propriedade do TGI como um todo. Estudamos, assim, o efeito de variações agudas do volume do LEC sobre o fluxo de salina através dos segmentos íleo-colônico, íleo terminal, a válvula íleo-colônica e cólon ascendente, perfundidos sob pressão constante, tal qual procedemos, anteriormente, com os segmentos gastroduodenal e antroduodenal.

Iniciamos, neste trabalho o estudo dos possíveis mecanismos neuro-humorais envolvidos neste fenômeno. Existem neurotransmissores a nível central e periférico liberados em situações de variações do volume do líquido extracelular.

O fator natriurético atrial (FNA) liberado em resposta a distensão atrial promove diurese e inibe o sistema renina-angiotensina aldosterona contribuindo para a regulação do volume do LEC. (Brandt *et al*, 1993) Um fator natriurético símile com características semelhantes ao FNA foi demonstrado no rim perfundido de coelho. (Fonteles *et al*, 1993).

Durante os anos setenta foi descrita a existência, a nível do sistema porta hepático, de uma série de receptores sensórios ( Haberich, 1968; Liang, 1971 e Passo *et al*, 1972). Estes receptores, sensíveis a modificações na pressão venosa portal, a variações na concentração de eletrólitos e na osmolaridade sérica são capazes de modular a diurese e a natriurese.

Evidências de um monitor de captação de sódio a nível gastrintestinal ou portal, em coelhos submetidos a expansão aguda do volume do LEC por via oral foi demonstrado por Lennane e colaboradores. ( Lennane *et al*, 1975 )

Hansson e colaboradores purificaram um fator do intestino delgado de gato que induz natriurese e inibe a captação de sódio em células renais *in vitro*. ( Hansson *et al*, 1995 ).

Mostramos então que, tanto expansão como retração do volume do LEC, se acompanham de aumento na resistência do segmento íleocolônico ao fluxo de salina. As resistências, ao fluxo de salina a nível do íleo terminal e do cólon ascendente, aumentaram na expansão aguda. A atropina aboliu o efeito da expansão aguda sobre a atividade contrátil dos segmentos, íleocolônico e íleo terminal.

# **MATERIAL E MÉTODOS**



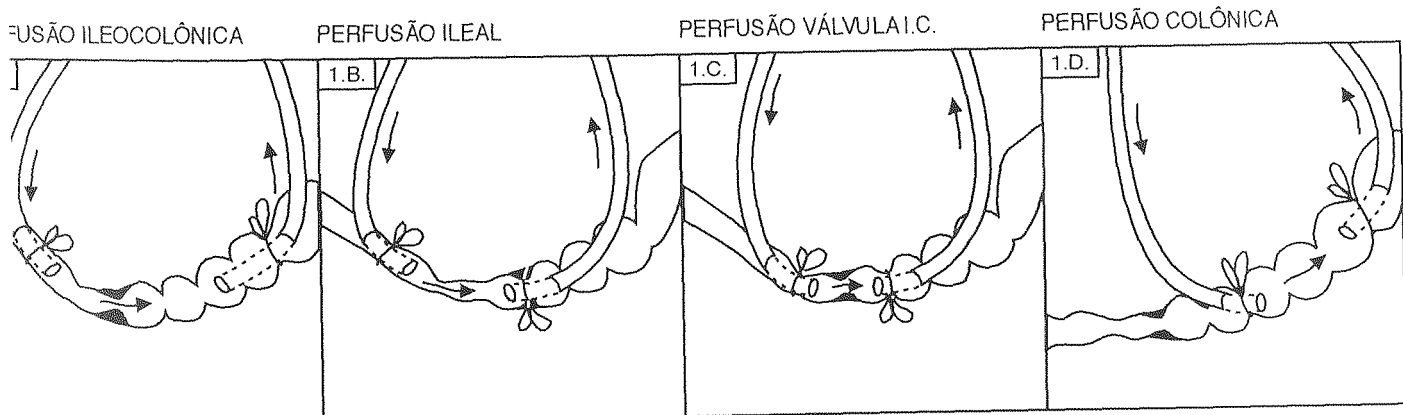
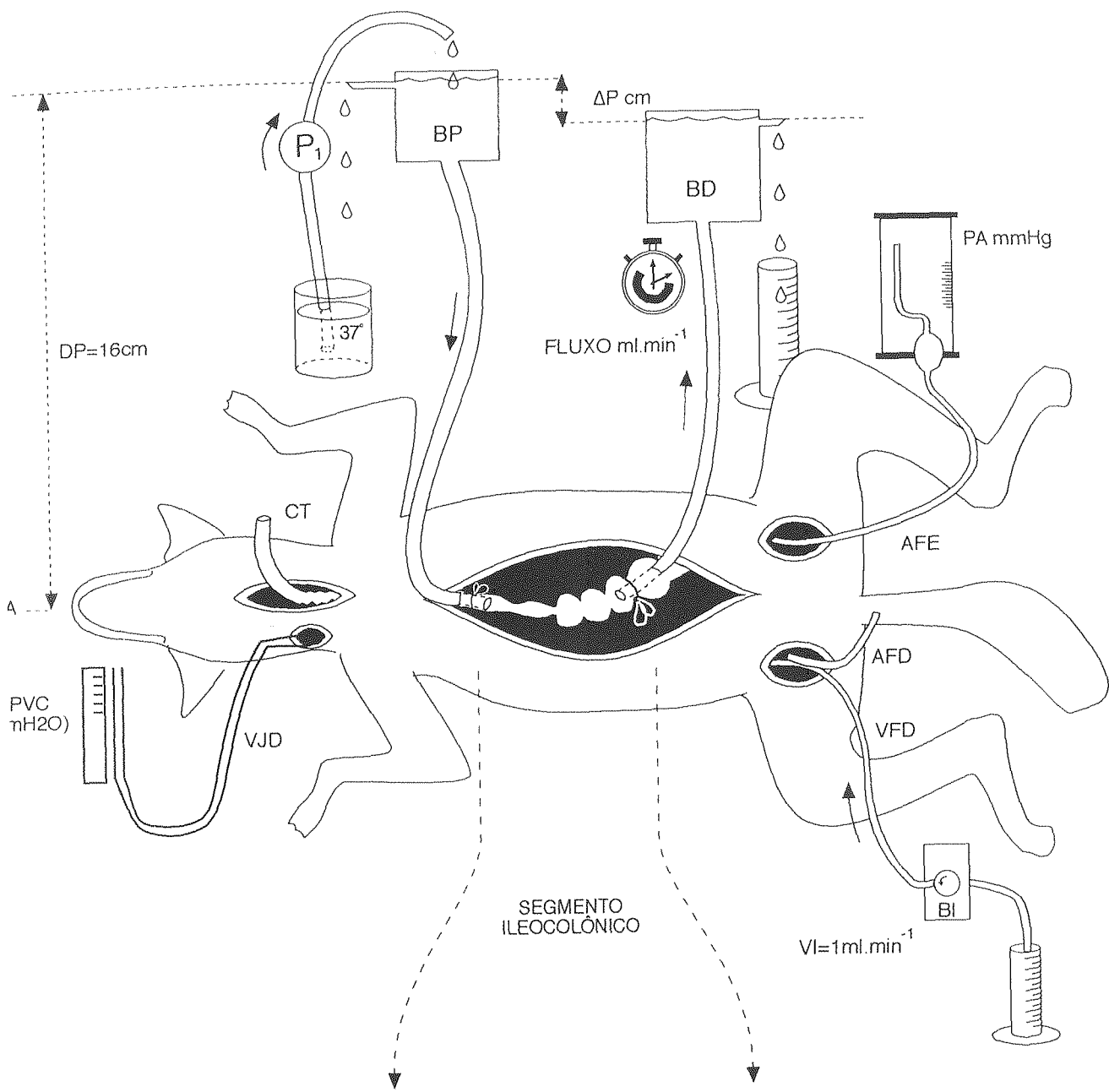
Os experimentos foram realizados em 62 cães mestiços, de ambos os sexos, apreendidos pelo canil da Prefeitura Municipal de Fortaleza, submetidos a quarentena, para, em seguida, serem cedidos ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará. Os animais foram submetidos a um jejum de 16h antes do experimento, mantendo-se o livre acesso à água.

Após anestesia, com pentobarbital ( 25mg/Kg,e.v), os vasos femorais foram canulados com catéteres de polietileno. O catéter na veia femoral direita (De= 3mm; Di=2mm) foi utilizado para a infusão de anestésico ou salina. A artéria femoral direita (De=3mm; Di=2mm) para realização da hemorragia controlada e/ou fornecer amostras sanguíneas para determinação do hematócrito arterial. A artéria femoral esquerda foi cateterizada com uma cânula de vidro (De=3mm; Di=2mm), cheia de solução salina com heparina (35 Usp/ml), e conectada a um manômetro de mercúrio. Os animais foram submetidos a uma traqueostomia, com uma cânula de metal (De=7mm; Di=5mm) com a finalidade de garantir a respiração espontânea e evitar acidentes respiratórios. Os registros da pressão arterial(PA), em mmHg, e da respiração foram obtidos usando-se um quimógrafo Palmer.

A Pressão venosa central (PVC), em cmH<sub>2</sub>O, foi medida através de um catéter de polietileno (D.e=, 4mm; Di=3mm) cheio de salina e posicionado no átrio direito, via veia jugular externa e conectado a um manômetro zerado a nível do *ictus cordis*. A PVC foi medida sempre ao final dos períodos inspiratórios.

Os animais foram, então, submetidos a uma laparotomia mediana e, de acordo com o segmento a ser perfundido, preparamos 4 circuitos de perfusão: segmentos íleocolônico, íleo terminal, válvula íleocolônica e cólon proximal. Uma cânula foi introduzida na extremidade oral (D.e=1,0 cm; D.i=0,8) e outra na extremidade aboral (D.e=1,3; Di=1,0) do segmento a ser perfundido. (Fig.1).

**Figura.1.** Sistema de barostatos a pressão constante utilizado para perfundir o segmento íleocolônico e seus subsegmentos **1-A. íleo-colônico; 1-B. Íleo- terminal; 1-C. Válvula íleo-colônica; 1-D.cólon proximal.** O nível líquido do barostato proximal (BP) foi posicionado 16cm acima do apêndice xifóide.  $\Delta P$  gradiente de pressão, BD barostato distal, P<sub>1</sub> e P<sub>2</sub>, bombas peristálticas. AX, Apêndice Xifóide; VJ, veia jugular; AF, artéria femoral; VF, veia femoral, PA, pressão arterial; PVC, pressão venosa central.



## **Preparação dos circuitos de perfusão**

### **Figura 1-A; Grupo perfusão íleo-colônico**

A cânula oral (D.e=1.0 cm; D.i= 0.8 cm) foi introduzida através de uma fístula no íleo terminal a uns 10cm da válvula íleo-colônica, cuja extremidade foi posicionada 5cm acima desta e no sentido aboral e fixada através de uma ligadura obstrutiva sobre o íleo. A cânula aboral (D.e=1.3; Di=1.0) foi introduzida através de uma fístula no cólon ascendente a, aproximadamente, 10cm da válvula íleo-cecal cuja extremidade foi posicionada 5 cm abaixo e no sentido oral, sendo fixada através de uma ligadura obstrutiva sobre o cólon. (Fig.1-A)

### **Figura 1-B; Grupo perfusão ileal**

A cânula oral (D.e=1.0; D.i=0.8) foi introduzida através de uma fístula no íleo a, aproximadamente, 15cm da válvula íleo-colônica. A extremidade desta cânula foi posicionada a 10cm da válvula, no sentido aboral, e fixada através de uma ligadura obstrutiva em torno do íleo. A cânula aboral ( D.e=1.0cm; D.i=0.8) foi introduzida através de uma fístula no cólon a, aproximadamente, 2 cm da válvula e passando pela válvula íleo-colônica sua extremidade foi posicionada, no sentido oral, e fixada no íleo terminal junto a válvula.

### **Figura 1-C Grupo perfusão Válvula íleocolônica**

A cânula oral ( $D_e=1.0\text{cm}$ ;  $D_i= 0.8\text{cm}$ ) foi introduzida, através de uma fístula no íleo terminal a aproximadamente 5cm da válvula, cuja extremidade foi posicionada no sentido aboral justaválvula e fixada através de uma ligadura obstrutiva no sentido colônico. A cânula aboral ( $D_e=1,3\text{cm}$ ;  $D_i=1.2\text{cm}$ ) foi introduzida através de uma fístula colônica a 5cm da válvula, que foi posicionada na região justaválvular no sentido oral e fixada por meio de uma ligadura obstrutiva na porção colônica.

### **Figura 1-D Grupo perfusão colônica**

A cânula oral ( $D.E=1.3\text{cm}$ ;  $DI=1.0\text{cm}$  ) foi introduzida através de uma fístula no cólon, proximal a válvula. Esta cânula foi posicionada a 2,0 cm distal a válvula íleocolônica no sentido oral e fixada mediante uma ligadura obstrutiva. A cânula aboral foi introduzida, ( $D.E=1.3\text{cm}$ ;  $D.I=1.0\text{cm}$ ), através de uma fístula no cólon a, aproximadamente, 10cm da válvula, que foi posicionada 8,0 cm da válvula no sentido oral e fixada por meio de uma ligadura obstrutiva.

## SISTEMA DE PERFUSÃO

As extremidades livres (oral e aboral) de cada cânula, de cada um dos segmentos estudados foram respectivamente conectadas ao fundo de um reservatório (barostato) cheio com salina, cujo nível líquido foi mantido constante ao longo do experimento. A extremidade oral da cânula foi conectada ao fundo do barostato oral, enquanto a extremidade aboral foi conectada ao fundo do barostato distal. Em todos os experimentos o nível líquido do barostato proximal (B.P) foi mantido 16cm acima do apêndice xifóide. O nível líquido do barostato distal (B.D) foi posicionado abaixo do nível do barostato proximal e variou de um experimento a outro com o intuito de se obter uma pressão de perfusão ( $\Delta P$ ) capaz de resultar num fluxo controle através do segmento estudado, de aproximadamente, 50 ml / min para o segmento íleocolônico e 70 ml / min para os segmentos ileal e colônico. O volume de salina que fluia do barostato distal era coletado em uma proveta graduada e medido a cada 2 minutos e expresso em ml / min<sup>-1</sup>.

Este modelo de perfusão de segmentos do TGI, à pressão constante, que utilizamos no estudo das resistências gastroduodenal e antroduodenal, ao fluxo de salina, em cães anestesiados frente a variações agudas do volume do LEC (Santos *at al*,1992), consiste de um sistema de vasos comunicantes onde a única resistência variável é representada pelo segmento perfundido. Portanto, as variações observadas no fluxo de líquido através do segmento perfundido foram consideradas como resultado de modificações em sua atividade motora (Tônus e/ ou motilidade).

Após a estabilização dos níveis de PA e PVC e da respiração monitorizamos o fluxo de salina através do segmento perfundido durante 20 minutos (Controle normovolêmico). A seguir, os cães foram submetidos a um dos dois protocolos de variação aguda do volume do LEC- expansão e retração- conforme descrito abaixo:

**PROTOCOLO 1- Expansão Aguda do Volume do LEC-** Consiste na expansão aguda do volume do LEC através de uma infusão de salina isotônica, 20 ml/min, até atingir um volume correspondente a 5 % do peso corporal. O fluxo através do segmento perfundido foi monitorizado durante a infusão salina (expansão), e até 30 min após seu término (expandido).

### **PROTOCOLO 2- Retração Aguda do Volume**

**do LEC-** Consiste em uma hemorragia controlada até que a pressão arterial caia a 50 % dos níveis pressóricos anteriores. Após 20 minutos do término da sangria os animais foram infundidos com o sangue previamente colhido e heparinizado durante a sangria. O fluxo através do segmento perfundido foi medido durante a hemorragia, ou até 20min após o seu término e durante a reinfusão do sangue (reposição).

### **PROTOCOLO 3- Expansão aguda do Volume**

**do LEC em cães atropinizados-** Os animais foram submetidos a uma injeção de atropina na dose de 0,5mg/Kg para depois de 30 min serem submetidos a um novo controle e, a seguir, a uma expansão aguda do volume do LEC. O fluxo de líquido através do segmento perfundido foi medido durante o controle, após a injeção de atropina, na expansão aguda do volume do LEC e 30 minutos após a expansão.

Portanto, de acordo com o segmento íleocolônico perfundido a pressão constante e seguindo um dos respectivos protocolos realizamos:



## **Perfusão íleocolônica**

### **Expansão Aguda do volume do LEC:**

Seis cães mestiços, de ambos os sexos, com média de peso corporal de  $13.0 \pm 3.0$  kg, com o segmento íleocolônico perfundido a uma pressão de perfusão ( $\Delta P = 4.67 \pm 0.3$  cmH<sub>2</sub>O) foram submetidos a uma expansão aguda do volume do LEC, conforme protocolo 1.

### **Retração Aguda do volume do LEC:**

Dez cães mestiços, de ambos os sexos, com média de peso corporal de  $12.0 \pm 2.0$  Kg, com o segmento íleocolônico perfundido a uma pressão de perfusão ( $\Delta P = 3.9 \pm 0.9$  cmH<sub>2</sub>O) foram submetidos a uma hemorragia aguda, conforme protocolo 2.

## **Perfusão ileal**

### **Expansão Aguda do Volume do LEC:**

Sete cães mestiços, de ambos os sexos, com média de peso corporal de  $13.4 \pm 2.2$  kg, com o segmento do íleo terminal perfundido a uma pressão de perfusão ( $\Delta P = 3.4 \pm 1.3$  cm H<sub>2</sub>O) foram submetidos a uma expansão aguda da volemia, conforme protocolo 1.

### **Retração Aguda do Volume do LEC:**

Seis cães mestiços, de ambos os sexos, com média de peso corporal de  $12 \pm 3.7$  Kg, com o segmento íleo terminal perfundido a uma pressão de perfusão ( $\Delta P = 2.6 \pm 1.3$  cmH<sub>2</sub>O) foram submetidos a uma hemorragia aguda, conforme protocolo 2.

## **Perfusão válvula íleocolônica**

### **Expansão Aguda do Volume do LEC:**

Seis cães mestiços, machos, com média de peso corporal de  $12.8 \pm 2.9$  kg, com a válvula íleocolônica perfundida, isoladamente, a uma pressão de perfusão ( $\Delta P = 2.5 \pm 0.6$  cmH<sub>2</sub>O) foram submetidos a uma hemorragia aguda, conforme protocolo 2.

### **Retração Aguda do Volume do LEC:**

Cinco cães mestiços, machos, com média de peso corporal de  $12.6 \pm 2.3$  kg, com a válvula íleocolônica perfundida isoladamente a pressão de perfusão ( $\Delta P = 2.5 \pm 0.6$  cmH<sub>2</sub>O) foram submetidos a uma hemorragia aguda, conforme protocolo 2.

### **Perfusão colônica**

### **Expansão Aguda do Volume do LEC:**

Sete cães mestiços, machos, com média de peso corporal de  $14 \pm 3.6$  Kg, com os primeiros 10cm de cólon ascendente perfundidos sob uma pressão de perfusão ( $\Delta P = 1.6 \pm 0.5$  cmH<sub>2</sub>O) foram submetidos a uma expansão aguda do volume do LEC, conforme protocolo 1.

### **Retração Aguda do Volume do LEC:**

Quatro cães mestiços, com média de peso corporal de  $12.6 \pm 1.3$  kg, com os primeiros 10cm de cólon ascendente perfundidos sob uma pressão constante ( $\Delta P = 2.7 \pm 0.5$  cmH<sub>2</sub>O) foram submetidos a uma hemorragia aguda, conforme protocolo 2.

Na tentativa de delinear a participação de mecanismos neurais colinérgicos no fenômeno observado durante a expansão aguda do volume do LEC, estudamos as alterações do fluxo no segmento íleocolônico e no íleo terminal durante a expansão aguda do volume do LEC em animais anestesiados, previamente, atropinizados.

### **Perfusão íleocolônica em animais atropinizados**

Utilizamos 6 cães mestiços, machos, com média de peso corporal de  $12.8 \pm 2.2$  kg, submetidos a uma preparação cirúrgica similar ao grupo de perfusão íleocolônica perfundidos sob pressão de perfusão ( $\Delta P = 2.3 \pm 0.4$  cmH<sub>2</sub>O).

Após estabilização dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios acompanhamos o fluxo íleocolônico nos animais no decorrer de 20 minutos, controle normovolêmico, e 30 minutos após a injeção de atropina (controle após atropina). Os animais foram submetidos a injeção de atropina na dose de 0,5 mg / kg de peso corporal 30 minutos antes do experimento. O fluxo íleocolônico, a PA e PVC foram monitorizados durante a infusão de salina e 20 min após a infusão.

### **Perfusão ileal em animais atropinizados**

Utilizamos 5 cães mestiços, machos, com média de peso corporal de  $15,8 \pm 3,0$  kg, com o segmento íleo terminal perfundido a uma pressão de perfusão ( $\Delta P = 3,0 \pm 1,0$  cmH<sub>2</sub>O). Após 20 min de controle normovolêmico, os animais foram submetidos a infusão de atropina na dose de 0,5 mg / kg de peso corporal e após 30 min submetidos a um controle normovolêmico pós-atropina.

Os animais foram então submetidos a uma expansão aguda do volume do LEC. O fluxo ileal e os parâmetros hemodinâmicos foram monitorizados durante e até 30 min após o término da expansão.

Para cada período de variação do volume do LEC, os valores do fluxo de salina bem como PA e PVC, foram expressos como a média  $\pm$  erro padrão da média. Com a finalidade de estudar a relação entre o volume de salina infundido e o fluxo de salina através dos segmentos íleo-colônico, íleo terminal e cólon ascendente agrupamos os fluxos de perfusão, de acordo com o volume de salina infundido, relacionando com a percentagem de peso corporal. O volume de infusão foi, então, dividido correspondendo a 1,2,3,4 e 5 % do peso corporal e em 10, 20 e 30 minutos após o término da infusão. A análise estatística dos valores de hematócrito foi realizada por meio do teste t de Student para grupos de duas médias pareadas enquanto a análise de variância (One Way ANOVA-Dunnet) foi empregada para as comparações de PA, PVC e do fluxo nos segmentos perfundidos, comparações com mais de duas médias pareadas, em relação a um período controle, tendo sido considerado significativo as diferenças de  $p < 0,05$ . No final dos experimentos os animais anestesiados foram sacrificados com uma injeção endovenosa de uma solução concentrada de KCl.

# RESULTADOS

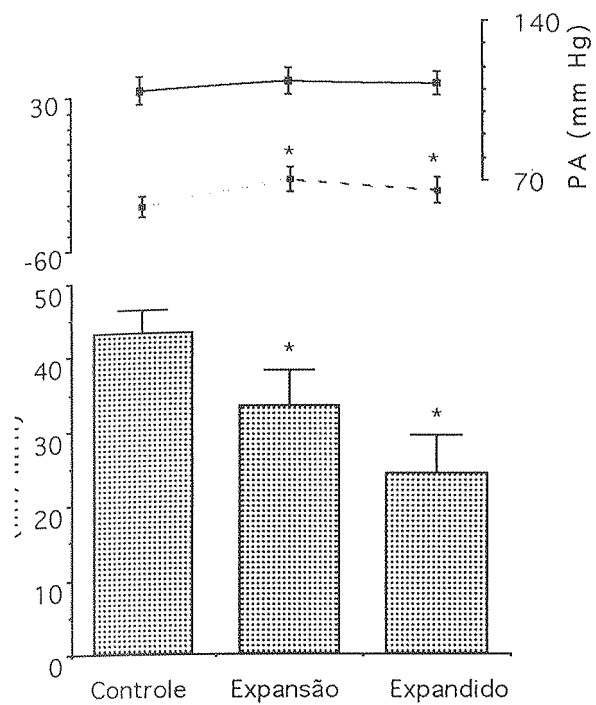
A figura 2 mostra o efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre o fluxo de salina nos segmentos íleocolônico (2a), válvula íleocolônica (2b), íleo terminal (2c) e cólon proximal (2d), em cães anestesiados, durante o controle normovolêmico, durante a expansão aguda do volume do LEC e 30 min após o seu término. Mostra também o efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre os parâmetros hemodinâmicos (PA e PVC).

A média do fluxo íleocolônico durante o controle normovolêmico foi de  $46,7 \pm 2,8$  ml / min, enquanto a PVC e a PA foram respectivamente,  $-17,6 \pm 5,0$  cmH<sub>2</sub>O e  $114,5 \pm 7,5$  mmHg. Durante a expansão o fluxo íleocolônico caiu para  $38,7 \pm 4,4$  ml/ min, a PA se manteve em níveis similares aos do controle,  $114,8 \pm 7,4$  mmHg e a PVC aumentou para  $-2,8 \pm 7,6$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ). Após o término da infusão, o fluxo íleocolônico caiu para  $25,7 \pm 6,3$  ml / min, redução de 45% em relação ao controle ( $p < 0,05$ ). A PA se manteve nos níveis de controle  $112 \pm 7,1$  mmHg (N.S), enquanto a PVC caiu para,  $-9,5 \pm 7,5$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ).

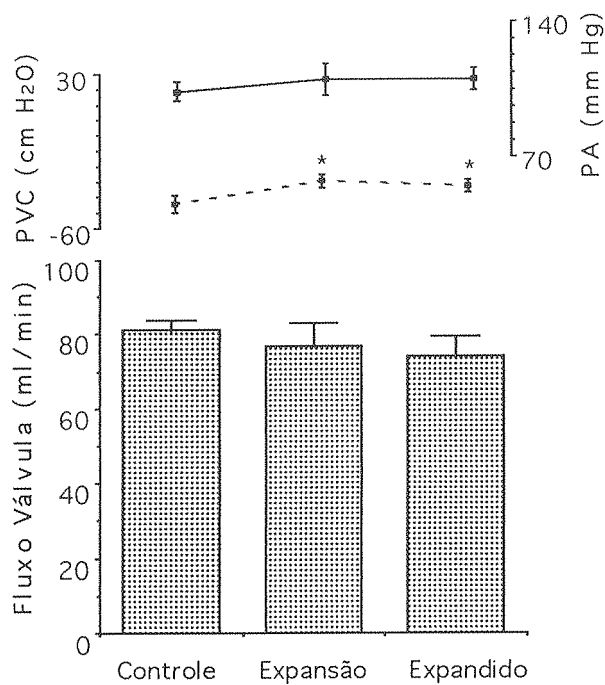


**Figura.2a-** Efeitos da expansão aguda do volume do LEC sobre o fluxo de salina (ml/min) através do segmento íleocolônico (2a), íleo terminal (2b), válvula ileocolônica (2c) e cólon ascendente (2d), de cães anestesiados, bem como sobre a PA e PVC nestes animais. As barras representam a média do fluxo de salina (ml/min) durante o controle normovolêmico, durante a expansão aguda do volume do LEC e nos 30 min após o término da infusão endovenosa de salina. O gráfico pontilhado acima, com escala a esquerda, representa os níveis de PVC (cmH<sub>2</sub>O) monitorizados durante o controle normovolêmico, na expansão aguda do volume do LEC e nos 30 min após o término da infusão e.v. com salina. O gráfico em negrito, com escala a direita, representa os níveis de PA (mmHg) monitorizados no controle normovolêmico, na expansão aguda do volume do LEC e nos 30 min após o término da infusão.

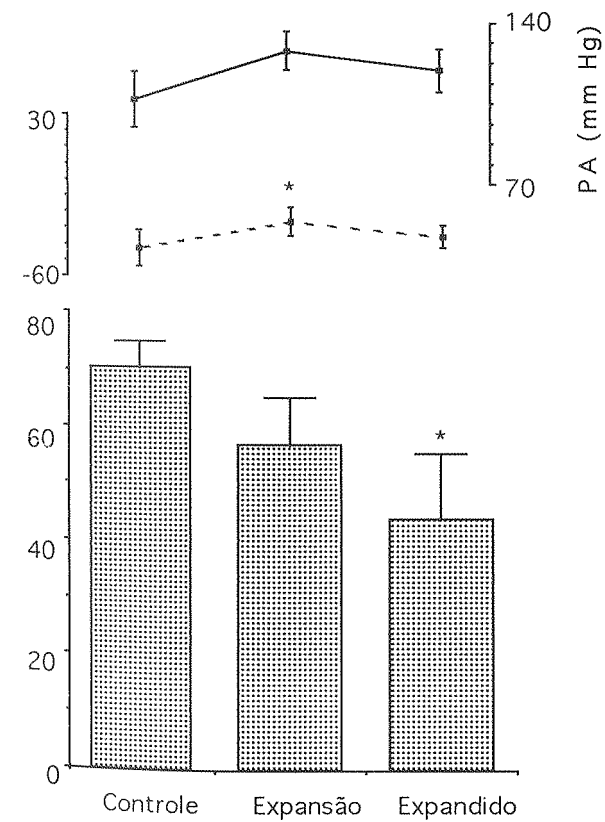
(\*) representa a significância estatística  $p < 0.05$ -ANOVA-DUNNET.



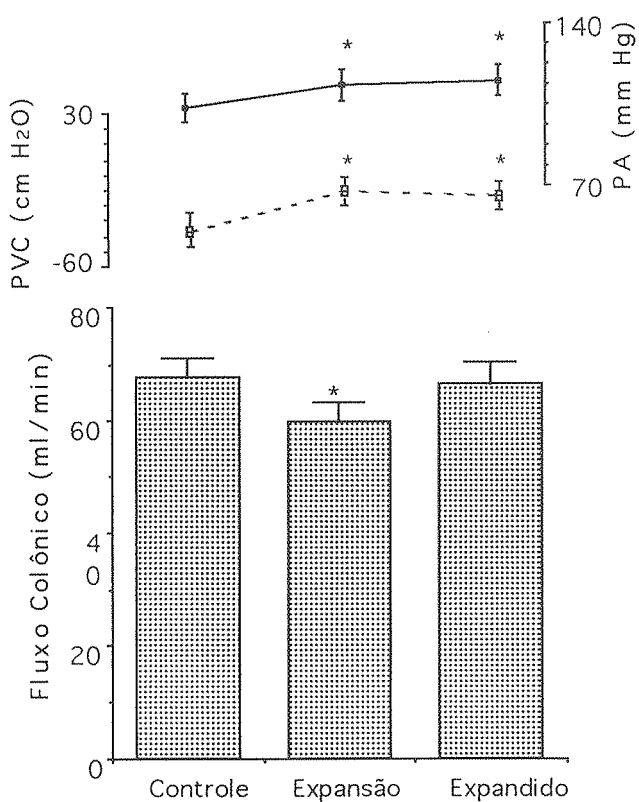
2.a



2.c



2.b



2.d

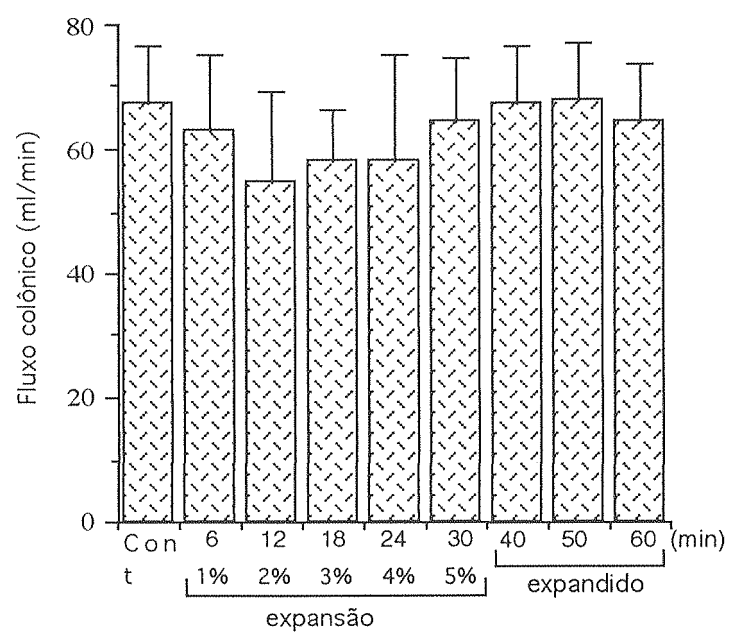
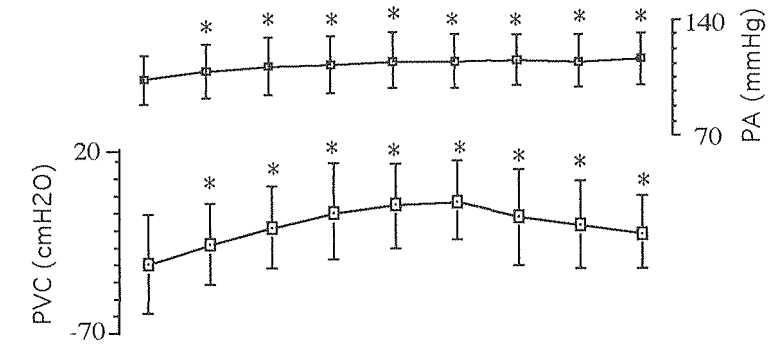
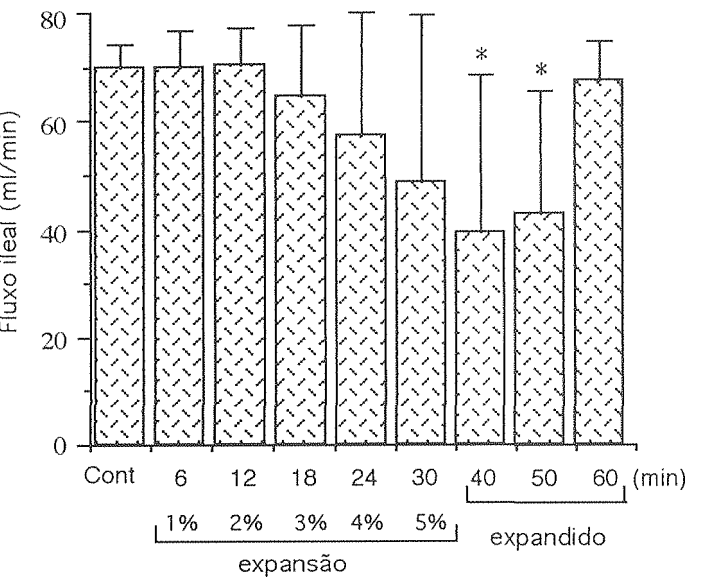
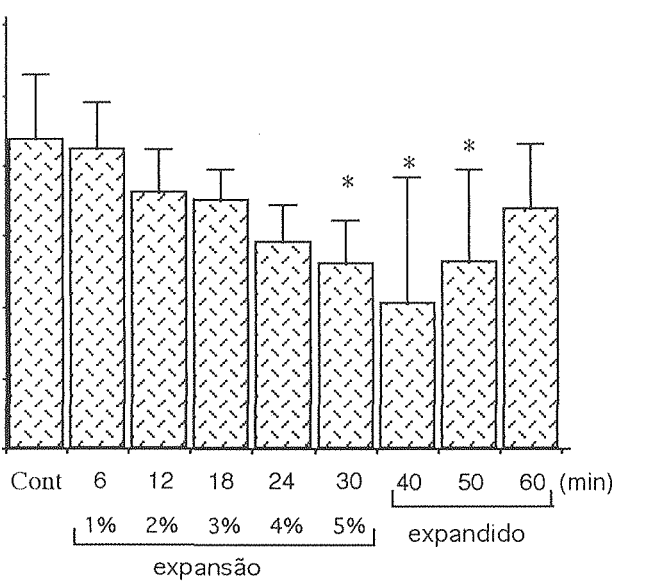
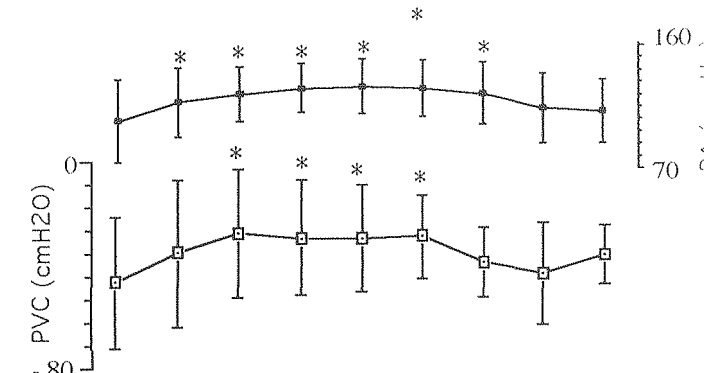
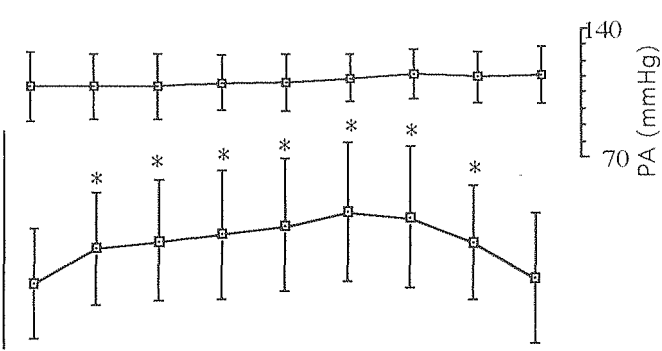
Figura 02

A figura 2b mostra que a média do fluxo ileal de salina no controle normovolêmico foi de  $70,0 \pm 4,4$  ml / min. A PA e PVC foram respectivamente  $107,3 \pm 12,2$  mmHg e  $-44,7 \pm 9,9$  cmH<sub>2</sub>O. Na expansão o fluxo ileal de salina caiu para  $56,5 \pm 8,5$  ml / min (N.S). O fluxo ileal se acompanhou de uma redução de 38 %,  $43,4 \pm 11,7$  ml / min ( $p < 0,05$ ) nos 30 min que se seguiram a expansão e os valores médios de PA e PVC foram respectivamente  $119,5 \pm 9,4$  mmHg (N.S) e  $-38,4 \pm 6,0$  cmH<sub>2</sub>O (N.S)

A figura 2c mostra que a média do fluxo de salina através da válvula íleo-colônica durante o controle normovolêmico foi de  $81,0 \pm 2,7$  ml / min. A PA e PVC foram, respectivamente,  $104,0 \pm 5,1$  mmHg,  $-35,2 \pm 5,7$  cmH<sub>2</sub>O. Durante a expansão o fluxo permaneceu em níveis similares aos de controle,  $76,4 \pm 6,4$  ml / min ( N.S). A PA  $110,3 \pm 8,3$  mmHg (N.S), enquanto a PVC aumentou de forma, significativa, para  $-20,9 \pm 4,2$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ). Nos 30 min após a expansão o fluxo foi de  $73,8 \pm 5,2$  ml / min (N.S). A PA foi  $110,1 \pm 5,8$  mmHg (N.S), enquanto a PVC se manteve acima do controle  $-24,0 \pm 3,8$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ).

A figura 2d mostra que a média do fluxo de salina através do cólon ascendente no controle normovolêmico foi de  $67,7 \pm 3,4$  ml / min. A PA e PVC foram, respectivamente  $103,6 \pm 6,2$  mmHg,  $-33,4 \pm 10,5$  cmH<sub>2</sub>O. A expansão se acompanhou de uma redução no fluxo de salina durante a expansão para  $59,8 \pm 3,5$  ml / min ( $p < 0,05$ ) correspondendo a uma redução de 12 % em relação ao controle enquanto a PA e a PVC foram respectivamente,  $113,1 \pm 6,7$  mmHg ( $p < 0,05$ ) e  $-9,2 \pm 8,6$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ). O fluxo de salina retomou aos níveis de controle durante os 30 minutos após a infusão de salina,  $66,3 \pm 3,9$  ml / min (N.S), no entanto, os níveis de PA e PVC permaneceram aumentados respectivamente, com níveis de  $115,2 \pm 6,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ) e  $-12,7 \pm 8,8$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ).

**Figura 3:** Efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre o fluxo de salina através segmentos íleocolônico, íleo terminal e cólon ascendente avaliando a dependência da redução no fluxo de salina destes segmentos em relação a magnitude da sobrecarga salina. Agrupamos os valores de fluxo obtidos durante o período de expansão de acordo com a variação percentual do volume infundido, equivalente a 1, 2, 3, 4 e 5 % do peso corporal- bem como aqueles valores de fluxo registrados durante o período expandido em três intervalos sequenciados de 10 minutos- obtendo assim o valor médio de fluxo correspondente aos 10, 20 e 30 minutos após a expansão. Mostra também, na parte superior, os parâmetros hemodinâmicos (PA e PVC) nestes animais ao longo do experimento.



A figura 3a mostra que o fluxo de salina através do segmento íleocolônico alcançou níveis significativos em relação ao período controle somente quando o volume de salina alcançou 5 % do peso corporal ( $28,9 \pm 7,6$  ml / min,  $p < 0,05$ ). O fluxo íleocolônico atingiu o máximo da redução nos 10 primeiros minutos após a expansão ( $19 \pm 7,7$  ml / min,  $p < 0,05$ ), mantendo-se abaixo do controle até 20 min após o término da expansão ( $29,5 \pm 4,5$  ml / min,  $p < 0,05$ ). A PVC aumentou quando a expansão atingiu 1% do peso corporal e se manteve assim até 20 min após o seu término, enquanto a PA não se modificou.

A figura 3b mostra que o fluxo de salina através do íleo terminal depende do volume de salina infundido e acompanhou um modelo de regressão linear ( $y = 74,2 - 4,3x$ ,  $R = 0,90$ ,  $p < 0,05$ ). O fluxo ileal diminuiu 10 primeiros minutos após o término da expansão ( $23,0 + 3,3$  ml / min,  $p < 0,05$ ) e se manteve reduzido pelo menos até 20 minutos após o término da expansão ( $29,9 + 3,8$  ml / min,  $p < 0,05$ ). A PA aumentou quando a expansão atingiu 2% do peso corporal e se manteve assim até o seu término. A PVC aumentou quando a expansão atingiu 1% do peso corporal e assim se manteve até 10 min após o seu término.

A figura 3c mostra que o fluxo de salina através do cólon não se modifica, nos intervalos, de acordo com a percentagem de volume infundida, embora na figura 2d observemos uma queda nos valores médios do fluxo de salina durante a expansão. PA e PVC aumentaram quando a expansão atingiu 1% do peso corporal e se mantiveram assim até 30 min após o seu término ( $p < 0,05$ ).

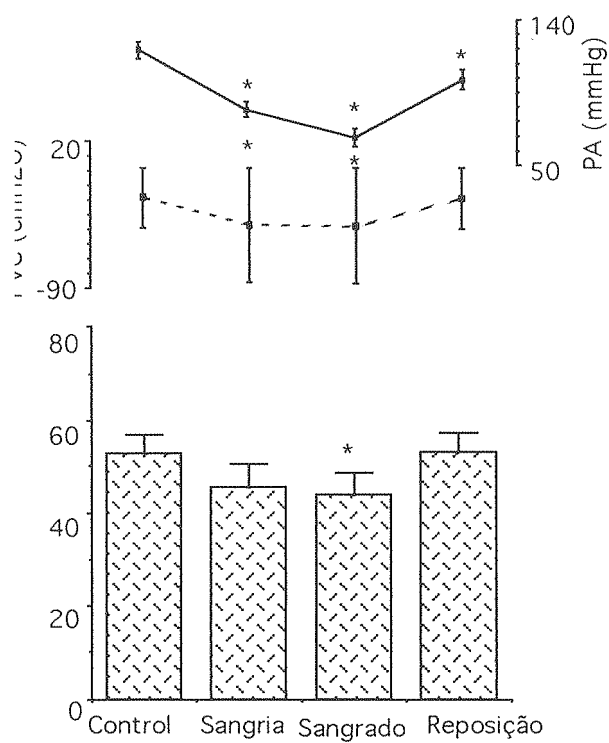
A figura 4 mostra o efeito da retração aguda do volume do LEC, pela hemorragia aguda, sobre o fluxo de salina através dos segmentos íleocolônico, válvula íleocolônica, íleo terminal e cólon ascendente, em cães anestesiados. Mostra também, na parte superior, os parâmetros hemodinâmicos PA e PVC nestes animais, durante o experimento.

A figura 4a mostra que a média do fluxo íleocolônico de salina no controle normovolêmico foi  $52,8 \pm 3,9$  ml / min. A PA e PVC foram respectivamente,  $121,4 \pm 5,4$  mmHg e  $-22,3 \pm 8,1$  cmH<sub>2</sub>O. Durante a retração o fluxo íleocolônico caiu para  $45,5 \pm 5,0$  ml / min enquanto a PA e PVC, reduziram, respectivamente, para  $84,4 \pm 4,9$  mmHg ( $p < 0,05$ ) e  $-43,2 \pm 5,0$  mmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ). A redução no fluxo de salina se tornou significativa durante os vinte minutos após a hemorragia  $43,9 \pm 4,7$  ml / min ( $p < 0,05$ ), enquanto a PA e PVC permaneceram reduzidos respectivamente com valores de  $67,3 \pm 5,6$  mmHg ( $p < 0,05$ ) e  $-43,7 \pm 6,6$  mmH<sub>2</sub>O ( $P < 0,05$ ). A reposição do volume sanguíneo trouxe o fluxo íleocolônico de volta aos níveis de controle,  $53,1 \pm 4,3$  ml / min (N.S) assim como os níveis de PVC,  $-23,1 \pm 9,9$  mmH<sub>2</sub>O (N.S). A PA permaneceu reduzida em relação ao controle,  $102,9 \pm 6,0$  mmHg ( $p < 0,05$ ):

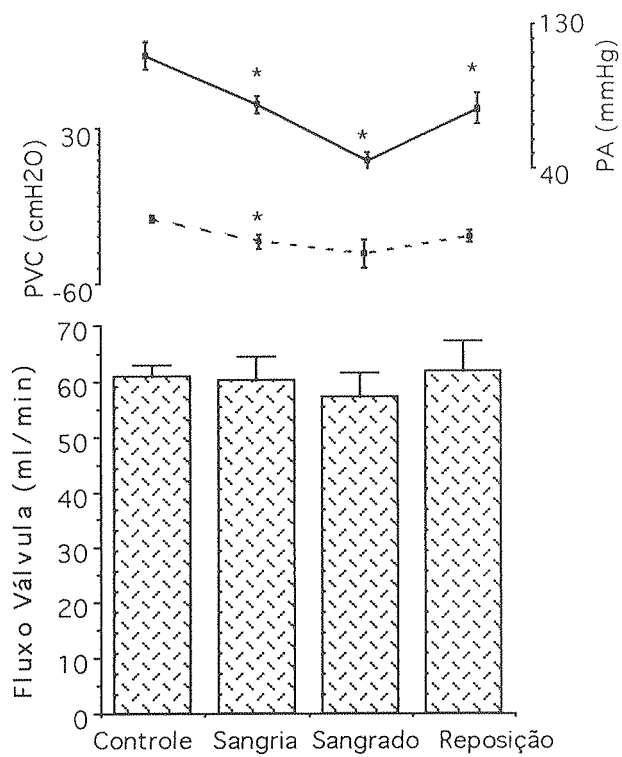
**Figura 4:** Mostra o efeito da retração aguda do volume do LEC sobre o fluxo de salina (ml/min) através do segmento íleocolônico (2a), íleo terminal (2b), válvula ileocolônica (2c) e cólon ascendente (2d), de cães anestesiados, bem como sobre a PA e PVC nestes animais. As barras representam a média do fluxo de salina (ml/min) durante o controle normovolêmico, durante a retração aguda do volume do LEC, nos 20 min após o término da hemorragia e durante a reposição do volume sanguíneo. O gráfico pontilhado acima, com escala a esquerda, representa os níveis de PVC (cmH<sub>2</sub>O) monitorizados durante o controle normovolêmico, durante a retração aguda do volume do LEC, nos 20 min após o término da hemorragia e durante a reposição do volume sanguíneo. O gráfico em negrito, com escala a direita, representa os níveis de PA (mmHg) monitorizados durante o controle normovolêmico, durante a retração aguda do volume do LEC, nos 20 min após o término da hemorragia e durante a reposição do volume sanguíneo.

(\*) representa a significância estatística  $p < 0.05$ -ANOVA-DUNNET.

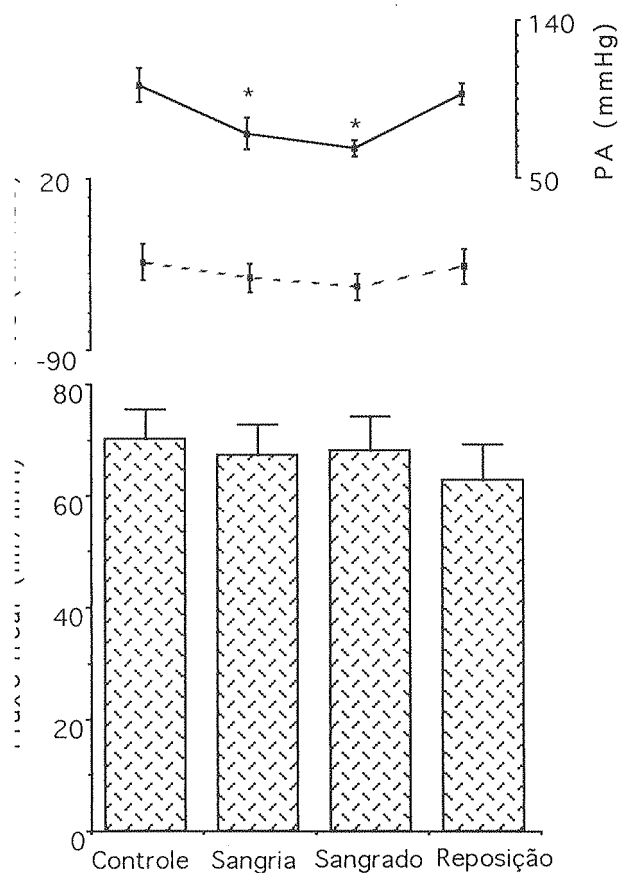




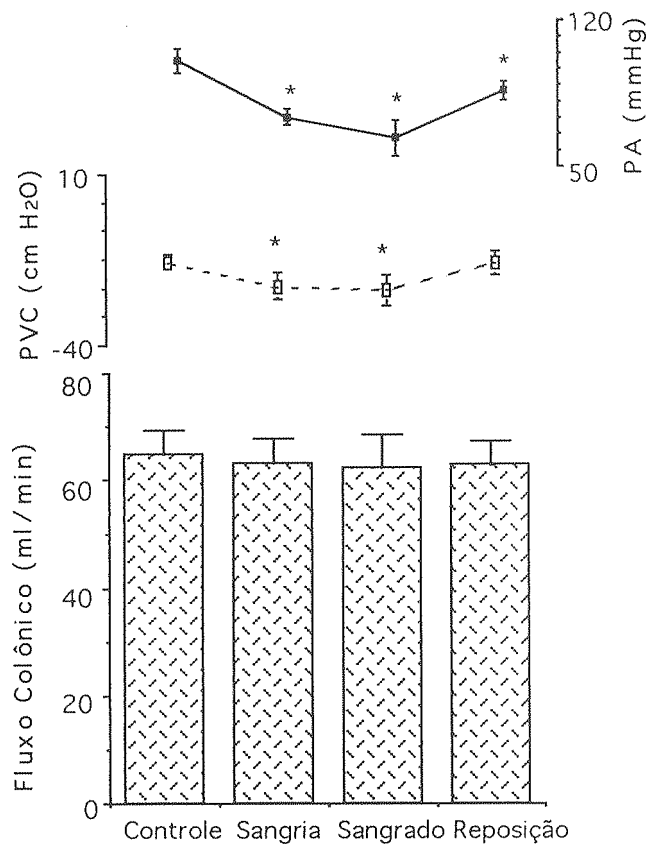
4.a



4.c



4.b



4.d

Figura 04

A figura 4b mostra que a média do fluxo ileal de salina no controle normovolêmico foi de  $70,1 \pm 5,1$  ml / min e manteve-se em níveis similares tanto durante a sangria,  $67,1 \pm 5,7$  ml / min (N.S) e por até 20 min após o término da retração,  $67,9 \pm 6,2$  ml / min (N.S). Durante a reposição do sangue o fluxo ileal não se alterou mantendo o mesmo nível do controle  $62,6 \pm 6,5$  ml / min (N.S). Durante o controle normovolêmico os valores de PA e PVC foram, respectivamente,  $102,6 \pm 9,6$  mmHg,  $-33,6 \pm 11,5$  cmH<sub>2</sub>O. Durante a retração a PA caiu para  $75,2 \pm 9,0$  mmHg ( $p < 0,05$ ), enquanto a PVC se manteve nos níveis de controle,  $-43,6 \pm 9,2$  mmH<sub>2</sub>O (N.S). Durante os 20 min após a hemorragia, a PA permaneceu reduzida, com níveis de  $66,8 \pm 4,7$  mmHg ( $p < 0,05$ ) enquanto a PVC não variou,  $-49,3 \pm 8,4$  cmH<sub>2</sub>O (N.S). Durante a reposição do volume do sangue, previamente, colhido os níveis de PA e PVC foram, respectivamente,  $97,6 \pm 6,2$  mmHg (N.S),  $-36,5 \pm 11,2$  cmH<sub>2</sub>O (N.S), níveis similares aos de controle.

A figura 4c mostra que a média do fluxo de salina através da válvula íleocolônica no controle normovolêmico foi de  $60,9 \pm 2,1$  ml / min. Durante a sangria o fluxo de salina se manteve nos níveis de controle,  $60,1 \pm 4,4$  ml / min (N.S). Durante os 20 min após o término da sangria o fluxo através da válvula íleocolônica foi de  $57,2 \pm 4,3$  ml / min (N.S), semelhante aos níveis de controle. Com a reposição do volume sanguíneo o fluxo não se alterou,  $61,7 \pm 5,5$  ml / min (N.S). Os valores de PA e PVC foram, respectivamente,  $110,8 \pm 8,8$  mmHg,  $-22,8 \pm 2,1$  cmH<sub>2</sub>O no controle normovolêmico.

Durante a retração PA e PVC caíram para  $79,9 \pm 5,4$  mmHg ( $p < 0,05$ ) e  $-35,7 \pm 4,0$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ) respectivamente, em relação ao controle. Durante os 20 min após o término da sangria, os valores de PA permaneceram reduzidos em relação ao controle  $44,8 \pm 5,3$  mmHg ( $p < 0,05$ ), enquanto a PVC para  $-42,4 \pm 7,8$  cmH<sub>2</sub>O (N.S.). Após a reposição do sangue a média dos valores de PA permaneceram abaixo dos valores de controle  $77,5 \pm 9,4$  mmHg ( $p < 0,05$ ), enquanto os níveis de PVC permaneceram similares aos de controle  $-32,6 \pm 3,5$  cmH<sub>2</sub>O (N.S.).

A figura 4d mostra que a média do fluxo de salina no cólon ascendente em cães anestesiados no controle normovolêmico foi de  $64,8 \pm 4,4$  ml / min. A sangria não alterou de forma significativa o fluxo colônico de salina, quer durante  $63,1 \pm 4,6$  ml / min (N.S) ou até vinte minutos após o seu término,  $62,3 \pm 6,1$  ml / min (N.S). Com a reposição do volume sanguíneo o fluxo de salina através do cólon se manteve em níveis similares aos de controle,  $62,8 \pm 4,4$  ml / min. No período de controle os valores de PA e PVC foram, respectivamente,  $100,7 \pm 5,9$  mmHg e  $-19,0 \pm 2,2$  cmH<sub>2</sub>O. Durante a sangria PA e PVC caíram para  $73,5 \pm 3,8$  mmHg ( $p < 0,05$ )  $-25,9 \pm 3,5$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ), respectivamente. Durante os 20 min, após o término da sangria, os níveis de PA e PVC se mantiveram reduzidos, respectivamente,  $63,4 \pm 8,9$  mmHg ( $p < 0,05$ ) e  $-26,8 \pm 4,2$  cmH<sub>2</sub>O ( $p < 0,05$ ). Com a reposição do sangue a PA permaneceu reduzida,  $86,3 \pm 4,5$  mmHg ( $p < 0,05$ ), enquanto a PVC retornou aos níveis de controle,  $-19,4 \pm 3,6$  cmH<sub>2</sub>O (N.S).

A figura 5 mostra o efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre o fluxo de salina, em animais anestesiados e atropinizados, nos segmentos íleocolônico e no íleo terminal e também sobre os parâmetros hemodinâmicos PA e PVC nestes animais.

A figura 5a mostra a média do fluxo de salina através do segmento íleocolônico, em animais previamente atropinizados, durante o controle normovolêmico, após a injeção de atropina, na expansão aguda da volume do LEC e nos 30 min após o término da expansão (n=6). Durante o controle normovolêmico o fluxo íleocolônico foi de  $68.9 \pm 5.2$  ml / min. Nos 30 min que se seguiram a injeção de atropina não houve alteração no nível do fluxo que se manteve em  $71,4 \pm 4,9$  ml / min ( N.S). A expansão aguda do volume do LEC nestes animais não modificou o nível médio do fluxo íleocolônico quer durante,  $64,6 \pm 7,5$  ml / min (N.S) ou até 30 min após o término da infusão, permanecendo em níveis similares aos de controle  $70,5 \pm 4,8$  ml / min (N.S). Durante o controle normovolêmico os valores de PA e PVC foram, respectivamente,  $109,8 \pm 21,8$  mmHg e  $-17,2 \pm 16,2$  cmH<sub>2</sub>O. Após a administração de atropina, tanto PA como PVC permaneceram em níveis similares ao de controle, respectivamente  $109,4 \pm 8,9$  mmHg e  $-12,6 \pm 17,0$  cmH<sub>2</sub>O. A expansão aguda do volume do LEC manteve os níveis de PA e PVC semelhantes aos de controle, tanto durante,  $125,8 \pm 10,2$  mmHg (N.S) e  $21,4 \pm 15,2$  cmH<sub>2</sub>O (N.S) como nos 30 min após o seu término, respectivamente  $126,9 \pm 10,7$  mmHg (N.S) e  $9,8 \pm 19,2$  cmH<sub>2</sub>O (N.S).

A figura 5b mostra que o fluxo de salina, através do segmento ileal, no controle normovolêmico foi  $64,2 \pm 3,3$  ml / min. No decorrer de 30 min após a administração de atropina o fluxo ileal se manteve semelhante ao controle em  $64,6 \pm 2,7$  ml / min (N.S). A expansão não modificou o fluxo ileal, quer durante,  $64,3 \pm 3,2$  ml / min (N.S), ou até 30 min, após a hipervolemia,  $61,8 \pm 2,9$  ml / min. (N.S). No controle normovolêmico os valores de PA e PVC foram, respectivamente,  $106,9 \pm 4,9$  mmHg e  $-31,5 \pm 9,2$  cmH<sub>2</sub>O. Após a administração de atropina os valores de PA e PVC não se modificaram e foram, respectivamente,  $114,4 \pm 6,5$  mmHg e  $-31,9 \pm 10,5$  cmH<sub>2</sub>O. Durante a expansão PA e PVC permaneceram, respectivamente, nos níveis de controle,  $123,2 \pm 5,2$  mmHg (N.S) e  $-10,9 \pm 13,9$  cmH<sub>2</sub>O (N.S). Durante os 30 min após o término da expansão PA e PVC não se alteraram, mantendo-se respectivamente, ao nível de controle em  $120,4 \pm 5,2$  mmHg (N.S) e  $-14,1 \pm 14,8$  cmH<sub>2</sub>O (N.S).

**Figura.5-** Efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre o fluxo de salina (ml/min) através do segmento íleocolônico (4a) e íleo terminal (4b) de cães anestesiados previamente atropinizados, bem como sobre a PA e PVC nestes animais. As barras representam a média do fluxo de salina (ml/min) durante o controle normovolêmico, durante o controle após injeção de atropina, durante a expansão aguda do volume do LEC e nos 30 min após o término da infusão endovenosa de salina. O gráfico pontilhado acima, com escala a esquerda, representa os níveis de PVC (cmH<sub>2</sub>O) monitorizados durante o controle normovolêmico, durante o controle após injeção de atropina, durante a expansão aguda do volume do LEC e nos 30 min após o término da infusão endovenosa de salina. O gráfico em negrito, com escala a direita, representa os níveis de PA (mmHg) monitorizados durante o controle normovolêmico, durante o controle após injeção de atropina, durante a expansão aguda do volume do LEC e nos 30 min após o término da infusão endovenosa de salina.

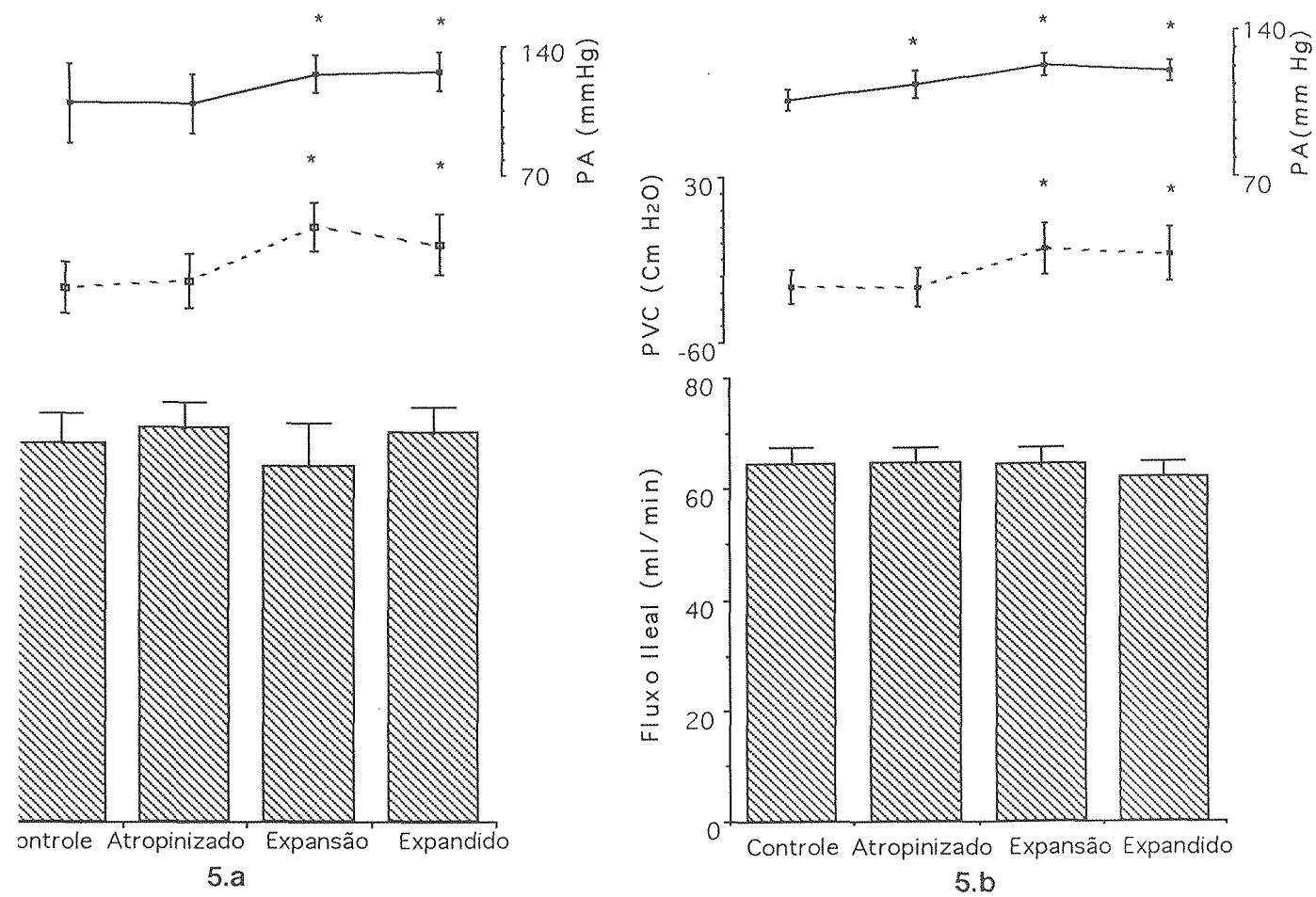


Figura 05

**Tabela 1** - Efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre o hematócrito arterial nos animais das perfusões íleocolônica, íleo terminal, válvula íleocolônica e cólon ascendente. (\*\*); (\*\*\*) representa, respectivamente, a significância estatística  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  - Teste-t de *Student*.

**HEMATÓCRITO ( % )**

	Controle	Expandido
Perfusão íleocolônica	44.5 ± 1.7	29.3 ± 3.0 ***
Perfusão íleo terminal	44.2 ± 5.6	33.8 ± 8.2 ***
Perfusão válvula íleocolônica	43.8 ± 6.2	33.3 ± 8.5 **
Perfusão cólon ascendente	45.7 ± 8.2	35.1 ± 7.0 ***



**Tabela 2** - Efeito da redução aguda do volume do LEC, por hemorragia, sobre o hematócrito arterial nos animais submetidos a perfusão íleocolônica, íleo terminal, válvula íleocolônica e cólon ascendente. (\*) representa a significância estatística  $p < 0.05$ -Teste-t de Student.

HEMATÓCRITO ( % )		
	Controle	Sangrado
Perfusão íleocolônica	42.1 ± 5.0	40.8 ± 4.5
Perfusão íleo terminal	43.6 ± 8.0	44.2 ± 3.8
Perfusão válvula íleocolônica	44.0 ± 7.5	38.0 ± 10.1
Perfusão cólon ascendente	35.6 ± 9.0	35.5 ± 9.0

**Tabela 3** - Efeito da expansão aguda do volume do LEC sobre o hematócrito arterial nas perfusões ileocolônica e íleo terminal em animais previamente atropinizados. (\*\*) representa a significância estatística  $p < 0.01$ -teste-t de student.

	HEMATÓCRITO ( % )	
	Controle	Expandido
Perfusão ileocolônica (atropinizados)	45.6 ± 6.9	29.8 ± 3.6 **
Perfusão íleo terminal (atropinizados)	35.7 ± 6.6	25.5 ± 2.6 **

# DISCUSSÃO

Este trabalho mostra que, tanto expansão como retração agudas do volume do LEC, se acompanham de aumento na resistência do segmento íleocolônico ao fluxo de salina em cães anestesiados. Na expansão o fluxo íleocolônico de salina caiu 45 % abaixo do controle nos 30 min após o término da expansão. (Figura 2a). Na retração aguda o fluxo íleocolônico de salina caiu de forma significativa nos 20 min após o término da hemorragia, uma redução equivalente a 17% abaixo do controle (figura 4a). A expansão aumentou também a resistência ao fluxo de salina nos subsegmentos, i.e, íleo terminal (Figura 2b) e cólon ascendente (Figura 2d). Este efeito foi abolido pela injeção prévia de atropina (Figura 5). A retração, por outro lado, não modificou as resistências ao longo dos segmentos individualizados (Figura 4).

Utilizamos o modelo de perfusão, sob um gradiente de pressão constante, para perfundir os segmentos gastroduodenal (Santos *et al*, 1991) e antroduodenal (Santos *et al*, 1988), assim como neste trabalho o segmento íleocolônico e seus subsegmentos, i.e, íleo terminal, válvula íleocolônica e cólon ascendente. As variações no fluxo de salina foram interpretadas como sendo reflexo da atividade motora do segmento perfundido. A redução no fluxo, observada no segmento íleocolônico, se deve portanto a um aumento das contrações fásicas ou tônicas ou a uma diminuição da complacência ao longo deste segmento.

Este modelo de perfusão também foi usado para o estudo do comportamento do esfíncter íleo-colônico, diante de drogas do sistema nervoso autônomo, por Jarret e colaboradores, em 1966. Nesta ocasião, os autores mostraram que o esfíncter íleo-colônico se contraía após injeção de adrenalina, noradrenalina e acetilcolina, enquanto se relaxava após injeção de isoprenalina. Ao mesmo tempo, mostraram que a estimulação de nervos simpáticos resultava, frequentemente, em contração do esfíncter, enquanto a estimulação de nervos parassimpáticos (vagos) se acompanhava, algumas vezes, de contração, enquanto em outras resultavam em relaxamento.

Mostramos, previamente, que a expansão aguda do volume do LEC é seguida de uma diminuição das complacências do estômago (Capelo *et al*, 1983), e de uma alça de jejuno proximal (Rôla *et al*, 1989). Posteriormente, observamos que a resistência gastroduodenal ao fluxo de salina aumenta durante a expansão enquanto diminui na retração (Santos *et al*, 1991).

Recentemente, observamos também, em ratos acordados, que a expansão aguda do volume do LEC resulta em uma redução no esvaziamento gástrico de líquido (Gondim *et al*, 1996), quando utilizamos uma alimentação com solução glicosada e o marcador vermelho fenol (Scarpignato *et al*, 1980). Este resultado é interessante pois o modelo reflete o esvaziamento gástrico fisiológico, confirmando as previsões do modelo anteriormente, estudado. Ou seja, mostra que a expansão aguda do volume do LEC se acompanha de uma redução no esvaziamento gástrico de líquido em animais acordados.

Os aumentos de resistência nos segmentos íleocolônico, íleo terminal e cólon ascendente, durante a expansão aguda do volume do LEC, indicam que as modificações motoras observadas nas porções altas do TGI são um fenômeno de todo o intestino delgado e extensivo ao cólon proximal, pelo menos.

A depleção crônica de sal, em cães, se acompanha de um aumento na absorção de sódio e água, particularmente, a nível de íleo e cólon. Demonstrando, assim, a importância do segmento íleocolônico, como sítio absorptivo, em resposta às necessidades orgânicas, por líquido (Clark *et al*,1967). Este achado, pode explicar as baixas resistências ao fluxo de salina no íleo e cólon, na retração, se levarmos em conta as observações de Lee, feitas em 1983, as quais indicam que um aumento de tônus implica em uma redução da absorção a nível de intestino delgado, enquanto uma diminuição de tônus, ao contrário, implica em aumento de absorção. A hemorragia maximiza a absorção (Levens *et al*, 1984) enquanto a expansão a reduz, podendo tornar o epitélio precipuamente secretor a nível do intestino delgado (Duffy *et al*,1978).

Coletivamente, nossas observações sugerem que o TGI se comporta como um reservatório de líquido que ajusta sua capacidade volumétrica e absorptivo/secretora (aumentando ou diminuído sua atividade contrátil), diante de variações agudas do volume do LEC.

Observamos uma redução no fluxo de salina no segmento íleocolônico, paralelo a um aumento na PVC, durante e após a expansão, mostrando uma relação inversa entre a redução no fluxo de salina no segmento íleocolônico, e o aumento nos níveis de PVC.

Na figura 3a, observamos, da mesma forma, uma redução progressiva do fluxo de salina através do segmento íleocolônico durante a expansão, que se torna significativa quando o volume infundido atingiu 5% do peso corporal e até 20 minutos após o término da infusão. Ao mesmo tempo, observamos um aumento progressivo e significativo da PVC durante a expansão. Isto sugere uma relação dos níveis de PVC com a resistência ao fluxo de salina ao longo do segmento íleocolônico. Comparando os gráficos das figuras 2a e 3a observamos uma relação inversa entre os níveis de PVC e o fluxo de salina ao longo do segmento íleocolônico.

Durante a retração não observamos correlação entre os níveis de PA e PVC e o fluxo de salina no segmento íleocolônico.

Não existe relação entre PA, PVC e o fluxo de salina através dos segmentos íleocolônico e íleo terminal durante a expansão aguda do volume do LEC, em animais anestesiados previamente atropinizados. (Figura 5).

O bloqueio atropínico libera a ação simpática a nível de seios carotídeos, promovendo aumento da frequência e da força de contração cardíaca. A nível vascular periférico resulta em aumento da resistência. Isto resulta em aumento da pressão arterial. A nível intestinal, suas ações são de relaxamento com diminuição do tônus, dos movimentos peristálticos e das secreções.

Em todos os grupos de animais expandidos, os valores de hematócrito sofreram uma queda significativa. A redução, observada nos valores de hematócrito arterial, é uma evidência indireta de uma expansão do volume do líquido extracelular resultado de uma hemodiluição, como descreve Miller e Dale, 1978. A retração aguda do volume do LEC, por outro lado, não modificou os níveis de hematócrito, em nenhum dos grupos perfundidos.

Nos animais do grupo íleocolônico e íleo terminal, a expansão aguda do volume do LEC, após injeção prévia de atropina, se acompanhou também de redução do hematócrito.

A expansão aguda do volume do LEC, promove a ativação de mecanismos homeostáticos neuro-humorais com propriedades natriuréticas. O hormônio natriurético atrial, peptídeo liberado pela distensão atrial com propriedades natriuréticas, inibe não só o sistema renina-angiotensina-aldosterona como também a absorção intestinal de flúido e eletrólitos em ratos submetidos a sobrecarga volêmica (Kauffman & Monckton, 1988).



As células musculares lisas do TGI estão, primariamente, sob controle excitatório colinérgico. As influências modulatórias podem também se dar sobre as células ganglionares colinérgicas intramurais. Além disso, influências locais, como polipeptídeos e hormônios sistêmicos podem afetar diretamente a célula ou modificar influências neurais sobre a célula muscular lisa. Devemos salientar que as células musculares lisas do TGI possuem uma variedade de receptores (para acetilcolina, serotonina, histamina e substância P) que podem iniciar respostas motoras semelhantes (Burks,1987).

O segmento íleo-colônico recebe inervação parassimpática através do nervo vago e através de nervos do plexo sacral. O íleo terminal é inervado com fibras, predominantemente, vagais, enquanto a válvula íleo-colônica e o cólon proximal apresentam em sua inervação, fibras vagais em transição com fibras do plexo sacral, que vão assumindo a inervação colônica, a medida que avança no sentido distal (Charles, A. Schmidt, 1933). A acetilcolina é um importante neurotransmissor parassimpático e está relacionada com movimentos de contração do TGI.

O bloqueio atropínico sistêmico aboliu o efeito da expansão sobre a atividade contrátil nos segmentos íleo-colônico e íleo terminal (Fig 5). Simultaneamente, ocorreu aumento de PA e PVC. Estes resultados, sugerem um envolvimento da acetilcolina, no aumento da resistência destes segmentos ao fluxo de salina, durante a expansão. No entanto, não podemos descartar a participação de outros neurotransmissores ou hormônios, sistêmicos ou a nível do TGI que também podem estar relacionados.

A retração aguda do volume do LEC, promove ativação de mecanismos homeostáticos neurohumorais com propriedades vasoconstrictoras e antidiuréticas: tais como o eixo simpato-adrenal, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o hormônio antidiurético. Embora, tanto a vasopressina como o sistema renina-angiotensina, sejam capazes de afetar a hemodinâmica esplâncnica e mesentérica e de inibir a secreção de fluido e eletrólitos através da mucosa intestinal, ainda não se sabe qual o papel destas substâncias humorais sobre a atividade contrátil da musculatura do TGI (Powel, 1987). O choque hemorrágico ativa o sistema nervoso simpático liberando catecolaminas que podem inibir a atividade contrátil do músculo liso intestinal e assim explicar a menor resistência no íleo terminal durante a hemorragia.

Evidências clínicas reforçam a idéia de que, variações agudas do volume do LEC, repercutem na atividade motora do TGI: por exemplo, distúrbios da motilidade esôfago-gástrica, em pacientes com hipotensão ortostática idiopática (Thatcher *et al*,1987).

Salientamos, também, a relação inversa encontrada na complicação cirúrgica pós-antrectomias, onde alguns pacientes podem apresentar esvaziamento gástrico acelerado acarretando uma sobrecarga de soluto a nível duodenal, com conseqüente sequestro de líquido do espaço extracelular para o lúmen intestinal, levando ao quadro clínico de choque, condição reconhecida como síndrome de Dumping (Thompson,1991). Evidências experimentais e com aplicação clínica, da reversão do choque hemorrágico através da infusão de solução hipertônica de NaCl a 7,5%, demonstram a relação entre o volume do LEC com o trânsito de líquido no espaço vascular. (Velasco *et al*, 1989; Rabinovici *et al*, 1991; Halvorsen *et al*, 1991; Mattox *et al*,1991)

O trânsito gastrintestinal de sal e água é criticamente modulado pelos segmentos gastroduodenal e íleocolônico. Síndrome de Dumping e diarreia são exemplos clínicos que ilustram tal afirmação. O segmento gastroduodenal provê 40 a 50% do volume de líquido que é absorvido pelo intestino delgado. A região íleocolônica recebe apenas 10% do volume de líquido que passa pelo trato gastrintestinal.

Na expansão, a resistência íleo-colônica aumentada resulta na diminuição do volume de líquido que é servido ao intestino grosso. A expansão aguda do volume do LEC não se acompanha de modificação na taxa de absorção e secreção do cólon (Higgins & Blair, 1971). Enquanto, o intestino delgado, ao contrário, diminui sua taxa de absorção, até se tornar, precipuamente, secretor (Duffy *et al*, 1978). Estas evidências falam a favor de um “represamento” temporário de líquido no intestino delgado que evitaria o excesso de volume no compartimento extracelular. Este volume líquido “represado”, na luz do delgado, realmente não é absorvido e não agrava o excesso de volume no LEC, o qual é também minimizado pela secreção maximizada.

Na retração, a resistência íleo-colônica aumentada também reduz o volume de líquido que alcança o cólon. O intestino delgado e o cólon, ambos aumentam a capacidade absorptiva na hemorragia, mas a capacidade absorptiva máxima do delgado é 20 a 25 vezes maior do que a do intestino grosso. Estas evidências falam a favor de um “represamento” de líquido no delgado que se encontra maximalmente absorptivo, minimizando assim, a retração do volume do LEC.

Em resumo, os resultados indicam que variações agudas do volume do LEC se acompanham de modificações no comportamento motor das porções inferiores do TGI: expansão e retração, ambas resultam em aumento de resistência ao fluxo de salina, ao longo do segmento íleo-colônico, possivelmente, como parte dos mecanismos que regulam os excessos e déficits agudos de volume do LEC. O efeito da expansão tem uma mediação colinérgica, pois é bloqueado pela ação da atropina.

## CONCLUSÕES:

1) Variações agudas do volume do LEC-expansão e retração- resultam em aumento na resistência do segmento íleocolônico ao fluxo de salina em cães anestesiados, perfundido a pressão constante.

2) A expansão aguda do volume do LEC se acompanha de um aumento de resistência ao fluxo de salina através do segmento ileal, íleocolônico e colônico. O “represamento” temporário de líquido no intestino delgado, com capacidade absorptiva diminuída e secretória aumentada diante de um cólon absorvendo normalmente, minimiza o excesso do volume do LEC.

3) A retração aguda do volume do LEC resulta em um aumento da resistência ao fluxo de salina ao longo do segmento íleocolônico. O “represamento” de líquido no intestino delgado, com capacidade absorptiva maximizada e secretória minimizada, poderia amenizar a retração do volume do LEC.

4) A expansão aguda do volume do LEC nos animais atropinizados não resultou em modificação do fluxo de salina através dos segmentos íleocolônico e ileal.

5) Em suma: Variações agudas do volume do LEC- expansão e retração- se acompanham de um “represamento” de volume líquido no intestino delgado, que resulta do aumento de resistência do segmento íleocolônico, que ao diminuir o volume de salina oferecido ao cólon compensaria os excessos e déficits agudos de volume do LEC. O efeito da expansão tem uma mediação colinérgica, pois é bloqueado pela ação da atropina.

**BIBLIOGRAFIA**

- 01-BINDER, H.J., SANDLE, G.I and RAJENDRAN, V.M. Colonic fluid and electrolyte transport in health and disease. In: S.F. PHILLIPS, J.H. PEMBERTON & R.G. SHORTER. **The large Intestine**. Chapter 7; Raven Press, New York, pp.141-168, 1991.
- 02-BURKS, T.F. Action of drugs on gastrointestinal motility. In: L.R. Johnson (ed) **Physiology of gastrointestinal tract**.. 2nd ed New York, Raven Press. Vol 1, char 23, pp 723, 1987.
- 03-CAPELO, L.R., CAVALCANTE, D.M., LEITÃO, I.A., CRISTINO-FILHO G & DA SILVA E.A.T. Modifications of gastric compliance in dogs related to changes of extracelular fluid volume. **Braz J Med Biol Res** 16, 73-76, 1983.
- 04-CHARLES A. SCHMIDT. Distribution of vagus and sacral nerves to the large intestine. **Proc.Soc. Exper. Biol Med.** 30: 739-740, 1933.
- 05-CLARKE, A.M., MILLER M. & SHIELDS, R. Intestinal transport of sodium, potassium, and water in dogs during sodium depletion. **Gastroenterology** 5(52). 846-858, 1967.
- 06-DAVENPORT, H.W. **Physiology of the Digestive Tract**. 5th. ed. Chicago, Year Book. pp 56, 1982.

- 07-DUFFY, P.A.; GRANGER, D.N. and TAYLOR, A.E. Intestinal secretion induced by volume expansion in dogs. **Gastroenterology** 75: 413-418, 1978.
- 08-FONTELES, M.C., VILLAR-PALASI, C., FANG, G. and GUERANT, R.L.. First Attempts to characterize an ANF/URODILATIN-like substance (FNS) in the perfused rabbit kidney. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.26n. 75, 1993.
- 09-GONDIM, F. DE A.A., G.R. OLIVEIRA, J.R.V.GRAÇA, D.I.M.CAVALCANTE, A.T.SANTIAGO JR, J.XAVIER-NETO, A.A.SANTOS, M.A.N. SOUZA & F.H. ROLA. Neural Mechanisms involved on gastric emptying delay due to acute expansion of the extracellular fluid volume in awake rats. **Neurogastroenterology and Motility**. 8: 72, 1996.
- 10-GOLDBERG, M. and FINE, J. Intestinal absorption in haemorrhagic shock. **Jornal of Clinical Investigation** 24, 445-450, 1945.
- 11-GUTMAN, Y. & BENZAKEIN,F. Effect of saline loading on absorption from the cat ileum in vivo. **Israel Jornal of medical Sciences** 2(6), 195-200, 1970.
- 12-HALVORSEN L., GUNTHER R.A., DUBICK M.A., HOLCROFT J.W. Dose response characteristics of hypertonic saline dextran solutions. **J. Trauma**. 31(6): 785-94, 1991.



- 13-HAMILTON, A.S., COLLINS, D.A. & OPPENHEIMER, M.J. Effect of blood pressure levels on intestinal motility. **Proc fed Am Soc for Exper Biol** 1(3),17, 1944.
- 14-HANSSON G.C., MU JY., LUNDGREN O. Partial purification of a factor from the feline small intestine causing natriuresis in vivo and inhibiting rubidium uptake into renal cells in vitro. **Blood Pressure**. 4(2): 117-25, 1995.
- 15-HIGGINS JR, J.T., & BLAIR, N.P. Intestinal transport of water and electrolytes during extracellular volume expansion in dogs. **The Journal of clinical Investigation** : 50, 2569-2579, 1971.
- 16-JARRET, R.J. & GAZET, J.C. Studies in vivo of the ileocaecocolic sphincter in the cat and the dog. **Gut** 7: 217-225, 1966.
- 17-KAUFMAN, S. & MONCKTON, E. Influence of right atrial stretch and atrial natriuretic factor in rat. **J. Physiol** : 345, 489-499, 1988.
- 18-LENNANE R.J., PEART W.S., CAREY R.M., Shaw J. A comparison on natriuresis after oral and intravenous sodium loading in sodium-depleted rabbits: evidence for a gastrointestinal or portal monitor of sodium intake. **Clinical Science & Molecular Medicine**. 49 (5):433-6,1975.
- 19-LEVENS, N.R. Control of intestinal absorption by the renin-angiotensin system. **Am J Physiol**: G3-15, 1985.

- 20-LUCKHARDT, A.B. & CARLSON, A.J. On the chemical control of gastric hunger mechanism. **Am J Physiol** **36**,37-46, 1914.
- 21-MAILMAN, D.S., LAKIN, M. & INGRAHAM, R.C. Effect of hemorrhage on intestinal absorption and secretion. **Proc Soc Exper Biol Med**, 728-731, 1967.
- 22-MILLER, W.L. & DALE, H.E. Restoration of hemorrhaged plasma volume by gastrointestinal fluid in dogs. **Am J Physiol** **234**(1), H80-H87, 1978.
- 23-MATTOX KL., MANINGAS PA., MOORE E.E., MATEER JR., MARX JA. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. **Ann. Surg.** 213(5): 482-91,1991.
- 24-NECHELES, H. & OLSON, W.M.H. Experimental investigation on the effects of trauma and traumatic shock on gastrointestinal motility and secretion. **Am J Physiol.** **136**,32-37, 1942.
- 25-NECHELES, H., WALKER, L. & OLSON, W.M.H. Effects of hemorrhage on gastrointestinal motility of dogs: gradient of gastrointestinal motility. **Am J Physiol.** **146**, 449-457, 1946.
- 26-POWELL, D.W. Intestinal water and electrolyte transport. In: L.R. Johnson (ed) **Physiology of gastrointestinal tract**. 2nd ed. New York, Raven Press. Vol. 1 chap 34, pp234-245, 1987.
- 27-POWELL, D.W. Intestinal water and electrolyte transport. In: L.R. Johnson (ed) **Physiology of the gastrointestinal tract**. 2nd. New York, Raven Press. Vol 2, Chap 46, pp 1267 a 1306, 1987.

- 28-van LIERE, E. J., NORTHUP, D.W. & STICKNEY, J.C. The effect of anemic anoxia on peristalsis of the large and small intestine. **Proc Fed Am Soc for Exper Biol.** 1(3), 50, 1944.
- 29-RABINOVICI R., KRAUSZ M.M., FEUERSTEIN G. Control of bleeding is essential for a successful treatment of hemorrhagic shock with 7,5 per cent sodium chloride solution. **Surg. Gynecol. Obstet.** 173(2): 98-106, 1991.
- 30-REDFORS, S. Small intestinal fluid absorption in the rat during haemorrhage and its importance for plasma refill. **Acta Physiol Scand** 131, 429-437, 1987.
- 31-REDFORS, S., HALLBACK, D.A., SJOVALL, H., JODAL, M. & LUNDGREN, O. Effect of hemorrhage on intramural blood distribution, villous tissue osmolality and fluid and electrolyte transport in the cat small intestine. **Acta Physiol. Scand.** 121, 211-222, 1984.
- 32-RICHET, G. & HORNYCH, A. The effect of an expansion of extracellular fluid on net sodium flux in the jejunum of rats. **Nephron** 6, 365-378, 1969.
- 33-ROLA, F.H., SANTOS, A.A. XAVIER-NETO, J., CRISTINO-FILHO, G., ROCHA, C.I., SANTIAGO JR., A.T., GONDIM, F.A.A., PEREIRA, J. M & CAPELO, L.R. Effects of acute volumetric changes on the jejunal compliance in dogs. **Braz J. Med. Biol Res.** 22, 523-531, 1989.

- 34-SANTOS, A.A., XAVIER-NETO, J., PEREIRA, J. M., GONDIM, F. A. A., SANTIAGO JR, A.T., CAPELO, L.R., & ROLA, F.H. Acute changes in extracellular fluid volume modify the antroduodenal flow of saline in dogs: A possible Physiological Role. **Braz. J Med Biol Res** 21, 1083-1087, 1988.
- 35-SANTOS, A.A., GONDIM, F.A.A.; SANTIAGO Jr., A.T., FERREIRA FILHO, A.F., PEREIRA, J.M. e F.H. Rola. Correlação entre hipermotilidade duodenal e vazão pilórica em cães submetidos a expansão aguda do volume do líquido extracelular. Livro de resumos da **XXXIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência**. Brasília, Distrito Federal. p.154, 1987.
- 36-SANTOS, A.A., XAVIER-NETO, J., SANTIAGO-JR, A.T., SOUZA, M.A.N., MARTINS A.S., ALZAMORA, F. & ROLA, F.H. Acute volaemic changes modify the gastroduodenal resistance to the flow of saline in anaesthetized dogs. **Acta Physiol. Scand.** 143, 261-269, 1991.
- 37-A.A.SANTOS, C. CAMBREA, R.B. OLIVEIRA. A hipervolemia aumenta a amplitude da motilidade duodenal em cães anestesiados. **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, vol 14 (Suppl): 30, 1995.
- 38-SCARPIGNATO,C., CAPOVILLA, T. & BERTACCINI, G. Action of caerulein on gastric emptying of the conscious rat. **Arch. int. Phamacodyn.** 246: 286-294, 1980.

- 39-SUZUKI, S. MAHFUZUR R. KHANCHOWDHURY, NOBUHISA UEMURA, HIRONOBU MORITA AND HIROSHI HOSOMI. Renojejunal reflex controlling jejunal absorption of fluid and NaCl. **Journal of the Autonomic Nervous System**. 39: 219-228, 1992.
- 40-SJOVALL, H., ABRAHAMSSON, H., WESTLANDER, G., GILLBERG, R., REDFORDS, S., JODAL, M. & LUNDGREN, O. Intestinal fluid and electrolyte transport in man during reduced circulating blood volume. **Gut**: 27, 913-918, 1986.
- 41-SILANIKOVE NISSIM. The struggle to maintain hydration and osmoregulation in animals experiencing severe dehydration and rapid rehydration: The story of ruminants. **Experimental Physiology**: 79: 281-300, 1994.
- 42-THATCHER, B.S.; ACKAR, E.; Fouad, F.M.; O'Donnel, J.K. and Revta, R. Altered gastroesophageal motility in patients with idiopathic orthostatic hypotension. **Cleveland. Clin. J. Med.** 54: 77-82, 1987.
- 43-THOMPSON, J.C. The stomach and duodenum. In: Sabiston J.R., D.C. (ed) **Textbook of Surgery**. 14th. ed. ed. Philadelphia. W. B. Saunders Company. vol.1 pp 756-787, 1991.
- 44-VELASCO I.T., ROCHA e SILVA M., OLIVEIRA M.A., SILVA R.I. Hipertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: a comparative study. **Crit. Care Med**, 17(3): 261-4,1989.

- 45-WALKIN, K. C. & MAISON, J.W. The influence of hemorrhage and of depletion of plasma proteins on intestinal motility. **Gastroenterology** 4, 92-101, 1945.
- 46-XAVIER-NETO, J., DOS SANTOS, A.A. & F. H. ROLA. Acute hypervolemia increases the gastroduodenal resistance to the flow of saline in rats. **Gut** 31, 1006-1010, 1990.
- 47-YABLONSKI, M. E. & LIFSON, N. Mechanism of production of intestinal secretion by elevated venous pressure. **The Journal of Clinical Investigation**. 57, 904-915, 1976.