

LESÕES DE ISQUEMIA E REPERFUSÃO NO INTESTINO DE EQUÍNOS: FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA

INTESTINAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN HORSES: PATHOPHYSIOLOGY AND THERAPEUTICS

Jorge José Rio Tinto de Matos¹ Geraldo Eleno Silveira Alves² Rafael Resende Faleiros³
Antônio de Pinho Marques Júnior⁴

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

O abdome agudo constitui a principal causa de óbito em equínos, sendo que dentre as suas etiologias são frequentes as afecções acompanhadas de isquemia e reperfusão (IR) no intestino. A IR tem sido intensamente estudada no âmbito da gastroenterologia nas últimas décadas e a presente revisão de literatura aborda os principais aspectos da fisiopatologia e da terapêutica das lesões de IR no intestino, destacando as particularidades concernentes aos equínos.

Palavras-chave: equino, isquemia, reperfusão, gastroenterologia.

SUMMARY

Acute abdomen is the major cause of mortality in horses and is frequently associated with intestinal ischemia and reperfusion (IR). In the last decades, the effects of IR in the gastrointestinal tract were extensively studied and this paper reviews the main aspects related to the pathophysiology and therapeutics of IR injury in the intestine, with special concern to the equine gastroenterology.

Key words: equine, ischemia, reperfusion, gastroenterology.

INTRODUÇÃO

A síndrome do abdome agudo é responsável por 20% dos internamentos hospitalares em equínos, sendo considerada a maior causa de óbito nessa espécie. Dentre as suas etiologias, os distúrbios associados à isquemia e reperfusão (IR) têm grande importância, devido a elevadas incidências e taxas de óbito (WHITE, 1990; EDWARDS *et al.*, 1998). As enfermidades intestinais primariamente associadas à isquemia compreendem os enfartos não estrangulatórios e as obstruções estrangulatórias (SULLINS *et al.*, 1985). Os enfartos intestinais não estrangulatórios resultam de obstrução vascular e, nos equínos, sua causa é o trombo-embolismo nas artérias mesentéricas devido à infestação por *Strongylus vulgaris*. Taxa de óbito de 84% já foi reportada em equínos acometidos, mas como resultado do aperfeiçoamento dos programas de controle parasitário nas últimas décadas, atualmente os enfartos in-

¹Médico Veterinário, Professor Assistente, Mestre, Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa. Campus Universitário, Viçosa, MG.

²Médico Veterinário, Professor Adjunto, Doutor, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias (DCCV), Escola de Veterinária (EV), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 36220 000. E-mail: gesare@dedalus.lcc.ufmg.br. Autor para correspondência.

³Médico Veterinário, Professor Assistente, Mestre, DCCV/EV/UFMG.

⁴Médico Veterinário. Professor Titular, PhD., DCCV/EV/UFMG.

testinais não estrangulatórios representam apenas 2,8% do total dos casos de abdome agudo (WHITE, 1990). Por outro lado, as obstruções estrangulatórias, representadas por vólculos, intussuscepções, torções e hérnias estranguladas compreendem 46% dos casos de abdome agudo (DUCHARME *et al.*, 1983) e apresentam taxas de óbito entre 66 e 75% (WHITE, 1990; LACERDA NETO *et al.*, 1994). Por muito tempo, considerou-se que a terapêutica das patologias intestinais isquêmicas era apenas cirúrgica, sendo suficiente a correção da causa da isquemia e o restabelecimento circulatório, ou a ressecção das alças desvitalizadas, quando necessário (SHIRES, 1984).

Com a evolução da gastroenterologia, percebeu-se que, algumas vezes, alças intestinais consideradas viáveis durante a intervenção cirúrgica evoluíam para a necrose no período pós-operatório e, de início, acreditou-se que esses insucessos fossem devido a falhas de interpretação da intensidade da lesão presente no tecido durante a cirurgia. Contudo, 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), levando a crer que, na verdade, parte dos resultados negativos pudesse ser atribuída ao agravamento das lesões em tecidos corretamente considerados viáveis durante o procedimento cirúrgico. Com o acúmulo de informações sobre a fisiopatologia das lesões isquêmicas, difundiu-se o conceito de que a reperfusão em tecidos isquêmicos, apesar de essencial para prevenir a morte celular por anóxia, produz um efeito paradoxal de agravamento das lesões preexistentes, o que se convencionou chamar de lesão de reperfusão (FLAHERTY & WEISFELDT, 1988). Essa descoberta possibilitou vislumbrar novos horizontes no tratamento dos processos patológicos de origem isquêmica, ressaltando a necessidade de se associar à terapêutica cirúrgica clássica, procedimentos visando a prevenir ou atenuar o agravamento das lesões devido à reperfusão.

Nos equinos, apesar de haver alguma controvérsia em relação à relevância da lesão de reperfusão no trato gastrointestinal, a ocorrência do agravamento das lesões durante o período de reperfusão já foi demonstrada experimentalmente no jejuno (HORNE *et al.*, 1994), no cólon maior (MESCHTER *et al.*, 1991; MOORE *et al.*, 1994b) e

no cólon menor (FALEIROS, 1997). Além disso, em estudo conduzido por DABAREINER *et al.* (1998) foram demonstradas evidências da importância clínica da lesão de reperfusão no intestino de equinos. Esses autores produziram isquemia de baixo fluxo por uma hora, seguida de isquemia arterial total por uma hora no jejuno. Ao final do período isquêmico, as alças foram perfundidas com solução de comprovada eficiência em atenuar as alterações produzidas na microcirculação após isquemia e reperfusão no jejuno (DABAREINER *et al.*, 1994). Após 10 dias de pós-operatório, os animais foram sacrificados, verificando-se que o tratamento reduziu significativamente a ocorrência de aderências intestinais.

FISIOPATOLOGIA DAS LESÕES DE ISQUEMIA E REPERFUSÃO NO INTESTINO

A isquemia é definida como a redução ou interrupção do fluxo sanguíneo, constituindo uma das principais causas de lesão tecidual (COTRAN *et al.*, 1994; METZE, 1998). As alterações celulares são diretamente relacionadas à duração da isquemia e quando essa se prolonga por tempo suficiente acarreta necrose. Segundo LUNDGREN & HAGLUND (1978), particularidades anatômicas na vasculatura favorecem o desenvolvimento de hipóxia na mucosa do intestino, através do mecanismo de contra-corrente das vilosidades. O suprimento sanguíneo para as vilosidades se dá através de uma artéria central única, localizada próximo aos capilares subepiteliais e à rede de drenagem venosa. Tal proximidade permite a difusão do oxigênio da circulação arterial para o leito capilar e a circulação venosa, determinando que sua concentração no sangue que chega à extremidade das vilosidades seja reduzida. Em condições normais, essa difusão é limitada pela alta velocidade do fluxo sanguíneo, mas com o estabelecimento da isquemia ocorre redução do fluxo arterial e esse processo se intensifica e determina a redução da quantidade de oxigênio que chega à extremidade das vilosidades e a ocorrência de lesões isquêmicas. 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 hidroeletrólíticos 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).

A isquemia desencadeia alterações no tecido através da redução ou bloqueio da oferta de oxigênio, impedindo o metabolismo energético aeróbico. Esse fato determina a depleção dos níveis intracelulares de ATP e distúrbio da homeostase celular. Com a redução da energia disponível, ocorrem alterações na permeabilidade da membrana que permitem o aporte de sódio e cálcio e a saída de potássio da célula, levando à expansão citoplasmática e à degeneração hidrópica (COTRAN *et al.*, 1994; PEREIRA, 1998). O acúmulo de cálcio intracelular promove a ativação de proteases que degradam a membrana celular, a cromatina e o citoesqueleto, determinando também a ativação da fosfolipase A₂. Essa enzima, além de lesionar a célula diretamente através da ação sobre fosfolipídios da membrana, produz a liberação de ácido araquidônico, do fator de agregação plaquetária e da lisofosfatidilcolina (MOORE *et al.*, 1995c).

O ácido araquidônico constitui substrato para síntese de eicosanóides, entretanto, sua metabolização durante a isquemia é limitada (MANGINO *et al.*, 1989). Por outro lado, o fator de agregação plaquetária e a lisofosfatidilcolina produzem efeitos nocivos diretos no tecido. O primeiro é um dos mais potentes mediadores da inflamação e, além de produzir agregação plaquetária e aumento da permeabilidade vascular, exerce importantes efeitos nos neutrófilos (NEUTs) como a quimiotaxia, a agregação intravascular, a degranulação e a produção do radical superóxido (SLAUSON & COOPER, 1990; COTRAN *et al.*, 1994). A lisofosfatidilcolina, por sua vez, é um surfactante de ocorrência natural no intestino, mas, também, é um produto da degradação de fosfolipídios capaz de produzir lesão da membrana celular (FLAHERTY & WEISFELDT, 1988). O seu acúmulo no intestino isquêmico, bem como o seu potencial para produzir alteração na mucosa do intestino delgado já foram demonstrados (TAGESSON *et al.*, 1985; OTAMIRI *et al.*, 1987), tanto que OTAMIRI & TAGESSON (1989) consideraram que a inibição da sua produção atenua as alterações decorrentes da IR nesse órgão. Além do intestino, sua presença já foi demonstrada no miocárdio isquêmico, onde se considerou seu envolvimento na ocorrência de arritmias (SOBEL *et al.*, 1978; FLAHERTY & WEISFELDT, 1988).

Com o restabelecimento do aporte sanguíneo para o tecido, vários fatores atuam para o agravamento das lesões teciduais. Inicialmente, considerou-se que a lesão de reperfusão era causada pela produção de quantidades aumentadas de radicais livres de oxigênio no tecido pós-isquêmico

(PARKS & GRANGER, 1983; MCCORD, 1985). Os radicais livres derivados do oxigênio (RLOs) são moléculas que possuem um elétron não emparelhado em seu orbital externo. Devido a essa característica, esses são altamente reativos e podem produzir alterações celulares graves através da peroxidação de lipídios do citoplasma e da membrana celular, oxidação de proteínas e fragmentação de ácidos nucleicos. Os RLOs mais importantes são o superóxido (O₂⁻) e o radical hidroxil (OH[•]). O peróxido de hidrogênio (H₂O₂), apesar de não ser um radical, participa dos processos de síntese e eliminação do O₂⁻ e do OH[•], além de também possuir potencial nocivo, sendo por isso considerado conjuntamente com os RLOs. A formação dessas moléculas constitui um processo fisiológico no organismo, durante o metabolismo aeróbico e outros processos metabólicos oxidativos. Além disso, os RLOs são sintetizados nos leucócitos e macrófagos através da enzima NADPH-oxidase em um processo conhecido como explosão respiratória, que constitui o principal mecanismo de eliminação de microrganismos fagocitados (FLAHERTY & WEISFELDT, 1988; COTRAN *et al.*, 1994; HALLIWELL, 1994; PEREIRA, 1998).

Apesar de seus efeitos nocivos, os RLOs não determinam alterações celulares em condições normais, visto que sua produção ocorre em quantidades limitadas e eles são eliminados prontamente através de sistemas antioxidantes. O O₂⁻ é convertido por ação da enzima superóxido dismutase a H₂O₂, que é eliminado através das enzimas catalase e glutathione peroxidase. Além desses mecanismos, o organismo dispõe de outros sistemas antioxidantes, dos quais participam o ácido ascórbico e o α-tocoferol. Essas vitaminas reagem com os radicais livres formando substâncias inativas, respectivamente ácido dehidroascórbico e tocoferol-semiquinonas. A eliminação rápida do O₂⁻ e do H₂O₂ evita a formação do OH[•], que é considerado como o RLO mais nocivo devido a sua extrema reatividade e à falta de um sistema enzimático específico para sua eliminação. Esse radical pode ser formado a partir do O₂⁻ e H₂O₂ pela reação de Haber-Weiss ou a partir do H₂O₂ através da reação de Fenton, que ocorrem na presença de Fe⁺⁺ e Cu⁺ (FLAHERTY & WEISFELDT, 1988; ROCHAT, 1991; COTRAN *et al.*, 1994; PEREIRA, 1998).

O equilíbrio entre a eliminação de RLOs e sua produção é fundamental para manter a integridade dos tecidos. Quando há desequilíbrio, os RLOs desencadeiam um processo chamado de estresse oxidativo, produzindo alterações teciduais

(ROCHAT, 1991; MCCORD, 1985; COTRAN *et al.*, 1994; PEREIRA, 1998). Acredita-se que a produção aumentada de RLOs, durante a reperfusão, é resultado do acúmulo de hipoxantina durante a isquemia e da conversão da xantina desidrogenase, responsável pelo metabolismo das xantinas em condições normais, em xantina oxidase no tecido isquêmico. Com o retorno do oxigênio para os tecidos, a xantina oxidase catalisa a metabolização da hipoxantina em ácido úrico através de reações que dão origem à formação de O_2^- e H_2O_2 , desencadeando assim os mecanismos de alterações celulares já citados, tais como peroxidação lipídica, degradação de enzimas e de ácidos nucleicos e aumento da permeabilidade vascular (PARKS & GRANGER, 1983; ZIMMERMAN & GRANGER, 1992; COTRAN *et al.*, 1994).

Além dos RLOs, outros fatores contribuem para a lesão de reperfusão. Com o retorno da perfusão sanguínea, aumenta o aporte de cálcio para o meio intracelular, produzindo aumento expressivo na atividade da fosfolipase A_2 (OTAMIRI *et al.*, 1987). Esse fato acentua a degradação da membrana celular e promove o agravamento das alterações teciduais através do aumento na produção de lisofosfatidilcolina e do fator de agregação plaquetária (OTAMIRI & TAGESSON, 1989). Além disso, o ácido araquidônico liberado pela fosfolipase A_2 é metabolizado durante a reperfusão pela enzima ciclooxigenase, gerando prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina, e pela enzima lipoxigenase, dando origem aos leucotrienos. Esses eicosanóides produzem efeitos vasoativos, predominando vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, estímulo da agregação plaquetária e quimiotaxia para NEUTs (COTRAN *et al.*, 1994; MOORE *et al.*, 1995c).

A ação dos eicosanóides, do fator de agregação plaquetária e a formação de radicais livres estimulam o acúmulo de NEUTs no tecido pós-isquêmico. A adesão dessas células ao endotélio vascular, na microcirculação, dificulta o fluxo sanguíneo local. Além disso, os NEUTs determinam uma "segunda onda" de lesão por RLOs através da produção de O_2^- via NADPH-oxidase e sua liberação no tecido. Esse radical, além de produzir alterações teciduais diretamente, possibilita a formação do ácido hipocloroso pela mieloperoxidase liberada pelos NEUTs, o qual é extremamente lesivo e origina cloraminas que também lesionam o tecido (ZIMMERMAN & GRANGER, 1992; GRANGER & KORTHUIS, 1995; INOUE *et al.*, 1998).

O óxido nítrico (NO) também pode estar envolvido no processo de IR (COTRAN *et al.*, 1994; GRANGER & KORTHUIS, 1995). No intestino, o NO produz inibição da motilidade através da inervação nitrérgica (RAKESTRAW *et al.*, 1996), mas sua função primordial nos tecidos consiste na regulação do fluxo sanguíneo através do relaxamento da musculatura vascular, além de reduzir a adesividade de NEUTs ao endotélio vascular, inibir a formação de microtrombos e antagonizar o vasoespasmo produzido por substâncias vasoconstritoras (BRYANT & ELLIOTT, 1994; WONG & BILLIAR, 1995). Na inflamação, a síntese de NO é aumentada pela ativação da enzima óxido nítrico sintetase indutível, e então esse passa a exercer efeitos indesejáveis através da interferência na regulação da circulação local e sistêmica ou da produção de moléculas altamente reativas como os radicais hidroxil e dióxido de nitrogênio e o ânion peroxinitrito (COTRAN *et al.*, 1994; WONG & BILLIAR, 1995). Contudo, KUBES (1993) e MUELLER *et al.* (1994b) demonstraram que o NO atenua a injúria de reperfusão no intestino delgado e, segundo LI *et al.* (1996), esse atenua a lesão de reperfusão no miocárdio. WHITE (1995) considerou que o papel do óxido nítrico na IR intestinal ainda é controverso.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A ISQUEMIA E REPERFUSÃO NO INTESTINO DE EQUINOS

Apesar de já ter sido acumulado razoável volume de conhecimento sobre os efeitos da IR no intestino de equinos, pouco se conhece a respeito da sua fisiopatologia nessa espécie (MOORE *et al.*, 1995c; WHITE, 1995; VATISTAS *et al.*, 1998).

Ao contrário do que se observa em outras espécies (GRANGER *et al.*, 1986; MEGISON *et al.*, 1990), a importância dos RLOs na IR intestinal em equinos ainda permanece especulativa. O aumento da atividade da xantina oxidase já foi demonstrado durante a isquemia no jejuno de equinos (PRICHARD *et al.*, 1991), entretanto, estudos posteriores realizados no intestino delgado (VATISTAS *et al.*, 1998) e cólon maior (WILKINS *et al.*, 1994) não confirmaram esse achado. Além disso, apesar da eficiência do tratamento com antagonistas da xantina oxidase ou de RLOs em atenuar a lesão de reperfusão no intestino de cães (BOROS *et al.*, 1993), de gatos (PARKS & GRANGER, 1983; GRANGER *et al.*, 1986) ou de ratos (MEGISON *et al.*, 1990; STONE *et al.*, 1992), essas drogas foram ineficientes em repetidos estudos realizados no intestino

delgado (ARDEN *et al.*, 1990; FREEMAN *et al.*, 1992; HORNE *et al.*, 1994) e no cólon maior de eqüinos (HENNINGER *et al.*, 1991; FREEMAN *et al.*, 1992; MOORE *et al.*, 1995a), permitindo supor que os RLOs não constituem uma causa importante de lesão durante a IR intestinal nessa espécie.

A importância dos neutrófilos polimorfonucleares (NEUTs) nas lesões de IR no intestino de eqüinos também não foi ainda confirmada. MESCHTER *et al.* (1986) verificaram aumento na presença de NEUTs na mucosa e na submucosa do intestino de eqüinos acometidos de abdome agudo e, além disso, seu acúmulo no cólon maior, após IR experimental, foi demonstrado por MOORE *et al.* (1994a) e WILSON *et al.* (1994). Entretanto, nesses estudos, o aumento do número de NEUTs foi classificado como leve e os autores consideraram que esse poderia não estar relacionado à ocorrência de lesões teciduais, mas ser apenas componente do processo inflamatório desencadeado pela isquemia. Esses estudos não determinaram a correlação entre a intensidade das alterações teciduais produzidas pela IR e o número de NEUTs no intestino. Além disso, em gatos, nos quais a relevância dos NEUTs na IR intestinal é bem estabelecida (HERNANDEZ *et al.*, 1987b), a maior parte das alterações atribuídas aos NEUTs é produzida pelos NEUTs residentes, sendo que aqueles que chegam ao tecido durante a IR possuem capacidade limitada de determinar alterações teciduais (KUBES *et al.*, 1992). Esse achado, quando extrapolado para a espécie eqüina, permite considerar a possibilidade de que os NEUTs não são importantes na produção de alterações teciduais durante a IR intestinal nessa espécie, uma vez que a população de NEUTs presente no intestino de eqüinos é reduzida (BLIKSLAGER *et al.*, 1997). Apesar de que os eosinófilos estão presentes em grande número na mucosa e submucosa do intestino nessa espécie, esses parecem não possuir importância na fisiopatologia da IR (MESCHTER *et al.*, 1986).

O fator de agregação plaquetária produz alterações hemodinâmicas em eqüinos, já tendo sido comprovado que esse efeito pode ser prevenido através da utilização do antagonista específico WEB 2086 (WILSON *et al.*, 1993). Contudo, esse antagonista não atenuou as alterações teciduais verificadas após IR no cólon maior (WILSON *et al.*, 1993) e, até o momento, nenhum estudo quantificou sua presença no intestino de eqüinos durante a IR, impedindo estabelecer a sua importância nesse processo. Da mesma forma, não foram realizados até o momento estudos que permitam estabelecer a importân-

cia da fosfolipase A₂, ou da lisofosfatidilcolina na IR intestinal em eqüinos. O aumento da produção da prostaglandina E₂, da prostaciclina I₂ e do tromboxano B₂ no cólon maior de eqüinos durante a IR foi demonstrado por MOORE *et al.* (1995b) e por STICK *et al.* (1992), entretanto, esses autores não estudaram sua importância na produção de alterações teciduais.

Com respeito ao NO, poucos estudos foram realizados até o momento para avaliar sua importância durante a IR intestinal em eqüinos. MIRZA *et al.* (1997) demonstraram sua produção aumentada no cólon maior de eqüinos durante a IR, contudo, em um estudo posterior não foi verificado aumento das concentrações de NO no plasma, líquido peritoneal ou urina de eqüinos portadores de torção do cólon maior (MIRZA *et al.*, 1998).

TERAPÊUTICA DAS LESÕES DE ISQUEMIA E REPERFUSÃO NO INTESTINO

Devido às diferenças na fisiopatologia das alterações produzidas durante as fases de isquemia e de reperfusão, as possibilidades de intervenção terapêutica são distintas em cada uma dessas fases. O tratamento da isquemia intestinal consiste no restabelecimento circulatório, geralmente por meio de cirurgia (SHIRES, 1984), mas, por outro lado, a terapêutica medicamentosa durante essa fase da IR no intestino é limitada. Os tratamentos empregados com esse objetivo, até o momento, consistiram em tentativas de manutenção do metabolismo energético no tecido isquêmico através da administração intraluminal de oxigênio ou de glicose (VERASTEGUI, 1995). Esse tratamento reduziu a intensidade das lesões produzidas após isquemia experimental por duas horas em ratos (SHUTE, 1976) e por uma hora e meia em cães (CHIU *et al.*, 1970), entretanto, sua eficiência ainda não foi testada em eqüinos. A terapêutica da IR durante a fase de isquemia tem sido realizada na rotina no âmbito das cirurgias de transplantes ou vasculares, quando é possível antecipar a ocorrência da isquemia (MUELLER *et al.*, 1994a; NOVELLI *et al.*, 1997).

Uma vez corrigida a causa da isquemia, a terapêutica da lesão de reperfusão IR pode ser realizada por via sistêmica e vários tratamentos têm sido testados com algum sucesso. O tratamento, nessa fase, tem como principais objetivos evitar a formação de RLOs e/ou promover a sua eliminação, inibir a ativação da fosfolipase A₂ ou os efeitos de seus produtos, e inibir o acúmulo de NEUTs na vascula-

tura e sua migração para o tecido (FORSYTH & GUILFORD, 1995; MOORE *et al.*, 1995c; WHITE, 1995).

O bloqueio da produção de RLOs tem sido obtido através da utilização de antagonistas da enzima xantina-oxidase como o alopurinol (MEGISON *et al.*, 1990), ou pela inibição da formação de OH⁻ através da utilização de agentes quelantes do Fe⁺⁺, como a deferoxamina (HERNANDEZ *et al.*, 1987a; LANTZ *et al.*, 1992). Adicionalmente, agentes antioxidantes tais como a enzima superóxido dismutase (STONE *et al.*, 1992), o dimetilsulfóxido (PARKS & GRANGER, 1983) e os 21-aminosteróides (BADYLAK *et al.*, 1990) têm demonstrado ser eficientes, e INOUE *et al.* (1998) comprovaram que o ácido ascórbico protege a mucosa do cólon maior contra os efeitos nocivos do ácido hipocloroso *in vitro*. O α -tocoferol não foi ainda testado na IR intestinal, mas previne seus efeitos no miocárdio (MASSEY & BURTON, 1989).

A inibição dos efeitos da IR através do bloqueio da fosfolipase A₂ já foi demonstrada com o uso da quinacrina (OTAMIRI *et al.*, 1988; OTAMIRI & TAGESSON, 1989) e de glicocorticóides (GAFFIN *et al.*, 1986). MOORE *et al.* (1995c) consideraram que a administração de antagonistas da cicloxigenase e da lipoxigenase, além de antagonistas do fator de agregação plaquetária, podem atenuar as lesões decorrentes de IR. Em gatos, a inibição do acúmulo de NEUTs atenua os efeitos da IR no intestino, e essa tem sido realizada através do bloqueio na produção de agentes quimiotáticos como o leucotrieno B₄ (ZIMMERMAN *et al.*, 1990) e o fator de agregação plaquetária (KUBES *et al.*, 1990), além da prevenção da sua aderência na vasculatura através de anticorpos monoclonais contra moléculas de adesão da sua superfície (KURTEL *et al.*, 1992).

Segundo HAGLUND (1985), a utilização de doses elevadas de glicocorticóides reduz a intensidade das lesões na mucosa do intestino delgado de cães durante o choque, e GAFFIN *et al.* (1986) demonstraram que sua administração preveniu a absorção de endotoxinas em gatos submetidos a IR do intestino delgado. Os glicocorticóides são potentes inibidores da atividade da fosfolipase A₂, exercendo esse efeito através da indução da síntese de lipocortinas. Desse modo, sua ação inibe a degradação dos fosfolípidios da membrana celular, a formação de

lisofosfatidilcolina e do fator de agregação plaquetária (MANSBACH, 1990). Além desses mecanismos, GRISHAM & GRANGER (1988) propuseram que a utilização de drogas desse grupo pode atenuar os efeitos da IR no intestino através na inibição da infiltração de NEUTs no tecido pós-isquêmico.

TERAPÊUTICA DAS LESÕES DE ISQUEMIA E REPERFUSÃO NO INTESTINO DE EQUÍNOS

Apesar da eficiência de vários agentes terapêuticos em atenuar os efeitos da IR no intestino em outras espécies, os resultados da maioria dos estudos sobre o tratamento dos efeitos da IR experimental no jejuno e cólon maior de equínos apontaram ineficiência (Tabelas 1 e 2).

Dentre os tratamentos testados para atenuar a lesão de reperfusão no jejuno de equínos, o único que produziu resultados satisfatórios foi o "Carolina rinse", uma solução que tem sido empregada durante transplantes de fígado em seres humanos. Essa solução combina agentes antioxidantes (alopurinol, glutation e deferoxamina), substratos para o metabolismo energético (frutose e glicose), um bloqueador de canais de cálcio (nicardipina) e um vasodilatador (adenosina). Sua administração na artéria mesentérica do segmento intestinal afetado inibe a ocorrência de distúrbios da permeabilidade vascular e de alterações no endotélio vascular durante a reperfusão (DABAREINER *et al.*, 1994, WHITE, 1995). Além disso, recentemente foi demonstrado que seu emprego reduz a ocorrência de aderências pós-operatórias após IR experimental do intestino delgado de equínos (DABAREINER *et al.*, 1998). No entanto, considera-se que a administração de "Carolina rinse" não é prática em segmentos longos do intestino, e sua administração sistêmica produz efeitos indesejáveis (DONALDSON *et al.*, 1998), sendo que, além disso, não existem informações a respeito da disponibilidade desse composto no mercado nacional.

As tabelas 1 e 2 sintetizam e caracterizam os estudos relativos ao tratamento das lesões de IR no intestino delgado e cólon maior de equínos, respectivamente.

Os 21-aminosteróides foram eficazes em um estudo realizado por VATISTAS *et al.* (1993) no cólon maior, contudo, estudos posteriores não con-

Tabela 1 - Características e resultados dos estudos sobre o tratamento das lesões de isquemia e reperfusão no intestino delgado de eqüinos.

AGENTE TERAPÊUTICO	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Oxigênio intra-luminal.	ISQ-AV ¹ 50min ou 90min/ reperfusão 02h.	Preveniu o agravamento da lesão na mucosa quando a isquemia foi de 50min., mas foi ineficiente após 90 min de isquemia.	MOORE <i>et al.</i> , 1980.
DMSO ² .	ISQ-AV 01h/ reperfusão 01h.	Reduziu alterações na resistência vascular local, mas não influenciou o consumo de O ² , a motilidade intestinal e a perda de potássio.	ARDEN <i>et al.</i> , 1989.
DMSO.	ISQ-AV 01h/ reperfusão 01h.	Não preveniu o agravamento da lesão na mucosa.	ARDEN <i>et al.</i> , 1990.
Superóxido dismutase.	ISQ-V ³ 01h/ reperfusão 02h.	Não preveniu o agravamento da lesão na mucosa.	FREEMAN <i>et al.</i> , 1992
“Carolina Rinse”	IBF ⁴ (25%) 01h/ reperfusão (não informou tempo).	Acentuou o aumento no fluxo sanguíneo local e reduziu a permeabilidade vascular .	DABAREINER <i>et al.</i> , 1994.
DMSO, Alopurinol ou O ₂ intra-luminal.	ISQ-AV ou ISQ-V 03h/ reperfusão 01h e 48h.	Nenhum dos tratamentos preveniu o agravamento da lesão na mucosa ou influenciou a reparação da mucosa.	HORNE <i>et al.</i> , 1994.
21-Aminosteróide U-74389G.	ISQ-AV 01h ou IBF 20%) 02h / reperfusão 02h.	Não reduziu as concentrações de malondialdeído, mieloperoxidase e dienes conjugados, nem preveniu o agravamento da lesão na mucosa.	VATISTAS <i>et al.</i> , 1996.
“Carolina Rinse”	IBF 01h seguida de ISQ-AV 01h/ reperfusão (não informou duração).	Evitou aumento na permeabilidade vascular e infiltração de NEUTs na serosa durante a reperfusão e reduziu a incidência de aderências após 10 dias.	DABAREINER <i>et al.</i> , 1998.

¹ISQ-AV: isquemia total arteriovenosa.²DMSO: dimetilsulfóxido.³ISQ-V: isquemia total venosa.⁴IBF: isquemia de baixo fluxo.

firmaram esses resultados no cólon maior (MOORE *et al.*, 1995a) e no jejuno (HORNE *et al.*, 1994; VATISTAS *et al.*, 1996).

MOORE *et al.* (1980) verificaram que a administração de oxigênio intra-luminal foi eficaz em prevenir a lesão de reperfusão apenas após períodos de isquemia menores que uma hora, o que foi confirmado por HORNE *et al.* (1994). Devido aos resultados insatisfatórios obtidos com o tratamento da IR no intestino de eqüinos, BLIKSLAGER & ROBERTS (1997) sugeriram que os estudos na terapêutica dessas lesões devem ser voltados para acelerar a reparação da mucosa.

CONCLUSÃO

Apesar do conhecimento elevado, decorrente do grande número de pesquisas conduzidas nas últimas décadas, sobre as lesões de IR, muitos aspectos relacionados a essa condição ainda não foram elucidados, não se encontrando disponível, até o momento, nenhuma droga que possa ser empregada como coadjuvante no tratamento das lesões de IR na rotina clínico cirúrgica do abdome agudo em eqüinos. Esse fato justifica a realização de estudos sobre a IR nessa espécie, visando elucidar a sua fisiopatologia, bem como testar potenciais alternativas terapêuticas.

Tabela 2 - Características e resultados dos estudos sobre o tratamento das lesões de isquemia e reperfusão no cólon maior de eqüinos.

AGENTE TERAPÊUTICO	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Heparina.	Torção do cólon 720° 01h/ reperfusão 01h.	Evitou hipotensão e aumento na resistência vascular, e aumentou o fluxo sanguíneo no cólon após a isquemia e reperfusão.	PROVOST <i>et al.</i> , 1989.
DMSO ¹ ou Terbutalina.	Isquemia 02h / reperfusão (não informou tempo).	Não evitou alterações na permeabilidade vascular.	HENNINGER <i>et al.</i> , 1991.
Superóxido dismutase.	ISQ-V ² 1.5h/ reperfusão 02h.	Não preveniu o agravamento da lesão na mucosa.	FREEMAN <i>et al.</i> , 1992.
21-Aminosteróide U-74389G.	ISQ-AV ³ 02h/ reperfusão 02h.	Não alterou as concentrações de malondialdeído e mieloperoxidase mas preveniu a redução na área da superfície da mucosa após a reperfusão.	VATISTAS <i>et al.</i> , 1993.
WEB 2086 Antagonista do fator de agregação plaquetária.	Torção do cólon 720° 01h/ reperfusão 03h.	Não preveniu o agravamento da lesão na mucosa, nem reduziu a intensidade do edema e presença de NEUTs nas diversas camadas do cólon.	WILSON <i>et al.</i> , 1994.
DMSO, Alopurinol, 21-aminosteróide U-74389G ou MnCl ₂ .	IBF ⁴ (20%) 03h/ reperfusão 03h.	Nenhum dos tratamentos reduziu as alterações teciduais produzidas durante a isquemia e reperfusão.	MOORE <i>et al.</i> , 1995a.
Dextrana de alto peso molecular.	IBF (20%) 03h/ reperfusão 03h.	Não preveniu o agravamento da lesão na mucosa ou reduziu a intensidade do edema, da hemorragia e da presença de NEUTs na mucosa.	MOORE <i>et al.</i> , 1996.

¹/DMSO:dimetilsulfóxido.

²/ISQ-V: isquemia total venosa.

³/ISQ-AV: isquemia total artériovenosa.

⁴/IBF: isquemia de baixo fluxo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARDEN, W.A., STICK, J.A., PARKS, A.H., *et al.* Effects of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunal vascular resistance, oxygen consumption, intraluminal pressure, and potassium loss. **Am J Vet Res**, v.50, n.3, p.330-387, 1989.
- ARDEN, W.A., SLOCOMBE, R.F., STICK, J.A., *et al.* Morphologic and ultrastructural evaluation of effect of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunum. **Am J Vet Res**, v.51, n.11, p.1784-1791, 1990.
- BADYLAK, S.F., LANTZ, G.C., JEFFRIES, M. Prevention of reperfusion injury in surgically induced gastric dilatation-volvulus in dogs. **Am J Vet Res**, v.51, n.2, p.294-299, 1990.
- BLIKSLAGER, A.T., ROBERTS, M.C. Mechanisms of intestinal mucosal repair. **J Am Vet Med Assoc**, v.211, n.11, p.1437-1441, 1997.
- BLIKSLAGER, A.T., ROBERTS, M.C., RHOADS, J.M., *et al.* Is reperfusion injury an important cause of mucosal damage after porcine intestinal ischemia? **Surgery**, v.121, n.5, p.526-534, 1997.
- BOROS, M., KARÁCSONY, G., KASZAKI, J., *et al.* Reperfusion mucosal damage after complete intestinal ischemia in the dog: the effects of antioxidant and phospholipase A₂ inhibitor therapy. **Surgery**, v.113, n.2, p.184-191, 1993.
- BRYANT, C.E., ELLIOTT, J. Nitric oxide: friend or foe? **Equine Vet Ed**, v.6, n.2, p.59-64, 1994.
- CHIU, C., SCOTT, H.J., GURD, F.N. Intestinal mucosal lesion in low flow states II. The protective effect of intraluminal glucose as energy substrate. **Arch Surg**, v.101, n.10, p.484-488, 1970.

- COTRAN, R.S., KUMAR, V., ROBBINS, S.L. **Robbins pathologic basis of disease**. 5. ed. Philadelphia : Saunders, 1994. Cellular injury and cellular death: p.1-34.
- DABAREINER, R.M., WHITE, N.A., LEMASTERS, J.J., *et al.* Effect of a reperfusion solution Carolina rinse on intestinal vascular permeability and blood flow after jejunal ischemia and reperfusion in the horse. **Vet Surg**, v.23, n.5, p.399, 1994.
- DABAREINER, R.M., WHITE, N.A., DONALDSON, L.L., *et al.* Evaluation of Carolina rinse as a treatment for ischemia-reperfusion of the equine jejunum. **Vet Surg**, v.27, n.5, p.521, 1998.
- DONALDSON, L.L., WHITE, N.A., DABAREINER, R.M., *et al.* Cardiopulmonary effects of Carolina rinse in dorsally recumbent, halothane anesthetized healthy horses. In: EQUINE COLIC RES SYMP, 6, 1998, Athens. **Proceedings...** Athens : Georgia Center for Continuing Education The University of Georgia, 1998. 65p. p.53.
- DUCHARME, N.G., HACKETT, R.P., DUCHARME, G.R., *et al.* Surgical treatment of colic: results in 181 horses. **Vet Surg**, v.12, n.4, p.206-209, 1983.
- EDWARDS, S.E.R., EDWARDS, G.B., PROUDMAN, C.J., *et al.* The preliminary analysis of 546 cases of equine colic referred to the university of Liverpool during a two year period (1994-96). In: EQUINE COLIC RES SYMP, 6, 1998, Athens. **Proceedings...** Athens : Georgia Center for Continuing Education The University of Georgia, 1998. 65p. p.32.
- FALEIROS, R.R. **Isquemia e reperfusão experimental no cólon menor de eqüinos**. Belo Horizonte, MG, 1997. 70p. Dissertação (Mestrado em Clínica e Cirurgia Veterinária) - Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, UFMG, 1997.
- FLAHERTY, J. T., WEISFELDT, M.L. Reperfusion injury. **Free Rad Biol Med**, v.5, n.9, p.409-419, 1988.
- FORSYTH, S.F., GUILFORD, W.G. Ischaemia-reperfusion injury-a small animal perspective. **Br Vet J**, v.151, n.3, p.281-298, 1995.
- FREEMAN, D.E., JOHNSTON, J.K., LAWS, E.G. Failure of superoxide dismutase to mitigate changes caused by ischemia and reperfusion in horse intestine. **Vet Surg**, v.21, n.4, p.389, 1992.
- GAFFIN, S.L., GATHIRAM, P., WELLS, M., *et al.* Effect of corticosteroid prophylaxis on lipopolysaccharide levels associated with intestinal ischemia in cats. **Crit Care Med**, v.14, n.10, p.889-891, 1986.
- GRANGER, D.N., McCORD, J.M., PARKS, D.A., *et al.* Xanthine oxidase inhibitors attenuate ischemia-induced vascular permeability changes in the cat intestine. **Gastroenterology**, v.90, n.1, p.80-84, 1986.
- GRANGER, D.N., KORTHUIS, R.J. Physiologic mechanisms of posts ischemic tissue injury. **Ann Rev Physiol**, v.57, p.311-332, 1995.
- GRISHAM, M.B., GRANGER, D.N. Neutrophil-mediated mucosal injury role of reactive oxygen metabolites. **Dig Dis Sci**, v.33, n.3, p.6S-15S, 1988.
- HAGLUND, U. High doses of corticosteroids in the prevention of small intestinal mucosal damage in shock. **Acta Chir Scand**, v.526 (Supl), p.66-72, 1985.
- HALLIWELL, B. Antioxidants: the basics - what they are and how to evaluate them. **Adv Physiol**, v.38, p.3-20, 1994.
- HENNINGER, D.D., SNYDER, J.R., PASCOE, J.R. Capillary permeability changes associated with ischemia/reperfusion injury in the equine ascending colon and the protective effects of dimethyl sulfoxide and terbutaline. **Vet Surg**, v.20, n.4, p.338, 1991.
- HERNANDEZ, L.A., GRISHAM, M.B., GRANGER, D.N. A role for iron in oxidant-mediated ischemic injury to intestinal microvasculature. **Am J Physiol**, v.253, p.G49-G53, 1987a.
- HERNANDEZ, L.A. GRISHAM, M.B., TWOHIG, B., *et al.* Role of neutrophil in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. **Am J Physiol**, v.253, p.H699-H703, 1987b.
- HORNE, M.M., PASCOE, P.J., DUCHARME, N.G., *et al.* Attempts to modify reperfusion injury of equine jejunal mucosa using dimethylsulfoxide, allopurinol, and intraluminal oxygen. **Vet Surg**, v.23, n.4, p.241-249, 1994.
- 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.
- KUBES, P., SUZUKI, M., GRANGER, D.N. Modulation of PAF-induced leukocyte adherence and increased microvascular permeability. **Am J Physiol**, v.259, p.G859-G864, 1990.
- KUBES, P., HUNTER, J., GRANGER, D.N. Ischemia-reperfusion-induced feline intestinal dysfunction: importance of granulocyte recruitment. **Gastroenterology**, v.103, n.3, p.807-812, 1992.
- KUBES, P. Ischemia-reperfusion in feline small intestine: a role for nitric oxide. **Am J Physiol**, v.264, p.G143-G149, 1993.
- KURTEL, H., TSO, P., GRANGER, D.N. Granulocyte accumulation in posts ischemic intestine: role of leukocyte adhesion glycoprotein CD11/CD18. **Am J Physiol**, v.262, p.G878-G882, 1992.
- LACERDA NETO, J.C., PINTO, L.C., SCOGNAMILLO, M.V., *et al.* Estudo retrospectivo dos casos de cólica atendidos no Hospital Veterinário da FCAV- UNESP. **Ars Vet**, v.10, n.2, p.194, 1994.
- LANTZ, G.C., BADYLAK, S.F., HILES, M.C., *et al.* Treatment of reperfusion injury in dogs with experimentally induced gastric dilatation-volvulus. **Am J Vet Res**, v.53, n.9, p.1594-1598, 1992.
- LI, X.S., URIUDA, Y., WANG, Q.D., *et al.* Role of L-arginine in preventing myocardial and endothelial injury following ischaemia/reperfusion in the rat isolated heart. **Acta Physiol Scand**, v.156, n.1, p.37-44, 1996.
- LUDGREN, O., HAGLUND, U. The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger. **Life Sci**, v.23, n.14, p.1411-1422, 1978.
- MANGINO, M.J., ANDERSON, C.B., MURPHY, M.K., *et al.* Mucosal arachidonate metabolism and intestinal ischemia reperfusion injury. **Am J Physiol**, v.257, p.G299-G307, 1989.
- MANSBACH, C.M. Phospholipases: old enzymes with new meaning. **Gastroenterology**, v.98, n.5, p.1369-1382, 1990.

- MASSEY, K.D., BURTON, K.P. α -Tocopherol attenuates myocardial membrane-related alterations resulting from ischemia and reperfusion. **Am J Physiol**, v.256, p.H1192-H1199, 1989.
- MCCORD, J.M. Oxygen derived free-radicals in posts ischemic tissue injury. **N Engl J Med**, v.312, n.3, p.159-163, 1985.
- MEGISON, S.M., HORTON, J.W., CHAO, H., *et al.* Prolonged survival and decreased mucosal injury after low-dose enteral allopurinol prophylaxis in mesenteric ischemia. **J Ped Surg**, v.25, n.8, p.917-921, 1990.
- MESCHTER, C.L., TYLER, D.E., WHITE, N.A., *et al.* Histologic findings in the gastrointestinal tract of horses with colic. **Am J Vet Res**, v.47, n.3, p.598-606, 1986.
- MESCHTER, C.L., CRAIG, D., HACKET, R. Histopathological and ultrastructural changes in simulated large colonic torsion and reperfusion in ponies. **Equine Vet J**, v.23, n.6, p.426-433, 1991.
- METZE, K. Distúrbios da circulação. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Ed). Bogliolo – **Patologia geral**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.80-110.
- MIRZA, M.H., MOORE, R.M., SEAHORN, T.L., *et al.* Detection of nitric oxide in horses with large colon volvulus. **Proc Annu Meet Am Assoc Equine Pract**, v.43, p.403-404, 1997.
- MIRZA, M.H., SEAHORN, T.L., OLIVER, J.L., *et al.* Detection and comparison of nitric oxide in clinically normal horses and those with large colon volvulus. In: EQUINE COLIC RES SYMP, 6, 1998, Athens. **Proceedings...** Athens : Georgia Center for Continuing Education The University of Georgia, 1998. 65p., p.30.
- MOORE, R.M., WHITE, N.A., TRIM, C.M., *et al.* Effect of intraluminal oxygen in intestinal strangulation obstruction in ponies. **Am J Vet Res**, v.41, n.10, p.1615-1620, 1980.
- MOORE, J.N. Pathophysiology of circulatory shock. In: WHITE, N.A. (Ed). **The equine acute abdomen**. Philadelphia : Lea & Febiger, 1990. p.89-100.
- MOORE, R.M., BERTONE, A.L., BAILEY, M.Q., *et al.* Neutrophil accumulation in the large colon of horses during low-flow ischemia and reperfusion. **Am J Vet Res**, v.55, n.10, p.1454-1463, 1994a.
- MOORE, R.M., BERTONE, A.L., MUIR, W.W., *et al.* Histopathological evidence of reperfusion injury in the large colon of the horse after low-flow ischemia. **Am J Vet Res**, v.55, n.10, p.1434-1443, 1994b.
- MOORE, R.M., MUIR, W.W., BERTONE, A.L., *et al.* Effects of dimethyl sulfoxide, allopurinol, 21-aminosteroid u-74389G, and manganese chloride on low-flow ischemia and reperfusion of the large colon in horses. **Am J Vet Res**, v.56, n.5, p.671-687, 1995a.
- MOORE, R.M., MUIR, W.W., CAWRSE, M., *et al.* Systemic and colonic venous plasma eicosanoid and endotoxin concentrations, and colonic venous serum tumor necrosis factor and interleukin-6 activities in horses during low-flow ischemia and reperfusion of the large colon. **Am J Vet Res**, v.56, n.5, p.656-663, 1995b.
- MOORE, R.M., MUIR, W.W., GRANGER, D.N. Mechanisms of gastrointestinal ischemia-reperfusion injury and therapeutic interventions: a review and its implications in the horse. **J Vet Int Med**, v.9, n.3, p.115-132, 1995c.
- MOORE, R.M., BERTONE, A.L., MUIR, W.W. Effect of high-molecular weight dextran macromolecules on low-flow ischemia and reperfusion of the large colon in horses. **Am J Vet Res**, v.57, n.7, p.1067-1073, 1996.
- MUELLER, A.R., NALESNIK, M., PLATZ, K., *et al.* Evaluation of preservation conditions and various solutions for small bowel preservation. **Transplantation**, v.57, n.3, p.649-655, 1994a.
- MUELLER, A.R., PLATZ, K.P., LANGREHR, J.M., *et al.* The effects of administration of nitric oxide inhibitors during small bowel preservation and reperfusion. **Transplantation**, v.58, n.12, p.1309-1316, 1994b.
- NOVELLI, G.P., ADEMBRI, C., GANDINI, E., *et al.* Vitamin E protects human skeletal muscle from damage during surgical ischemia-reperfusion. **Am J Surg**, v.173, n.3, p.206-209, 1997.
- OTAMIRI, T., FRANZÉN, L., LINDMARK, D., *et al.* Increased phospholipase A₂ and decreased lysophospholipase activity in the small intestinal mucosa after ischaemia and revascularisation. **Gut**, v.28, n.11, p.1445-1453, 1987.
- OTAMIRI, T., LINDAHL, M., TAGESSON, C. Phospholipase A₂ inhibition prevents mucosal damage associated with small intestinal ischaemia in rats. **Gut**, v.9, n.4, p.489-494, 1988.
- OTAMIRI, T., TAGESSON, C. Role of phospholipase A₂ and oxygenated free radicals in mucosal damage after small intestinal ischemia and reperfusion. **Am J Surg**, v.157, n.5, p. 562-566, 1989.
- PARKS, D.A., GRANGER, D.N. Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. **Am J Physiol**, v.245, p.G285-G289, 1983.
- PARKS, D.A., GRANGER, D.N. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. **Am J Physiol**, v.250, p.G749-G753, 1986.
- PEREIRA, F.E.L. Etiopatogênese geral das lesões. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Ed). BOGLIOLO – **Patologia geral**. 2 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1998. p.19-37.
- PRICHARD, M., DUCHARME N.G., WILKINS, P.A., *et al.* Xantine oxidase formation during experimental ischemia of the equine small intestine. **Can J Vet Res**, v.55, n.6, p.310-314, 1991.
- PROVOST, P.J., HAUPTMAN, J.G., PATTERSON, J.S., *et al.* Equine colonic torsion: effects of heparin. **Vet Surg**, v.18, n.1, p.60, 1989.
- RAKESTRAW, P.C., SNYDER, J.R., WOLINER, B.S., *et al.* Involvement of nitric oxide in inhibitory neuromuscular transmission in the equine jejunum. **Am J Vet Res**, v.57, n.8, p.1206-1213, 1996.
- ROCHAT, M.C. An introduction to reperfusion injury. **Comp Cont Educ Pract Vet**, v.13, n.6, p.923-930, 1991.
- SERTEYN, D., MOTTART, E., PINCEMAIL, J., *et al.* Equine postanaesthetic myositis: a possible role for free radical generation and membrane lipoperoxidation. **Res Vet Sci**, v.48, n.1, p.42-46, 1990.

- SHIRES, G.M. Equine colic surgery. In: JENNINGS, P.B (ed).. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia: Saunders, 1984. p.664-680.
- SHUTE, K. Effect of intraluminal oxygen on experimental ischaemia of the intestine. *Gut*, v.17, n.12, p.1001-1006, 1976.
- SHUTE, K. Effect of intraluminal oxygen on experimental ischaemia of the intestine. *Gut*, v.17, n.12, p.1001-1006, 1976.
- SCLAUSON, D.O., COOPER, B.J. **Mechanisms of disease, a textbook of comparative general pathology**. 2 ed. Baltimore : Willians & Wilkins, 1990. Inflammation and repair: p.167-301.
- SOBEL, B.E., CORR, P.B., ROBISON, A.K., *et al.* Accumulation of lysophosphoglycerides with arrhythmogenic properties in the ischemic myocardium. *J Clin Inves*, v.62, n.6, p.546-553, 1978.
- STICK, J.A., ARDEN, W.A., ROBINSON, R.A., *et al.* Tromboxane and prostacyclin production in ponies with colonic volvulus. *Am J Vet Res*, v.53, n.4, p.563-568, 1992.
- STONE, W.C., BJORLING, D.E., SOUTHARD, J.H., *et al.* Evaluation of intestinal villus height in rats after ischemia and reperfusion by administration of superoxide dismutase, polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase, and two 21-aminosteroids. *Am J Vet Res*, v. 53, n. 11, p. 2153-2156, 1992.
- SULLINS, K.E., STASHAK, T.S., MERO, K.N. Pathologic changes associated with induced small intestinal strangulation obstruction and nonstrangulating infarction in horses. *Am J Vet Res*, v.46, n.4, p.913-916, 1985.
- TAGESSON, C., FRANZÉN, L., DAHL, G., *et al.* Lysophosphatidylcholine increases rat ileal permeability to macromolecules. *Gut*, v.26, n.4, p.369-377, 1985.
- VATISTAS, N.J., SNYDER, J.R., HILDEBRAND, S.V., *et al.* Effects of the 21-aminosteroid U-74389G on ischemia and reperfusion injury of the ascending colon in horses. *Am J Vet Res*, v.54, n.12, p.2155-2160, 1993.
- 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.
- VATISTAS, N.J., SNYDER, J.R., NIETO, J., *et al.* Morphologic changes and xantine oxidase activity in the equine jejunum during low flow ischemia and reperfusion. *Am J Vet Res*, v.59, n.6, p.772-776, 1998.
- VERASTEGUI, T.C.V. **Efeitos da injeção intra-intestinal de oxigênio, perfluorocarbono, glicose hipertônica a 10% e cloreto de sódio a 0,9% nas isquemias intestinais de origem arterial, venosa e mista. Estudo experimental em ratos**. Belo Horizonte, MG, 1995. 90p. Tese (Doutorado em Medicina) - Curso de Pós-graduação em Medicina, UFMG, 1995.
- WHITE, N.A. Epidemiology and etiology of colic. In: WHITE, N.A. (Ed). **The equine acute abdomen**. Philadelphia : Lea & Febiger, 1990. p.49-64.
- WHITE, N.A. Alterations in the intestines during obstruction and ischemia. In: CICLO INTERNACIONAL DE CÓLICA EQUINA, 2, 1995, Jaboticabal. **Anais...** Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP. 1995. 54p. p.39-47.
- WILSON, D.V., EBERHART, S.W., ROBINSON, N.E., *et al.* Cardiovascular responses to exogenous platelet-activating factor (PAF) in anesthetized ponies, and the effects of a PAF antagonist, WEB 2086. *Am J Vet Res*, v.54, n.2, p.274-279, 1993.
- WILSON, D.V., PATTERSON, J.S., STICK, J.A., *et al.* Histologic and ultrastructural changes after large-colon torsion, with and without use of a specific platelet-activating factor antagonist (WEB 2086), in ponies. *Am J Vet Res*, v.55, n.5, p.681-688, 1994.
- WILKINS, P.A., DUCHARME, N.G., LOWE, J.E., *et al.* Measurements of blood flow and xantine oxidase activity during postischemic reperfusion of the large colon of ponies. *Am J Vet Res*, v.55, n.8, p.1168-1177, 1994.
- WONG, J.M., BILLIAR, T.R. Regulation and function of inducible nitric oxide synthase during sepsis and acute inflammation. *Adv Pharmacol*, v.34, p.155-170, 1995.
- ZIMMERMAN, B.J., GUILLORY, D.J., GRISHAM, M.B., *et al.* Role of leukotriene B₄ in granulocyte infiltration into the postischemic feline intestine. *Gastroenterology*, v.99, n.5, p.1358-1363, 1990.
- ZIMMERMAN, B.J., GRANGER, D.N. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am*, v.72, n.1, p.65-83, 1992.