

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 25/07/2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



AVALIAÇÃO MULTINSTRUMENTAL EM MODELO ANIMAL
DAS ATIVIDADES CONTRÁTEIS DO ESTÔMAGO E DO
INTESTINO DELGADO

EDNALDO ALEXANDRE ZANDONÁ

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração *Biologia Celular Estrutural e Funcional*.

José Ricardo de Arruda Miranda

**BOTUCATU – SP
2017**



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Julio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

AVALIAÇÃO MULTINSTRUMENTAL EM MODELO ANIMAL
DAS ATIVIDADES CONTRÁTEIS DO ESTÔMAGO E DO
INTESTINO DELGADO

EDNALDO ALEXANDRE ZANDONÁ

JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração *Biologia Celular Estrutural e Funcional*.

José Ricardo de Arruda Miranda

**BOTUCATU – SP
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Zandoná, Ednaldo Alexandre.

Avaliação multinstrumental em modelo animal das
atividades contráteis do estômago e do intestino delgado /
Ednaldo Alexandre Zandoná. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda
Capes: 20903006

1. Biosusceptometria de Corrente Alternada. 2. Sistema
gastrointestinal - Motilidade. 3. Estômago. 4. Intestinos.

Palavras-chave: Biosusceptometria de Corrente Alternada;
Motilidade Intestinal; Motilidade gástrica; Pletismômetro;
Transdutor de força.

AGRADECIMENTOS

Ao Grande Arquiteto, por me conceder a chance de uma nova existência.

"Deus nos concede, a cada dia, uma página de vida nova no livro do tempo. Aquilo que colocarmos nela, corre por nossa conta."

(Chico Xavier)

À minha esposa Ana Lúcia e aos meus filhos Vincenzo e Lorenzo, por sempre estarem ao meu lado, apoiando e incentivando-me. Sem eles, essa jornada não seria possível.

"É apenas com o coração que se pode ver direito; o essencial é invisível aos olhos."

(Antoine De Saint Exupery)

Aos Professores Dr. José Ricardo de Arruda Miranda e Dr^a. Diana Pina, pelos sábios ensinamentos, momentos de descontração, paciência e dedicação.

"Sábio não é o homem que revela todas as coisas e sim aquele que motiva aprendizagem."

(Chei Ai Min)

Aos meus amigos do Laboratório de Biomagnetismo do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB-UNESP), os quais nunca me negaram ajuda. Meu reconhecimento!

"A melhor parte da vida de uma pessoa está nas suas amizades."

(Abraham Lincoln)

A todos que de uma forma ou outra tornaram isso possível.

Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.

(Chico Xavier)

“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Configuração de um sistema BAC.....	13
Figura 2 - Pletismômetro.....	15
Figura 3 - Representação gráfica do sistema de medida do Pletismômetro.....	16
Figura 4 – Um dos <i>Strain Gages</i> utilizados nesse trabalho.....	17
Figura 5 - Representação gráfica de um strain gage.....	17
Figura 6 - Delineamento dos experimentos no estudo da atividade contrátil do intestino delgado.....	22
Figura 7 - Representação gráfica da Instrumentação utilizada na quantificação da atividade gástrica.	23
Figura 8 - Padrão dos sinais obtidos simultaneamente pela BAC e Pletismômetro, na quantificação.....	25
Figura 9 - Correlação Linear entre BAC e Pletismômetro para atividade tônica do estômago.....	26
Figura 10 - Gráfico de Bland-Altman: análise da concordância entre os métodos BAC e pletismometria para a oscilação tônica estomacal.....	26
Figura 11 - Alteração no aspecto visual do sinal, após administração do cloreto de betanecol.....	27
Figura 12 - Gráfico de Bland-Altman: análise da concordância entre os métodos BAC e Pletismometria.....	28
Figura 13 - Gráfico de Bland-Altman: análise da concordância entre os métodos BAC e Período posterior à administração de betanecol.	29
Figura 14 - Delineamento dos experimentos no estudo da atividade contrátil do intestino	33
Figura 15 - Representação gráfica da Instrumentação usada no estudo dos segmentos intestinais. Fonte: Adaptado de (Americo, Marques et al., 2010).....	34
Figura 16 - Frequência contrátil proveniente do estômago.	36
Figura 17 - Padrão dos sinais obtidos simultaneamente por BAC e SG no duodeno....	37
Figura 18 - Padrão dos sinais obtidos simultaneamente por BAC e SG no Jejuno.....	37
Figura 19 - Padrão dos sinais obtidos simultaneamente por BAC e SG no Íleo.	38
Figura 20 - Gráficos de correlação dos dados obtidos através da BAC e SG, para o duodeno, jejuno e íleo.....	39

Figura 21 - Gráficos de Bland-Altman: análise da concordância entre os métodos BAC e SG para os os 40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequências obtidas nas quantificações simultâneas através da BAC e do Pletismômetro.....	24
Tabela 2 - Frequências obtidas nas quantificações simultâneas através da BAC e do Pletismômetro.....	28
Tabela 3 - Frequências obtidas nas quantificações simultâneas dos diferentes segmentos do intestino delgado através da BAC e do <i>Strain Gage</i> (SG).	35

Sumário

Resumo	6
1. Introdução.....	7
2. Fundamento Teóricos	13
2.1. Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC).....	13
2.2. Plestismômetro	15
2.3. Transdutor de força - Strain Gage	16
2.4. Cloreto de Betanecol	18
3. Objetivos.....	19
4. Metodologia.....	20
4.1. Estudo da oscilação tônica do estômago proximal.....	20
4.1.1. Animais.....	20
4.1.2. Procedimento cirúrgico.....	21
4.1.3. Delineamento Experimental	21
4.1.4. Aquisição de Medidas	22
4.1.5. Processamento de sinais	23
4.1.6. Análise Estatística.....	24
4.1.7. Resultados.....	24
4.1.8. Discussão	29
4.2. Estudo da atividade contrátil do intestino delgado.....	31
4.2.1. Animais.....	31
4.2.2. Implantação cirúrgica de marcador magnético e Strain gage.....	31
4.2.3. Delineamento experimental.....	32
4.2.4. Aquisição de Medidas	33
4.2.5. Processamento de sinais	34
4.2.6. Análise Estatística.....	35
4.2.7. Resultados.....	35

4.2.8.	Discussão	41
5.	Conclusão	43
6.	Referências	44

Resumo

Atividades motoras gástricas e intestinais representam um complexo grupo de funções essenciais à vida, sendo o estudo de suas características objeto de grande interesse da comunidade científica.

Estudos sobre essas atividades foram intensificados em decorrência da elevada prevalência de indivíduos com sintomas atribuíveis às anormalidades dessas funções. Além disso, uma vez que os mecanismos das disfunções motoras do trato gástrico e intestinal ainda não se acham plenamente esclarecidos, faz-se necessária a busca de novas abordagens.

Várias metodologias têm sido empregadas na avaliação dos parâmetros contráteis da motilidade gástrica e intestinal – uso de *strain gage*, métodos barométricos, elétricos e cintilográficos. A biosusceptometria de corrente alternada é um método alternativo eficaz e que apresenta grandes vantagens em relação aos demais e nesse trabalho foi comparada a técnicas consideradas padrão na avaliação da oscilação tônica do estômago e dos diferentes trechos do intestino delgado.

Os resultados apresentaram valores fortemente correlacionados e concordantes entre si, permitindo quantificar a atividade tônica e o espectro de frequências predominantes nos diferentes segmentos do intestino delgado.

Este trabalho aplicou uma metodologia eficiente na avaliação da oscilação tônica do estômago e do espectro de frequências predominantes no duodeno, jejuno e íleo.

Palavras-chave: biosusceptometria de corrente alternada, Plestimógrafo, Strain Gage, motilidade gástrica e motilidade intestinal

1. Introdução

A Organização Mundial de Saúde aponta que as doenças do trato gastrointestinal são umas das principais causas de óbito no mundo (Organização Mundial Da Saúde, 2014). Nos Estados Unidos, estima-se que doenças do trato gastrointestinal afetem aproximadamente 70 milhões de pessoas, com uma mortalidade aferida no ano de 2009 em torno de 245 mil óbitos acarretando custos da ordem de 141 bilhões de dólares destinados à hospitalizações, tratamento e prevenção (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, doenças do aparelho digestivo são umas das principais causas de óbitos da população brasileira, sendo responsáveis por aproximadamente 6% de todos os óbitos no país (54.495 pessoas) (Ministério Da Saúde, 2014).

De fato, o trato gastrointestinal é essencial para a vida devido à assimilação de nutrientes por meio de sua especialização em processos de secreção, digestão e absorção (Americo, Marques *et al.*, 2010). Seus quatro segmentos principais – esôfago, estômago, intestino delgado e cólon – apresentam variações em termos de função fisiológica, pH, natureza do conteúdo intraluminal, extensão e superfície absorptiva (Mouly e Paine, 2003).

A motilidade – atividade muscular dos segmentos que compõem o tubo digestivo – é um processo integrado do qual fazem parte a atividade mioelétrica e contrátil, o tônus muscular e a complacência, que resultam na propulsão dos conteúdos através dos referidos segmentos, formando assim o trânsito gástrico e intestinal (Hansen, 2003).

O estômago é responsável pela trituração, mistura, armazenamento e controle do trânsito do alimento para o intestino, sendo esses mecanismos controlados por atividades neuro-hormonais e indiretamente por processos eletromecânicos.

Funcionalmente, o estômago pode ser dividido em duas regiões distintas – distal e proximal. Em termos mecânicos, o estômago distal apresenta uma atividade contrátil de três (3) ciclos por minuto (c.p.m.), ditas contrações fásicas, originárias de atividades elétricas do corpo do estômago que se propagam em direção ao antro, as quais são responsáveis pela redução do tamanho das partículas ingeridas e mistura do bolo alimentar, favorecendo assim o esvaziamento gástrico. Já a atividade tônica, presente praticamente apenas na região fúndica (proximal), associa-se a acomodação das refeições, através da distensão e relaxamento gástricos, devido ao comportamento das fibras musculares lisas dessa região. (Americo, Marques *et al.*, 2010). De fato, supõe-se que essa oscilação tônica, seja produzida pela musculatura do estômago proximal, na forma de uma contração cíclica, sustentada, com frequência em torno de 1 ciclo por minuto (cpm). (Azpiroz e Malagelada, 1984; Azpiroz, Ortiz Nolasco *et al.*, 1985; Nguyen, Fraser *et al.*, 2007).

A origem da oscilação tônica ainda não está bem elucidada, carecendo de maiores elementos, a fim de se encontrar marcapassos mais consistentes para essa atividade. A própria oscilação tônica ainda deve ser melhor estudada, visto grande parte dos estudos sobre motilidade gástrica acabarem focando apenas a atividade fásica, seja pela dificuldade em detectar-se a atividade tônica, seja pelo emprego de filtros com frequência de corte superior a oscilação tônica, o que acaba por minimizar sua intensidade.

Drogas procinéticas são frequentemente utilizadas nos estudos da motilidade gastrointestinal, no intuito de melhor compreender a fisiologia desses órgãos e extrapolar os resultados de para área clínica (Malagelada, Rees *et al.*, 1980; Cellini, Dinovo *et al.*, 2011). O Cloreto de Betanecol é uma dessas drogas, cujos efeitos no trato gastrointestinal consistem no aumento das frequências contráteis do estômago e de suas amplitudes (Parkman, Hasler *et al.*, 2004; Sousa, 2016).

Por sua vez, o intestino delgado subdivide-se em duodeno, jejuno e íleo, correlacionados respectivamente aos seus terços proximal, medial e distal; e tem como principal função o processamento, e absorção de nutrientes que deixam o estômago, promovendo a mistura dos vários componentes enzimáticos envolvidos numa eficiente digestão, propiciando as movimentações segmentar e aboral do conteúdo intestinal ao longo dos diferentes estágios de absorção (Thomson, Keelan *et al.*, 2001).

Os padrões de contrações presentes no intestino podem ser segmentares ou propulsivos. Contrações propulsivas ou peristálticas são responsáveis pela movimentação do conteúdo intestinal no sentido aboral. Já as segmentares são responsáveis pela mistura e circulação local do conteúdo intestinal, facilitando assim a absorção.

A motilidade do intestino delgado é influenciada, entre outros fatores, pelas propriedades dos músculos lisos; nervos entéricos, nervos extrínsecos; e liberação local ou circulatória de substâncias reguladoras (Johnson, 2014). Os dois principais controladores, células intersticiais de Cajal (*Interstitial Cells of Cajal – ICC*) e o sistema nervoso entérico (SNE), são essenciais para o padrão motor normal ocorrer. Porém suas estruturas e funções estão interligadas tornando assim o controle da motilidade e a fisiopatologia da dismotilidade muitas vezes difícil de decifrar (Huizinga, Martz *et al.*, 2011).

No humano, a frequência contrátil no duodeno é regulada em doze (12) ciclos por minuto (c.p.m.), declinando ao longo do intestino delgado, chegando a nove (9) c.p.m. no íleo distal (Quigley, 1996).

Caruolo (1990) observou frequências contráteis nos diferentes segmentos do intestino delgado de ratos, caracterizando-as em trinta (30) c.p.m. no duodeno, vinte e quatro (24) c.p.m. no jejuno e dezoito (18) c.p.m. no íleo, estabelecendo assim um padrão decrescente ao longo dos diferentes trechos do intestino delgado. Wang, Lammers *et al.*

(2005) verificaram que a frequência duodenal de ratos normais apresenta média de 35,5 c.p.m., com picos de 42,1 c.p.m. Lammers, Al-Bloushi, *et al.* (2011) registrou 23 c.p.m. para contração do duodeno. Bueno, Ferre *et al.* (1981) encontrou 20,6 c.p.m. no jejuno.

Embora várias metodologias tenham sido empregadas para monitorar a atividade do trato gastrointestinal, as abordagens mais comuns são aquelas baseadas em registros elétricos e mecânicos (Martinez-De-Juan, Saiz *et al.*, 2000). As técnicas comumente utilizadas na prática clínica – cintilografia e radiografias seriadas com marcadores radiopacos - são empregadas principalmente para determinar o esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito gastrointestinal. Estas técnicas são semi-quantitativas, com baixa resolução espacial e demandam o emprego de radiação ionizante (Camilleri e Ford, 1998).

Por sua vez, transdutores de força - “strain-gage” – também podem ser implantados nas mucosas estomacal e/ou intestinal, permitindo assim avaliar a atividade de contração desses órgãos, tornando-os num método alternativo de estudo do trato gastrointestinal, muito embora apresente certas desvantagens, tal como uma possível insensibilidade à pequenas contrações (Huizinga e Daniel, 1986).

Em razão do conhecido acoplamento da atividade elétrica com a motora, os métodos elétricos também têm sido empregados, na tentativa de prover um maior entendimento da motilidade gástrica e intestinal. De fato, considerando estômago, a eletrogastrografia, por si só, já proporciona subsídios para a compreensão da atividade de contração gástrica (Parkman, Hasler *et al.*, 2003). No entanto, parâmetros elétricos não são bons indicativos de contração em todos os segmentos do trato gastrointestinal (Martinez-De-Juan, Saiz *et al.*, 2000), nem em certas condições patológicas.

Métodos barostáticos também podem ser empregados na quantificação da motilidade gástrica. Graca, Leal *et al.* (2002) empregam um sistema de vasos comunicantes, composto por um balão intragástrico, cateter e reservatório preenchido

com solução iônica padrão - pletismômetro. Através do uso dessa instrumentação é possível quantificar alterações de volume, as quais correlacionam-se com variações no tônus estomacal, sendo essa a instrumentação mais utilizada no estudo da complacência gástrica e indiretamente da oscilação tônica estomacal. Conforme Souza, Troncon *et al.* (2003), o emprego da pletismometria como método de quantificação da complacência estomacal é confiável e reprodutível.

Medidas realizadas com barostato, evidenciaram que a distensão provocada pela ingestão alimentar diminui a amplitude da pressão na região proximal, sem, contudo, afetar a frequência de oscilação no tônus gástrico (Ahluwalia, Thompson *et al.*, 1996). Contudo, esse método barostático é muito invasivo, podendo interferir e influenciar nos eventos mecânicos (Aspiroz, Ortiz Nolasco *et al.*, 1985; Huizinga e Daniel, 1986).

Outrossim, instrumentações biomagnéticas são amplamente utilizadas no estudo da motilidade gástrica por não interferirem com a fisiologia normal do órgão; não utilizarem radiação ionizante e serem inócuos (Cora, Romeiro *et al.*, 2005). (Guignet, Bergonzelli *et al.* (2006)) utilizou uma nova ferramenta baseada em uma matriz de sensores magnéticos com a finalidade de mapear o trânsito gastrintestinal em ratos por meio de um marcador magnético em forma de cápsula, administrado por uma sonda oro-gástrica. Todavia, essa técnica também utiliza um corpo invasivo, que pode promover alterações do padrão fisiológico. Além disso, o protocolo depende da contenção do animal em uma caixa onde permanece imobilizado por placas acrílicas, o que pode elevar os níveis de estresse.

Aperfeiçoada por Baffa, Oliveira *et al.* (1995) para avaliar a fisiologia do trato gastrintestinal de humanos, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é uma técnica biomagnética que vem sendo utilizada devido às vantagens como versatilidade, não invasividade, baixo custo e boa sensibilidade. Os principais trabalhos utilizando a

BAC estão focados no trato gastrintestinal, e seus registros foram obtidos através da ingestão de materiais ferromagnéticos (Cora, Romeiro *et al.*, 2005; Americo, Oliveira *et al.*, 2007; Andreis, Americo *et al.*, 2008), ou da fixação de um marcador magnético à serosa do GI, o que possibilita o registro direto dos movimentos da parede do tubo digestivo, ou seja, das contrações (Andreis, Americo *et al.*, 2008).

A associação da BAC a outros métodos, possibilita a construção de um modelo capaz de detalhar o perfil mecânico do trato gastrintestinal em condições normais ou alteradas. A comparação dos dados obtidos por meio dos registros simultâneos dessa associação, permite avaliar a motilidade gástrica em modelos animais, com a possibilidade de correlacionar-se variações advindas de diferentes estados prandiais ou induzidas farmacologicamente, às condições normais de motilidade.

Considerando que sintomas de várias doenças parecem estar associados a disfunções mecânicas do trato gastrintestinal, os estudos da oscilação tônica estomacal e do espectro de frequência do intestino delgado, podem auxiliar a desvendar as bases fisiológicas e a patogênese dessas doenças (Bouras, Delgado-Aros *et al.*, 2002).

5. Conclusão

Este trabalho teve sucesso em aplicar simultaneamente a BAC e outras técnicas - Plestimômetro ou *strain gage* - na avaliação da oscilação tônica estomacal e também do espectro de frequências predominante nos diferentes trechos do intestino delgado.

A biosusceptometria mostra-se uma técnica flexível, sensível e precisa para estudos das atividades do estômago e do intestino delgado em ratos e pode ser aplicada em outros modelos (Miranda, Oliveira *et al.*, 1997; Americo, Oliveira *et al.*, 2007),(Americo, Marques *et al.*, 2010; Quini, Americo *et al.*, 2012).

A possibilidade de usar alimentos marcados magneticamente, soluções magnéticas ou até mesmo nanopartículas magnéticas confere ao método biosusceptométrico uma gama considerável de aplicações, que aliadas ao baixo custo e invasividade a tornam uma técnica altamente eficaz na avaliação dos padrões fisiológicos presente no trato gastrintestinal

6. Referências

AHLUWALIA, N. K.; THOMPSON, D. G.; BARLOW, J. Effect of distension and feeding on phasic changes in human proximal gastric tone. **Gut**, v. 39, n. 5, p. 757-61, Nov 1996. ISSN 0017-5749 (Print) 0017-5749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014778> >.

AMERICO, M. F. et al. Validation of ACB in vitro and in vivo as a biomagnetic method for measuring stomach contraction. **Neurogastroenterol Motil**, v. 22, n. 12, p. 1340-4, e374, Dec 2010. ISSN 1365-2982 (Electronic) 1350-1925 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20874731> >.

AMERICO, M. F. et al. Scintigraphic validation of AC Biosusceptometry to study the gastric motor activity and the intragastric distribution of food in humans. **Neurogastroenterol Motil**, v. 19, n. 10, p. 804-11, Oct 2007. ISSN 1350-1925 (Print) 1350-1925 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17883432> >.

ANDREIS, U. et al. Gastric motility evaluated by electrogastrography and alternating current biosusceptometry in dogs. **Physiol Meas**, v. 29, n. 9, p. 1023-31, Sep 2008. ISSN 0967-3334 (Print) 0967-3334 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698113> >.

ASPIROZ, J. et al. [Use of a silastic stent in the prevention of stenosis of the esophagus secondary to burns due to the ingestion of a caustic: preliminary report]. **Rev Gastroenterol Mex**, v. 50, n. 4, p. 273-6, Oct-Dec 1985. ISSN 0375-0906 (Print) 0375-0906 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3832326> >.

AZPIROZ, F.; MALAGELADA, J. R. Pressure activity patterns in the canine proximal stomach: response to distension. **Am J Physiol**, v. 247, n. 3 Pt 1, p. G265-72, Sep 1984. ISSN 0002-9513 (Print) 0002-9513 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6476116> >.

BAFFA, O. et al. Analysis and development of AC biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements. **Med Biol Eng Comput**, v. 33, n. 3, p. 353-7, May 1995. ISSN 0140-0118 (Print) 0140-0118 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7475377> >.

BELIKOV, V. G. K., A.G. Generation and Medicobiological Application of Magnetic Fields and Carriers (Review). **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 35, n. 2, p. 7, February 2001 2001.

BOURAS, E. P. et al. SPECT imaging of the stomach: comparison with barostat, and effects of sex, age, body mass index, and fundoplication. Single photon emission computed tomography. **Gut**, v. 51, n. 6, p. 781-6, Dec 2002. ISSN 0017-5749 (Print) 0017-5749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427776> >.

BUENO, L. et al. Continuous electrical and mechanical activity recording in the gut of the conscious rat. **J Pharmacol Methods**, v. 6, n. 2, p. 129-36, Sep 1981. ISSN 0160-5402 (Print) 0160-5402 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7289630> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0160540281900358> >.

CAMILLERI, M.; FORD, M. J. Review article: colonic sensorimotor physiology in health, and its alteration in constipation and diarrhoeal disorders. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 12, n. 4, p. 287-302, Apr 1998. ISSN 0269-2813 (Print) 0269-2813 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690718> >.

CARUOLO, E. V. The effect of age on the rhythmic contractions of the rat small intestine. **Lab Anim**, v. 24, n. 3, p. 207-12, Jul 1990. ISSN 0023-6772 (Print) 0023-6772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2395319> >.

CELLINI, J. et al. Regional differences in neostigmine-induced contraction and relaxation of stomach from diabetic guinea pig. **Auton Neurosci**, v. 160, n. 1-2, p. 69-81, Feb 24 2011. ISSN 1872-7484 (Electronic) 1566-0702 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075692> >.

CORA, L. A. et al. Biomagnetic methods: technologies applied to pharmaceutical research. **Pharm Res**, v. 28, n. 3, p. 438-55, Mar 2011. ISSN 1573-904X (Electronic) 0724-8741 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20949311> >.

CORA, L. A. et al. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 69, n. 1, p. 372-9, May 2008. ISSN 0939-6411 (Print) 0939-6411 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164605> >.

CORA, L. A. et al. Enteric coated magnetic HPMC capsules evaluated in human gastrointestinal tract by AC biosusceptometry. **Pharm Res**, v. 23, n. 8, p. 1809-16, Aug 2006. ISSN 0724-8741 (Print) 0724-8741 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16858651> >.

CORA, L. A. et al. AC biosusceptometry in the study of drug delivery. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 57, n. 8, p. 1223-41, Jun 15 2005. ISSN 0169-409X (Print) 0169-409X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15935871> >.

EPSTEIN, J. B. et al. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 77, n. 6, p. 610-4, Jun 1994. ISSN 0030-4220 (Print) 0030-4220 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915026> >.

GORSKY, M. et al. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 97, n. 2, p. 190-5, Feb 2004. ISSN 1079-2104 (Print) 1079-2104 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970777> >.

GRACA, J. R. et al. A plethysmometric method for gastric compliance studies in anesthetized rats. **J Pharmacol Toxicol Methods**, v. 43, n. 1, p. 25-30, Jan-Feb 2000. ISSN 1056-8719 (Print) 1056-8719 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091127> >.

_____. Variations in gastric compliance induced by acute blood volume changes in anesthetized rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n. 3, p. 405-10, Mar 2002. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11887221> >.

GUIGNET, R. et al. Magnet Tracking: a new tool for in vivo studies of the rat gastrointestinal motility. **Neurogastroenterol Motil**, v. 18, n. 6, p. 472-8, Jun 2006. ISSN 1350-1925 (Print) 1350-1925 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700727> >.

HANSEN, M. B. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. **Physiol Res**, v. 52, n. 1, p. 1-30, 2003. ISSN 0862-8408 (Print) 0862-8408 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12625803> >.

HERMAN, R. M. et al. Gastric emptying of liquids in patients with peptic ulcer disease. **Acta Physiol Pol**, v. 40, n. 2, p. 250-4, Mar-Apr 1989. ISSN 0044-6033 (Print) 0044-6033 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2641422> >.

HUIZINGA, J. D.; DANIEL, E. E. Control of human colonic motor function. **Dig Dis Sci**, v. 31, n. 8, p. 865-77, Aug 1986. ISSN 0163-2116 (Print) 0163-2116 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3525046> >.

HUIZINGA, J. D. et al. Two independent networks of interstitial cells of cajal work cooperatively with the enteric nervous system to create colonic motor patterns. **Front Neurosci**, v. 5, p. 93, 2011. ISSN 1662-453X (Electronic) 1662-453X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833164> >.

JHAM, B. C. et al. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. **Oral Oncol**, v. 43, n. 2, p. 137-42, Feb 2007. ISSN 1368-8375 (Print) 1368-8375 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798061> >.

JOHNSON, L. R. **Gastrointestinal Physiology**. 8ª. Philadelphia: 2014. ISBN 978-0-323-10085-4.

LAMMERS, W. J. E. P. et al. Slow wave propagation and plasticity of interstitial cells of Cajal in the small intestine of diabetic rats. **Experimental Physiology**, v. 96, n. 10, p. 1039-1048, 2011. ISSN 1469-445X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058941> >.

LI, M. et al. Cholinergic and nitrergic regulation of in vivo giant migrating contractions in rat colon. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 283, n. 3, p. G544-52, Sep 2002. ISSN 0193-1857 (Print) 0193-1857 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181166> >.

LONG, Q.-L. et al. Gastro-electric dysrhythm and lack of gastric interstitial cells of cajal. **World Journal of Gastroenterology**, v. 10, n. 8, p. 1227-1230, 04/15 09/09/received 10/04/revised 10/07/accepted 2004. ISSN 1007-9327 2219-2840. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656367/> >.

MALAGELADA, J. R. et al. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. **Gastroenterology**, v. 78, n. 2, p. 286-93, Feb 1980. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7350052> >.

MARTINEZ-DE-JUAN, J. L. et al. Small bowel motility: relationship between smooth muscle contraction and electroenterogram signal. **Med Eng Phys**, v. 22, n. 3, p. 189-99, Apr 2000. ISSN 1350-4533 (Print) 1350-4533 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10964039> >.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Saúde Brasil 2013 - uma análise da situação de saúde e das doenças transmissíveis relacionadas à pobreza**. SAÚDE, S. D. V. E. Brasília - Brasil: Ministério da Saúde: 384 p. 2014.

MIRANDA, J. R. et al. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions. **Phys Med Biol**, v. 42, n. 9, p. 1791-9, Sep 1997. ISSN 0031-9155 (Print) 0031-9155 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9308084 >.

MOULY, S.; PAINE, M. F. P-glycoprotein increases from proximal to distal regions of human small intestine. **Pharm Res**, v. 20, n. 10, p. 1595-9, Oct 2003. ISSN 0724-8741 (Print) 0724-8741 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14620513> >.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. Digestive Diseases Statistics for the United States. 2014. Disponível em: < <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/digestive-diseases> >.

NGUYEN, N. Q. et al. Proximal gastric motility in critically ill patients with type 2 diabetes mellitus. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 2, p. 270-5, Jan 14 2007. ISSN 1007-9327 (Print) 1007-9327 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17226907> >.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global Health Estimate 2014 Summary Tables**. SYSTEMS, D. O. H. S. A. I.: Organização Mundial da Saúde 2014.

PARKMAN, H. P. et al. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. **Neurogastroenterol Motil**, v. 15, n. 2, p. 89-102, Apr 2003. ISSN 1350-1925 (Print) 1350-1925 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12680908> >.

PARKMAN, H. P. et al. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. **Gastroenterology**, v. 127, n. 5, p. 1592-

622, Nov 2004. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15521026> >.

PASCAUD, X. B.; GENTON, M. J.; BASS, P. A miniature transducer for recording intestinal motility in unrestrained chronic rats. **Am J Physiol**, v. 235, n. 5, p. E532-8, Nov 1978. ISSN 0002-9513 (Print) 0002-9513 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/727253> >.

PASKARANANDAVADIVEL, N. et al. Comparison of filtering methods for extracellular gastric slow wave recordings. **Neurogastroenterol Motil**, v. 25, n. 1, p. 79-83, Jan 2013. ISSN 1365-2982 (Electronic) 1350-1925 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22974243> >.

QUIGLEY, E. M. Gastric and small intestinal motility in health and disease. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 25, n. 1, p. 113-45, Mar 1996. ISSN 0889-8553 (Print) 0889-8553 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8682569> >.

QUINI, C. C. et al. Employment of a noninvasive magnetic method for evaluation of gastrointestinal transit in rats. **J Biol Eng**, v. 6, n. 1, p. 6, May 15 2012. ISSN 1754-1611 (Electronic) 1754-1611 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22587220> >.

REDDY, S. N.; COLLINS, S. M.; DANIEL, E. E. Frequency analysis of gut EMG. **Crit Rev Biomed Eng**, v. 15, n. 2, p. 95-116, 1987. ISSN 0278-940X (Print) 0278-940x.

ROZEMEIRE, G. M. et al. Different patterns between mechanical and electrical activities: an approach to investigate gastric motility in a model of long-term diabetic rats. **Physiological Measurement**, v. 35, n. 1, p. 69, 2014. ISSN 0967-3334. Disponível em: < <http://stacks.iop.org/0967-3334/35/i=1/a=69> >.

SOUSA, N. A. D. **Eficácia Do Polissacarídeo Sulfatado Extraído Da Alga Marinha Vermelha Hypnea Musciformis Contra Diarreia Em Roedores**. Programa De Pós Graduação Em Biotecnologia Universidade Federal do Piauí 2016.

SOUZA, M. H. et al. Decreased gastric tone and delayed gastric emptying precede neutrophil infiltration and mucosal lesion formation in indomethacin-induced gastric damage in rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 36, n. 10, p. 1383-90, Oct 2003. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14502371> >.

TANOVIC, A.; FERNANDEZ, E.; JIMENEZ, M. Alterations in intestinal contractility during inflammation are caused by both smooth muscle damage and specific receptor-mediated mechanisms. **Croat Med J**, v. 47, n. 2, p. 318-26, Apr 2006. ISSN 1332-8166 (Electronic) 0353-9504 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625700> >.

THOMSON, A. B. et al. Small bowel review: normal physiology part 2. **Dig Dis Sci**, v. 46, n. 12, p. 2588-607, Dec 2001. ISSN 0163-2116 (Print)

0163-2116 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11768248> >.

WANG, X. Y. et al. Lack of pyloric interstitial cells of Cajal explains distinct peristaltic motor patterns in stomach and small intestine. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 289, n. 3, p. G539-49, Sep 2005. ISSN 0193-1857 (Print) 0193-1857 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860643> >.

WATSON, P. F.; PETRIE, A. Method agreement analysis: a review of correct methodology. **Theriogenology**, v. 73, n. 9, p. 1167-79, Jun 2010. ISSN 1879-3231 (Electronic) 0093-691X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138353> >.