

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

ISQUEMIA E REPERFUSÃO NO INTESTINO EQUINO

Elaborado por: Vanessa Ruiz Moura da Silva
Acadêmica da Faculdade de Veterinária

Porto Alegre

2011/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

ISQUEMIA E REPERFUSÃO NO INTESTINO EQUINO

Autor: Vanessa Ruiz Moura da Silva

Orientador: Prof. Dr. Afonso de Castro Beck

Co-orientadora: Prof^ª Ana Cristina Pacheco de Araújo

**Monografia apresentada à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da Graduação em Medicina
Veterinária.**

Porto Alegre

2011/1

S586i Silva, Vanessa Ruiz Moura da
Isquemia e reperfusão no intestino eqüino / Vanessa Ruiz Moura da Silva; Orient. Carlos Afonso de Castro Beck ; Coorient. Ana Cristina Pacheco de Araújo - Porto Alegre: UFRGS, 2011/1.

37f.; il. – Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Comissão de Estágio, Porto Alegre, BR-RS, 2011/1.

1. Abdômen agudo: mortalidade 2. Injúria de isquemia e reperfusão 3. Eqüinos 4. Tratamento I. Beck, Carlos Afonso de Castro , Orient. II. Araújo, Ana Cristina Pacheco de , Coorient. III. Título.

CDD 619

Catálogo na fonte

Preparada pela Biblioteca da Faculdade de
Veterinária da UFRGS

DEDICATÓRIA

Aos cavalos, meus motivos de paixão e admiração, e a todos os demais animais, por trazerem ensinamentos que me fazem uma pessoa melhor.

"Em seu olhar firme, o cavalo resplandece uma eloquência silenciosa que fala de amor, lealdade, força e coragem. É a janela que nos revela o quanto é disposto o seu espírito, o quanto é generoso o seu coração".

RESUMO

O abdômen agudo é a maior causa de mortalidade em cavalos. Lesões obstrutivas estrangulantes são associadas com as maiores taxas de mortalidade (75%) de todos os tipos de cólica (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003). A obstrução mecânica dos vasos sanguíneos que suprem o intestino pode levar a isquemia, uma redução crítica no suprimento sanguíneo e inadequada perfusão e oxigenação do tecido. A isquemia ocorre quando o intestino se torna encarcerado, causando constrição arterial e venosa diretamente, ou quando um volvulo do intestino delgado ou grosso aumenta a pressão de retorno venoso nos capilares (ROWE; WHITE, 2002). Distensão do intestino também causa isquemia. Depois da isquemia, a injúria de reperfusão causa um aumento na permeabilidade capilar e inflamação da víscera, que pode levar a um dano progressivo no intestino delgado equino (DABAREINER, 1995). Durante a isquemia, a glicólise anaeróbica produz ATP ineficientemente, e produção aumentada de ácido láctico e íons hidrogênio, levando à acidose intracelular e inibição adicional da síntese de ATP. O balanço iônico da célula não pode ser mantido, e o acúmulo de cálcio intracelular leva à turgidez da célula. Alterações na permeabilidade da membrana levam à perda de enzimas para o espaço extracelular. Mudanças irreversíveis ocorrem com as células, que eventualmente morrem (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003). A injúria de reperfusão inicia como uma mudança no metabolismo intracelular em tecido previamente isquêmico (SMITH, 2002). Na reintrodução do oxigênio durante a reperfusão, espécies de oxigênio reativo são produzidos, e numerosos mediadores inflamatórios são envolvidos na injúria de isquemia-reperfusão. A meta da terapia é interromper os eventos bioquímicos tão antes quanto possível na cascata da reperfusão. Os tipos de tratamento incluem aqueles que preservam a integridade da célula isquêmica, aqueles que interrompem a formação de radicais derivados do oxigênio e dos metabólitos reativos subsequentes, aqueles que previnem a migração de neutrófilos, e aqueles que tratam o dano vascular e tecidual causado pela inflamação (ROWE; WHITE, 2002). Existem poucos tratamentos que tratam com sucesso ou previnem todas as alterações que ocorrem durante a injúria de reperfusão. No entanto, a terapia multimodal tem sido utilizada com sucesso para limitar a injúria de reperfusão em órgãos transplantados (YOUNG, 2001).

Palavras-chave: abdomen agudo; cavalos; injúria de isquemia e reperfusão; tratamentos.

ABSTRACT

The acute abdomen is the major cause of mortality in horses. Strangulating obstructive lesions are associated with the highest mortality rates (75%) of all types of colic (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003). Mechanical obstruction of blood vessels supplying the intestines can lead to ischemia, a critical reduction in blood supply and inadequate tissue perfusion and oxygenation. Ischemia occurs when intestine becomes incarcerated causing direct artery and venous constriction or when a volvulus of the small or large intestine increases venous back pressure on the capillaries (ROWE; WHITE, 2002). Distension of the intestine also causes ischemia. After ischemia, reperfusion injury causes an increase in capillary permeability and bowel inflammation that can lead to progressive bowel damage in equine small intestine (DABAREINER, 1995). During ischemia, anaerobic glycolysis produces ATP inefficiently, and increased production of lactic acid and hydrogen ions, leading to intracellular acidosis and further inhibition of ATP synthesis. Cellular ionic balance cannot be maintained, and accumulation of intracellular calcium leads to cellular swelling. Alterations in membrane permeability result in enzyme leakage into the extracellular environment. Irreversible changes occur within the cells, which eventually die (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003). Reperfusion injury starts as a change in intracellular metabolism in previously ischemic tissue (SMITH, 2002). On reintroduction of oxygen during reperfusion, reactive oxygen species are produced, and numerous inflammatory mediators are involved in ischemia-reperfusion injury. The goal of therapy is to stop the biochemical events as early as possible in the reperfusion cascade. Treatment types include those that preserve ischemic cell integrity, those that stop the formation of oxygen radicals and the subsequent reactive metabolites, those that prevent neutrophil migration, and those that treat the vascular and tissue damage caused by inflammation (ROWE; WHITE, 2002). There are few treatments that successfully treat or prevent all alterations which occur during reperfusion injury, however, multimodal therapy has been used successfully to limit reperfusion injury in transplanted organs (YOUNG, 2001).

Key words: acute abdomen; horses; ischemia and reperfusion injury; treatments.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Intestino eqüino distendido por obstrução intestinal.....11
- Figura 2- Animal com comprometimento vascular grave em virtude de obstrução estrangulatória de intestino delgado.....13
- Figura 3- A: Vilo intestinal normal, não isquêmico, de intestino delgado eqüino. As células da mucosa formam uma barreira impermeável. B: Mucosa de intestino delgado eqüino após 60 minutos de obstrução estrangulatória. Há perda de integridade da barreira epitelial.....15
- Figura 4- Eventos celulares relacionados à conversão da xantina desidrogenase a xantina oxidase durante a hipóxia.....21

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	SÍNDROME CÓLICA EM EQUINOS.....	9
2.1	Patofisiologia da obstrução intestinal	10
2.2	Obstruções simples	11
2.3	Obstruções estrangulantes	12
3	ISQUEMIA.....	14
4	REPERFUSÃO.....	19
4.1	Patofisiologia da injúria de reperfusão	20
5	OPÇÕES TERAPÊUTICAS DE TRATAMENTO.....	26
5.1	Bloqueadores da produção de radicais livres	26
5.2	Agentes antioxidantes	27
5.3	Oxigênio intraluminal	28
5.4	Lidocaína.....	29
5.5	Antinflamatórios não esteroidais	30
5.6	Terapia multimodal	31
6	CONCLUSÕES	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A síndrome cólica é considerada a maior causa de óbito de cavalos, sendo uma emergência na clínica eqüina. As etiologias que podem estar envolvidas são numerosas, mas os distúrbios associados à isquemia e reperfusão merecem grande importância, pois apresentam elevadas taxas de óbito.

Lesões obstrutivas estrangulantes são associadas com as mais altas taxas de mortalidade (75%) de todos os tipos de cólica (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

Inicialmente considerava-se que a terapêutica das patologias intestinais isquêmicas era apenas cirúrgica, mas com a evolução da gastroenterologia percebeu-se que algumas vezes alças intestinais consideradas viáveis evoluíam para necrose no pós-operatório. Posteriormente, através de estudos em tecidos transplantados e em animais submetidos a modelos de isquemia e reperfusão experimental, constatou-se que as lesões produzidas durante o período isquêmico poderiam evoluir com o retorno da perfusão. A partir do estudo da fisiopatologia das lesões isquêmicas, difundiu-se o conceito de que a reperfusão em tecidos isquêmicos, apesar de essencial, produz um efeito paradoxal de agravamento das lesões preexistentes, chamadas lesões de reperfusão (MATOS et al., 2000).

A injúria de reperfusão tem sido um foco de estudo sob o âmbito da gastroenterologia equina, no sentido de compreender melhor o mecanismo que provoca dano ao tecido isquêmico e, a partir deste conhecimento, criar instrumentos que possam garantir maior sucesso no tratamento dos pacientes acometidos por este distúrbio.

Neste contexto, o presente trabalho tem o objetivo de esclarecer o mecanismo pelo qual o intestino equino é lesado durante o fenômeno de isquemia e reperfusão, assim como discutir algumas opções terapêuticas disponíveis que podem prevenir ou reduzir a gravidade dos danos causados.

2 SÍNDROME CÓLICA EM EQUINOS

A doença aguda do trato gastrintestinal (cólica) é a primeira causa natural de morte em cavalos adultos (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

Por definição, o termo cólica significou antigamente as crises de dor abdominal com sede no cólon. Com o tempo esta designação desapareceu, e o termo passou a englobar todas as crises de algia sediadas no trato gastrintestinal, se estendendo finalmente a todos os órgãos da cavidade abdominal (GOLOUBEFF, 1993).

Hoje em dia se propõe a denominação de abdômen agudo para este quadro algico, independente da causa básica ou fundamental. Se constitui em um quadro de início recente, que se agrava em pouco tempo, comprometendo progressivamente o estado geral e pondo em risco a vida do doente (GOLOUBEFF, 1993).

Goloubeff (1993) descreve diversos fatores que podem estar envolvidos no desencadeamento do quadro de abdômen agudo eqüino, sendo eles:

- A anatomia digestiva peculiar do eqüino, que inclui trânsito unidirecional no sentido esôfago-estômago, que impede o vômito e dificulta o esvaziamento gástrico, além de mesentério muito desenvolvido, grande diâmetro e curvaturas do cólon maior e com plena mobilidade na cavidade.
- Relativa labilidade do sistema nervoso autônomo, podendo ser influenciado por diversos fatores climáticos.
- Meio ambiente e regime alimentar.
- Manutenção dentária, pois o animal pode apresentar dificuldade de mastigação em virtude de problemas dentários.
- Controle parasitário, para evitar crises trombo-embólicas e impactações de intestino delgado por *Ascaris*.

A síndrome cólica pode ser dividida em grandes grupos etiopatogênicos, os quais são:

- a. Obstruções intraluminais sem estrangulamento vascular.
- b. Obstruções intraluminais com estrangulamento vascular.
- c. Obstruções vasculares sem estrangulamento.
- d. Enterites, úlceras, colites e peritonites.
- e. Dor com origem em outros órgãos.

- f. Cólicas idiopáticas.
- g. Cólicas iatrogênicas.

Dentre as etiologias da síndrome cólica, os distúrbios associados à isquemia e reperfusão têm grande importância, devido a elevadas incidências e taxas de óbito (WHITE, 1990; EDWARDS, 1998). As enfermidades intestinais primariamente associadas à isquemia compreendem os infartos não estrangulatórios e as obstruções estrangulatórias (SULLINS et al., 1985). Os infartos não estrangulatórios têm como causa o trombo-embolismo nas artérias mesentéricas, devido à infestação por *Strongylus vulgaris*, mas atualmente representam apenas 2,8% dos casos de abdômen agudo (WHITE, 1990). Por outro lado, as obstruções estrangulatórias compreendem 46% dos casos de abdômen agudo (DUCHARME et al., 1983) e são associadas com as maiores taxas de mortalidade (75%) de todos os tipos de cólica, e as anormalidades de cólon maior correspondem a 50% de todos os cavalos que morrem ou são eutanasiados por cólica (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

2.1. Patofisiologia da obstrução intestinal

As obstruções intestinais, em especial as que cursam com comprometimento vascular, causam choque. O choque é usualmente do tipo hipovolêmico, complicado em casos agudos por choque endotóxico. De maneira geral, quanto maior a obstrução, mais agudos são os sinais clínicos e mais rápido é o curso da condição. Existe uma relação estreita entre a rapidez com que o paciente com circulação obstruída padece e o comprimento ou extensão da parte do intestino afetado (HICKMAN, 1985).

O intestino proximal a uma obstrução se torna distendido (**Figura 1**) com secreções, gás, fluido e conteúdo digerido. As veias do intestino são comprimidas com o aumento da pressão luminal, e a pressão hidrostática capilar e a taxa de filtração capilar aumentam. Se a filtração capilar vinda do interstício supera a remoção de fluido pelo fluxo linfático, ocorre edema do tecido e secreção de fluido para dentro do intestino (MAIR et al., 2002).



Figura 1- Intestino equino distendido por obstrução intestinal.

Experimentalmente, o aumento da pressão intraluminal no jejuno equino pode levar a diferentes graus de lesões. Dependendo da pressão exercida e do período de sofrimento da alça, pode ocorrer desde edema, aumento na resistência vascular sem efeito no consumo de oxigênio e viabilidade celular, até, em um quadro mais grave, encurtamento de vilosidades, perda de células mesoteliais, infiltração de neutrófilos, edema seromuscular e redução do número de vasos na camada seromuscular e, em menor extensão, na mucosa (MAIR et al., 2002).

A obstrução é designada simples quando inicialmente não envolve comprometimento vascular, e é dita estrangulante quando há obstrução do suprimento sanguíneo ao intestino, com ou sem distensão do lúmen (HICKMAN, 1985).

2.2. Obstruções simples

No caso do intestino delgado do cavalo, a obstrução simples, caracterizada por obstrução intraluminal total ou parcial, é geralmente resultante de compactação no íleo, hipertrofia da camada muscular do íleo, estenoses e processos compressivos intra e extramurais (THOMASSIAN, 2005).

O espasmo, associado à distensão do intestino, produz comprometimento do fluxo sanguíneo da região, isquemia e conseqüentes alterações metabólicas na mucosa do intestino (THOMASSIAN, 2005).

Os processos obstrutivos simples do cólon maior atingem cerca de 40% dos casos de desconforto abdominal, e incluem compactação, sablose e deslocamentos de cólon maior (THOMASSIAN, 2005).

Os processos obstrutivos de cólon menor apresentam baixa incidência, mas podem causar graves manifestações de desconforto abdominal, normalmente associados a corpos estranhos, compactações, enovelado de fibras e enterólitos.

2.3. Obstruções estrangulantes

As afecções estrangulantes que acometem o intestino delgado causam um dos maiores percentuais de mortalidade por desconforto abdominal agudo no cavalo. Cerca de 70% dos animais acometidos podem morrer mesmo quando submetidos ao tratamento cirúrgico em virtude das graves conseqüências cardiovasculares, neurogênicas e toxêmicas (THOMASSIAN, 2005). Este quadro pode ocorrer por intussuscepção do íleo próximo à válvula ileocecal, torção, vólvulo, encarceramento no forâmen de Winslow, encarceramentos em defeitos mesentéricos e por estrangulamento no anel inguinal interno e no anel inguinal externo na hérnia inguino-escrotal.

As obstruções estrangulantes do intestino delgado (**Figura 2**) produzem completa obstrução mecânica do trânsito de alimentos e comprometem o fluxo sanguíneo à região, por estrangulamento dos grandes troncos vasculares mesentéricos ou de vasos secundários da região. Sempre haverá comprometimento vascular grave, notadamente no retorno sanguíneo (THOMASSIAN, 2005). Aproximadamente 10% dos cavalos submetidos à cirurgia de cólica são diagnosticados com vólvulo intestinal (DARIEN et al., 1995).

A perda de grandes volumes de fluidos para a luz do intestino delgado, decorrente das alterações vasculares, lesão da mucosa e ação da endotoxina sobre os vasos, faz com que a pressão intraluminal aumente e agrave ainda mais o fluxo sanguíneo na parede do intestino (THOMASSIAN, 2005).

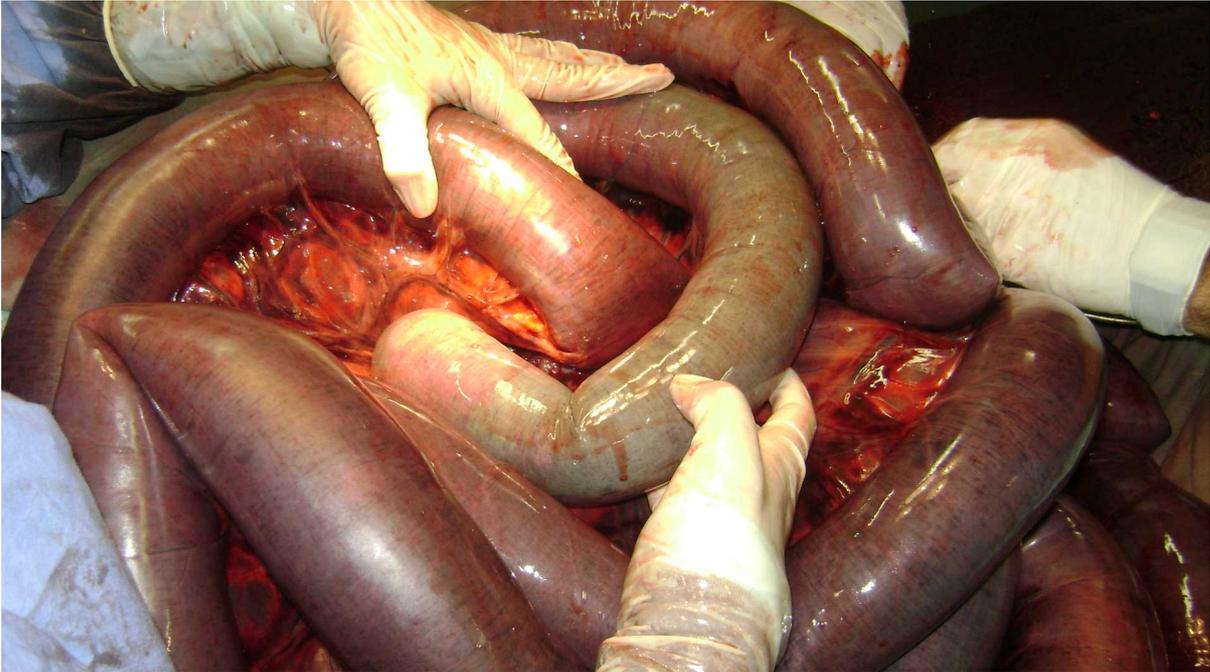


Figura 2- Animal com comprometimento vascular grave em virtude de obstrução estrangulatória de intestino delgado.

As obstruções estrangulantes de cólon maior têm baixa ocorrência, e são responsáveis por obstrução do lúmen intestinal e severo comprometimento de sangue para a região atingida. As afecções que envolvem estas obstruções são a torção do cólon maior e o deslocamento e aprisionamento do cólon esquerdo no ligamento nefroesplênico. Em razão da obstrução do fluxo e do comprometimento da absorção dos líquidos entéricos, instala-se uma grave desidratação (THOMASSIAN, 2005).

3. ISQUEMIA

A obstrução mecânica dos vasos sanguíneos do intestino pode levar à isquemia, que é uma redução crítica do suprimento sanguíneo, causando perfusão e oxigenação inadequadas do tecido (ROWE; WHITE, 2002).

As células possuem reserva energética e capacidade para aumentar a extração de oxigênio quando há redução do fluxo sanguíneo. Contudo, se a redução do fluxo é abaixo do necessário para manter a viabilidade celular, ou se a taxa metabólica e o consumo de oxigênio aumentam, ocorrem mudanças celulares em estrutura e função.

Durante a isquemia intestinal, as células realizam glicólise anaeróbia, gerando acúmulo de ácido láctico intracelular e uma produção deficiente de ATP. O aumento da concentração sanguínea de lactato e próton tem sido associado a um prognóstico desfavorável em cavalos com isquemia/reperfusão de cólon maior (ROWE; WHITE, 2002).

As células da mucosa epitelial são as mais suscetíveis à injúria e rapidamente lesadas em virtude de comprometimento do fluxo sanguíneo (ROWE; WHITE, 2002).

As mudanças na mucosa metabolicamente ativa isquêmica (**Figura 3**) podem ser graduadas em severidade de Grau I (desenvolvimento de um espaço subepitelial, chamado espaço de Gruenhagen, e um leve desprendimento epitelial no topo da vilosidade) ao Grau V (completa perda da arquitetura da vilosidade, com severa hemorragia da mucosa e perda da lâmina própria). No cólon equino, ao contrário do intestino delgado, a isquemia completa causa necrose celular e desprendimento de pequenos aglomerados de células epiteliais da superfície (MAIR et al., 2002).

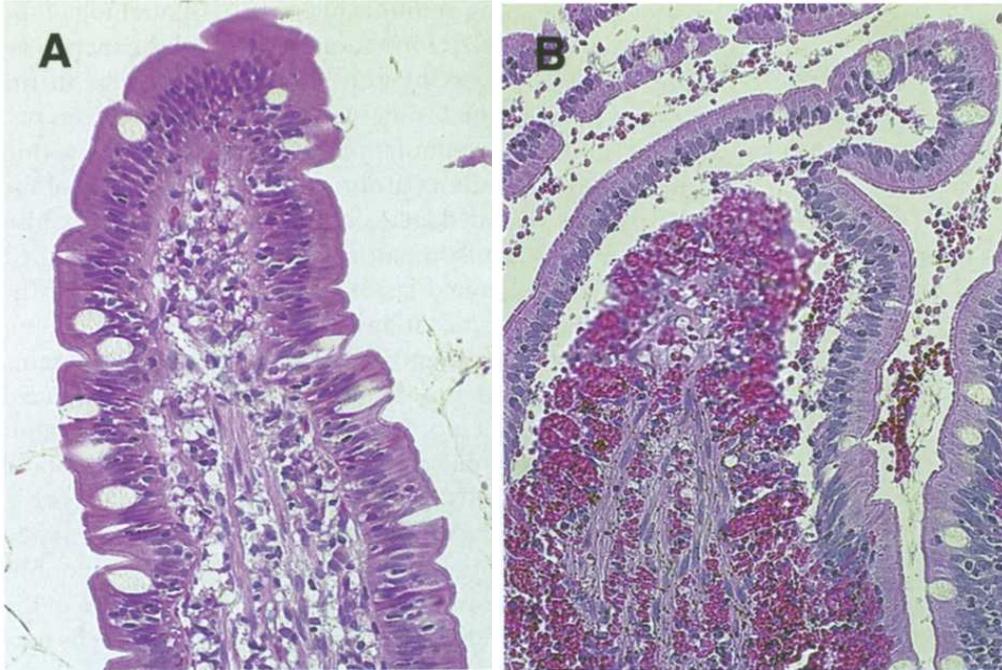


Figura 3- A: Vilo intestinal normal, não isquêmico, de intestino delgado eqüino. As células da mucosa formam uma barreira impermeável.
 B: Mucosa de intestino delgado eqüino após 60 minutos de obstrução estrangulatória. Há perda de integridade da barreira epitelial.

Fonte: Rowe; White, 2002.

DARIEN et al. (1995) realizaram um estudo envolvendo obstrução estrangulatória intestinal induzida em eqüinos, com o objetivo de avaliar e estabelecer parâmetros de graduação para a avaliação das lesões histopatológicas do intestino isquêmico ao longo do tempo. Os autores observaram que após uma hora de isquemia, o escore histopatológico do grupo experimental diferiu significativamente do grupo controle. Ocorreu separação progressiva de células epiteliais com células adjacentes e membrana basal, formação de edema, hemorragia e acúmulo de debris necróticos na lâmina própria. O escore histopatológico aumentou progressivamente com duas horas de reperfusão.

Com a isquemia, ocorre falta de produção de energia na célula e inicia-se um processo degenerativo. Com 5 minutos de isquemia já existem alterações nas mitocôndrias, sendo que estas precedem as mudanças citoplasmáticas e de membrana, que ocorrem nos primeiros 30 minutos, pela ativação de fosfolipases, produção de citocinas e acumulação de ácido aracdônico (SMITH, 2002).

A persistência da isquemia promove falha no transporte de íons pelas bombas de membrana, tornando possível a entrada do cálcio no citoplasma, e isto ativa proteases que

causam dano à membrana celular e aglutinação nuclear. O cálcio aumentado na mitocôndria inibe a fosforilação oxidativa (SMITH, 2002).

No intestino, podem ocorrer mudanças histológicas após 30 minutos de isquemia, quando células epiteliais da mucosa e células mesoteliais da serosa separam-se de sua membrana basal. Este parece ser um mecanismo de separação causado pelo movimento de água do leito vascular para o espaço subepitelial. A separação inicialmente ocorre no ápice das vilosidades, e pode se agravar com a persistência da isquemia. A mudança é similar no cólon, porém ocorre mais lentamente. A serosa reage de maneira similar, com as células mesoteliais desprendendo-se da membrana basal antes de existirem alterações de membrana ou citoplasmáticas visíveis. Após 180 minutos de isquemia, a lâmina própria e a rede vascular da mucosa têm perda de sua arquitetura. O tecido está necrótico e se torna homogêneo, com falta de definição nuclear e estrutura celular (SMITH, 2002).

Devido à lesão de mucosa, a isquemia se torna particularmente grave no intestino, desencadeando efeitos intensos e complexos, em decorrência da absorção de endotoxinas e da ocorrência de distúrbios hidroeletrolíticos e no equilíbrio ácido-base, que se manifestam em órgãos à distância e cujo tratamento é mais difícil que a correção dos distúrbios isquêmicos ou ressecção cirúrgica intestinal (MOORE, 1990).

Algumas células, como as células musculares, parecem ser mais resistente à isquemia, o que provavelmente se deve a uma maior reserva de energia intracelular das células.

Existem também diferenças na resposta a isquemia de baixo fluxo e a obstrução arteriovenosa total (SMITH, 2002). A isquemia do intestino pode ocorrer por encarceramento (causando constrição arteriovenosa direta), por volvulo intestinal (quando aumenta o retorno venoso), assim como por torções, hérnias estranguladas e obstrução vascular por tromboembolismo devido à infestação por *Strongylus vulgaris* (pouco expressivo atualmente). A distensão de segmento intestinal próximo à lesão e a distensão cecal por disfunção também causam isquemia, já que a pressão intraluminal aumentada acaba comprimindo capilares e vênulas (MATOS et al., 2000).

Isquemia de baixo fluxo

A isquemia de baixo fluxo é definida como a que ocorre quando o fluxo é menor do que 25% do fluxo sanguíneo normal. A esta taxa, o dano vascular e celular é mínimo, e a degeneração ocorre após longos períodos de tempo. Este tipo de isquemia existe em casos de

distensão intestinal, quando há baixo fluxo para a parede do intestino afetado. O fluxo é diretamente relacionado à pressão intraluminal (SMITH, 2002).

Durante a distensão intestinal, a pressão intraluminal aumentada leva ao colapso de veias e capilares, reduzindo assim a capacidade vascular. Uma maior pressão intraluminal gera mais secreção do que absorção de água, criando um aumento cíclico da pressão intraluminal após o intestino ter alcançado seu limite de distensão. Fluidos e eventualmente proteínas extravasam através da serosa para a cavidade peritoneal. Apesar de o intestino poder freqüentemente se apresentar normal após este episódio de isquemia, a serosa é muitas vezes espessada por tecido fibroso, com possibilidade de formação de adesão e constrição mesentérica permanente (SMITH, 2002).

A resposta à isquemia de baixo fluxo, com distensão intestinal, é tempo-dependente. Raramente a distensão prolongada causa necrose no intestino, sendo que a necrose da parede da víscera é mais comum quando a distensão focal é causada por impactação ou corpo estranho. O intestino delgado é mais suscetível à injúria por distensão do que o cólon maior (SMITH, 2002).

O infarto não estrangulante é um exemplo clássico de isquemia de baixo fluxo, causado por trombose da artéria mesentérica e seus ramos no cavalo infectado com *Strongylus vulgaris*. Neste caso, os danos ocorridos no intestino provavelmente resultam de um longo período sob isquemia de baixo fluxo ou isquemia de baixo fluxo com episódios de injúria de reperfusão. Em casos clínicos, os danos são severos, com necrose em todas as camadas do intestino (SMITH, 2002).

A isquemia de baixo fluxo também pode ocorrer durante o choque (SMITH, 2002).

Oclusão arteriovenosa total

A isquemia arteriovenosa causa estase vascular total. A causa mais comum desta forma de isquemia é o infarto mesentérico causado por encarceramento do intestino em hérnias ou espaços constrictos. No início da oclusão, a congestão capilar é observada em todas as camadas do intestino. Quando a isquemia total se estende por mais de 2 horas no intestino delgado e mais de 3 horas no cólon, os danos são extensos e a necrose das células pode impedir uma reação de reperfusão. No entanto, se os danos não são tão expressivos, a reperfusão gera degeneração adicional, incluindo perda de células da mucosa, aumento de edema e migração de neutrófilos. Durante este tipo de isquemia e reperfusão, o dano causado

pela reação inflamatória pode se estender por dias, e se for suficientemente severo, pode dificultar o restabelecimento da mucosa e da serosa (SMITH, 2002).

Oclusão venosa

A obstrução venosa sem obstrução arterial causa aumento da pressão capilar, resultando em redução do fluxo sanguíneo e do aporte de hemácias, assim como extravasamento de fluido para o interstício. O resultado é a separação dos tecidos, com aumento da distância para difusão de oxigênio e nutrientes. O acúmulo de hemácias causa dano tecidual e possivelmente uma continuação de hipóxia celular que é irreversível. O intestino delgado pode sobreviver por duas horas sob obstrução venosa, no entanto a degeneração resultante é severa e o intestino permanece com seqüelas. A lesão é marcada pelo espessamento do segmento, que primeiramente tem coloração vermelha e eventualmente púrpura. Com o tempo, o segmento adquire coloração preta ou verde, com necrose e alterações na hemoglobina.

A morte irreversível de um segmento intestinal ocorre após 2 horas no intestino delgado e após 3 horas no cólon maior, mas isto pode variar de acordo com a quantidade de fluxo sanguíneo residual para o tecido afetado. Para o cirurgião, a oclusão venosa causa o tipo mais difícil de lesão, porque o espessamento ou a quantidade de hemorragia não podem ser correlacionados com a viabilidade. Neste caso, a biópsia seria o método mais confiável para decidir sobre a viabilidade do tecido (SMITH, 2002).

4. REPERFUSÃO

O conceito de injúria de reperfusão foi introduzido através da observação de que a reperfusão do intestino isquêmico produziu um dano maior do que aquele causado por um período de isquemia unicamente (PRICHARD et al., 1991).

As lesões causadas por isquemia progridem com a reperfusão. Se a reperfusão ocorre enquanto as células são ainda viáveis, ocorre uma cascata de eventos em conjunto, desencadeados pela entrega de oxigênio ao tecido previamente isquêmico (SMITH, 2002). A injúria resultante é chamada injúria de reperfusão e baseia-se na renovação de oxigênio ao tecido, com participação de células endoteliais e receptores aferentes para criar a resposta inflamatória subsequente (SMITH, 2002).

Embora faça sentido que o oxigênio é necessário para ressuscitar as células previamente isquêmicas, o sistema inato de defesa de muitos tipos de células é responder à mudança isquêmica com uma resposta inflamatória, e esta parece ser uma defesa inicial contra invasão bacteriana e é destinada a remover células danificadas do sistema. Se muitas células estiverem lesadas, o efeito da reperfusão pode causar um quadro inflamatório suficiente para impedir a sobrevivência das células, retardando a cura (SMITH, 2002).

Na década de 80, através de estudos em tecidos transplantados e em animais submetidos a modelos de isquemia e reperfusão experimental, constatou-se que, em determinadas situações, as lesões produzidas durante o período isquêmico evoluíam com o retorno da perfusão (PARKS; GRANGER, 1986). Presumiu-se que parte dos insucessos no tratamento poderiam ser atribuídos ao agravamento das lesões preexistentes, chamadas lesões de reperfusão. Isso ressaltou a necessidade de se associar à correção cirúrgica, procedimentos para prevenir ou atenuar as lesões de reperfusão.

O esclarecimento mais aceito com relação ao mecanismo da injúria de reperfusão é de que o início do dano tecidual ocorre por metabólitos oxigenados reativos e a exacerbação do quadro se deve aos neutrófilos (MAIR et al., 2002).

A injúria de reperfusão inicia com uma mudança no metabolismo intracelular em tecido previamente isquêmico. O processo depende da produção celular de citocinas e leucotrienos como sinais para numerosas células sanguíneas e teciduais necessárias para o evento (SMITH, 2002).

Assim, a injúria de reperfusão ocorre quando há déficit de suprimento sangüíneo ao tecido, antes da ocorrência de morte celular irreversível, e consiste de eventos bioquímicos

posteriores ao retorno da perfusão, que causam dano ao órgão. O processo pode ser iniciado por vários mecanismos que criam uma resposta inflamatória (ROWE; WHITE, 2002).

Existem controvérsias sobre a ocorrência de injúria de reperfusão no cólon maior de cavalos submetidos à isquemia experimental. Vários modelos de obstrução estrangulatória in vivo têm falhado para documentar a evidência de injúria de reperfusão, enquanto outros têm demonstrado alterações histológicas compatíveis com injúria de reperfusão na mucosa do cólon maior após isquemia de baixo fluxo. Todavia, existem evidências para sugerir que a reperfusão pode exacerbar a injúria no cólon maior após isquemia (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

4.1 Patofisiologia da injúria de reperfusão

A hiperemia é a primeira resposta do tecido isquêmico quando o fluxo sanguíneo é restabelecido. Com este aumento no fluxo sanguíneo, ocorrem danos físicos e bioquímicos no sistema vascular já comprometido pela isquemia, exacerbando o edema da mucosa, hemorragia e necrose (ROWE; WHITE, 2002).

A exemplo do que ocorre na isquemia de baixo fluxo, quando o fluxo normal retorna ocorre uma resposta hiperêmica, duplicando o fluxo sanguíneo normal para o tecido afetado. Os danos celulares se aceleram durante a reperfusão, com mudanças na permeabilidade vascular, dano na mucosa e na serosa, assim como acúmulo de fluido na submucosa, muscular e serosa. O edema nas camadas submucosa e mucosa causa colapso vascular, levando à redução do fluxo abaixo do normal. A redução do fluxo também está parcialmente associado à turgidez das células endoteliais e marginação de neutrófilos à vasculatura. Os neutrófilos migram para todos os tecidos, mas predominantemente para as camadas mucosa e serosa, acumulando-se inicialmente ao redor de vasos sanguíneos e capilares. Com a progressão da reperfusão, a maior injúria é observada na serosa, com considerável acúmulo de neutrófilos. No entanto, os neutrófilos são encontrados em todas as camadas do intestino (SMITH, 2002).

O tônus da musculatura lisa vascular é regulado pelo balanço de substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina) e vasoconstritoras (endotelina, eicosanóides), derivadas do endotélio. Muitas dessas substâncias requerem um endotélio intacto para exercerem seus efeitos. Quando ocorre dano ao endotélio de artérias e veias, há perda de vasodilatadores derivados do endotélio, causando um aumento da sensibilidade aos agentes vasoconstritores, assim como um acréscimo de resposta a outros agentes contráteis (ROWE; WHITE, 2002).

Um iniciador primário da injúria de reperfusão no intestino equino é a produção de radicais livres derivados do oxigênio. A maioria das células, incluindo células endoteliais e células da mucosa intestinal, possui a xantina desidrogenase, que quando é convertida a xantina oxidase (**Figura 4**), catalisa a conversão da hipoxantina a xantina. Durante a isquemia, a hipoxantina está aumentada no citoplasma das células. O cálcio, aumentado na célula isquêmica, e as proteases, promovem a conversão da xantina desidrogenase a xantina oxidase (SMITH, 2002). Com o retorno do oxigênio aos tecidos, a xantina oxidase catalisa a metabolização da hipoxantina em ácido úrico, formando radicais livres derivados do oxigênio, que causam peroxidação lipídica, degradação de enzimas e de ácidos nucleicos e aumento de permeabilidade vascular (MATOS et al., 2000).

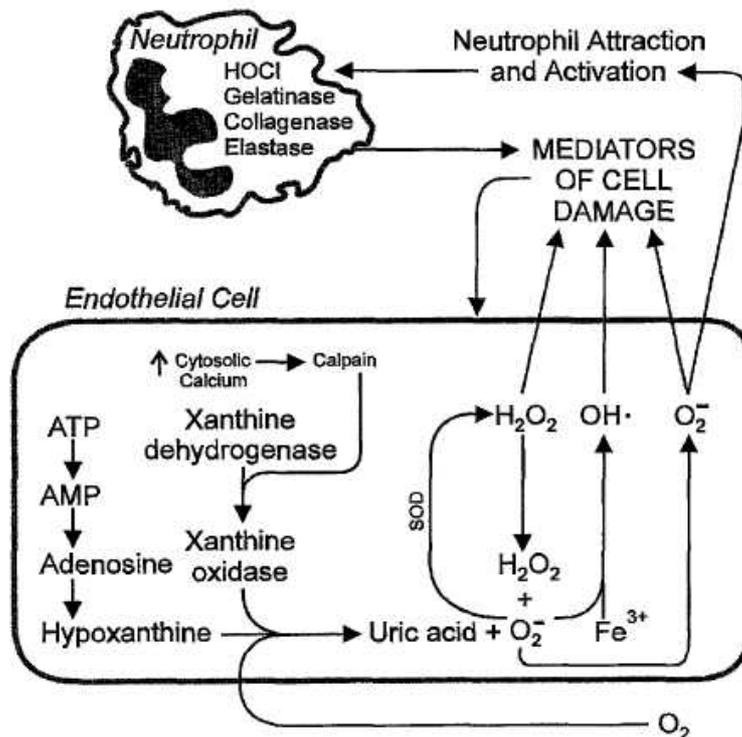


Figura 4- Eventos celulares relacionados à conversão da xantina desidrogenase a xantina oxidase durante a hipóxia.

Fonte: Rowe; White, 2002.

A nível celular, uma importante reação que ocorre durante a reperfusão é a produção de radicais livres, os quais são ativos contra a membrana das células, causando perturbação no metabolismo celular. Como estes radicais são produzidos em excesso durante a reperfusão, superam a capacidade dos mecanismos antioxidantes do indivíduo, como os antioxidantes

enzimáticos (superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase) ou pelas moléculas não enzimáticas (alfa tocoferol, ascorbato, beta caroteno) (ROWE; WHITE, 2002).

A reação mais frequentemente citada com relação à produção de radicais livres envolve a enzima xantina oxidase. Durante a isquemia, a xantina desidrogenase é convertida a xantina oxidase, a qual produz radicais livres ao transformar a hipoxantina, acumulada no tecido isquêmico, em xantina. Existem evidências da existência de outras enzimas produtoras de radicais livres em diferentes segmentos intestinais (ROWE; WHITE, 2002).

Na reintrodução de oxigênio ao tecido isquêmico durante a reperfusão, radicais livres derivados do oxigênio são produzidos quando o oxigênio reage com a xantina oxidase e a hipoxantina acumulada, produzindo o ânion superóxido. Em cavalos, o sistema enzimático xantina desidrogenase e xantina oxidase está presente no intestino delgado, mas tem baixa atividade no intestino grosso. Em meio aquoso o ânion superóxido é relativamente instável, desdobrando-se a peróxido de hidrogênio e oxigênio. Como oxidante, o ânion superóxido pode ezimas específicas que são essenciais para a função celular. Apesar de não ser altamente tóxico, ele pode gerar outros radicais extremamente tóxicos, como o radical hidroxil, que é um poderoso oxidante (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

Prichard et al. (1991) relataram em seu trabalho que no intestino delgado equino não-isquêmico, a localização do segmento intestinal influencia o nível de atividade enzimática total do sistema xantina desidrogenase e xantina oxidase. Além disso, foi observado que duas horas de isquemia elevaram o nível médio de atividade da xantina oxidase, em %, de 27% para 41%.

O peróxido de hidrogênio é formado pela redução divalente do oxigênio ou a partir do ânion superóxido através da enzima superóxido dismutase, e é um agente oxidante poderoso, sendo precursor de radicais hidroxil. O peróxido de hidrogênio pode se difundir através das membranas e reagir com metais de transição para formar radical hidroxil. Este pode causar peroxidação lipídica das membranas celulares, degradação do colágeno, inativação de enzimas e transporte de proteínas e causar mutagênese por dano ao DNA (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

Os metabólitos reativos do oxigênio têm numerosas atividades biológicas, variando de citotoxicidade direta para as células endoteliais e epiteliais a alterações não tóxicas na função intestinal. Eles podem, por exemplo, aumentar a adesão de neutrófilos às células endoteliais e também aumentar a agregação plaquetária (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

A lipoperoxidação da membrana celular pelos metabólitos reativos do oxigênio pode levar a alterações estruturais e funcionais assim como à geração de mediadores inflamatórios

derivados dos fosfolipídeos, como leucotrieno B₄ e fator ativador de plaquetas (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

Os neutrófilos desempenham um papel importante na isquemia de reperfusão. Eles podem ser responsáveis pelo aumento de permeabilidade microvascular observados após isquemia e reperfusão, em virtude da adesão e diapedese das células inflamatórias através do endotélio vascular. Quando os neutrófilos são ativados, há geração de mais radicais oxigênicos que compõem a injúria celular. Neutrófilos ativados também liberam grânulos lisossomais que danificam a matriz intersticial e a membrana basal capilar (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

O acúmulo de radicais livres derivados do oxigênio nos neutrófilos, durante a ativação, é responsável pela maior parte da inflamação e dano tecidual visto durante a reperfusão. Isto também explica o fato de que a injúria inicial pode se expandir ao tecido adjacente viável, causando dano tecidual irreversível. Além disso, a injúria de reperfusão pode causar dano em locais distantes da lesão inicial, tendo sido observada lesão pulmonar, como resultado de citocinas e neutrófilos ativados na circulação (SMITH, 2002).

Numerosos mediadores inflamatórios estão envolvidos na injúria de reperfusão, como o fator ativador de plaquetas, metabólitos do ácido aracdônico, leucotrieno B₄ e tromboxane A₂. O fator ativador de plaquetas é produzido por células endoteliais, neutrófilos, macrófagos e plaquetas, podendo causar agregação e degranulação plaquetária, contração da camada muscular, ativação e quimiotaxia de neutrófilos e aumento de permeabilidade vascular. Os metabólitos do ácido aracdônico, leucotrieno B₄ e tromboxane A₂ são associados ao recrutamento de neutrófilos e à disfunção microvascular (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

Após a produção de radicais livres, a injúria de reperfusão progride em virtude do aumento de cálcio intracelular e por ação das lipoxigenases formadas.

O nível de cálcio, que já estava aumentado no meio intracelular, se ele eleva ainda mais, bloqueando a produção de energia da célula, já comprometida, e ativando proteases que exacerbam a degradação do núcleo celular e do citoplasma. Além disso, as lipoxigenases formadas podem causar dano à membrana das células (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2003).

As células da mucosa e as células mesoteliais da serosa ao serem danificadas no início da isquemia são capazes de liberar citocinas para alertar outras células, mas as células endoteliais atuam como os iniciadores primários da injúria de reperfusão. Estas células participam da produção de citocinas, da migração e adesão de neutrófilos à vasculatura e também atuam na mudança de fluxo sanguíneo após a reperfusão (SMITH, 2002).

As células endoteliais são responsáveis pela manutenção da pressão sanguínea, permeabilidade vascular, tônus vascular, adesão de células inflamatórias, coagulação e agregação de plaquetas. Quando estas células são lesadas, ocorre passagem de eritrócitos e neutrófilos pela junção intercelular além de deslocamento de fluido e proteínas para o interstício, levando ao colapso de pequenos vasos sanguíneos. Sob estímulo de radicais livres ou plaquetas, as células endoteliais produzem citocinas, que atraem e ativam neutrófilos durante a injúria de reperfusão. Ao aderirem e migrarem do endotélio, os neutrófilos exacerbam a lesão e aumentam a permeabilidade vascular (ROWE; WHITE, 2002).

Neutrófilos e plaquetas, ao acumularem-se nos vasos, promovem a obstrução de capilares, alterando o fluxo sanguíneo. Além disso, as células endoteliais, ao tornarem-se túrgidas, causam redução do lúmen dos vasos sanguíneos. As alterações no formato das células endoteliais aumentam a permeabilidade capilar, permitindo o movimento de fluido e proteínas para o interstício. Mesmo que a resposta inicial à reperfusão resulte em aumento do fluxo sanguíneo ao tecido lesado, o aumento da permeabilidade vascular aumenta a pressão intersticial, levando ao colapso de capilares (SMITH, 2002).

A adesão do neutrófilo ao endotélio pode ser prevenida com o uso de anticorpos monoclonais contra as proteínas do complexo receptor de adesão (ROWE; WHITE, 2002).

Os neutrófilos ativados liberam radicais livres, proteases e ácido hipocloroso, que causam injúria vascular e na mucosa durante a reperfusão. Radicais livres causam dano por peroxidação lipídica das membranas celulares e suas organelas, e subsequente ativação de fosfolipase A₂. Além de lesar a célula diretamente, esta enzima produz a liberação de ácido aracdônico (substrato para síntese de eicosanóides), fator de agregação plaquetária e lisofosfatidilcolina, que causam efeitos nocivos ao tecido. A produção de compostos oxidativos pelos neutrófilos é chamada explosão respiratória, e é feita parte do mecanismo pelos quais os neutrófilos fagocitam e destroem microrganismos (ROWE; WHITE, 2002).

A ação dos eicosanóides, do fator de agregação plaquetária e a formação de radicais livres estimulam o acúmulo de neutrófilos no tecido pós-ischêmico (MATOS et al., 2000).

As alterações nas células endoteliais, associado ao colapso de capilares, provocam o chamado “fenômeno de não-refluxo”, que causa danos adicionais ao tecido isquêmico (SMITH, 2002).

As alterações de membrana das células endoteliais permitem a expressão de moléculas de adesão e receptores, necessários para a adesão e migração de neutrófilos. Esta migração dos neutrófilos gera um quadro inflamatório mais expressivo no tecido, porque os neutrófilos

ativados liberam elastase, radicais livres derivados do oxigênio e outras proteases que atacam o colágeno e a membrana das células (SMITH, 2002).

Foram identificadas alterações na morfologia mitocondrial da camada muscular do jejuno equino após isquemia de baixo fluxo (DABAREINER et al., 1995). Além disso, durante o volvulo do cólon maior, os neurônios do plexo mioentérico sofrem degeneração e são reduzidos numericamente, comparado ao normal (SCHUSSER; WHITE, 1997). Estas lesões podem estar associadas aos episódios de cólicas recorrentes em cavalos que sofreram longo processo inflamatório após isquemia e reperfusão.

O óxido nítrico pode estar envolvido na injúria de reperfusão. O óxido nítrico produz inibição da motilidade, regula o fluxo sanguíneo através do relaxamento da musculatura vascular, reduz a adesão de neutrófilos ao endotélio vascular, inibe a formação de microtrombos e ainda antagoniza o vasoespasmo produzido por substâncias vasoconstritoras. Na inflamação, a síntese de óxido nítrico é aumentada, e ele passa a exercer efeitos indesejáveis, interferindo na regulação da circulação local e sistêmica e produzindo moléculas altamente reativas (radicais hidroxil e dióxido de nitrogênio e ânion peroxinitrito) (MATOS et al., 2000).

A apoptose é outro fator que tem sido atribuído à injúria de reperfusão intestinal, e é importante sob o ponto de vista clínico, visto que pode afetar a integridade da barreira da mucosa, predispor à inflamação durante a reperfusão e ainda contribuir para as complicações durante o pós-operatório (ROWE; WHITE, 2002).

5. OPÇÕES TERAPÊUTICAS DE TRATAMENTO

O tratamento da injúria de reperfusão baseia-se no reparo da mucosa lesada ou na correção dos efeitos vasculares desencadeados durante o quadro. Os tipos de tratamento incluem aqueles que preservam a integridade da célula isquêmica, aqueles que param a formação de radicais livres e metabólitos, aqueles que previnem a migração de neutrófilos e aqueles que tratam o dano vascular e tecidual causado pela inflamação. O tratamento durante as fases iniciais do processo pode prevenir muitas seqüelas decorrentes do quadro.

5.1. Bloqueadores da produção de radicais livres

Os bloqueadores da produção de radicais livres são componentes que podem ser utilizados, mas pouco se tem comprovação científica de sua eficiência na proteção do intestino eqüino durante ou após a reperfusão (ROWE; WHITE, 2002). Os agentes utilizados incluem antagonistas da enzima xantina oxidase, como o alopurinol, e inibidores da formação de OH^- através de agentes quelantes do ferro, como a deferoxamina (MATOS et al., 2000).

Tem sido demonstrado que o uso do alopurinol pode prevenir o aumento da permeabilidade vascular e a aderência e infiltração de neutrófilos em quadros de isquemia e reperfusão em outras espécies. Ele deve ser administrado por via enteral, para sua melhor atividade, o que não é prático para cavalos com abdômen agudo associado à isquemia intestinal (MOORE et al., 1995). A existência do sistema xantina desidrogenase/xantina oxidase no intestino delgado eqüino, sugere que o alopurinol poderia ser usado para reduzir a injúria da mucosa (PRICHARD et al., 1991). No entanto, é possível que os mecanismos danosos desencadeados pelos radicais livres produzidos pela xantina oxidase já tenham sido ativados antes da administração do alopurinol (MOORE et al., 1995).

A deferoxamina é um quelante de ferro, que inibe a formação de radicais hidroxil a partir do peróxido de hidrogênio, e poderia ser usada teoricamente para tratar a injúria de reperfusão (ROWE; WHITE, 2002). O pré-tratamento com deferoxamina atenua a injúria microvascular e a infiltração de neutrófilos associadas com isquemia e reperfusão no intestino delgado de gatos (ZIMMERMAN et al., 1990).

5.2. Agentes antioxidantes

Superóxido dismutase é uma enzima antioxidante endógena, que catalisa a conversão dos radicais superóxido para peróxido de hidrogênio, e também pode ser administrada parenteralmente (MOORE et al., 1995). A enzima superóxido dismutase tem sido associada a um efeito protetor sobre muitas funções celulares na mucosa do jejuno equino durante a reoxigenação *in vitro*, sem uma melhora na estrutura. Johnston et al. (1991) indicam em seu trabalho que o tratamento com superóxido dismutase pode ser importante para o restabelecimento de células sobreviventes e para a recuperação da mucosa após uma injúria por anóxia, mas estes resultados necessitam de avaliação em casos clínicos.

Glutation peroxidase catalisa a conversão do peróxido de hidrogênio a água, e é uma enzima dependente de selênio, encontrada no citoplasma das células (ROWE; WHITE, 2002). A glutatona, um cofator da glutatona peroxidase, protege as células de várias formas de injúria induzida por hipóxia, isquemia, criopreservação e drogas (WEINBERG et al., 1987). A administração de glutatona tem um efeito protetor no epitélio gastrintestinal. Em um estudo envolvendo isquemia intestinal em equinos, a redução dos níveis de glutatona foi observada na porção proximal à estenose, sugerindo que esta molécula poderia ser utilizada para prevenir ou tratar o dano intestinal induzido pela isquemia (MARAÑÓN et al., 2009).

O dimetilsulfóxido (DMSO) é um anti-inflamatório amplamente utilizado na clínica equina. Ele é capaz de atenuar o aumento da permeabilidade vascular e a aderência de neutrófilos associados com isquemia-reperfusão intestinal e remover radicais hidroxil, quando utilizado como pré-tratamento em gatos e ratos. O uso de 20 mg/kg de DMSO por via intravenosa administrado antes da reperfusão, foi parcialmente efetivo para atenuar as alterações de permeabilidade induzidas pela isquemia-reperfusão e em limitar a formação de edema no jejuno equino (DABAREINER, 2002). Esta mesma dose pode prevenir a formação de adesões, sendo sugerido como tratamento para cavalos com isquemia de intestino delgado ou com distensão intestinal. O tratamento inicial com DMSO é essencial, e o tratamento continuado pode trazer benefícios (ROWE; WHITE, 2002). O DMSO pode ser tóxico para as células em concentrações necessárias para remover radicais hidroxil (SCHILLER et al., 1993).

Antioxidantes endógenos, como vitamina E (alfa-tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico) e beta-caroteno, podem ser suplementados, advindos de fontes exógenas. O ácido ascórbico protege a membrana celular da peroxidação lipídica, e pode ser administrado por via intravenosa. O ácido ascórbico não tem custo elevado e pode ser administrado por via

intravenosa a fim de atingir uma concentração plasmática de 90 µg/ml. Pode ser administrado em grandes quantidades, sem exercer efeitos tóxicos, mas pode atuar como um pró-oxidante na presença de metais de transição (ROWE; WHITE, 2002). Inoue et al. (1998) demonstraram que o ácido ascórbico protege a mucosa do cólon maior contra os efeitos nocivos do ácido hipocloroso (o agente oxidante mais potente gerado pelos neutrófilos) *in vitro*.

Os 21-aminoesteróides são compostos desenvolvidos a partir da modificação estrutural de glicocorticóides (ROWE; WHITE, 2002), que tem o grupo amino substituído no carbono 21 do núcleo esteróide, o que inativa a atividade do receptor corticosteróide desses compostos (MOORE et al., 1995). Estes são capazes de remover radicais superóxido e podem inibir a peroxidação lipídica e a liberação de ácido aracdônico. Contudo, seus efeitos colaterais ainda são desconhecidos, devendo-se considerar a possibilidade de indução de laminite (ROWE; WHITE, 2002). Vatistas et al. (1996) associaram efeito protetor à mucosa do cólon maior quando administraram 21-aminoesteróide U-74389G por via intravenosa, 15 minutos antes da reperfusão após duas horas de oclusão arteriovenosa. No entanto, outros estudos não demonstraram efeito protetor ou redução da permeabilidade vascular após a administração de 21-aminoesteróides (ROWE; WHITE, 2002). Em seu experimento, LEHMANN et al. (2001) relataram que o uso do 21-aminoesteróide U-74389G reduziu significativamente o número de leucócitos aderidos às vênulas da mucosa intestinal submetida à endotoxemia, em ratos.

Os glicocorticóides são potentes inibidores da atividade da fosfolipase A₂, através da indução da síntese de lipocortinas. Sua ação inibe a degradação dos fosfolípidios da membrana celular, a formação de lisofosfatidilcolina e do fator de agregação plaquetária (MANSBACH, 1990). Grisham; Granger (1988) propuseram que a utilização de glicocorticóides pode inibir a infiltração de neutrófilos no intestino pós-isquêmico. Os corticosteróides não mostraram efeito protetor quando testados em um modelo de isquemia de baixo fluxo, por isso não sendo usado como tratamento. Devido à falta de eficácia e possibilidade de indução de laminite pelo tratamento com corticosteróides, seu uso não é justificado (MOORE et al., 1995).

5.3. Oxigênio intraluminal

A utilização de oxigênio intraluminal tem sido estudada como uma possível terapia para a injúria de reperfusão (ROWE; WHITE, 2002). Avaliações microscópicas indicam que a administração de oxigênio intraluminal imediatamente antes da reperfusão impede os eventos seguintes de degeneração da mucosa, se a lesão do vilo não tiver ultrapassado o Grau

II (perda de células epiteliais da extremidade do vilo e mínima hemorragia na lâmina própria) (MOORE et al., 1980). No entanto, outros estudos não demonstraram efeito protetor significativo sobre a mucosa com o uso de oxigênio intraluminal.

5.4. Lidocaína

O mecanismo exato pelo qual a lidocaína atua no tecido isquêmico ainda é desconhecido, mas tem sido proposto que ela bloqueia reflexos simpáticos inibitórios, tem uma efeito antiinflamatório, inibe a formação de radicais livres e reduz os níveis circulantes de catecolaminas (LAN et al., 2004).

Guschlbauer et al. (2010) relatam em seu experimento que a aplicação de lidocaína em jejuno eqüino submetido à isquemia e reperfusão experimental gerou um aumento na frequência e força de contração da camada muscular e reduziu a liberação de creatina quinase (utilizada como marcador de permeabilidade de membrana). Apesar de que o exato mecanismo celular e a rota de atuação da lidocaína não são ainda claros, há indícios de que efeito protetor celular parece estar envolvido. A redução da permeabilidade da membrana poderia estabilizar a função e o metabolismo da camada muscular intestinal, aumentando a contratilidade (GUSCHLBAUER et al., 2010).

Em estudos com amostras de camada muscular jejunal de cavalos sem distúrbios gastrintestinais, *in vitro*, não foram observados efeitos da lidocaína (NIETO et al., 2000). Tomando por base os resultados obtidos em seu trabalho, outros autores sugerem que o tecido da camada muscular intestinal injuriado por isquemia e reperfusão pode ser mais suscetível a lidocaína que o tecido não injuriado, *in vitro* (GUSCHLBAUER et al., 2010).

A lidocaína é utilizada mais comumente como pró-cinético e analgésico no período pós-cirúrgico, em casos de estrangulação ou obstrução intestinal (ROWE; WHITE, 2002). Existem evidências de que ela é capaz prevenir mudanças de permeabilidade do endotélio durante alterações de fluxo sanguíneo (NELLGARD et al., 1996).

Muitos dos efeitos benéficos da lidocaína se devem à inibição de mediadores inflamatórios e proteção das células endoteliais. A recomendação é de que se inicie a administração de lidocaína imediatamente após a cirurgia, seguindo até o desaparecimento de sinais de dor, choque ou íleo adinâmico. A dosagem utilizada é de 1,3 mg/kg administrada em bolus, seguida de 0,05 mg/kg/min em infusão contínua lenta (ROWE; WHITE, 2002).

Experimentos recentes têm demonstrado a habilidade da lidocaína em prevenir a formação de radicais livres e a peroxidação lipídica. Os possíveis mecanismos para estas ações incluem: inibição da translocação de sódio e cálcio e acúmulo de cálcio durante a isquemia; remoção de radicais hidroxil; redução da liberação de superóxido dos granulócitos e redução da ativação de polimorfonucleares, migração para o tecido isquêmico e subsequente disfunção endotelial (CASSUTTO; GFELLER, 2003). Além disso, estudos demonstraram que a lidocaína pode reduzir a liberação de mediadores inflamatórios de macrófagos e polimorfonucleares. Também tem sido mostrado que seu uso reduz a adesão dos polimorfonucleares à superfície endotelial *in vivo*, e inibe o aumento de células inflamatórias *in vitro* (CASSUTTO; GFELLER, 2003).

Em modelos experimentais, a administração de lidocaína, antes da reperfusão, reduz a formação de radicais livres, ativação de neutrófilos, quimiotaxia e subsequente peroxidação lipídica que ocorre em órgãos vitais (coração, pulmões, cérebro, intestino) durante a reperfusão (CASSUTTO; GFELLER, 2003).

5.5. Antiinflamatórios não esteroidais

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINE's), incluindo flunixin meglumine e fenilbutazona, inibem as cicloxigenases, as quais são responsáveis pela produção de prostaglandinas a partir do ácido aracônico. Os inibidores das cicloxigenases e lipoxigenases promovem proteção à mucosa e reduzem a reação inflamatória intestinal no período pós-isquêmico (ROWE; WHITE, 2002).

O flunixin meglumine é administrado rotineiramente a cavalos com cólica visando combater os efeitos da endotoxemia, promover analgesia e evitar a formação de aderências. Estudos experimentais no jejuno equino associam redução de lesões e aderências, além de rápida restauração da mucosa intestinal isquêmica com o uso de flunixin meglumine (ROWE; WHITE, 2002).

Apesar do papel das prostaglandinas na reação inflamatória, existem também evidências de que as mesmas desempenham um efeito citoprotetor no intestino. A COX-1 produz prostaglandinas que sustentam funções fisiológicas, como a integridade da barreira intestinal, enquanto a COX-2 não está presente na maioria dos tecidos, até a ocorrência da inflamação. A COX-2 produz grandes quantidades de enzimas responsáveis por muitos sinais de endotoxemia e pela dor observada em cavalos com quadro de abdômen agudo (BLIKSLAGER, 2001).

O tratamento com flunixin meglumine é recomendado para o tratamento de cólica e intestino isquêmico até que seja substituído com um inibidor seletivo de COX-2 (ROWE; WHITE, 2002).

5.6. Terapia multimodal

A terapia multimodal consiste do uso de soluções capazes de atuar em diferentes mecanismos da reação de isquemia-reperfusão, sendo que estas são empregadas primariamente para irrigação de órgãos transplantados (ROWE; WHITE, 2002). Estas soluções são uma combinação de substâncias para promover circulação, preservação do endotélio e remoção de radicais livres (LEMASTERS; THURMAN, 1997).

Dentre os tratamentos testados para atenuar a lesão de reperfusão no intestino equino, o único que produziu resultados satisfatórios foi a solução Carolina Rinse (MATOS et al., 2000), a qual foi desenvolvida para irrigar órgãos transplantados (YOUNG, 2001). Carolina Rinse é composta de alopurinol, glutatona, deferoxamina, substratos para a síntese de ATP (glicose e frutose), bloqueador de canais de cálcio (nicardipina), um vasodilatador (adenosina) e um citoprotetor (glicina), com pH 6,5. O uso da solução em ratos submetidos a transplante de fígado mostrou redução da produção de citocinas, melhora de fluxo sanguíneo, redução da adesão e migração de leucócitos e preservação da integridade de células endoteliais (LEMASTERS; THURMAN, 1997).

Young (2001), em seu trabalho, demonstrou que Carolina Rinse aplicada por via tópica e intraluminal no jejuno equino foi efetiva para evitar alterações de permeabilidade microvascular após isquemia jejunal de baixo fluxo, mas não foi efetiva para o caso de distensão jejunal. O mesmo autor também relata que a solução foi capaz de reduzir a migração de neutrófilos no jejuno equino em ambas condições, e pareceu não permitir a ocorrência de mudanças morfológicas na mucosa dos segmentos experimentais.

Dabareiner et al. (2003) realizaram a aplicação intra-arterial de Carolina Rinse imediatamente antes da reperfusão, e também aplicação tópica, em jejuno equino submetido a isquemia experimental. Os autores relataram que a solução preveniu as mudanças de permeabilidade vascular induzidas pela isquemia e reperfusão, e reduziu a quimiotaxia e migração de neutrófilos, provavelmente por proteção das células endoteliais. Ainda segundo Dabareiner et al. (2003), o uso clínico de Carolina Rinse pode ser limitado pela totalidade de intestino que requer proteção e pelo potencial para injúria local da artéria mesentérica no local de injeção.

6. CONCLUSÕES

Devido à complexidade do fenômeno isquemia-reperfusão, é compreensível que não exista um único agente de tratamento para o quadro, mas uma combinação de drogas.

Para que seja atingido maior índice de sucesso no tratamento e prevenção da injúria de reperfusão, é necessário que sejam esclarecidos os mecanismos pelos quais os danos são produzidos em diferentes segmentos intestinais e a partir deste conhecimento, se busque as melhores alternativas disponíveis e se desenvolva novas drogas para este fim. Além disso, o estudo da isquemia de reperfusão pode ser relacionado a outras espécies, inclusive a humana, que podem desenvolver o quadro em diferentes órgãos, como cérebro, fígado, coração e trato gastrointestinal.

O estudo no âmbito de aperfeiçoamento das terapias multimodais é importante para a obtenção de maior sucesso no tratamento da injúria de reperfusão do intestino eqüino, uma vez que estas trazem mais benefícios, já que agem em diferentes eventos da cascata de reperfusão, sendo mais efetivas do que seus componentes individualmente. Deve-se avaliar os diversos medicamentos que podem ser introduzidos na solução, sua eficácia, assim como a via mais eficiente de administração.

REFERÊNCIAS

- CASSUTTO B.H.; GFELLER R.W. **Use of intravenous lidocaine to prevent reperfusion injury na subsequent multiple organ dysfunction syndrome.** Journal of Veterinary and Critical Care, v. 13, n. 3, p. 137-148, 2003.
- DABAREINER, R.M. et al. **Microvascular permeability and endothelial cell morphology associated with low-flow ischemia/reperfusion injury in the equine jejunum.** Am J Vet Res 56:639-648, 1995.
- DABAREINER, R.M. **Evaluation of Carolina Rinse Solution, dimethyl sulfoxide, and 21-aminosteroid, U-74389G, on the microvascular permeability and morphology of the equine jejunum after low-flow ischemia and reperfusion injury.** Dissertação, Virginia, 2002.
- DABAREINER R.M.; WHITE N.A.; DONALDSON L. **Evaluation of Carolina Rinse solution as a treatment for ischemia reperfusion of the equine jejunum.** Equine Veterinary Journal, Virginia, v. 35, n. 7, p. 642-646, 2003.
- DARIEN B.J.; STONE, W.C.; DUBIELZIG R.R. et al. **Morphologic Changes of the Ascending Colon during Experimental Ischemia and Reperfusion in Ponies.** Vet Pathol, v. 32, p. 280-288, 1995.
- GOLOUBEFF, B. Diagnóstico diferencial- III. In:_____. **Abdome Agudo Equino.** São Paulo: Livraria Varela, 1993. cap. V, p.71-132.
- GRISHAM, M.B.; GRANGER, D.N. **Neutrophil-mediated mucosal injury role of reactive oxigen metabolites.** Dig Dis Sci, v. 33, n. 3, p. 6-15, 1988.
- GUSCHLBAUER, M.; HOPPE, S.; GEBUREK, F. et al. **In vitro effects of lidocaine on the contractility of equine jejunal smooth muscle challenged by ischaemia-reperfusion injury.** Equine Veterinary Journal, Hannover, v. 42, n. 1, p. 53-58, 2010.
- INOUE, O.J.; FREEMAN, D.E.; WALLIG M. **Effects of hypochlorous acid and ascorbic acid on conductance, permeability, and structure of the colonic mucosa in vitro.** Am J Vet Res, v. 59, n. 1, p. 82-87, 1998.
- JOHNSTON, J.K.; FREEMAN, D.E.; GILLETTE D. et al. **Effects of superoxide dismutase on injury induced by anoxia and reoxygenation in equine small intestine in vitro.** Am J Vet Res, v. 52, n. 12, p. 2050-2054, 1991.
- LAN, W.; HARMON, D.; WANG, J.H. et al. **The effect of lidocaine on neutrophil CD11b/CD18 and endothelial ICAM-1 expression and IL-1b concentrations induced by hypoxia and reoxygenation.** Eur. J. Anaesthesiol, v. 21, p. 967-972, 2004.

LEHMANN C. et al. **Reduction in intestinal leukocyte adherence in rat experimental endotoxemia by treatment with the 21-aminosteroid U-74389G.** Intensive Care Med, Berlin, v. 27, p. 258-263, 2001.

LEMASTERS, J.J.; THURMAN, R.G. **Reperfusion injury after liver preservation for transplantation.** Annu Rev Pharmacol Toxicol, v. 37, p. 327-338, 1997.

MAIR, T.; DIVERS, T.; DUCHARME, N. Etiology, risk factors, and pathophysiology of colic – III. In:_____. **Manual of Equine Gastroenterology.** London: Saunders, 2002. cap. 8, p. 101-106.

MANSBACH, C.M. **Phospholipases: old enzymes with new meaning.** Gastroenterology, v. 98, n. 5, p. 1369-1382, 1990.

MARAÑÓN G. et al. **Alterations in the glutathione metabolism could be implicated in the ischemia-induced small intestinal cell damage in horses.** BMC Veterinary Research, v. 10, n. 5, p. 1-9, 2009.

MATOS, J.J.R.T; ALVES, G.E.S.; FALEIROS, R.R. et al. **Lesões de Isquemia e Reperfusão no Intestino de Equinos: Fisiopatologia e Terapêutica.** Ciência Rural, v. 30, n. 6, p. 1083-1093, 2000.

MOORE, J.N.; WHITE, N.A.; TRIM, C.M. **Effect of intraluminal oxygen in intestinal strangulation obstruction in ponies.** Am J Vet Res, v. 41, p. 1615-1620, 1980.

MOORE, R.M.; MUIR, W.W.; GRANGER, D.N. **Mechanisms of Gastrointestinal Ischemia-Reperfusion Injury and Potential Therapeutic Interventions: A Review and Its Implications in the Horse.** Journal of Veterinary Internal Medicine, Columbus, v. 9, n. 3, p. 115-132, 1995.

NELLGARD, P.; JONSSON, A.; BOJO, L. et al. **Small-bowel obstruction and the effects of lidocaine, atropine and hexamethonium on inflammation and fluid losses.** Acta Anaesthesiol Scand, v. 40, n. 3, p. 287-292, 1996.

PRICHARD, M.; DUCHARME, N.G.; WILKINS, P.A. et al. **Xanthine oxidase formation during experimental ischemia of the equine small intestine.** Can J Vet Res, v. 55, p. 310-314, 1991.

ROBINSON, N.E.; SPRAYBERRY K.A. Large Colon Volvulus and Reperfusion Injury– III. In:_____. **Current Therapy in Equine Medicine.** 5 ed. Philadelphia: Saunders, 2003. cap. 3, p. 135-137.

ROWE, E.L.; WHITE, N.A. **Reperfusion Injury in the Equine Intestine.** Clinical Techniques in Equine Practice, v. 1, n. 3, p. 148-162, 2002.

SCHILLER, H.J.; REILLY, P.M.; BULKLEY, G.B. **Antioxidant therapy**. Crit Care Med, v. 2, p. 92-102, 1993.

SCHSSER G.E.;WHITE N.A. **Morphologic and quantitative evaluation of the myenteric plexuses and neurons in the large colon of horses**. J Am Vet Med Assoc, v.210, p. 928-934, 1997.

SMITH, B.P. Diseases of alimentary tract – III. In:_____. **Large Animal Internal Medicine**. 3 ed. Barueri: Manole, 2002. cap. 30, p. 593-789.

THOMASSIAN, A. Afecções do aparelho digestório – III. In:_____. **Enfermidades dos cavalos**. 4 ed. São Paulo: Livraria Varela, 2005. cap.12, p. 265-408.

VATISTAS, N.J.; SNYDER, J.R.; HILDEBRAND, S.V. et al. **Effects of U-74389G, a novel 21-aminosteroid, on small intestinal ischemia and reperfusion injury in horses**. Am J Vet Res, v. 57, n. 5, p. 762-770, 1996.

ZIMMERMAN, B.J.; GRISHAM, M.B.; GRANGER, D.N. **Role of oxidants in ischemia/reperfusion-induced granulocyte infiltration**. Am J Physiol, v. 258, p. 185-190, 1990.

YOUNG, B.L. **Treatment of Ischemic Equine Jejunum With Topical and Intraluminal Carolina Rinse**. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas Veterinárias)- Faculty of Virginia Polytechnic Institute and State University, Virginia, 2001.

WEINBERG J.; ABARZUA M.; RAJAN T. **Cytoprotective effects of glycine and glutathione against hypoxia injury to renal tubes**. J Clin Invest, n. 80, p. 1446-1454, 1987.