

**Nereide Freire Cerqueira**

**Efeitos da pentoxifilina e da n-acetilcisteína em  
lesões causadas por isquemia e reperfusão de órgãos  
esplâncnicos em ratos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para a obtenção do título de Doutora em Medicina Veterinária.

Orientador: **Prof. Dr. Carlos Alberto Hussni**

Co-orientador: **Prof. Dr. Winston Bonetti Yoshida**

Botucatu

2004

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Cerqueira, Nereide Freire.

Efeitos da Pentoxifilina e da N-Acetilcisteína em lesões causadas por isquemia e reperfusão de órgãos esplâncnicos em ratos / Nereide Freire Cerqueira. – 2004.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2004.

Orientador: Carlos Alberto Hussni

Co-orientador: Winston Bonetti Yoshida

Assunto CAPES: 40102149

1. Isquemia – Estudos experimentais

CDD 616.123

Palavras-chave: Intestinos; Isquemia-reperfusão; N-acetilcisteína; Pentoxifilina

*Dedicatória*

---

*Aos meus pais, Clóvis e Clevenice e aos  
meus irmãos, Cláudio e Ninfa,  
pelo apoio constante, confiança e suporte  
aos objetivos alcançados*

*Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Hussni pelo exemplo de integridade e dedicação, pelos ensinamentos, amizade e, especialmente, pela paciência com que me acolheu todos esses anos. Obrigada.*

*Ao Prof. Dr. Winston Bonetti Yoshida, exemplo de competência, retidão e conhecimento científico, pela confiança, estímulo e ensinamentos. Obrigada.*

*Agradecimientos*

---

*Agradeço a todos que contribuíram com a realização desta tese, especialmente,*

*Aos professores do Depto. de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ e do Depto. de Cirurgia e Ortopedia, da Faculdade de Medicina, pelo auxílio técnico e acadêmico*

*Ao professor Júlio Lopes Sequeira, pela análise histopatológica*

*Ao professor Carlos Roberto Padovani, pela elaboração da análise estatística*

*Ao Sr. Luis Carlos Edevalter Bardella, pela contribuição fundamental durante a execução do experimento*

*À Sra. Luzia Ferrari Gouvêa, pela confecção das lâminas para microscopia*

*À Maria Cecília Mercadante, Irene Spago, Maria Helena Spadot de Lima, Maria Clara Ferreira Chaguri, Arlindo Sérgio Gabriel, Danilo Bossato, Danilo Chaguri e aos funcionários do Depto de Clínica Médica Experimental da Faculdade de Medicina, pelo auxílio técnico durante o desenvolvimento do experimento*

*Às Sras. Denise Aparecida Fioravante Garcia e Maria Aparecida D.A. Manoel pelo sempre gentil e eficiente atendimento*

*Aos funcionários do Depto. de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ e do Depto. de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina, pelo auxílio técnico*

*À Roberta Bosco, pela dedicação incondicional, competência e, especialmente, pela amizade*

*À Sra. Rosemary Cristina da Silva, pela revisão das referências, à Sra. Selma Maria de Jesus, pela confecção da ficha catalográfica e a todos os funcionários da Biblioteca do Campus de Botucatu*

*Aos professores do curso de pós-graduação pela transmissão de ensinamentos e de experiência*

*À Ana Carolina Faraldo, Antonio Marcos Correa, Luís Carlos Ona Magalhães, Paula M. Nóbile e Ricardo A. M. B. Almeida, pela Amizade, apoio, compreensão e risadas*

*Aos amigos, todos, pelo incentivo, paciência e pelos sempre bons momentos. Obrigada a Alfredo F. M. Lima, Ana Cristina Zablihi, Ana Lúcia Gonçalves, Carlos E. Linder, Cláudia Muller, Stelio P. L. Luna, Trilhucos...*

*Aos meus novos e grandes amigos jornalistas, especialmente a André Ricardo Mininel, Edgar Garcia Alencar, Eunice M. Azevedo, Eliete da Rocha Viana e Enzo Alexandre Kuratomi*

*À Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", especialmente à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, pela recepção, acolhida e contribuição com meu aprendizado*

*Aos animais de experimentação, pelo seu sacrifício em prol do conhecimento científico*

*À FAPESP, por possibilitar a realização deste trabalho.*

*Resumo*

---

CERQUEIRA, N. F. *Efeitos da pentoxifilina e da n-acetilcisteína em lesões causadas por isquemia e reperfusão de órgãos esplâncnicos em ratos*. Botucatu, 2004. 171p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

A oclusão e a reperfusão das artérias esplâncnicas provoca alterações locais e sistêmicas derivadas principalmente da liberação de substâncias citotóxicas e da interação entre neutrófilos e células endoteliais. Buscando-se estudar os efeitos da pentoxifilina e da n-acetilcisteína em lesões provocadas em um modelo de isquemia e reperfusão (I/R), 60 ratos foram divididos em 6 grupos: SAL/CONT (salina/controle): animais submetidos à cirurgia, mas não à I/R, tratados com solução fisiológica; SAL/ISQ (salina/isquemia): animais submetidos à oclusão da artéria celíaca (AC), artéria mesentérica cranial (AMCr) e artéria mesentérica caudal (AMCa) durante 30 minutos, seguidos de 120 minutos de reperfusão, tratados com solução fisiológica; PTX/CONT: animais submetidos à cirurgia, mas não à I/R, tratados com pentoxifilina; PTX/ISQ: animais submetidos à I/R, tratados com pentoxifilina; NAC/CONT: animais submetidos à cirurgia, mas não à I/R, tratados com n-acetilcisteína; NAC/ISQ: animais submetidos à I/R, tratados com n-acetilcisteína. Os parâmetros avaliados foram pressão arterial média (PAM) carótida, pressão venosa jugular, fluxo sangüíneo na aorta e na AMCr, temperatura esofágica, hematócrito, hemogasometria, histologia intestinal, dosagem de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em duodeno, jejuno e íleo e de malondialdeído (MDA) plasmático e do íleo. Nos grupos submetidos à I/R, a PAM teve queda significativa após 120 minutos de reperfusão; a pressão venosa não mostrou alterações no decorrer do experimento; houve queda do fluxo sangüíneo na aorta após os 30 minutos de isquemia, com queda mais acentuada ao final do período de reperfusão; o fluxo sangüíneo na AMCr diminuiu significativamente após 120 minutos de reperfusão, porém, em menor

grau no grupo NAC/ISQ; a frequência cardíaca diminuiu aos 120 minutos de reperfusão; houve um declínio progressivo da temperatura esofágica e observou-se acidose metabólica. A pentoxifilina preveniu o aumento das lesões histológicas no duodeno, jejuno e íleo, enquanto a n-acetilcisteína o preveniu somente no íleo. A I/R resultou em aumento no nível das TBARS somente no jejuno dos animais que receberam NAC e no íleo dos que receberam salina, mas não houve diferença significativa nos valores no MDA plasmático e do íleo, após I/R. Em conclusão, nas condições desse experimento, a administração de PTX foi mais eficaz em prevenir as lesões estruturais do que a NAC, porém, nenhum dos dois fármacos preveniu as alterações hemodinâmicas, em modelo de I/R esplâncnica em ratos.

**Palavras-chave:** Intestinos; Isquemia-reperfusão; N-acetilcisteína; Pentoxifilina.

*Abstract*

---

CERQUEIRA, N. F. *Effects of pentoxifylline and n-acetylcysteine on ischemia and reperfusion injury of splanchnic organs in rats*. Botucatu, 2004. 171. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Splanchnic artery occlusion and reperfusion result in local and remote tissue destruction caused by toxic factors released into the circulation and by neutrophil-endothelial cell interactions. In order to evaluate the effects of pentoxifylline (PTX) and n-acetylcysteine (NAC) on ischemia/reperfusion model (I/R), sixty rats were allocated into six groups: 1) SAL/CONT: Sham operation + saline; 2) SAL/ISQ: 30 min celiac, cranial and caudal mesenteric arteries occlusion + 120 min reperfusion + saline; 3) PTX/CONT: Sham operation + PTX (50 mg/kg); 4) PTX/ISQ: I/R + PTX; 5) NAC/SAL: Sham operation + NAC (430 mg/kg) and 6) NAC/ISQ: I/R + NAC. In all groups above mean arterial blood pressure (MABP), vein pressure, aorta and cranial mesenteric artery blood flow, heart rate, esophagus temperature, hematocrit, blood gas determination, histology, thiobarbituric acid reaction species (TBARS) and malondialdehyde (MDA) levels were determined. In I/R groups, MABP decreased significantly 120 minutes after reperfusion ( $p < 0,05$ ); as no difference in vein pressure were observed. Aorta blood flow decreased 30 minutes after ischemia, decreasing dramatically following restoration of blood flow. Cranial mesenteric artery blood flow decreased significantly after reperfusion, although the fall in NAC/ISQ group was attenuated. During the assays, heart rate was reduced, temperature decreased progressively and metabolic acidosis took place. Pentoxifylline

prevented histopathologic signs of injury in duodenum, jejunum and ileum, as well as n-acetylcysteine prevented ileum histopathologic signs of injury. I/R caused TBARS increase in NAC group jejunum and saline group ileum, but no difference was observed in plasmatic and ileal MDA. The present study allowed concluding that PTX was more efficient in preventing histopathologic injury than NAC, but neither PTX nor NAC prevented hemodynamic instability in rats' splanchnic ischemia and reperfusion.

**Keywords:** Small Intestine, Ischemia-reperfusion, N-acetylcysteine, Pentoxifylline.

## *Sumário*

---

Lista de figuras	17
Lista de tabelas	21
Lista de abreviaturas e símbolos	24
1. Introdução e revisão da literatura	29
1.1 Repercussão sistêmica	44
1.2 Terapêutica	45
1.2.1 Pentoxifilina	48
1.2.2 N-acetilcisteína	51
1.3 Avaliação	54
1.4 Justificativa	57
1.5 Objetivos	58
2. Material e métodos	59
2.1 Animais utilizados	60
2.2 Grupos experimentais	60
2.3 Seqüência experimental	61
2.4 Momentos de avaliação	68
2.5 Parâmetros	68
2.5.1 Hemodinâmicos	68
2.5.2 Temperatura esofágica	69
2.5.3 Hematócrito e hemogasometria	69
2.5.4 Avaliação histopatológica	69
2.5.5 Determinação da lipoperoxidação intestinal	70
2.5.6 Determinação do malondialdeído plasmático	71
2.6 Análise estatística	71

3. Resultados	73
3.1 Animais retirados do experimento	74
3.2 Peso corpóreo	75
3.3 Idade	76
3.4 Pressão arterial média	77
3.5 Pressão venosa	79
3.6 Fluxo sangüíneo na aorta	82
3.7 Fluxo sangüíneo na artéria mesentérica cranial	84
3.8 Freqüência cardíaca	87
3.9 Temperatura esofágica	89
3.10 Hematócrito	92
3.11 Hemogasometria	93
3.12 Avaliação histopatológica	97
3.13 Dosagem de lipoperóxidos	104
3.13.1 Dosagem de TBARS	104
3.13.2 Dosagem de MDA plasmático e do íleo por HPLC	107
4. Discussão	110
4.1 Da metodologia	111
4.1.1 Animal de experimentação	111
4.1.2 Modelo experimental	111
4.2 Dos resultados	114
4.2.1 Parâmetros hemodinâmicos	114
4.2.2 Hematócrito e hemogasometria	118
4.2.3 Avaliação histopatológica	119
4.2.4 Lipoperoxidação intestinal e plasmática	122
4.3 Considerações finais	125
5. Conclusões	126
6. Referências	128
Anexos	149

## *Lista de Figuras*

---

<b>Figura 1:</b> Materiais e equipamentos utilizados no experimento .....	65
<b>Figura 2:</b> Seqüência dos procedimentos experimentais .....	66
<b>Figura 3:</b> Fotografia de intestino delgado em período de estabilização .....	67
<b>Figura 4:</b> Fotografia de intestino delgado em período de isquemia .....	67
<b>Figura 5:</b> Fotografia de intestino delgado em período de reperfusão.....	67
<b>Figura 6:</b> Médias e desvios padrões do peso corpóreo (g), segundo o grupo	75
<b>Figura 7:</b> Medianas e semi-amplitudes da idade (dias), segundo o grupo.....	76
<b>Figura 8:</b> Médias e desvios padrões da pressão arterial média (mmHg), segundo grupos e momentos.....	78
<b>Figura 9:</b> Médias da pressão arterial média (mmHg) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo .....	79
<b>Figura 10:</b> Medianas e semi-amplitudes da pressão venosa (cmH <sub>2</sub> O), segundo grupos e momentos .....	81
<b>Figura 11:</b> Médias da pressão venosa (cmH <sub>2</sub> O) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo .....	81
<b>Figura 12:</b> Medianas e semi-amplitudes do fluxo na aorta (ml/min), segundo grupos e momentos .....	83
<b>Figura 13:</b> Médias do fluxo na aorta (ml/min) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo .....	84
<b>Figura 14:</b> Medianas e semi-amplitudes do fluxo na artéria mesentérica cranial (ml/min), segundo grupos e momentos.....	86
<b>Figura 15:</b> Médias do fluxo na artéria mesentérica cranial (ml/min) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo .....	86
<b>Figura 16:</b> Médias e desvios padrões da freqüência cardíaca (bpm), segundo grupos e momentos .....	88
<b>Figura 17:</b> Médias da freqüência cardíaca (bpm) a cada 10 minutos do	

experimento, segundo o grupo .....	88
<b>Figura 18:</b> Médias e desvios padrões da temperatura esofágica (°C), segundo grupos e momentos .....	90
<b>Figura 19:</b> Médias da temperatura (°C) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo .....	90
<b>Figura 20:</b> Traçados das curvas de PAM, pressão venosa, fluxo na artéria mesentérica cranial e fluxo na aorta, de um animal do grupo NAC/CONT .....	91
<b>Figura 21:</b> Traçados das curvas de PAM, pressão venosa, fluxo na artéria mesentérica cranial e fluxo na aorta, de um animal do grupo NAC/ISQ em período de reperfusão .....	91
<b>Figura 22:</b> Médias e desvios padrões do hematócrito (%), segundo grupos e momentos .....	93
<b>Figura 23:</b> Médias dos valores da hemogasometria, segundo grupos e momentos .....	97
<b>Figura 24:</b> Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do duodeno, segundo o grupo experimental.....	99
<b>Figura 25:</b> Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do jejuno, segundo o grupo experimental.....	100
<b>Figura 26:</b> Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do íleo, segundo o grupo experimental.....	100
<b>Figura 27:</b> Grupo NAC/CONT. Jejuno. Escore de grau 0. HE. 20x.....	101
<b>Figura 28:</b> Grupo SAL/CONT. Íleo. Escore de grau 1. HE. 20x .....	101
<b>Figura 29:</b> Grupo SAL/ISQ. Duodeno. Escore grau 2. HE. 20x.....	102
<b>Figura 30:</b> Grupo PTX/ISQ. Jejuno. Escore grau 3. HE. 20x .....	102
<b>Figura 31:</b> Grupo NAC/ISQ. Duodeno. Escore grau 4. HE. 20x.....	103

<b>Figura 32:</b> Grupo PTX/ISQ. Jejuno. Escore grau 5. HE. 10x .....	103
<b>Figura 33:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS do duodeno, segundo o grupo experimental.....	106
<b>Figura 34:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS do jejuno, segundo o grupo experimental.....	106
<b>Figura 35:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS do íleo, segundo o grupo experimental.....	107
<b>Figura 36:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores do MDA plasmático, segundo o grupo experimental.....	108
<b>Figura 37:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores no MDA do íleo, segundo o grupo experimental .....	109

## *Lista de Tabelas*

---

<b>Tabela 1:</b> Número de animais descartados, segundo o grupo experimental..	74
<b>Tabela 2:</b> Médias e desvios padrões do peso corpóreo (g), segundo fármacos e isquemia.....	75
<b>Tabela 3:</b> Medianas e semi-amplitudes da idade (dias), segundo fármacos e isquemia.....	76
<b>Tabela 4:</b> Médias e desvios padrões da pressão arterial média (mmHg), segundo grupos e momentos.....	78
<b>Tabela 5:</b> Medianas e semi-amplitudes da pressão venosa (cmH <sub>2</sub> O), segundo grupos e momentos .....	80
<b>Tabela 6:</b> Medianas e semi-amplitudes do fluxo na aorta (ml/min), segundo grupos e momentos .....	83
<b>Tabela 7:</b> Medianas e semi-amplitudes do fluxo na artéria mesentérica cranial (ml/min), segundo grupos e momentos.....	85
<b>Tabela 8:</b> Médias e desvios padrões da frequência cardíaca (bpm), segundo grupos e momentos .....	87
<b>Tabela 9:</b> Médias e desvios padrões da temperatura (°C), segundo grupos e momentos .....	89
<b>Tabela 10:</b> Médias e desvios padrões do hematócrito (%), segundo grupos e momentos .....	92
<b>Tabela 11:</b> Médias e desvios padrões do pH, PaCO <sub>2</sub> e PaO <sub>2</sub> , segundo grupos e momentos .....	94
<b>Tabela 12:</b> Médias e desvios padrões do HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> e BE, segundo grupos e momentos .....	95
<b>Tabela 13:</b> Médias e desvios padrões do ctCO <sub>2</sub> e O <sub>2</sub> saturado, segundo grupos e momentos .....	96
<b>Tabela 14:</b> Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do duodeno, segundo fármacos e isquemia .....	98

<b>Tabela 15:</b> Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do jejuno, segundo fármacos e isquemia .....	98
<b>Tabela 16:</b> Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do íleo, segundo fármacos e isquemia .....	99
<b>Tabela 17:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS (nmol/100 mg tecido) do duodeno, segundo fármacos e isquemia.....	104
<b>Tabela 18:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS (nmol/100 mg tecido) do jejuno, segundo fármacos e isquemia .....	105
<b>Tabela 19:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS (nmol/100 mg tecido) do íleo, segundo fármacos e isquemia.....	105
<b>Tabela 20:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores no MDA plasmático ( $\mu\text{mol/L}$ ), segundo fármacos e isquemia .....	108
<b>Tabela 21:</b> Medianas e semi-amplitudes dos valores no MDA do íleo ( $\mu\text{mol/L}$ ), segundo fármacos e isquemia .....	109

## *Lista de Abreviaturas e Símbolos*

---

%	porcento
μm	micrometro
μmol	micromol
5-HT	serotonina
ABS	absorbância
AMCa	artéria mesentérica caudal
AMCr	artéria mesentérica cranial
AO	antioxidantes
AP-1	ativador de proteína-1
ATP	adenosina trifosfato
BE	excesso de base
bpm	batimentos por minuto
C5	componente 5 do sistema complemento
C5a	C5 ativado
Ca <sup>+2</sup>	cálcio
CAM	molécula de adesão celular
cAMP	adenosina monofosfato cíclico
cm	centímetro
cNOS	óxido nítrico sintase constitutiva
CO <sub>2</sub>	gás carbônico
COX	cicloxigenase
ct CO <sub>2</sub>	conteúdo de gás carbônico arterial
DNA	ácido desoxirribonucleico
EGF	fator de crescimento epidermal
ERO	espécies reativas do oxigênio
FC	freqüência cardíaca
g	grama
GSH	glutathiona reduzida
GSH-Px	glutathiona-peroxidase
GSH-Rd	glutathiona-redutase
GSSG	glutathiona oxidada

h	hora
H <sub>2</sub> O	água
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peróxido de hidrogênio
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	ânion bicarbonato
Hct	hematócrito
HE	hematoxilina-eosina
HETE	ácido hidroxieicosatetraenóico
HO	heme-oxigenase
HPLC	cromatografia líquida de alta performance
I/R	isquemia e reperfusão
ICAM	molécula de adesão intercelular
I-FABP	proteínas ligantes de ácidos graxos do intestino
IL	interleucina
iNOS	óxido nítrico sintase induzida
IP	intraperitoneal
IV	intravenosa
KCl	cloreto de potássio
Kg	quilograma
L	litro
LOX	lipoxigenase
LT	leucotrieno
m	metro
M	molar
MDA	malondialdeído
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
mmol	milimol
MMP	metaloproteinase

NAC	n-acetilcisteína
NAC/CONT	grupo n-acetilcisteína/controle
NAC/ISQ	grupo n-acetilcisteína/isquemia
NaCl	cloreto de sódio
NF- $\kappa$ B	fator de transcrição kappa B
nm	nanômetro
nmol	nanomol
NO	óxido nítrico
O <sub>2</sub> sat	saturação de oxigênio
O <sub>2</sub>	oxigênio
O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	ânion superóxido
°C	graus centígrados
OH <sup>•</sup>	radical hidroxila
PAF	fator agregador de plaquetas
PAF-AH	PAF-acetil-hidrolase
PAM	pressão arterial média
PaCO <sub>2</sub>	pressão parcial arterial de gás carbônico
PDGF	fator de crescimento derivado de plaquetas
PECAM	molécula de adesão celular endotélio-plaqueta
PG	prostaglandina
PGI <sub>2</sub>	prostaglandina I <sub>2</sub> /prostaciclina
pH	potencial de hidrogênio
PMN	polimorfonuclear
PaO <sub>2</sub>	pressão parcial arterial de oxigênio
PTX	pentoxifilina
PTX/CONT	grupo pentoxifilina/controle
PTX/ISQ	grupo pentoxifilina/isquemia
RL	radicais livres
ROO <sup>•</sup>	radical peróxido
SAL/CONT	grupo salina/ controle
SAL/ISQ	grupo salina/isquemia

SOD	superóxido dismutase
TBA	ácido tiobarbitúrico
TBARS	espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico
TNF	fator de necrose tumoral
TX	tromboxano
VCAM	molécula de adesão celular vascular
XDH	xantina desidrogenase
XO	xantina oxidase

## *1. Introdução e revisão da literatura*

---

A síndrome de isquemia e reperfusão (I/R) desempenha um papel importante na fisiopatologia de várias condições clínico-cirúrgicas e pode estar associada a vólvulos, intussuscepções intestinais, oclusão arterial mesentérica aguda e choque hemodinâmico (STEFANUTTI et al., 2004). As lesões por I/R mesentérica também podem ocorrer em transplantes de intestino delgado (MASSBERG & MESSMER, 1998) e na enterocolite necrotizante em neonatos (PUGLISI et al., 1996).

Em medicina veterinária, a taxa de óbito em eqüinos portadores de enfermidades intestinais estrangulativas é elevada (DUCHARME et al., 1983). O primeiro estudo sobre I/R no intestino de eqüinos foi realizado em 1980 (MOORE et al.) e, desde então, numerosas pesquisas têm sido realizadas a fim de testar potenciais agentes terapêuticos (MATOS, 2000).

A isquemia intestinal pode ser decorrente de oclusão vascular por trombos ou êmbolos, ou de processos não-oclusivos, em condições de baixo fluxo mesentérico, por exemplo, em casos de insuficiência cardíaca, sepse, administração de agentes alfa-adrenérgicos ou de digitálicos (STONEY & CUNNINGHAM, 1993, McKINSEY & GEWERTZ, 1997). A insuflação intraperitoneal de CO<sub>2</sub> em procedimentos laparoscópicos promoveu prejuízo na oxigenação do cólon, como observaram Emir et al. (2001), em um estudo experimental em coelhos.

A isquemia do intestino é determinada por uma obstrução aguda ou crônica de artérias digestivas como o tronco celíaco (ou artéria celíaca), a artéria mesentérica superior (ou cranial) e a artéria mesentérica inferior (ou

caudal) (SIMI, 2002). Entretanto, as fontes de fluxo colateral entre os vasos mesentéricos entre si ou com a circulação sistêmica são numerosas (ROSENBLUM et al., 1997) e podem compensar o fluxo sanguíneo para os tecidos.

A isquemia desencadeia alterações nos tecidos pelo bloqueio da oferta de oxigênio, impedindo o metabolismo energético aeróbio. Esse fato determina a depleção dos níveis intracelulares de adenosina trifosfato (ATP) e distúrbio da homeostase celular (GRACE, 1994).

Durante o processo isquêmico, além da inadequada oferta de oxigênio, com conseqüente comprometimento da fosforilação oxidativa na mitocôndria, há um acúmulo de metabólitos que, diretamente ou via mediadores, podem causar lesão celular (GRANGER et al., 1986). Com a evolução da isquemia, a ação continuada desses elementos resulta na progressão das alterações celulares, culminando em necrose. Quando, no entanto, o processo que desencadeia a isquemia é corrigido antes da ocorrência de alterações irreversíveis, o retorno do oxigênio pode permitir o restabelecimento do metabolismo energético, a remoção dos produtos tóxicos e a volta progressiva da célula às suas funções normais (GRACE, 1994; COTRAN et al., 1996)

Embora menos freqüentemente encontrada, a oclusão de veias mesentéricas é tão importante quanto a oclusão arterial. A oclusão da veia mesentérica cranial provocou redução do metabolismo energético menos severa que a oclusão da artéria mesentérica cranial (AMCr), entretanto, a hemorragia e a lesão tecidual causadas pela oclusão venosa promoveram uma

perda tecidual irreversível no intestino de ratos (KIMURA et al., 2003).

Após a reperfusão, quando o oxigênio é reintroduzido no tecido, a lesão tecidual pode ser ainda mais exacerbada (paradoxo do oxigênio) (McCORD, 1985). Parks & Granger (1986) relataram que as lesões teciduais produzidas durante a reperfusão foram maiores que aquelas produzidas durante a isquemia, em I/R mesentérica em felinos. A I/R pode provocar complexas interações entre o endotélio e diferentes tipos celulares, levando a lesão microvascular e necrose celular e/ou apoptose (MASSBERG & MESSMER, 1998).

A oclusão e a reperfusão de artérias esplâncnicas ocasionam um choque circulatório, causado principalmente pelo aumento da permeabilidade vascular, ativação e adesão de neutrófilos polimorfonucleares, liberação de substâncias pró-inflamatórias e formação de espécies reativas do oxigênio (ERO) e espécies reativas do nitrogênio (MACARENGO et al., 2001; CUZZOCREA et al., 2002). A lesão provocada pela I/R esplâncnica é caracterizada por um intenso infiltrado inflamatório, encontrado predominantemente na mucosa e submucosa, causando destruição endotelial (CUZZOCREA et al., 2002).

A isquemia e a reperfusão do intestino delgado provocam quebra da barreira mucosa, translocação bacteriana e ativação de respostas inflamatórias (JOÃO et al., 2004), além de distúrbios hidro-eletrolíticos e do equilíbrio ácido-básico que se manifestam em órgãos à distância (TURNAGE et al., 1994).

A translocação bacteriana é a passagem de bactérias viáveis pela

mucosa intestinal para nodos linfáticos mesentéricos e outros órgãos e tecidos. O processo de translocação envolve a ligação inicial da bactéria à parede intestinal, que por si só pode iniciar a produção de citocinas e a subsequente resposta inflamatória. Uma vez que as bactérias penetram pela mucosa, elas podem ser transportadas para órgãos distantes pela circulação sistêmica. A hipóxia, seguida pelas mudanças na função da parede intestinal, promove um ciclo de aumento de permeabilidade levando a liberação de mediadores tóxicos, resultando em um aumento de permeabilidade mais acentuado, facilitando, assim, a translocação bacteriana (JOÃO et al., 2004). Um estudo utilizando bactérias marcadas mostrou que a translocação foi mais evidente 24 horas após reperfusão mesentérica em ratos do que 30 minutos após, indicando que o tempo é um fator importante para a translocação (JOÃO et al., 2004).

Com o retorno da perfusão sangüínea, aumenta o influxo de cálcio para o meio intracelular, produzindo aumento expressivo na atividade da fosfolipase  $A_2$ . O ácido araquidônico liberado pela fosfolipase  $A_2$  é metabolizado durante a reperfusão pela enzima cicloxigenase (COX), gerando prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) e prostaciclina ( $PGI_2$ ), e pela enzima lipoxigenase (LOX), dando origem aos leucotrienos (LT) (CUZZOCREA et al., 2003). Essas substâncias podem provocar vasoconstrição ( $TXA_2$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  e  $LTE_4$ ), vasodilatação ( $PGI_2$ ,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ), aumento da permeabilidade vascular ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ), estímulo da agregação plaquetária e quimiotaxia para polimorfonucleares (PMNs) ( $LTB_4$ , HETE) (COTRAN et al., 1996). Entretanto,

Aydemir-Koksoy et al. (1999) observaram diminuição da velocidade e intensidade da agregação plaquetária após a reperfusão de intestino isquêmico de coelhos.

Outro importante fator que induz lesão intestinal após a reperfusão é a geração de radicais livres do oxigênio, derivados da cadeia transportadora de elétrons da mitocôndria, do metabolismo da xantina-oxidase (XO), das células endoteliais, das prostaglandinas e dos neutrófilos ativados (GRACE, 1994).

Sob condições normais, o oxigênio molecular ( $O_2$ ) é submetido pelo sistema citocromo, na mitocôndria, a uma redução tetravalente, originando água ( $H_2O$ ). Entretanto, 1 a 2% do  $O_2$  “escapa” desta via e sofre uma redução univalente, originando espécies reativas do oxigênio (ERO). Em condições normais, essas espécies reativas são neutralizadas por enzimas antioxidantes endógenas, mas durante a reperfusão ocorre excessiva concentração de ERO, desencadeando um processo chamado de estresse oxidativo, com subseqüentes efeitos deletérios (YOSHIDA et al. 1996).

As ERO originam-se quando há reintrodução de oxigênio molecular no tecido isquêmico durante reperfusão. ERO podem ser radicais livres (RL), que são espécies químicas que têm um único elétron não pareado em um orbital externo. Em tal estado, o radical é extremamente reativo e instável, participa de reações com substâncias químicas inorgânicas ou orgânicas, proteínas, lipídios, carboidratos e, particularmente, membranas celulares e ácidos nucleicos (COTRAN et al., 1996).

Durante o período isquêmico, o ATP é catabolizado para produzir

hipoxantina. Sob condições fisiológicas, a hipoxantina é oxidada à xantina por meio da xantina desidrogenase (XDH). Durante a isquemia, ocorre acúmulo de cálcio intracelular ( $\text{Ca}^{+2}$ ) e a conversão da XDH em xantina oxidase (XO), sendo o grau dessa conversão proporcional ao tempo de isquemia. Essa reação é mais rápida no tecido intestinal do que em outros tecidos, tornando a medida de XO um indicador seguro para isquemia intestinal (GRANGER et al., 1986, EMIR et al., 2001).

Durante a reperfusão, oxigênio molecular é reintroduzido no tecido e reage com hipoxantina e XO para produzir o ânion superóxido ( $\text{O}_2^\bullet$ ), que é transformado em peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD) e o peróxido de hidrogênio em água pela catalase ou glutathione peroxidase (YOSHIDA, 1996). Na presença de ferro, o superóxido e o peróxido de hidrogênio reagem via reação de Haber-Weiss e Fenton para formar radicais hidroxila ( $\text{OH}^\bullet$ ), que são altamente reativos e citotóxicos. A hidroxila inicia a peroxidação lipídica de componentes da membrana celular e a subsequente liberação de substâncias que atraem, ativam e promovem a aderência de granulócitos ao endotélio microvascular. Os granulócitos aderidos causam, então, mais lesão à célula endotelial via liberação de superóxido e várias proteases (GRANGER, 1988; OTAMIRI, 1989). Os íons superóxido reagem com óxido nítrico (NO) para produzir peroxinitrito, que então causa acentuada peroxidação lipídica, modificações protéicas e no DNA, resultando em dano celular (ALDEMIR et al., 2003a; MONTALTO et al., 2003).

Todos os componentes celulares são susceptíveis à ação das ERO,

porém, a membrana é um dos mais atingidos em decorrência da lipoperoxidação, ou peroxidação lipídica, que acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas celulares. As interações lipídio-radical liberam peróxidos de lipídios, que são em si espécies reativas, iniciando a subsequente redução de outro ácido graxo. Conseqüentemente há perda da seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas, como as enzimas hidrolíticas dos lisossomas e a formação de produtos citotóxicos, culminando com a morte celular (COTRAN et al., 1996; FERREIRA et al., 1997). A lesão lisossomal e a conseqüente saída de enzimas lisossomais podem potencializar o dano celular causado pelo radical livre (BULKLEY, 1983).

Os dienos conjugados são os produtos iniciais da degradação dos ácidos graxos polinsaturados e o malondialdeído (MDA) é um dos produtos finais da lipoperoxidação. O MDA pode ser dosado em tecidos e no sangue através da propriedade que tem de se combinar à quente com o ácido tiobarbitúrico, gerando um cromóforo detectável por espectrofotometria. A sua concentração é diretamente proporcional ao dano celular causado pelos radicais livres (OHKAWA et al., 1979; GUTTERIDGE & HALLIWELL, 1990).

Além de desencadear a lipoperoxidação, as ERO têm capacidade de atrair e ativar os neutrófilos. O recrutamento das células inflamatórias é regulado por quimioatratores (C5a, IL-8, LTB<sub>4</sub>, PAF) gerados durante a I/R, e também pela indução de várias moléculas de adesão (CAMs) na superfície das células inflamatórias e células endoteliais venosas. As moléculas de adesão

que regulam a interação leucócito-endotélio são as selectinas, integrinas  $\beta 2$  (CD11/CD18) e as imunoglobulinas (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) (SCHOENBERG & BEGER, 1993; LEFER & LEFER, 1996; XIA et al., 2003).

A seqüência da emigração dos leucócitos inclui a marginação para a parede do vaso, rolamento ao longo do endotélio e, finalmente, uma firme adesão antes da transmigração através do endotélio (COTRAN et al., 1996; XIA et al., 2003). Os neutrófilos ativados, isto é, aqueles que expressam moléculas de adesão, após adesão e migração através do endotélio causam destruição local pela liberação de mais radicais livres, enzimas proteolíticas (colagenase, elastase, catepsina G) e peroxidase. O seqüestro de neutrófilos ativados em pulmões e outros órgãos é um passo importante para o desenvolvimento da falência múltipla de órgãos (GRACE, 1994).

Em intestino de ratos normais, a ICAM-1 e a VCAM-1 são constitutivamente expressas no endotélio venoso. Em resposta a I/R, elas são superexpressadas nas células do endotélio vascular, tecido conectivo, lâmina própria e células inflamatórias. Essa superexpressão de ICAM-1 e VCAM-1 acentua a adesão de leucócitos e promove a sua emigração para o intestino lesado durante a I/R (XIA et al., 2003). A oclusão da microcirculação atribuída principalmente à adesão em massa dos neutrófilos aos capilares é chamada de fenômeno de não-reperfusão (*no-reflow phenonenon*) (YOSHIDA, 1996).

Dentre os RL produzidos durante a I/R está o óxido nítrico (NO), que é normalmente sintetizado pela L-arginina por NO sintases que podem ter isoformas constitutivas (cNOS) e induzidas (iNOS) (KIECHELE & MALINSKI,

1993; FARREL & BLAKE, 1996; CERQUEIRA & YOSHIDA, 2002). A produção acentuada de NO a partir da NO sintase induzida (iNOS) contribui para a fisiopatologia da I/R no intestino (CUZZOCREA et al., 2002; MONTALTO et al., 2003). Entretanto, o NO produzido a partir das óxido nítrico sintases constitutivas (cNOS) pode ser uma molécula protetora importante no início da I/R do intestino delgado (CUZZOCREA et al., 1998).

O NO apresenta efeitos vasodilatadores benéficos no sistema microvascular, pelo relaxamento das células da musculatura lisa vascular, mas, paradoxalmente, pode estar envolvido na produção de radicais citotóxicos e hipotensão (FARREL & BLAKE, 1996; CHAN et al., 1999). Segundo Sekhon et al. (2003) o NO é benéfico como modulador ou mensageiro, mas em condições como estresse oxidativo é potencialmente tóxico. Naito et al. (2004) observaram que a inflamação induzida por reperfusão mesentérica em ratos resulta de estresse oxidativo e nitrosativo, caracterizado pela elevada produção de NO, pela expressão aumentada de iNOS, e por um acúmulo acentuado de peróxidos lipídicos.

A isquemia tecidual e reperfusão ativam famílias de proteínas-quinases que convergem para fatores de transcrição específicos [ativador de proteína-1 (AP-1) e fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)], que regulam a expressão de genes pró-inflamatórios. Os produtos resultantes incluem enzimas (iNOS, fosfolipase A<sub>2</sub>, ciclooxigenase), citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) e moléculas de adesão (ICAM-1) (ATTUWAYBI et al., 2004). O NF- $\kappa$ B é mantido em sua forma latente no citoplasma e, em certas condições, transloca-se para o núcleo, onde regula a

transcrição dos mediadores (MONTALTO et al., 2003).

Segundo Zou et al. (2003), o NF- $\kappa$ B parece exercer uma importante função na geração e resolução das lesões de I/R intestinal. O NF- $\kappa$ B é ativado pelo intestino por estímulos pró-inflamatórios, incluindo sepse, citocinas e estresse oxidativo. A ativação do NF- $\kappa$ B leva a expressão coordenada de muitos genes que codificam proteínas envolvidas na síntese de mediadores e na amplificação e manutenção da resposta inflamatória. Assim, o NF- $\kappa$ B funciona como um marcador para o tratamento antiinflamatório (ZOU et al., 2003).

A ativação do sistema complemento também pode levar à translocação do NF- $\kappa$ B e a um aumento na transcrição de iNOS. O sistema complemento exerce função significativa na patogênese das lesões provenientes da I/R e sua ativação também pode contribuir com o aumento na produção do ânion superóxido não só pelo recrutamento e ativação de neutrófilos, mas também pela diminuição dos níveis de SOD após reperfusão (MONTALTO et al., 2003)

A depleção do complemento ou sua inibição pode atenuar muitos dos mediadores da lesão da I/R. O componente 5 do complemento (C5) medeia as lesões intestinais via regulação da ICAM-1, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\alpha$  (MONTALTO et al., 2003). Embora seja claro que o bloqueio do complemento possa proteger os tecidos das lesões da reperfusão, os mecanismos moleculares específicos de indução da lesão em nível celular permanecem sob investigação. O sistema complemento potencializou a produção de ERO em um modelo de I/R no miocárdio, por recrutar e estimular os neutrófilos a produzir mais ERO (PARK &

LUCCHESI, 1999). Em I/R gastrointestinal, o complemento induziu a expressão de iNOS do epitélio intestinal de ratos (MONTALTO et al., 2003). A ativação dos neutrófilos também é complemento-dependente durante I/R intestinal (ZHANG et al., 2004). Entretanto, Fleming et al. (2003) mostraram que o C5a provocou lesões limitadas, após I/R mesentérica em camundongos, independente dos PMNs.

Adicionalmente, os mastócitos podem participar da exacerbação da lesão após ativação do complemento. Os mastócitos e as reações induzidas por eles parecem contribuir para o aumento da permeabilidade da mucosa durante a reperfusão, mas sua função na lesão patológica permanece obscura (ZHANG et al., 2004).

Evidências crescentes sugerem que além dos PMNs e células endoteliais, outras células exercem função importante na patogênese da lesão de reperfusão pós-isquêmica. As plaquetas são recrutadas para a microvasculatura pós-isquêmica logo após o início da reperfusão e, embora sejam anucleadas, geram RL, liberam mediadores pró-inflamatórios como TXA<sub>2</sub>, leucotrienos, serotonina, fator plaquetário-4 e PDGF e modulam a função leucocitária. O acúmulo de plaquetas na microvasculatura pós-isquêmica pode contribuir significativamente para a manifestação das lesões de I/R (MASSBERG & MESSMER, 1998; MASSBERG et al., 1998).

As plaquetas, similarmente aos leucócitos, rolam e se aderem firmemente no endotélio vascular durante reperfusão pós-isquêmica. As interações celulares entre as células endoteliais e as plaquetas induzidas por

I/R são mediadas via P-selectina endotelial, enquanto a P-selectina plaquetária promove as interações entre as plaquetas e os leucócitos (MASSBERG et al., 1998). As interações entre esses dois tipos celulares podem provocar uma ativação recíproca, resultando em aumento na expressão das moléculas de adesão, na geração de superóxido e na atividade fagocítica dos leucócitos (COOPER et al., 2003).

Outro fator que também está envolvido com as lesões de I/R intestinal é a serotonina (5-HT). A serotonina é uma amina bioativa que atua em vários fenômenos fisiológicos como neurotransmissão, movimento intestinal, ativação de plaquetas e vasoconstrição (TERAMOTO et al., 1998). Um estudo realizado por Teramoto et al. (1998) mostrou aumento nos níveis plasmáticos de 5-HT após I/R mesentérica em ratos, provavelmente devido a um aumento da liberação de 5-HT pelo intestino lesado. Segundo os autores, a 5-HT juntamente com outras substâncias bioativas podem exercer uma função importante na patogênese da I/R intestinal.

Recentemente foi demonstrado que as proteases pancreáticas estão envolvidas na produção de mediadores inflamatórios após I/R do intestino, tais como a tripsina e a metaloproteinase-9 (MMP-9). A MMP-9 é uma endoprotease que tem zinco em seu núcleo ativo, e está envolvida em respostas imunes e inflamatórias, incluindo I/R do miocárdio, fígado e pâncreas (ROSÁRIO et al., 2004). Após a oclusão da AMCr de ratos, seguida por reperfusão, Rosário et al. (2004) observaram que a tripsina intra-luminal aumentou a resposta inflamatória, com aumento da infiltração de neutrófilos na

parede intestinal. A tripsina pancreática promoveu uma rápida ativação proteolítica da MMP-9, atuando como um mecanismo potencial para a lesão.

Crescentes evidências têm sugerido que o fator agregador de plaquetas (PAF) exerce importante função na iniciação e amplificação das lesões de I/R (WU et al., 2003). O PAF é um mediador lipídico para resposta inflamatória e promove apoptose na mucosa, induzida por I/R em intestino delgado. A I/R inibe a atividade do PAF-acetil-hidrolase (PAF-AH), resultando em aumento da atividade do PAF. O PAF ativado acentua a expressão de PECAM-1 e a secreção de IL-6 e inibe a síntese de IL-10, que exerce funções antiinflamatórias durante a reperfusão intestinal (ZINGARELLI et al., 2001; WU et al., 2003). Ocorre liberação de citocromo da mitocôndria para o citosol para ativar a caspase-9 que, então, aumenta a apoptose na mucosa (WU et al., 2003).

No passado, a necrose era considerada o principal efeito do insulto isquêmico sobre as células epiteliais. Estudos mais recentes indicam que a apoptose é um significativo e, talvez, o principal contribuinte para a morte celular após lesão de I/R (KUENZLER et al., 2002). Ao contrário da necrose celular, a apoptose é um processo ativo de autodestruição celular dirigido geneticamente e é caracterizado por mudanças morfológicas como encolhimento celular, com a manutenção das organelas intactas, condensação da cromatina e eventual fragmentação do núcleo e citoplasma formando “corpos apoptóticos” (NODA et al., 1998).

Embora a base molecular da apoptose seja complexa, seu caminho regulador converge para um mecanismo efetor de morte celular comum, orquestrado pelas endoproteases cisteínas chamadas caspases, as principais executoras da “morte programada” (JACOB et al., 2003).

Vários estudos têm avaliado a apoptose em I/R intestinal (IKEDA et al., 1998; COOPERSMITH et al., 1999). Noda et al. (1998) relataram apoptose em jejuno e íleo, após oclusão da AMCr e reperfusão, em ratos. A apoptose não ocorreu no duodeno, onde o fluxo sanguíneo não diminuíra após a oclusão da AMCr. A porcentagem de DNA fragmentado aumentou durante a isquemia e foi máxima uma hora após a reperfusão. Segundo Wu et al. (2002) a iNOS está relacionada com a apoptose aumentada na mucosa de intestino delgado de ratos após I/R.

Esforços para reduzir a apoptose em tecidos lesados podem preservar a integridade funcional e morfológica de órgãos submetidos a I/R (HUNG ET AL., 2004). Jacob et al. (2003) relataram que a glicina preveniu a indução da apoptose em modelo de I/R mesentérica em ratos.

### **1.1 Repercussão sistêmica**

A falência múltipla de órgãos é uma complicação freqüente após I/R intestinal e envolve órgãos como fígado (HORIE et al., 2003), coração (HORTON & WHITE, 1993), rins (LANOUE et al., 1996; ROTHENBACH et al., 1997) e pulmões (TURNAGE et al., 1998; VINARD et al., 2003).

As espécies reativas iniciam uma seqüência de eventos incluindo a ativação de neutrófilos e a liberação de substâncias nocivas como PAF e histamina. Os neutrófilos ativados infiltram-se pelo epitélio intestinal e pelas células endoteliais, causando lesão na mucosa e submucosa, com conseqüente aumento na permeabilidade vascular. Esse aumento na permeabilidade resulta em translocação de produtos bacterianos entéricos. Além disso, a liberação de neutrófilos, produtos bacterianos e PAF levam aos efeitos fisiopatológicos distantes, incluindo a hipotensão sistêmica (KHANNA et al., 2001).

Segundo Iglesias et al. (1998), o edema pulmonar agudo decorrente da I/R mesentérica é devido ao aumento da permeabilidade microvascular pulmonar a fluidos e proteínas, bem como ao aumento da pressão hidrostática microvascular. Horton & White (1993) demonstraram que um dos mecanismos que promovem disfunção cardíaca após I/R intestinal em ratos é a produção de ERO e a peroxidação lipídica das membranas das células cardíacas. A lesão hepática induzida por I/R mesentérica foi atenuada com a administração de baixas concentrações de etanol, que pode ter atuado inibindo a apoptose dos hepatócitos (HORIE et al., 2003).

## **1.2 Terapêutica**

Vários mecanismos endógenos existem para inibir as lesões de I/R e muitos fármacos têm mostrado efeitos protetores. Esses agentes agem por vários caminhos incluindo eliminação das ERO, inibição da produção de ERO,

inibição neutrofílica, bloqueio da fosfolipase A<sub>2</sub>, da cicloxigenase e da lipoxigenase, inibição do fator de agregação plaquetária, bloqueadores da produção de agentes quimiotáticos ou anticorpos monoclonais contra moléculas de adesão. Entretanto nenhum tratamento isolado foi efetivo em limitar o dano oxidativo (GRACE, 1994; YOSHIDA, 1996).

A administração de alopurinol, um inibidor da xantina-oxidase (CIZ et al., 2001) e o uso de fator de crescimento epidermal (EGF) (BERLANGA et al., 2002) proporcionaram efeitos protetores após I/R em intestino delgado de ratos. ILHAN et al. (2003) mostraram que a administração de alopurinol e de anticorpos monoclonais contra a molécula de adesão ICAM-1 antes da reperfusão mesentérica atenuaram as lesões decorrentes da I/R em ratos.

Muitos outros agentes têm sido testados experimentalmente e têm prevenido ou diminuído as lesões de I/R mesentérica em experimentação. Os estudos mais recentes utilizaram lansoprazole (ICHIKAWA et al., 2004), propofol (SANTOS et al., 2003), antiinflamatórios (POUSSIOS et al., 2003), malsidomida, um doador de NO (ÖZTÜRK et al., 2003), nitroglicerina intraluminal (KHANNA et al., 2003), glicina (JACOB et al., 2003; KALLACURI et al., 2003), anisodamina e dobutamina (HU & SHENG, 2002), inosina (DOWDALL et al., 2002), pioglitazone (NAITO et al., 2002), bilirrubina (CERAN et al., 2001), Ginkgo biloba (MACARENGO et al., 2001) n-acetilcisteína (CUZZOCREA et al., 2000a, MONTERO et al., 2003; BYRKA-OWCZAREK et al., 2004), pentoxifilina (SENER et al., 2001), tempol (CUZZOCREA et al., 2000b), amido hidroxietílico (SIMONIAN et al., 1997, RIBEIRO, 2004), entre

outros.

Outras estratégias têm sido propostas para proteger os tecidos das lesões de I/R, como a hipotermia e o pré-condicionamento isquêmico ou farmacológico. O pré-condicionamento isquêmico é definido como um breve período de isquemia seguido por reperfusão (isolada ou em ciclos) que precede um período prolongado de isquemia (ABRAHÃO et al., 2004). O pré-condicionamento isquêmico atenuou as lesões morfológicas do intestino de ratos após I/R (SILERI et al., 2004). Abrahão et al. (2004) não encontraram diferenças histológicas quando compararam fragmentos intestinais de ratos submetidos a I/R com animais submetidos ao pré-condicionamento isquêmico, entretanto, a dosagem bioquímica mostrou que o pré-condicionamento protegeu o intestino de lesões da I/R.

Os mecanismos de proteção da hipotermia são multi-fatoriais e ainda não foram claramente definidos. Vários mecanismos têm sido propostos, incluindo redução do consumo de O<sub>2</sub>, depleção de ATP, ativação de neutrófilos, peroxidação lipídica e produção de citocinas pró-inflamatórias (HASSOUN et al., 2003). Hassoun et al. (2003) observaram que hipotermia intestinal regional aplicada durante isquemia mesentérica reduziu as respostas pró-inflamatórias induzidas pela I/R, mas não mostrou efeito significativo nas alterações da barreira microvascular durante a reperfusão em cães. Attuwayb et al. (2003) demonstraram que hipotermia protegeu o intestino de ratos das lesões de I/R e, segundo os autores, essa proteção estaria associada à diminuição da atividade da NF- $\kappa$ B e indução de iNOS, além da expressão de

heme-oxigenase-1 (HO-1).

Segundo Stefanutti et al. (2004), a hipotermia moderada tem efeitos benéficos no coração, fígado, intestino e pulmão após I/R mesentérica. A hipotermia moderada, caracterizada por temperatura retal entre 30 e 33°C, atenuou a infiltração de neutrófilos em pulmão de ratos após I/R mesentérica (VINARD et al., 2003).

Aldemir et al. (2003b), em estudo experimental em ratos, observaram que o congelamento *in vivo* da AMCr e o pré-tratamento com manitol antes da reperfusão foram benéficos na prevenção de lesões de I/R intestinal.

A hidrocortisona foi capaz de atenuar lesões de reperfusão após isquemia venosa em jejuno de eqüinos (ALVES et al., 2003). O 21-aminosteróide, um agente com propriedades similares às dos corticosteróides, porém sem os seus efeitos indesejáveis, não foi capaz de proteger o jejuno de eqüinos após oclusão vascular parcial seguida de reperfusão (VATISTAS et al., 1996).

### **1.2.1 Pentoxifilina**

A pentoxifilina (PTX) é comumente utilizada em pacientes com doenças vasculares periféricas, doenças cerebrovasculares e outras condições envolvendo defeitos na microcirculação regional (CHOPRA et al., 1988; SAVAS et al., 1997).

A pentoxifilina é um fármaco derivado da metil-xantina que apresenta propriedades hemorreológicas, proporcionando melhora no fluxo sanguíneo

através da diminuição de sua viscosidade, melhorando a deformabilidade das células sangüíneas e a oxigenação tecidual, além de inibir a agregação plaquetária. Conseqüentemente, melhora a microcirculação em áreas com comprometimento do fluxo sangüíneo (SOWEMIMO-COKER & TURNER, 1985; SCHMALZER & CHIEN, 1984; SCHROER, 1985).

A PTX inibe os efeitos mediados por polimorfonucleares, com redução na ativação celular, fagocitose e adesão endotelial, redução na quimiotaxia, na produção de superóxido, de fator de necrose tumoral (TNF) e nas respostas a mediadores inflamatórios, prevenindo o aumento na permeabilidade microvascular e a formação de edema (BESSLER, 1986; SULLIVAN e col., 1988; COE et al., 1997; MÜLLER et al., 1997; SAVAS et al., 1997; TÜRKÖZ et al., 1997; CLARK et al., 2003). Adicionalmente, a pentoxifilina inibe a xantina-oxidase, diminui a produção do PAF, inibe a síntese da fosfolipase A<sub>2</sub> e acentua a liberação de PGI<sub>2</sub>, assim revertendo a vasoconstrição isquêmica (STEEB et al., 1992; HAMMERMAN et al., 1999; TIRELI et al., 2003).

A PTX tem sido bastante estudada em modelos de isquemia e reperfusão. A PTX mostrou efeitos protetores em I/R hepática (MÜLLER et al., 1997; VARDARELI et al., 1998; IWAMOTO et al., 2002), mesentérica (MYERS et al., 1994; CARTER et al., 1995; ROTHENBACH et al., 1997; SAVAS et al., 1997; SENER et al., 2001; TIRELI et al., 2003) e de membros (ADAMS et al., 1995; SILVER et al., 1996; COE et al., 1997; KISHI et al., 1998). Em outras avaliações, a PTX não foi efetiva em atenuar lesões pós I/R hepática (YOUN, 1993; PORTAKAL & INAL-ERDEN, 1999) nem em medula (TÜRKÖZ et al.,

1997).

Em I/R intestinal, a pentoxifilina reduziu as lesões de membrana capilar alveolar e o subsequente extravasamento protéico e melhorou o débito cardíaco quando administrada 30 minutos após oclusão da AMCr de ratos (CARTER et al., 1995). Tirelli et al. (2003) realizaram ressecção e anastomose do íleo de ratos após 30 minutos de isquemia e 10 minutos de reperfusão da AMCr e observaram melhora na cicatrização e aumento na síntese de colágeno no sítio de anastomose.

Mustafa et al. (1995) avaliaram a PTX após oclusão da AMCr com interrupção do fluxo colateral por 30 minutos, seguido de reperfusão por uma hora, em ratos. Nesse modelo, a PTX mostrou-se eficiente em atenuar as lesões da mucosa decorrentes da I/R. Hammerman et al. (1999) observaram que a administração de PTX promoveu diminuição da peroxidação lipídica e melhora dos sinais histopatológicos de lesão no íleo, após I/R da AMCr e da AMCa de ratos.

Myers et al. (1994) verificaram que a oclusão da AMCr de ratos por 20 minutos seguida por 30 minutos de reperfusão evitaram a liberação de PGI<sub>2</sub> endógena esplâncnica. A administração de 50 mg/kg de PTX, 10 minutos antes da isquemia, promoveu um efeito protetor contra as lesões de I/R por manter a liberação de PGI<sub>2</sub> esplâncnico, um vasodilatador endógeno potente.

### **1.2.2 N-acetilcisteína**

A n-acetilcisteína (NAC) é um derivado n-acetilado da L-cisteína e é um

precursor da glutathiona usado clinicamente como um agente mucolítico. Trata-se de uma molécula pequena que tem propriedades antioxidantes e tem livre acesso a compartimentos intracelulares. A NAC é um antioxidante direto pela reação como peróxido de hidrogênio, conseqüentemente diminuindo a produção do altamente reativo radical hidroxil, além de aumentar as reservas citoplasmáticas de glutathiona reduzida (GSH), que tem função nas defesas celulares e extra-celulares contra ERO. Adicionalmente, a NAC pode agir como um vasodilatador, melhorar a microcirculação e ter efeito anti-agregante (PELAIA et al., 1995; FERRER et al., 1999; JAMESON, 2000; SOCHMAN, 2002; CAKIR et al., 2003; FISCHER et al., 2003; KOKSAL et al., 2003; PORTELLA, 2004).

Em isquemia e reperfusão, a NAC tem mostrado efeitos protetores em coração (BRUNET et al., 1995; CALVILLO et al., 2003), medula espinhal (CAKIR et al., 2003), fígado (NAKANO et al., 1995; SENER et al., 2003, PORTELLA et al., 2004), intestino (CUZZOCREA et al., 2000a; MONTERO et al., 2003), cérebro (SEKHON et al., 2003) e membros (KOKSAL et al., 2003). Outros estudos não mostraram efeitos satisfatórios com o uso da NAC em I/R renal (PINCEMAIL et al., 2000) e hepática (SALIM et al., 2002).

Calvillo et al. (2003), avaliando I/R cardíaca em ratos, propuseram alguns possíveis mecanismos de ação da NAC. Seus efeitos protetores podem ser devidos à inibição do acúmulo de PMN pela inibição da síntese de citocinas inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$  e IL-1, e quimiocinas, possivelmente por meio da inibição do fator de transcrição NF- $\kappa$ B. O efeito neutralizador de espécies

reativas do oxigênio, o aumento do vasorrelaxamento dependente do endotélio e, ainda, a redução na resposta inflamatória pela inibição da apoptose também podem ser alguns dos mecanismos de ação da n-acetilcisteína (BRUNET et al., 1995; CALVILLO et al., 2003).

Cuzzocrea et al. (2000a) observaram, em ratos, que a administração de NAC (20 mg/kg, 5 minutos antes da isquemia, seguida por 20 mg/kg/h) atenuou a PAM e a migração de PMNs, atenuou as lesões histológicas, bem como o aumento nos níveis de mieloperoxidase e MDA no íleo. Os autores sugerem que parte desse efeito pode ser devido à inibição da expressão da molécula de adesão ICAM-1 e da P-selectina, com subsequente redução da lesão celular mediada por neutrófilos.

A n-acetilcisteína preveniu lesão renal pela inibição da geração de radicais livres e do acúmulo de neutrófilos no tecido renal de ratos (SEHIRLI et al., 2003). No sistema nervoso, a NAC mostrou efeito protetor em I/R de medula espinhal de coelhos, especialmente se associada a hipotermia (CAKIR et al., 2003). Sekhon et al. (2003) relataram que a NAC atenuou as lesões decorrentes de I/R cerebral em ratos, provavelmente pela supressão de iNOS e de TNF- $\alpha$ , uma citocina pró-inflamatória.

A NAC mostrou efeitos benéficos contra lesões de I/R hepática, inclusive quando associada a melatonina (SENER et al., 2003). Portella et al. (2004) observaram que a I/R hepática associada a choque hemorrágico produziu lesões que foram reduzidas pela n-acetilcisteína, em ratos. Por outro lado, a NAC não modificou as lesões pulmonares decorrentes de I/R hepática em

ratos, à microscopia óptica (SALIM et al., 2002). No tecido renal de coelhos, a NAC não preveniu a peroxidação lipídica nem alterações microcirculatórias, apesar de ter aumentado o status antioxidante após I/R (PINCEMAIL et al., 2000).

Demir & Inal-Erder (1998) avaliaram o efeito da PTX, da NAC e da PTX + NAC em I/R hepática em ratos e observaram que a administração de PTX provocou aumento dos níveis de MDA após a I/R; com a administração de NAC os níveis de MDA foram similares aos valores do grupo controle.

### **1.3 Avaliação**

A I/R mesentérica pode ser avaliada pela detecção de diferentes produtos decorrentes da lesão, utilizando métodos laboratoriais, histomorfológicos e anatomopatológicos.

A avaliação da pressão arterial média em ratos, após I/R mesentérica, foi avaliada por meio de cateteres introduzidos na artéria femoral (KHANNA et al., 2001) ou carótida (MACARENCO et al., 2001). O fluxo sanguíneo microvascular intestinal (STEEB et al., 1992) e na artéria mesentérica cranial (BYRKA-OWCZAREK et al.; 2004), bem como a frequência cardíaca (HORTON & WALKER, 1993; HORTON & WHITE, 1993; KHANNA et al., 2001) são parâmetros que também foram avaliados em I/R mesentérica experimental.

A avaliação de parâmetros hemogasométricos foi realizada por Kozar et al. (2004), que avaliaram pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e excesso de base após I/R

intestinal em ratos. Iwanami et al. (1998) mediram o pH intra-luminal em um modelo de I/R mesentérica em cães e observaram uma correlação entre a queda do pH intestinal com o grau de lesões histológicas observadas após uma hora de reperfusão.

A peroxidação lipídica é freqüentemente utilizada quando se quer provar o envolvimento de RL no dano celular, pela detecção de hidroperóxidos lipídicos e dienos conjugados (GUTTERIDGE & HALLIWELL, 1990; HOLLEY & CHEESEMAN, 1996). O malondialdeído é um dos produtos finais da peroxidação lipídica e vários métodos são propostos para sua determinação. Tais métodos são baseados na reação do MDA com ácido tiobarbitúrico, gerando um cromóforo que pode ser detectado por espectrofotometria, fluorometria e, mais especificamente, HPLC (*high-performance liquid chromatography*) (BIRD & DRAPER, 1984; HOLLEY & CHEESEMAN, 1996).

Além da peroxidação lipídica, a medida do dano protéico, a medida do dano ao DNA e a medida de antioxidantes (AO) têm sido realizadas para a mensuração de ERO *in vivo* (HOLLEY & CHEESEMAN, 1996).

A detecção de RL em sistemas biológicos é dificultada por suas concentrações extremamente baixas (da ordem de  $10^{-11}$ M) e por suas altas velocidades de reação (FERREIRA et al., 1997). A detecção direta de radicais livres durante a I/R pode ser realizada pela técnica de ressonância paramagnética de elétrons, a hidroxilação do salicilato e a quimiluminescência (HOLLEY & CHEESEMAN, 1996; KUKREJA & HESS, 1996).

Os métodos mais utilizados para a aferição indireta dos RL e,

conseqüentemente, das lesões oxidativas são os espectrofotométricos e cromatométricos, que medem a atividade enzimática (SOD, catalase, GSH-Px e GSH-Rd) e/ou a concentração de tripeptídeos (GSH, GSSG) e aldeídos (MDA). Estas medidas podem ser realizadas em tecidos, sangue e outros fluidos (FERREIRA et al., 1997). A detecção indireta do NO pode ser realizada por quimiluminescência, conversão da oxi-hemoglobina em meta-hemoglobina ou mensuração dos metabólitos estáveis do NO, como o nitrito e o nitrato (CHAN et al, 1999).

Outros métodos têm sido propostos. Hedge et al. (1998) avaliaram a viabilidade mesentérica e observaram que a freqüência e amplitude da atividade elétrica intestinal (ritmo elétrico básico) são sensíveis à isquemia e que se alteram antes das mudanças histológicas. A variação na atividade elétrica do intestino delgado durante I/R é um processo dinâmico que reflete o estado metabólico do músculo liso.

Sun et al. (2001) observaram que a medida de D-lactato no plasma pode ser um marcador de lesão intestinal, monitorando o aumento da permeabilidade e endotoxemia após I/R mesentérica em ratos. Günel et al. (1998) acreditam que o nível elevado de D-lactato pode ser um parâmetro usado para identificar pacientes como isquemia intestinal antes de laparotomia.

As proteínas ligantes de ácidos graxos do intestino (I-FABP) são pequenas proteínas intracelulares que existem na mucosa do epitélio intestinal de muitos mamíferos e podem ser detectadas no plasma e urina após lesão celular (NIEWOLD et al., 2004).

#### **1.4 Justificativa**

A isquemia intestinal desempenha papel importante na fisiopatologia de várias condições clínico-cirúrgicas e a reperfusão resulta em lesões teciduais mais graves do que a isquemia por si. Os eventos que ocorrem durante a I/R são complexos e muitos estudos têm sido realizados na tentativa de encontrar fármacos que protejam o tecido das lesões de reperfusão.

A pentoxifilina é um agente hemorreológico comumente utilizado em pacientes com doenças vasculares periféricas, doenças cerebrovasculares e outras condições envolvendo defeitos na microcirculação regional (CHOPRA et al., 1988; SAVAS et al., 1997). A pentoxifilina tem apresentado efeitos benéficos em lesões de I/R de vários tecidos, inclusive intestinos (MUSTAFA et al., 1995; SAVAS et al., 1997; HAMMERMAN et al., 1999; SENER et al., 2001).

A n-acetilcisteína é um tiol de baixo peso molecular com diversas aplicações farmacológicas, inclusive em lesões de I/R mesentérica (CUZZOCREA et al., 2000a; MONTERO et al., 2003; BYRKA-OWCZAREK et al., 2004; HAZINEDAROGLU et al., 2004).

A isquemia e a reperfusão mesentérica são intensamente estudadas, porém, ainda permanecem muitas dúvidas quanto à sua fisiopatologia e terapêutica, sendo necessários novos estudos para seu completo entendimento. Até o momento, nenhum estudo avaliou parâmetros hemodinâmicos associados à administração de pentoxifilina ou n-acetilcisteína em I/R mesentérica.

Assim, foram avaliados os efeitos da pentoxifilina e da n-acetilcisteína em I/R esplâncnica por meio de avaliação hemodinâmica, bioquímica e histológica, buscando-se mais conhecimentos sobre a ação destes fármacos na I/R em ratos.

### **1.5 Objetivos**

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da pentoxifilina e da n-acetilcisteína na atenuação do choque circulatório e de lesões viscerais decorrentes de isquemia e reperfusão esplâncnica em ratos.

## *2. Material e Métodos*

---

O modelo experimental utilizado foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Unesp - campus de Botucatu.

## **2.1 Animais utilizados**

Foram utilizados 60 ratos da linhagem Wistar, machos, pesando em média  $319,82 \pm 31,59$  gramas, com idade entre 60 e 65 dias, fornecidos pelo Biotério Central do campus de Botucatu - Unesp. A parte experimental foi realizada no Laboratório de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

## **2.2 Grupos experimentais**

Os animais foram divididos por sorteio em seis grupos experimentais, com 10 animais cada, assim distribuídos:

Grupo salina/ controle (SAL/CONT): administração contínua de NaCl a 0,9%<sup>1</sup>, na dose de 5 ml/kg/h, via IV, após o período de estabilização de 30 minutos.

Grupo salina/isquemia (SAL/ISQ): administração contínua de NaCl a 0,9%, na dose de 5 ml/kg/h, via IV, a partir do início do período de isquemia.

Grupo pentoxifilina/controle (PTX/CONT): administração contínua de pentoxifilina<sup>2</sup> na dose de 50 mg/kg, via IV, na velocidade de 5 ml/kg/h, após o período de estabilização.

---

<sup>1</sup> Solução Isotônica de Cloreto de Sódio - Ariston (São Paulo - SP).

Grupo pentoxifilina/isquemia (PTX/ISQ): administração contínua de pentoxifilina na dose de 50 mg/kg, via IV, na velocidade de 5 ml/kg/h, a partir do início do período de isquemia.

Grupo n-acetilcisteína/controle (NAC/CONT): administração contínua de n-acetilcisteína<sup>3</sup> na dose de 430 mg/kg/h, via IV, na velocidade de 5 ml/kg/h, após o período de estabilização.

Grupo n-acetilcisteína/isquemia (NAC/ISQ): administração contínua de n-acetilcisteína na dose de 430 mg/kg/h, via IV, na velocidade de 5 ml/kg/h, a partir do início do período de isquemia.

### **2.3 Seqüência Experimental**

Os animais foram submetidos à seqüência experimental que segue.

1. anestesia com pentobarbital sódico na dose de 30 mg/kg, por via intraperitoneal, com suplementação, quando necessário
2. tricotomia cervical ventral e abdominal ventral

---

<sup>2</sup> Trental® ampolas 20mg/ml. Aventis Pharma LTDA (Suzano – SP).

<sup>3</sup> Flumucil® 100mg/ml - Zambon (São Paulo – SP).

3. anti-sepsia com álcool iodado a 2%
4. incisão longitudinal mediana na face ventral do pescoço
5. dissecação da artéria carótida esquerda e cateterismo, para registro contínuo da pressão arterial<sup>4</sup> e colheita de sangue para hemogasometria
6. dissecação da veia jugular direita e cateterismo, para administração de líquidos, registro contínuo da pressão venosa<sup>5</sup> e colheita de sangue para hematócrito
7. laparotomia mediana, com dissecação e reparo da aorta abdominal, artéria celíaca, artéria mesentérica cranial e artéria mesentérica caudal, com fita de silicone<sup>6</sup>
8. colocação de fluxômetros<sup>7</sup> na aorta abdominal e na artéria mesentérica cranial
9. fechamento do abdome com pinças, com manutenção das alças intestinais dentro da cavidade
10. introdução de sensor de temperatura<sup>8</sup> no esôfago, a cada 10 minutos, para medidas da temperatura
11. início da avaliação dos parâmetros hemodinâmicos

---

<sup>4</sup> PAM medida com transdutor de pressão do aparelho fisiógrafo Biopac® MP110.

<sup>5</sup> Pressão venosa medida com transdutor de pressão do aparelho fisiógrafo Biopac® MP110.

<sup>6</sup> Surg-I-Loop® - Scanlan International (St. Paul – MN).

<sup>7</sup> Fluxo sangüíneo da aorta abdominal e da AMCr foram medidos com o fluxômetro Transonic®.

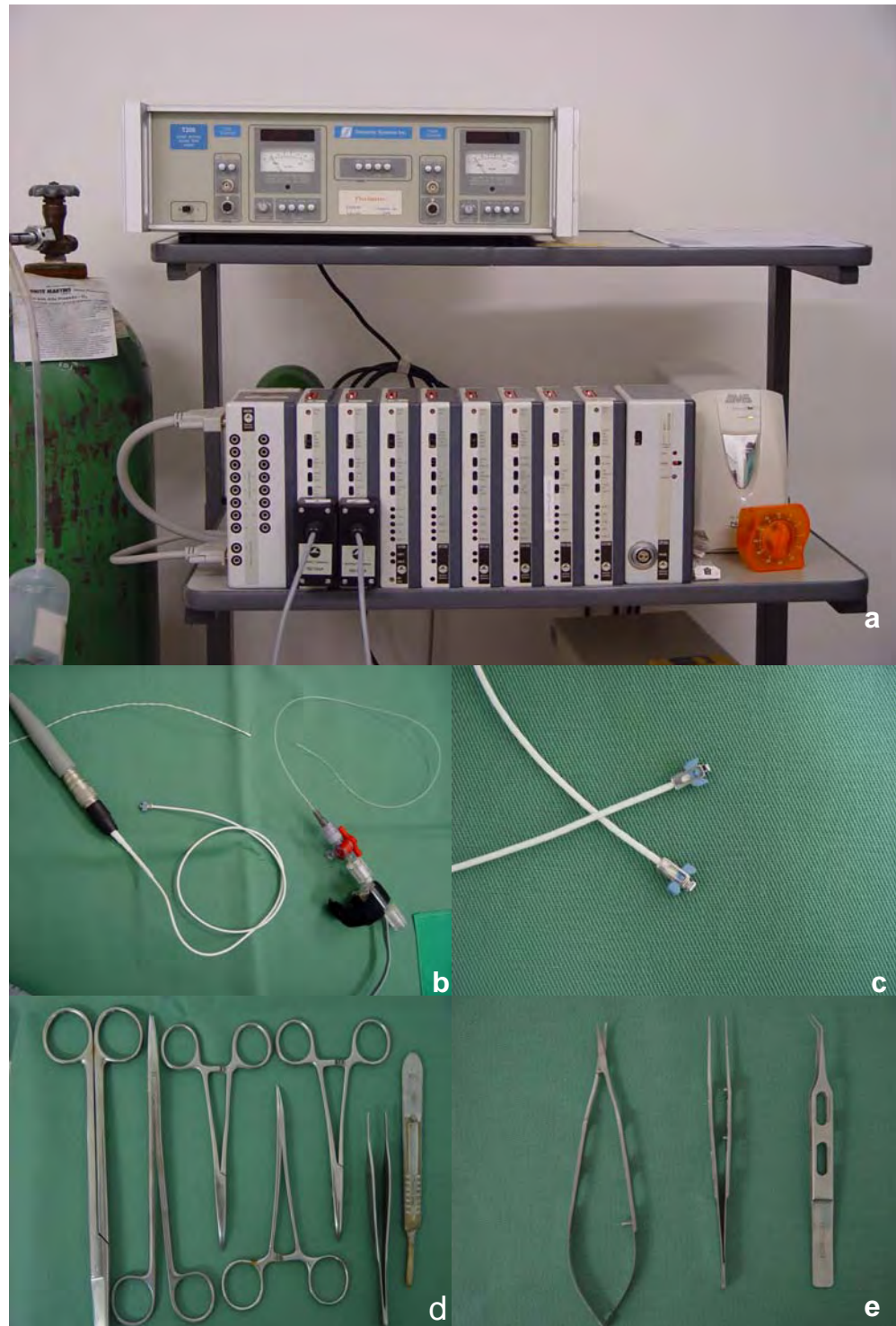
<sup>8</sup> Temperatura esofágica medida com sensor do aparelho fisiógrafo Biopac® MP110.

12. estabilização durante 30 minutos
13. sorteio dos grupos experimentais
14. oclusão (ou não, conforme o grupo) da artéria celíaca, artéria mesentérica cranial e artéria mesentérica caudal, com clampes tipo *bulldog*<sup>9</sup> para oclusão vascular temporária, por 30 minutos. No mesmo momento da oclusão vascular, iniciou-se a administração contínua de soro fisiológico, pentoxifilina ou n-acetilcisteína, conforme o grupo, até o final do experimento
15. liberação dos clampes nos grupos submetidos a isquemia, após 30 minutos de oclusão vascular
16. colheita de sangue para dosagem de malondialdeído (MDA) plasmático, hematócrito e hemogasometria, após 120 minutos de reperfusão
17. sacrifício dos animais com sobredose de anestésico
18. colheita de amostras de duodeno, jejuno e íleo. Uma amostra de cada segmento intestinal foi colocada em formaldeído a 10% para realização de histopatologia, através da coloração de hematoxilina-eosina (HE). Outras amostras de cada segmento foram armazenadas em nitrogênio líquido para posterior dosagem de TBARS tecidual. Amostras de íleo foram armazenadas em nitrogênio líquido para posterior dosagem de MDA.

---

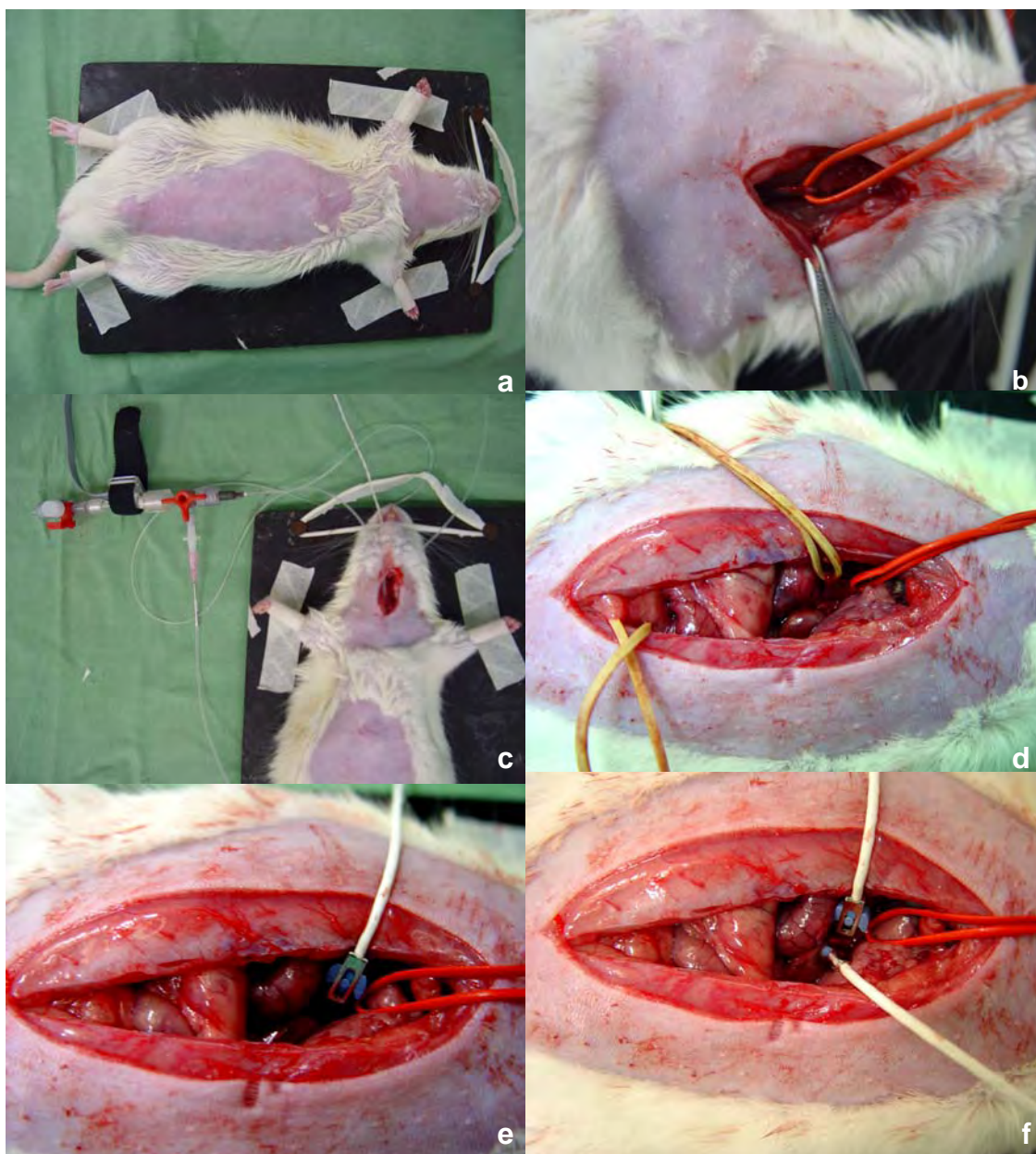
<sup>9</sup> Vascu-Stat® - Scanlan International (St. Paul – MN).

Materiais e equipamentos utilizados são mostrados na figura 1. A seqüência dos procedimentos experimentais é mostrada na figura 2. As figuras 3 a 5 mostram fotografias de alças intestinais nos momentos de estabilização, isquemia e reperfusão.



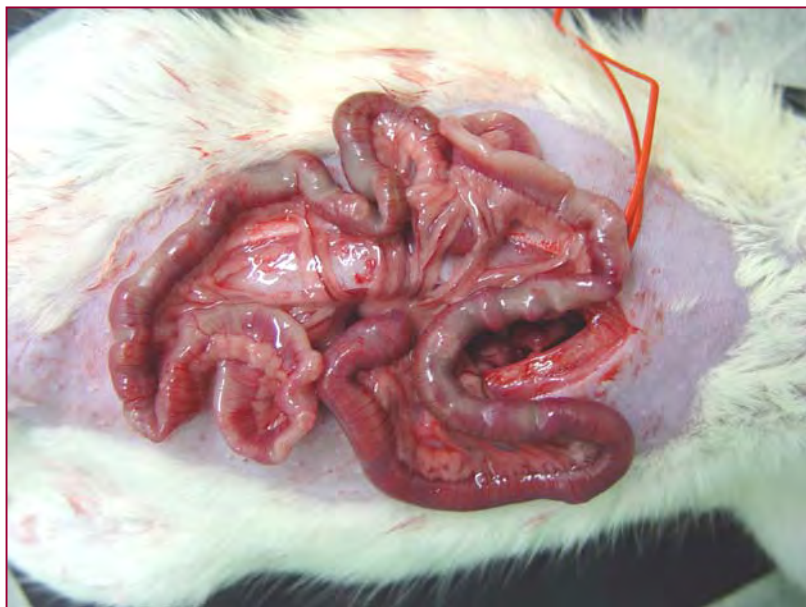
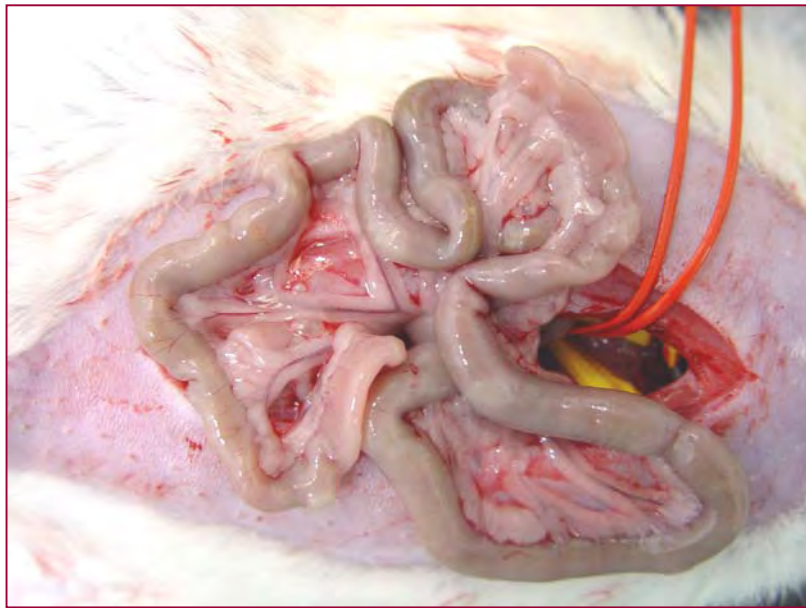
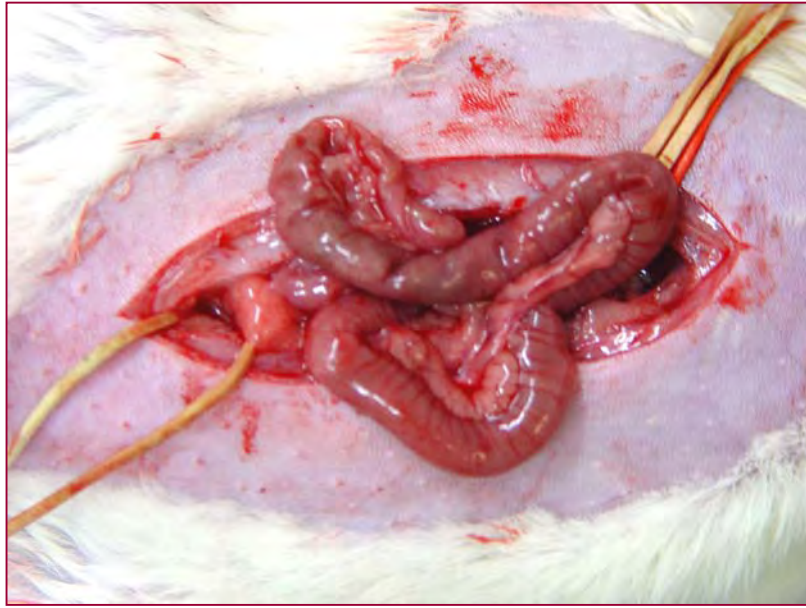
**Figura 1 - Materiais e equipamentos utilizados no experimento.**

a) fluxômetro Transonic® (acima) e aparelho fisiógrafo Biopac® (abaixo); b) sensor de temperatura (acima a esquerda), probe para medida de fluxo sanguíneo (abaixo a esquerda) e cateter acoplado a transdutor para medida de pressão sanguínea; c) probes para medida de fluxo sanguíneo; d) material cirúrgico; e) material microcirúrgico.



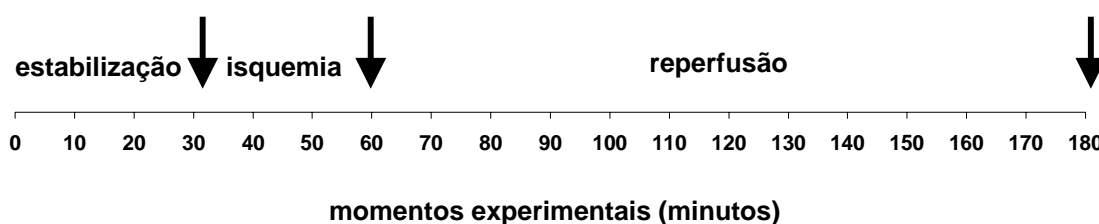
**Figura 2: Seqüência dos procedimentos experimentais.**

a) tricotomia cervical ventral e abdominal ventral; b) disseção e exposição da artéria carótida; c) cateteres para medida de pressão na artéria carótida e na veia jugular; d) disseção e exposição da artéria celíaca, AMCr e AMCa; e) probe para medida do fluxo na AMCr; f) probe para medida do fluxo na AMCr e na aorta abdominal.



## 2.4 Momentos de avaliação

Os parâmetros foram colhidos por 180 minutos, conforme o esquema que segue.



## 2.5 Parâmetros

### 2.5.1 Hemodinâmicos

Os dados referentes à pressão arterial média (PAM), pressão venosa, frequência cardíaca (FC), fluxo sanguíneo na aorta abdominal e na AMS foram medidos ininterruptamente, durante todo o período do experimento. Os valores referentes a cada animal foram determinados pelo programa MP100<sup>10</sup> e obteve-se uma média para cada intervalo de 10 minutos. Para análise estatística foram utilizados os valores médios obtidos nos intervalos precedentes aos momentos 30, 60 e 180 (30 minutos de estabilização, 30 minutos de isquemia e 120 minutos de reperfusão, respectivamente).

### 2.5.2 Temperatura esofágica

A temperatura esofágica foi verificada a cada dez minutos. A análise

---

<sup>10</sup> MP100 Workstation – Biopac Systems, Inc.

estatística foi realizada nos momentos 30, 60 e 180.

### **2.5.3 Hematócrito e hemogasometria**

No início e no final do experimento foi colhido sangue da veia jugular e da artéria carótida, para realização de hematócrito e hemogasometria<sup>11</sup>, respectivamente.

Os parâmetros fornecidos pela hemogasometria foram pH, pressão parcial de oxigênio e de gás carbônico (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>), bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), excesso de base (BE), saturação de oxigênio (O<sub>2</sub> sat) e conteúdo de gás carbônico arterial (ct CO<sub>2</sub>).

### **2.5.4 Avaliação histopatológica**

Após o sacrifício dos animais, segmentos intestinais foram colhidos para realização da histologia. Foram utilizadas as porções craniais do duodeno, médias do jejuno e distais do íleo, que foram lavadas com solução de NaCl 0,9% e preservadas em formaldeído à 10%. Para preparação das lâminas, as amostras foram incluídas em parafina, seccionadas transversalmente e coradas pela técnica da hematoxilina-eosina (HE), no Laboratório de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Para análise das lâminas, foi utilizado o sistema de classificação proposto por Chiu et al. (1970): grau 0 = mucosa normal; grau 1 = desenvolvimento de espaço subepitelial de Gruenhagen, freqüentemente no

---

<sup>11</sup> Hemogasometria realizada no aparelho Rapidlab™ 348 – Chiron Diagnostics – Bayer Corporation.

ápice das vilosidades e com congestão dos capilares; grau 2 = aumento do espaço subepitelial, com descolamento moderado da camada epitelial da lâmina própria; grau 3 = descolamento epitelial maciço, em toda a extensão das vilosidades; grau 4 = vilosidades desnudadas, com exposição da lâmina própria; capilares dilatados expostos e aumento da celularidade da lâmina própria; grau 5 = digestão e desintegração da lâmina própria, hemorragia e ulceração. As análises foram realizadas por patologista veterinário, sem conhecimento dos grupos experimentais.

### **2.5.5 Determinação da lipoperoxidação intestinal**

Após o sacrifício dos animais, segmentos de duodeno, jejuno e íleo, adjacentes aos utilizados para avaliação histológica, foram colhidos, lavados com solução de NaCl 0,9% e armazenados em nitrogênio líquido.

A determinação da lipoperoxidação intestinal foi realizada por meio da dosagem de espécies reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS - thiobarbituric acid reactive substances), pela técnica proposta por Uchiyama & Mihara (1978) (anexo 1), no Laboratório de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Outra amostra de íleo foi utilizada para a determinação do malondialdeído por HPLC<sup>12</sup> (high performance liquid chromatograph) (NIELSEN et al., 1997) (anexo 2), no Centro de Metabolismo e Nutrição (Cemenutri) da Faculdade de Medicina de Botucatu.

---

<sup>12</sup> HPLC dosado em cromatógrafo líquido modelo LC 10A, acoplado ao detector UV LC10 – Shimadzu Corporation® (Japão).

### **2.5.6 Determinação do malondialdeído (MDA) plasmático**

Após a colheita de sangue da veia jugular, as amostras de plasma foram armazenadas em nitrogênio líquido e encaminhadas ao Cemenutri para dosagem de malondialdeído plasmático por HPLC (NIELSEN et al., 1997).

### **2.6. Análise Estatística**

O estudo dos parâmetros idade, peso, escore histológico, TBARS e malondialdeído foi realizado por meio da técnica da análise de variância (paramétrica ou não-paramétrica, segundo a aderência ou não dos dados à distribuição normal de probabilidades) para o esquema fatorial 2x3 (dois níveis de isquemia e três fármacos) no modelo completamente casualizado, complementada com os respectivos testes de comparações múltiplas (ZAR, 1999).

Os parâmetros hemodinâmicos, temperatura, hematócrito e hemogasometria, com dois ou três momentos de avaliação, foram avaliados pela técnica da análise de variância para medidas repetidas no modelo com dois fatores independentes (isquemia e fármaco). A opção paramétrica ou não-paramétrica realizou-se de acordo com os critérios descritos acima (JOHNSON & WICHERN, 1998)

Todas as discussões foram realizadas no nível de 5% de significância.

### *3. Resultados*

---

### **3.1 Animais retirados do experimento**

O experimento foi realizado em 69 animais, sendo que foram retirados quatro animais do grupo SAL/ISQ, dois animais do grupo PTX/ISQ e três animais do grupo NAC/ISQ, todos devido a óbito durante o período de reperfusão (tabela 1).

**Tabela 1 - Número de animais descartados, segundo o grupo experimental.**

<b>Grupo</b>	<b>Número de animais</b>
SAL/CONT	0
SAL/ISQ	4
PTX/CONT	0
PTX/ISQ	2
NAC/CONT	0
NAC/ISQ	3

### 3.2 Peso corpóreo

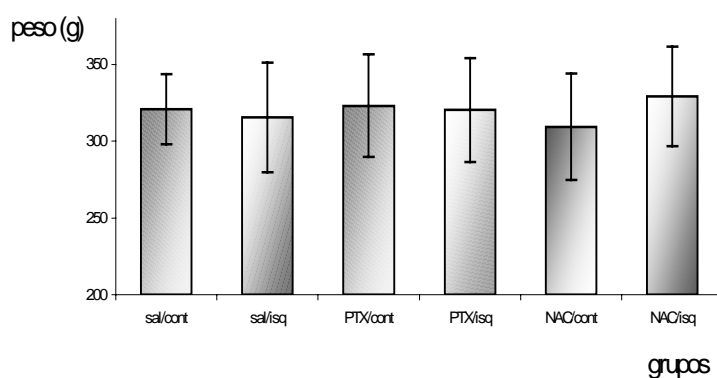
Os animais submetidos ao experimento não apresentaram diferença significativa no peso corpóreo. A tabela 2 e a figura 6 mostram os valores médios e desvios padrões do peso dos animais, conforme o grupo experimental. Os valores individuais do peso corpóreo dos animais de cada grupo experimental encontram-se no anexo 3.

**Tabela 2 - Médias e desvios padrões do peso corpóreo (g), segundo fármacos e isquemia\*.**

	Fármaco		
	salina	PTX	NAC
controle	321,10 ± 22,87 aA	323,10 ± 33,46 aA	309,50 ± 34,55 aA
isquemia	315,60 ± 35,60 aA	320,4 ± 33,74 aA	329,20 ± 32,42 aA

(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco  
letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Figura 6 - Médias e desvios padrões do peso corpóreo (g), segundo o grupo.**



### 3.3 Idade

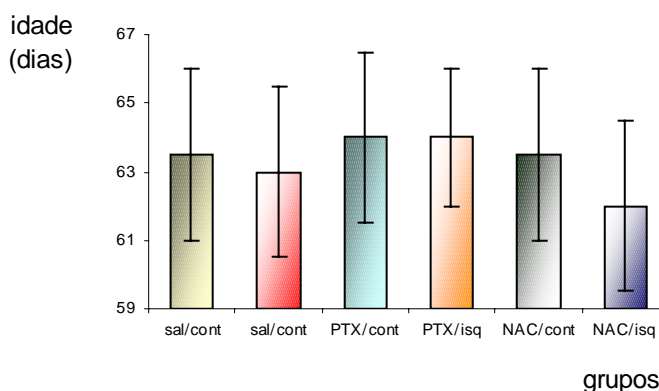
Os animais submetidos ao experimento não apresentaram diferença significativa na idade, no dia do procedimento experimental. A tabela 3 e a figura 7 mostram os valores medianos e semi-amplitudes da idade, conforme o grupo. Os valores individuais da idade dos animais de cada grupo experimental encontram-se no anexo 4.

**Tabela 3 - Medianas e semi-amplitudes da idade (dias), segundo fármacos e isquemia\*.**

	Fármaco		
	salina	PTX	NAC
controle	63,50 ± 2,50 aA	64,00 ± 2,50 aA	63,50 ± 2,50 aA
isquemia	63,00 ± 2,50 aA	64,00 ± 2,00 aA	62,00 ± 2,50 aA

(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco  
letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Figura 7 - Medianas e semi-amplitudes da idade (dias), segundo o grupo.**



### **3.4 Pressão arterial média (PAM)**

No período de estabilização, a PAM foi similar em todos os grupos.

Os grupos SAL/CONT e PTX/CONT não apresentaram alteração da PAM no decorrer do experimento. A administração isolada de NAC promoveu queda significativa da PAM após 180 minutos de experimento.

Nos grupos submetidos à isquemia, houve uma elevação acentuada da PAM logo após o início da isquemia, não avaliada estatisticamente, e um declínio após alguns minutos, sem retornar aos valores basais no final do período de isquemia. Após 120 minutos de reperfusão os valores da PAM mostraram-se significativamente mais baixos que os basais, em todos os grupos. Embora não avaliada estatisticamente, observou-se queda evidente da PAM logo após a liberação dos clampes vasculares, por cerca de 20 minutos.

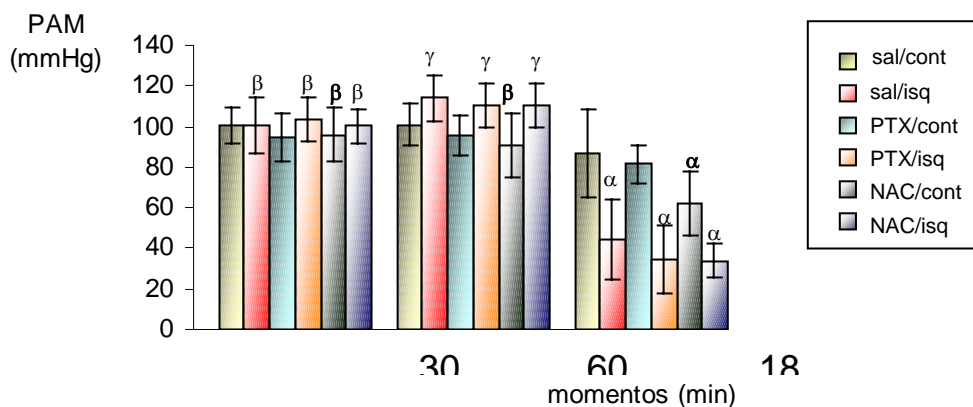
A tabela 4 e a figura 8 mostram os valores médios e desvios padrões da PAM, conforme os grupos e os momentos analisados. A figura 9 mostra as médias da PAM a cada 10 minutos do experimento. Os valores médios de cada grupo, segundo os momentos, encontram-se no anexo 5.

**Tabela 4 - Médias e desvios padrões da pressão arterial média (mmHg), segundo grupos e momentos\*.**

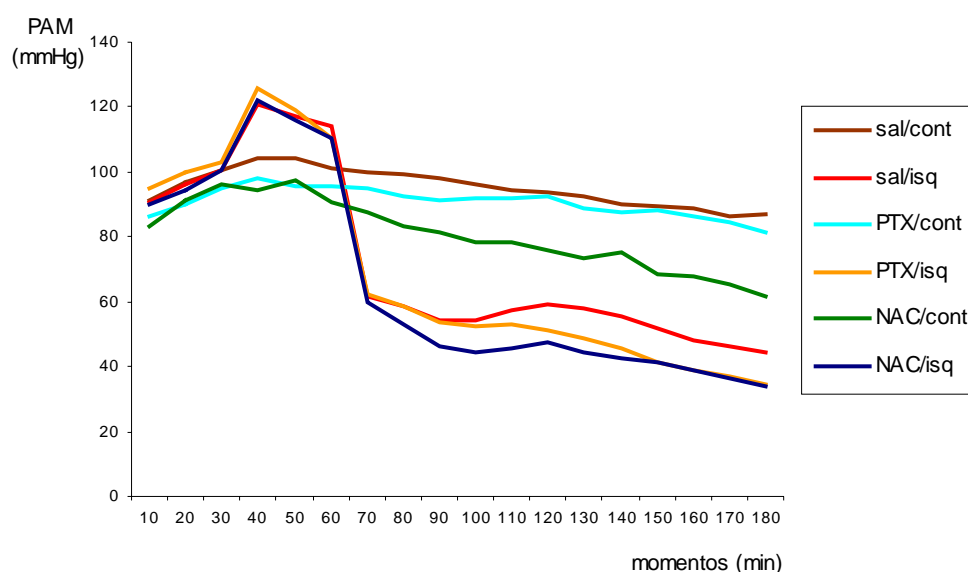
Fármaco		Momentos de avaliação (min)		
		30	60	180
controle	salina	100,54 ± 9,28 aA $\alpha$	100,94 ± 10,03 bA $\alpha$	86,72 ± 21,62 bB $\alpha$
	PTX	94,72 ± 11,79 aA $\alpha$	95,37 ± 10,02 abA $\alpha$	81,41 ± 9,62 bB $\alpha$
	NAC	95,97 ± 13,01 aA $\beta$	90,51 ± 15,62 aA $\beta$	61,95 ± 15,53 aB $\alpha$
isquemia	salina	100,41 ± 13,89 aA $\beta$	113,88 ± 10,94 aB $\gamma$	44,30 ± 19,91 aA $\alpha$
	PTX	103,27 ± 10,99 aA $\beta$	110,33 ± 10,84 aB $\gamma$	34,52 ± 17,22 aA $\alpha$
	NAC	100,25 ± 8,47 aA $\beta$	110,38 ± 10,75 aB $\gamma$	33,81 ± 8,39 aA $\alpha$

(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
 letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
 letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Figura 8 - Médias e desvios padrões da pressão arterial média (mmHg), segundo grupos e momentos.**



**Figura 9 - Médias da pressão arterial média (mmHg) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo.**



### 3.5 Pressão venosa

No período de estabilização, a pressão venosa foi similar em todos os grupos.

O grupo SAL/CONT e os grupos submetidos à isquemia não apresentaram alteração da pressão venosa no decorrer do experimento. O grupo PTX/CONT apresentou elevação da pressão venosa após 60 minutos de experimento, com retorno aos valores iniciais no final da avaliação. O grupo NAC/CONT apresentou elevação da pressão venosa após 60 minutos de

experimento e diminuição, sem, entretanto voltar aos valores iniciais, no final da avaliação.

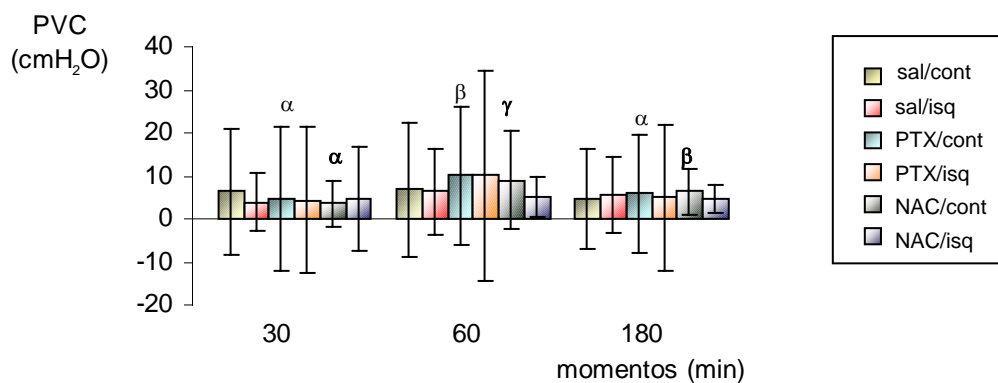
A tabela 5 e a figura 10 mostram os valores medianos e semi-amplitudes da pressão venosa, conforme os grupos e os momentos analisados. A figura 11 mostra as médias da pressão venosa a cada 10 minutos do experimento. Os valores médios de cada grupo, segundo os momentos, encontram-se no anexo 6.

**Tabela 5 - Medianas e semi-amplitudes da pressão venosa (cmH<sub>2</sub>O), segundo grupos e momentos\*.**

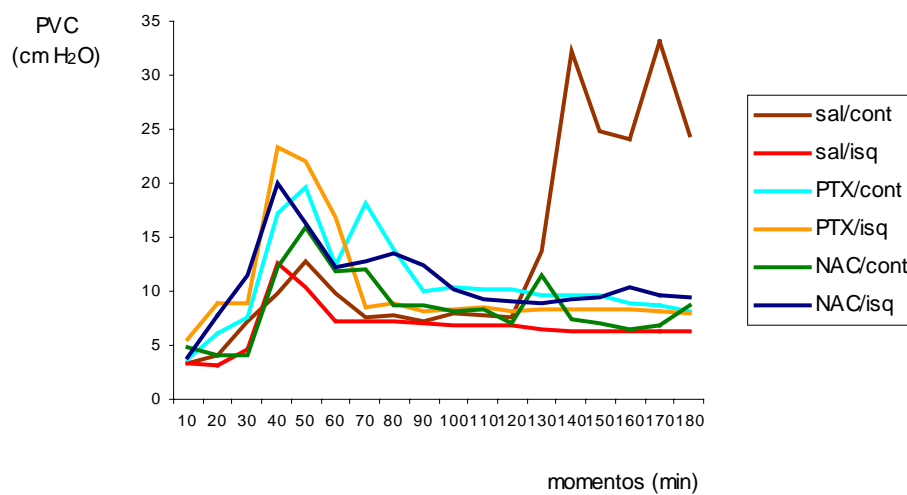
	Fármaco	Momentos de avaliação (min)		
		30	60	180
controle	salina	6,45 ± 14,60 aA $\alpha$	6,75 ± 15,55 aA $\alpha$	4,60 ± 11,80 aA $\alpha$
	PTX	4,80 ± 16,75 aA $\alpha$	10,15 ± 16,05 aA $\beta$	6,00 ± 13,75 aA $\alpha$
	NAC	3,55 ± 5,20 aA $\alpha$	9,05 ± 11,60 aA $\gamma$	6,45 ± 5,30 aA $\beta$
isquemia	salina	3,90 ± 6,65 aA $\alpha$	6,30 ± 10,10 aA $\alpha$	5,75 ± 8,80 aA $\alpha$
	PTX	4,35 ± 16,90 aA $\alpha$	10,15 ± 24,45 aA $\alpha$	5,00 ± 17,00 aA $\alpha$
	NAC	4,50 ± 12,05 aA $\alpha$	5,20 ± 4,60 aA $\alpha$	4,70 ± 3,40 aA $\alpha$

(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
 letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
 letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Figura 10 - Medianas e semi-amplitudes da pressão venosa (cmH<sub>2</sub>O), segundo grupos e momentos.**



**Figura 11 - Médias da pressão venosa (cmH<sub>2</sub>O) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo.**



### **3.6 Fluxo sanguíneo na aorta / débito cardíaco**

No período de estabilização, o fluxo sanguíneo na aorta foi similar em todos os grupos.

O grupo SAL/CONT apresentou aumento do fluxo na aorta após 60 minutos do experimento, que se manteve constante até o final. Os grupos PTX/CONT e NAC/CONT não apresentaram alterações significativas do fluxo sanguíneo na aorta no decorrer do experimento.

Todos os grupos submetidos à isquemia apresentaram queda do fluxo na aorta após os 30 minutos de isquemia, com queda mais acentuada ao final do período de reperfusão, estatisticamente significativa.

A tabela 6 e a figura 12 mostram os valores medianos e semi-amplitudes do fluxo sanguíneo na aorta, conforme os grupos e os momentos analisados. A figura 13 mostra as médias do fluxo sanguíneo na aorta a cada 10 minutos do experimento. Os valores médios de cada grupo, segundo os momentos, encontram-se no anexo 7.

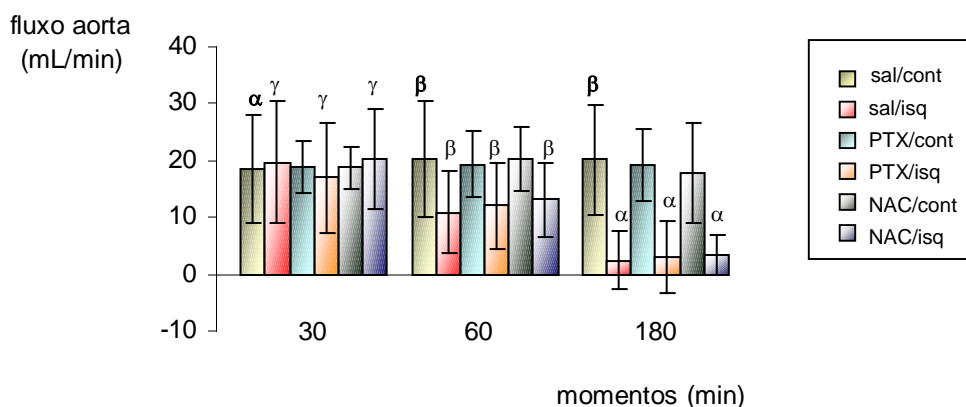
**Tabela 6 - Medianas e semi-amplitudes do fluxo na aorta (ml/min),**

segundo grupos e momentos\*.

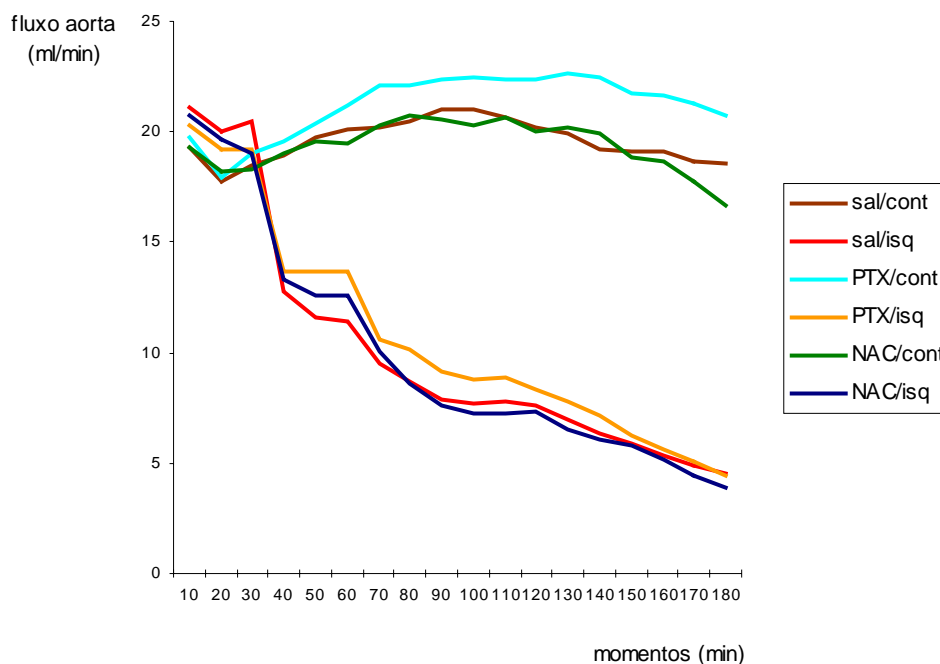
	Fármaco	Momentos de avaliação (min)		
		30	60	180
controle	salina	18,50 ± 9,65 aA $\alpha$	20,25 ± 10,30 aB $\beta$	20,15 ± 9,70 aB $\beta$
	PTX	18,95 ± 4,50 aA $\alpha$	19,40 ± 5,70 aB $\alpha$	19,25 ± 6,45 aB $\alpha$
	NAC	18,80 ± 3,75 aA $\alpha$	20,20 ± 5,60 aB $\alpha$	17,80 ± 8,80 aB $\alpha$
isquemia	salina	19,70 ± 10,65 aA $\gamma$	10,85 ± 7,20 aA $\beta$	2,50 ± 5,25 aA $\alpha$
	PTX	17,05 ± 9,70 aA $\gamma$	12,05 ± 7,45 aA $\beta$	2,95 ± 6,40 aA $\alpha$
	NAC	20,25 ± 8,90 aA $\gamma$	13,10 ± 6,60 aA $\beta$	3,35 ± 3,40 aA $\alpha$

(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
 letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
 letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

Figura 12 - Medianas e semi-amplitudes do fluxo na aorta (ml/min), segundo grupos e momentos.



**Figura 13 - Médias do fluxo na aorta (ml/min) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo.**



### 3.7. Fluxo sanguíneo na artéria mesentérica cranial

No período de estabilização, o fluxo sanguíneo na AMCr foi similar em todos os grupos.

O grupo SAL/CONT manteve o fluxo na AMCr por 60 minutos, porém houve queda do fluxo ao final de experimento.

Os grupos PTX/CONT e NAC/CONT apresentaram elevação do fluxo na AMCr aos 60 minutos de experimento, com retorno aos valores iniciais após 180 minutos.

Houve um aumento acentuado do fluxo na AMCr após a liberação dos clampes, porém, não avaliado estatisticamente. Após 120 minutos de

reperusão, o fluxo na AMCr apresentou queda significativa, menos acentuada no grupo NAC/ISQ.

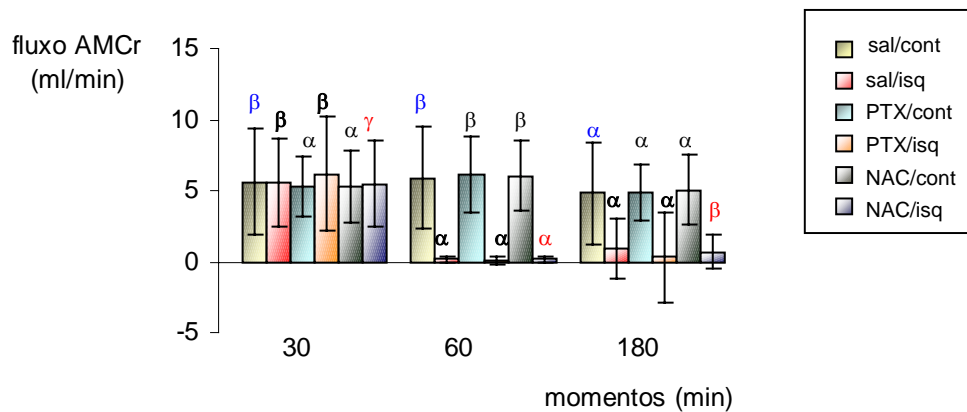
A tabela 7 e a figura 14 mostram os valores medianos e semi-amplitudes do fluxo sangüíneo na AMCr, conforme os grupos e os momentos analisados. A figura 15 mostra as médias do fluxo sangüíneo na AMCr a cada 10 minutos do experimento. Os valores médios de cada grupo, segundo os momentos, encontram-se no anexo 8.

**Tabela 7 - Medianas e semi-amplitudes do fluxo na artéria mesentérica cranial (ml/min), segundo grupos e momentos\*.**

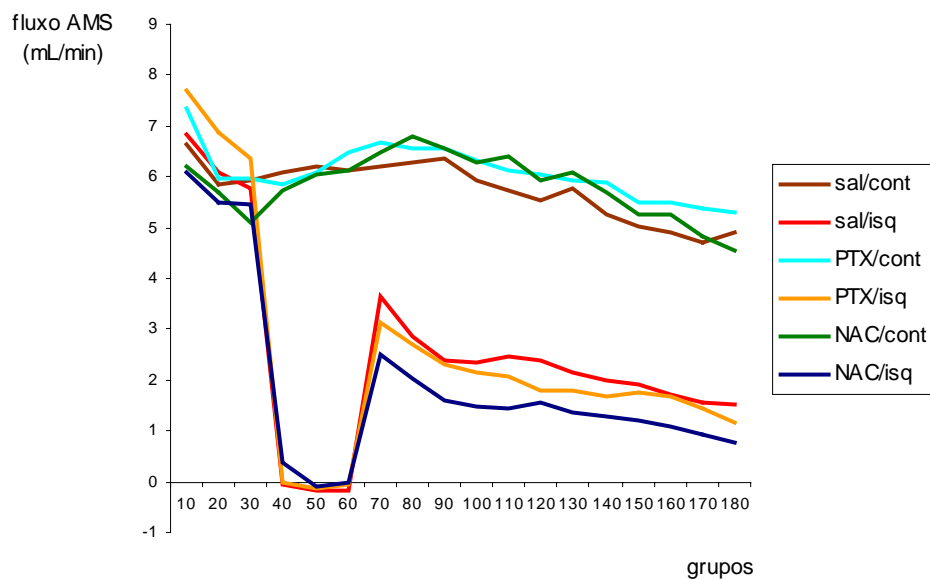
Fármaco		Momentos de avaliação (min)		
		30	60	180
controle	salina	5,60 ± 3,70 aAβ	5,90 ± 3,60 aBβ	4,85 ± 3,60 aBα
	PTX	5,25 ± 2,10 aAα	6,10 ± 2,65 aBβ	4,85 ± 2,0 aBα
	NAC	5,25 ± 2,55 aAα	6,05 ± 2,5 aBβ	5,05 ± 2,50 aBα
isquemia	salina	5,60 ± 3,10 aAβ	0,20 ± 0,2 aAα	0,90 ± 2,15 aAα
	PTX	6,15 ± 4,0 aAβ	0,10 ± 0,25 aAα	0,30 ± 3,15 aAα
	NAC	5,45 ± 3,05 aAγ	0,15 ± 0,20 aAα	0,70 ± 1,15 aAβ

(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
 letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
 letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
 letras iguais indicam diferenças não significativas (p>0,05)  
 letras diferentes indicam diferenças significativas (p<0,05)

**Figura 14 - Medianas e semi-amplitudes do fluxo na artéria mesentérica cranial (ml/min), segundo grupos e momentos.**



**Figura 15 - Médias do fluxo na artéria mesentérica cranial (ml/min) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo.**



### 3.8 Frequência cardíaca (FC)

No período de estabilização, a FC foi similar em todos os grupos.

Não houve alteração da FC nos grupos que não foram submetidos a I/R.

O grupo SAL/ISQ apresentou queda da FC após a isquemia, que se acentuou ainda mais ao final do período de reperfusão.

Os grupos PTX/ISQ e NAC/ISQ mantiveram a FC após a isquemia, porém houve queda após 120 minutos de reperfusão.

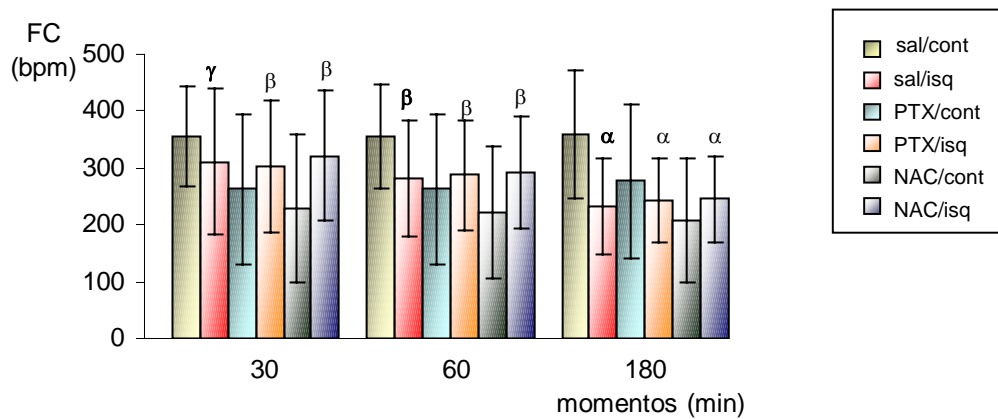
A tabela 8 e a figura 16 mostram os valores médios e desvios padrões da FC, conforme os grupos e os momentos analisados. A figura 17 mostra as médias da FC a cada 10 minutos do experimento. Os valores médios de cada grupo, segundo os momentos, encontram-se no anexo 9.

**Tabela 8 - Médias e desvios padrões da frequência cardíaca (bpm), segundo grupos e momentos\*.**

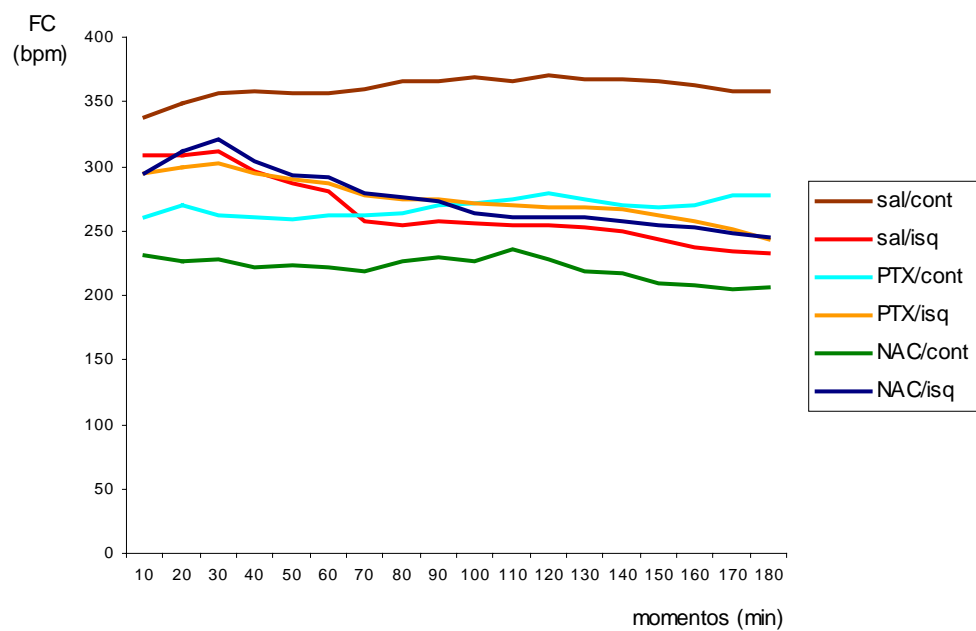
Fármaco		Momentos de avaliação (min)		
		30	60	180
controle	salina	356,35 ± 88,25 aA $\alpha$	355,94 ± 90,88 aA $\alpha$	358,87 ± 111,48 bB $\alpha$
	PTX	262,43 ± 132,99 aA $\alpha$	262,64 ± 133,21 aA $\alpha$	276,85 ± 136,25 aA $\alpha$
	NAC	228,57 ± 131,52 aA $\alpha$	221,92 ± 117,68 aA $\alpha$	206,64 ± 109,41 aA $\alpha$
	salina	311,04 ± 129,69 aA $\gamma$	280,61 ± 102,64 aA $\beta$	233,33 ± 83,88 aA $\alpha$
	PTX	302,81 ± 114,92 aA $\beta$	287,17 ± 98,09 aA $\beta$	243,20 ± 73,25 aA $\alpha$
	NAC	321,36 ± 115,04 aA $\beta$	291,67 ± 98,41 aA $\beta$	244,92 ± 76,05 aA $\alpha$

(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
 letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
 letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Figura 16 - Médias e desvios padrões da frequência cardíaca (bpm), segundo grupos e momentos.**



**Figura 17 - Médias da frequência cardíaca (bpm) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo.**



### 3.9 Temperatura esofágica

No período de estabilização, a temperatura foi similar em todos os grupos.

Não houve alteração da temperatura esofágica dos animais que não foram submetidos a I/R, porém, houve uma queda progressiva da temperatura esofágica nos animais de todos os grupos submetidos a I/R.

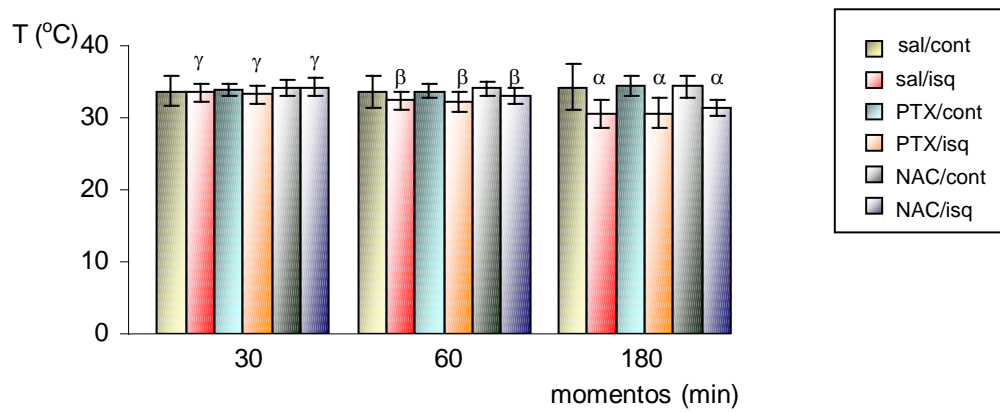
A tabela 9 e a figura 18 mostram os valores médios e desvios padrões da temperatura esofágica, conforme os grupos e os momentos analisados. A figura 19 mostra as médias da temperatura esofágica a cada 10 minutos do experimento. Os valores médios de cada grupo, segundo os momentos, encontram-se no anexo 10.

**Tabela 9 - Médias e desvios padrões da temperatura (°C), segundo grupos e momentos\*.**

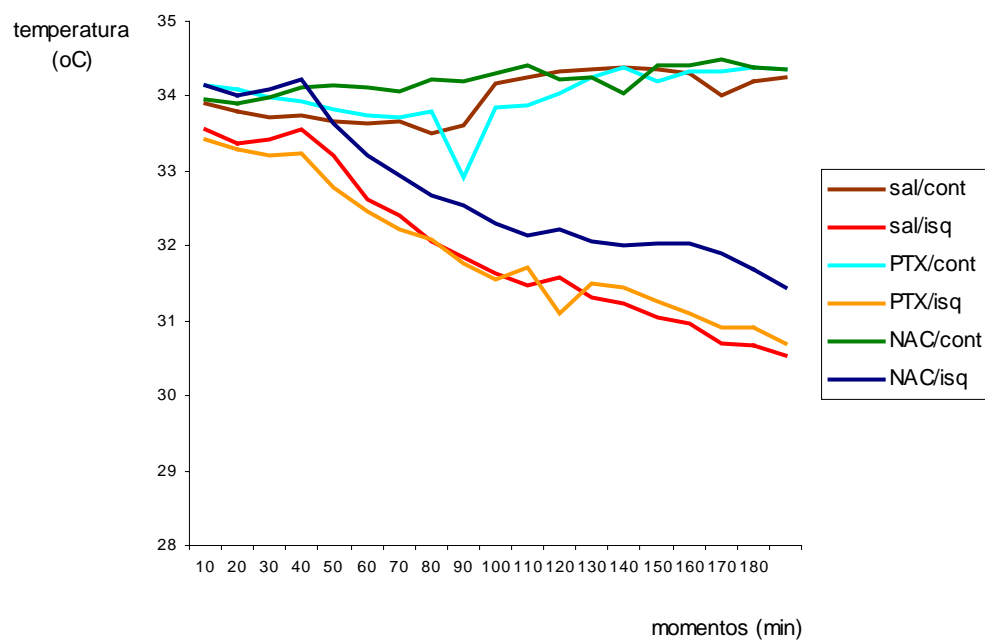
	Fármaco	Momentos de avaliação (min)		
		30	60	180
controle	salina	33,74 ± 2,18 aA $\alpha$	33,66 ± 2,31 aB $\alpha$	34,26 ± 3,24 aB $\alpha$
	PTX	33,92 ± 0,80 aA $\alpha$	33,72 ± 1,04 aB $\alpha$	34,37 ± 1,41 aB $\alpha$
	NAC	34,11 ± 1,0 aA $\alpha$	34,07 ± 0,91 aB $\alpha$	34,35 ± 1,54 aB $\alpha$
isquemia	salina	33,57 ± 1,29 aA $\gamma$	32,41 ± 1,32 aA $\beta$	30,53 ± 2,05 aA $\alpha$
	PTX	33,24 ± 1,33 aA $\gamma$	32,22 ± 1,32 aA $\beta$	30,69 ± 2,21 aA $\alpha$
	NAC	34,23 ± 1,27 aA $\gamma$	32,94 ± 1,09 aA $\beta$	31,43 ± 1,03 aA $\alpha$

(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

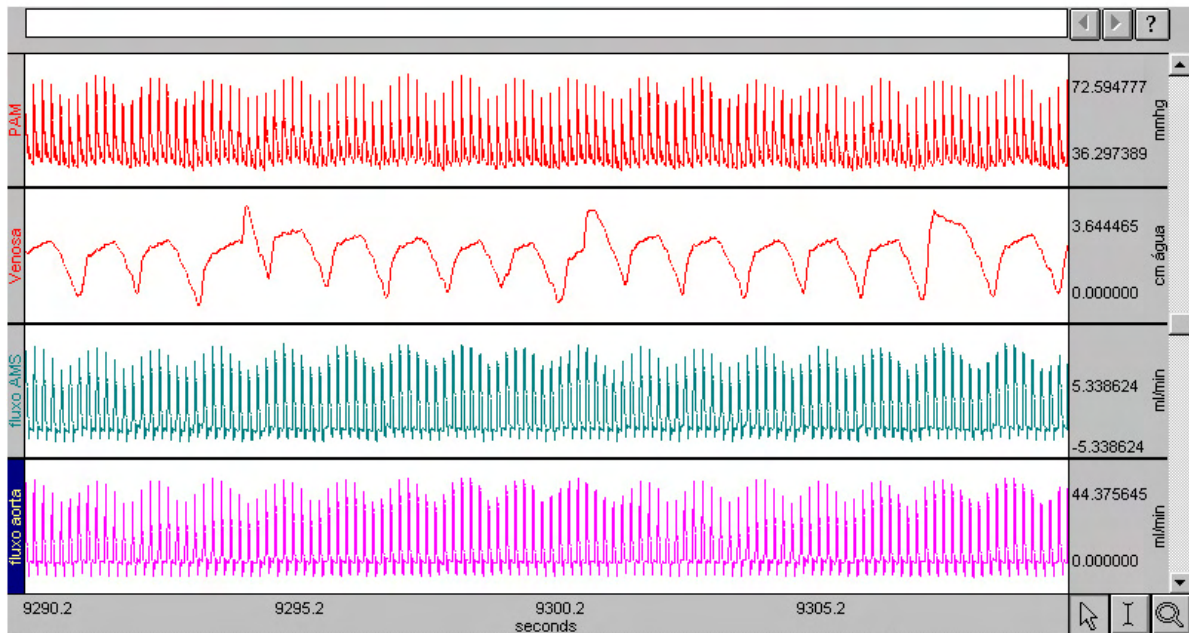
**Figura 18 - Médias e desvios padrões da temperatura esofágica (°C), segundo grupos e momentos.**



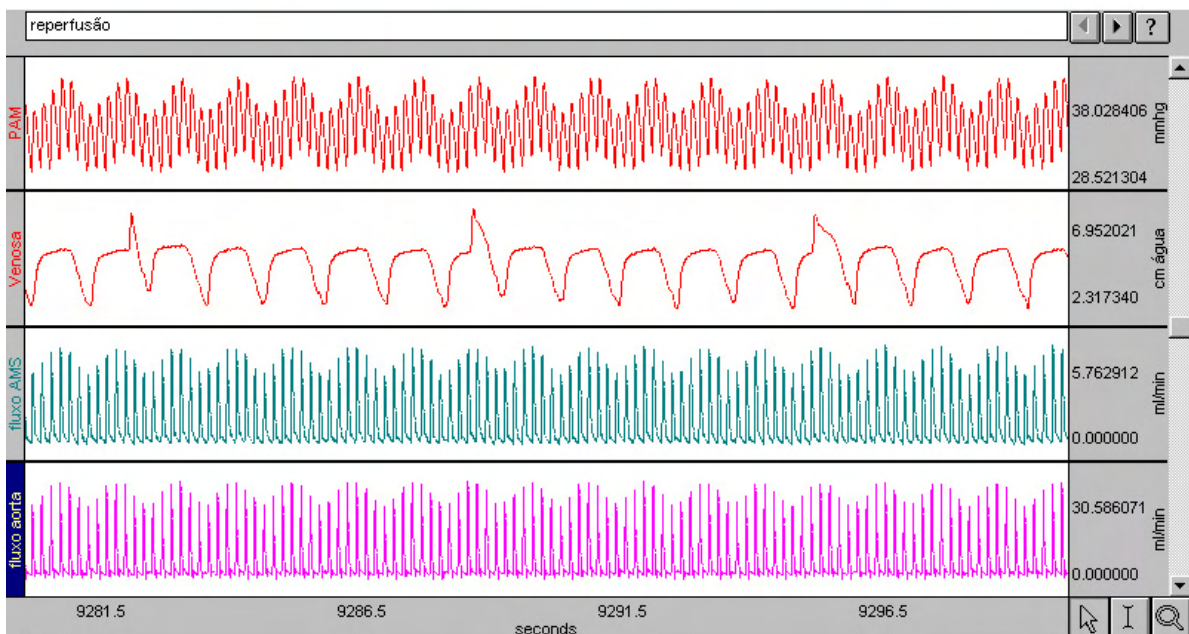
**Figura 19 - Médias da temperatura (°C) a cada 10 minutos do experimento, segundo o grupo.**



As figuras 20 e 21 mostram os traçados de PAM, pressão venosa, fluxo na artéria mesentérica cranial e fluxo na aorta, fornecidos pelo equipamento.



**Figura 20 - Traçados das curvas de PAM, pressão venosa, fluxo na artéria mesentérica cranial e fluxo na aorta, de um animal do grupo NAC/CONT.**



**Figura 21 - Traçados das curvas de PAM, pressão venosa, fluxo na artéria mesentérica cranial e fluxo na aorta, de um animal do grupo NAC/ISQ em período de reperusão.**

### 3.10 Hematócrito

O hematócrito foi significativamente maior ao final do experimento em relação ao hematócrito medido no início do experimento, no grupo PTX/ISQ. Apesar da diferença, os valores mantiveram-se dentro dos limites de normalidade.

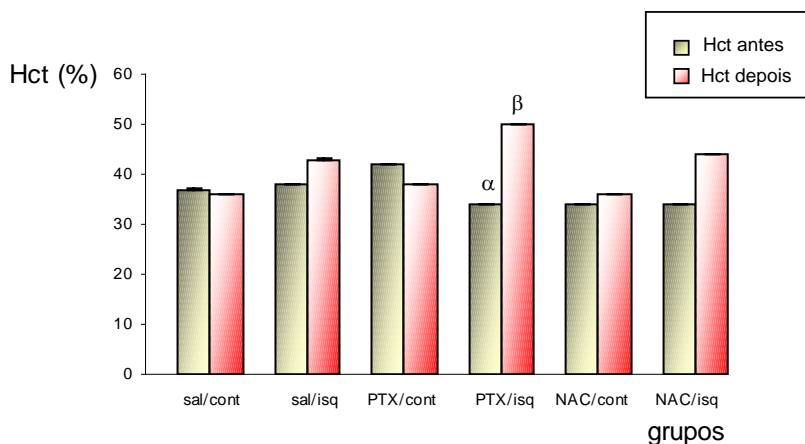
A tabela 10 e a figura 22 mostram os valores médios e desvios padrões do hematócrito, conforme os grupos e os momentos analisados. Os valores médios de cada grupo, segundo os momentos, encontram-se no anexo 11.

**Tabela 10 - Médias e desvios padrões do hematócrito (%), segundo grupos e momentos\*.**

Fármaco		Momentos de avaliação	
		Antes	Depois
controle	salina	0,37 ± 0,13 aA $\alpha$	0,36 ± 0,11 aA $\alpha$
	PTX	0,42 ± 0,07 aA $\alpha$	0,38 ± 0,12 aA $\alpha$
	NAC	0,34 ± 0,11 aA $\alpha$	0,36 ± 0,11 aA $\alpha$
isquemia	salina	0,38 ± 0,13 aA $\alpha$	0,43 ± 0,16 aA $\alpha$
	PTX	0,34 ± 0,10 aA $\alpha$	0,50 ± 0,08 aA $\beta$
	NAC	0,34 ± 0,10 aA $\alpha$	0,44 ± 0,14 aA $\alpha$

(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Figura 22 - Médias e desvios padrões do hematócrito (%), segundo grupos e momentos.**



### 3.11 Hemogasometria

Observou-se acidose metabólica após I/R e não houve diferença entre os grupos. Os animais mostraram-se hipoxêmicos no início do experimento, entretanto, houve elevação da PaO<sub>2</sub> e diminuição da PaCO<sub>2</sub> após a I/R.

As tabelas 11 a 13 e a figura 23 mostram os valores médios e desvios padrões da hemogasometria, conforme os grupos e os momentos analisados. Os valores médios de cada parâmetro obtido, segundo grupos e momentos, encontram-se nos anexos 12 a 18.

Tabela 11 - Médias e desvios padrões do pH, PaCO<sub>2</sub> (mmHg) e PaO<sub>2</sub> (mmHg), segundo grupos e momentos\*.

	Fármaco	pH		PaCO <sub>2</sub>		PaO <sub>2</sub>	
		Momento de avaliação		Momento de avaliação		Momento de avaliação	
		Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
controle	salina	7,35±0,07 aA $\alpha$	7,36±0,10 aB $\alpha$	46,15±7,28 aA $\beta$	33,65±6,82 aA $\alpha$	54,33±21,65 aA $\alpha$	78,84±23,09 aA $\beta$
	PTX	7,32±0,11 aA $\alpha$	7,38±0,03 aB $\alpha$	45,22±13,27 aA $\beta$	31,57±3,61 aA $\alpha$	65,62±23,40 aA $\alpha$	90,61±8,57 aA $\beta$
	NAC	7,29±0,15 aA $\alpha$	7,32±0,08 aB $\alpha$	40,04±11,38 aA $\alpha$	34,36±9,72 aA $\alpha$	73,23±17,83 aA $\alpha$	79,94±18,92 aA $\alpha$
Isquemia	salina	7,38±0,06 aA $\beta$	7,14±0,09 aA $\alpha$	40,61±6,24 aA $\beta$	29,55±5,79 aA $\alpha$	66,22±18,37 aA $\alpha$	85,88±20,43 aA $\beta$
	PTX	7,34±0,07 aA $\beta$	7,14±0,15 aA $\alpha$	44,86±8,32 aA $\beta$	29,19±12,68 aA $\alpha$	56,82±18,20 aA $\alpha$	90,67±20,31 aA $\beta$
	NAC	7,35±0,06 aA $\beta$	7,16±0,09 aA $\alpha$	47,47±7,15 aA $\beta$	28,10±9,25 aA $\alpha$	68,46±18,35 aA $\alpha$	89,79±19,29 aA $\beta$

(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Tabela 12 - Médias e desvios padrões do  $\text{HCO}_3^-$  (nmol/L) e excesso de base (BE) (nmol/L), segundo grupos e momentos\*.**

		$\text{HCO}_3^-$		BE	
		Momento de avaliação		Momento de avaliação	
Fármaco		Antes	Depois	Antes	Depois
controle	salina	23,40 ± 2,33 aAβ	19,27 ± 2,79 aBα	-0,70 ± 3,70 aAβ	-4,50 ± 6,65 aBα
	PTX	21,08 ± 3,15 aAα	19,41 ± 1,75 aBα	-3,50 ± 5,65 aAβ	-6,50 ± 3,15 aBα
	NAC	20,47 ± 5,84 aAα	18,31 ± 3,81 aBα	-4,30 ± 15,65 aAα	-6,80 ± 9,80 aBα
	salina	23,36 ± 2,45 aAβ	11,51 ± 2,08 aAα	-2,27 ± 4,55 aAβ	-19,47 ± 6,35 aAα
	PTX	22,34 ± 3,12 aAβ	11,21 ± 3,33 aAα	-2,35 ± 5,25 aAβ	-20,55 ± 8,30 aAα
	NAC	23,84 ± 2,47 aAβ	11,07 ± 1,84 aAα	-2,00 ± 4,10 aAβ	-18,895 ± 3,10 aAα

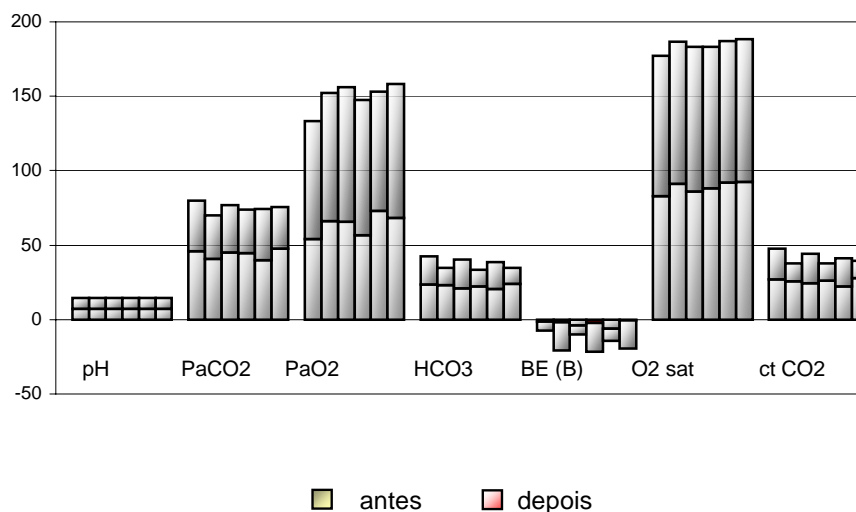
(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
 letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
 letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Tabela 13 - Médias e desvios padrões do ctCO<sub>2</sub> (nmol/L) e O<sub>2</sub> saturado (%), segundo grupos e momentos\*.**

	Fármaco	ctCO <sub>2</sub>		O <sub>2</sub> sat	
		Momento de avaliação		Momento de avaliação	
		Antes	Depois	Antes	Depois
controle	salina	27,20 ± 2,29 aAβ	20,33 ± 2,92 aBα	82,77 ± 15,77 aAα	94,60 ± 5,97 aAβ
	PTX	24,34 ± 2,91 aAβ	19,80 ± 2,63 aBα	85,84 ± 19,03 aAα	97,48 ± 0,60 aAβ
	NAC	22,32 ± 8,28 aAα	19,04 ± 5,21 aBα	91,98 ± 7,92 aAα	94,94 ± 3,95 aAα
	salina	25,64 ± 2,32 aAβ	11,95 ± 2,79 aAα	91,12 ± 10,75 aAα	95,55 ± 2,47 aAα
	PTX	26,21 ± 3,85 aAβ	12,62 ± 5,66 aAα	88,05 ± 14,02 aAα	95,27 ± 3,96 aAα
	NAC	27,95 ± 3,04 aAβ	11,38 ± 2,06 aAα	92,27 ± 5,76 aAα	96,14 ± 2,53 aAα

(\*) letras minúsculas comparam fármacos fixados isquemia e momentos de avaliação  
 letras maiúsculas comparam isquemia fixados fármacos e momentos de avaliação  
 letras gregas comparam momentos fixados isquemia e fármacos  
 letras iguais indicam diferenças não significativas (p>0,05)  
 letras diferentes indicam diferenças significativas (p<0,05)

**Figura 23 - Médias dos valores da hemogasometria, segundo grupos e momentos.**



### 3.12 Avaliação histopatológica

A análise estatística mostrou que a PTX preveniu o aumento no grau das lesões histológicas no duodeno, jejuno e íleo, enquanto a NAC preveniu esse aumento somente no íleo.

A avaliação dos graus de lesão de todos os segmentos intestinais indistintamente mostrou que os grupos que não foram submetidos à isquemia (CONT) apresentaram grau de lesão menor que 3 com maior frequência. Os graus de lesão maiores ou iguais a 3 foram mais frequentes nos grupos SAL/ISQ e NAC/ISQ. O grupo PTX/ISQ apresentou frequência igual para os graus menores que 3 ou maiores ou iguais a 3.

As tabelas 14 a 16 mostram os valores dos graus de lesão obtidos na análise histológica do intestino, conforme o grupo. As figuras 24 a 26 mostram os valores medianos e semi-amplitudes dos graus de lesão do intestino dos animais. Os valores individuais dos graus de lesão, segundo os grupos, encontram-se no anexo 19. As figuras 27 a 32 mostram os graus de lesão histológica encontrados nos animais do experimento.

**Tabela 14 - Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do duodeno, segundo fármacos e isquemia\*.**

	Fármaco		
	salina	PTX	NAC
<b>controle</b>	0,50 ± 1,00 aA	1,00 ± 1,00 aA	1,00 ± 1,00 aA
<b>isquemia</b>	2,50 ± 1,50 bA	1,00 ± 2,50 aA	3,00 ± 1,00 bA

(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco  
 letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Tabela 15 - Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do jejuno, segundo fármacos e isquemia\*.**

	Fármaco		
	Salina	PTX	NAC
<b>controle</b>	1,00 ± 2,00 aA	1,00 ± 2,00 aA	1,00 ± 2,00 aA
<b>isquemia</b>	3,50 ± 2,00 bA	4,00 ± 2,50 aA	4,00 ± 2,50 bA

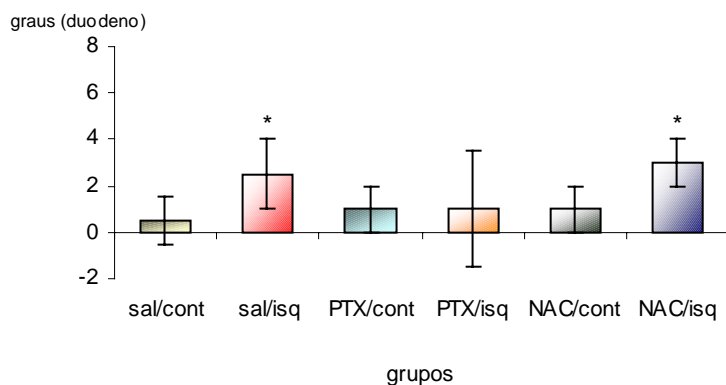
(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco  
 letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Tabela 16 - Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do íleo, segundo fármacos e isquemia\*.**

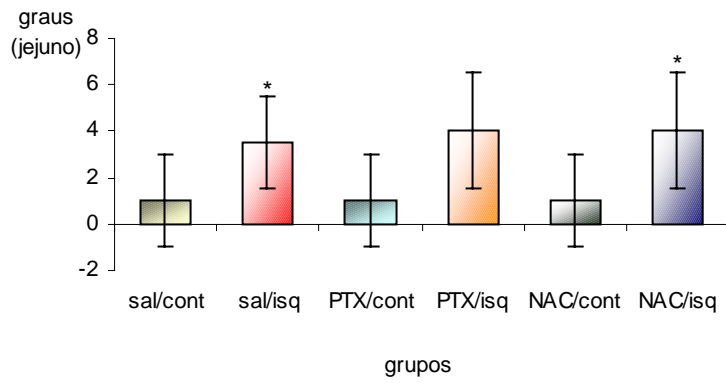
	Fármaco		
	Salina	PTX	NAC
<b>controle</b>	1,50 ± 1,00 aA	1,00 ± 1,50 aA	2,50 ± 2,50 aA
<b>isquemia</b>	3,00 ± 1,00 bA	2,50 ± 2,00 aA	3,00 ± 1,50 aA

(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco  
 letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

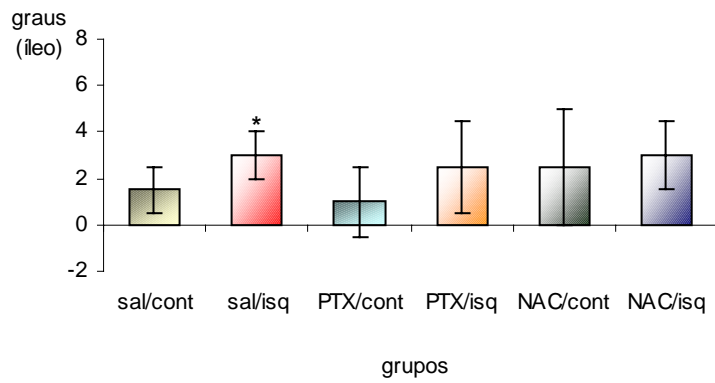
**Figura 24 - Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do duodeno, segundo o grupo experimental.**

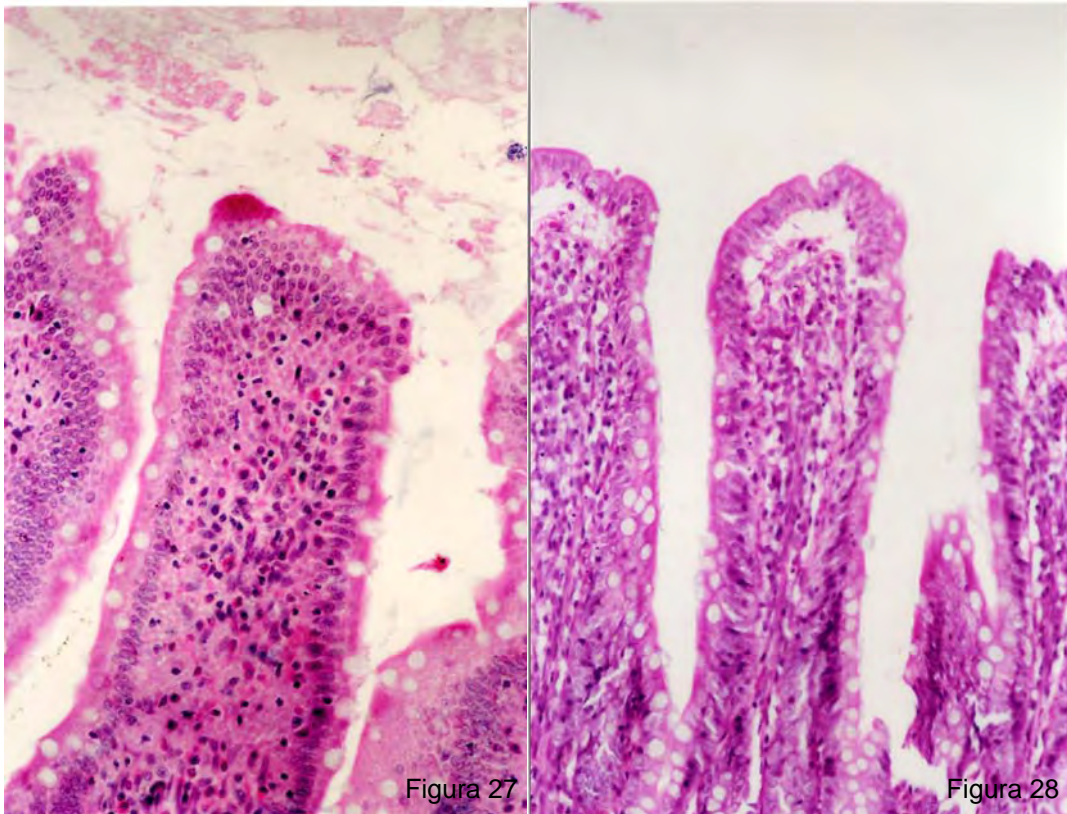


**Figura 25 - Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do jejuno, segundo o grupo experimental.**



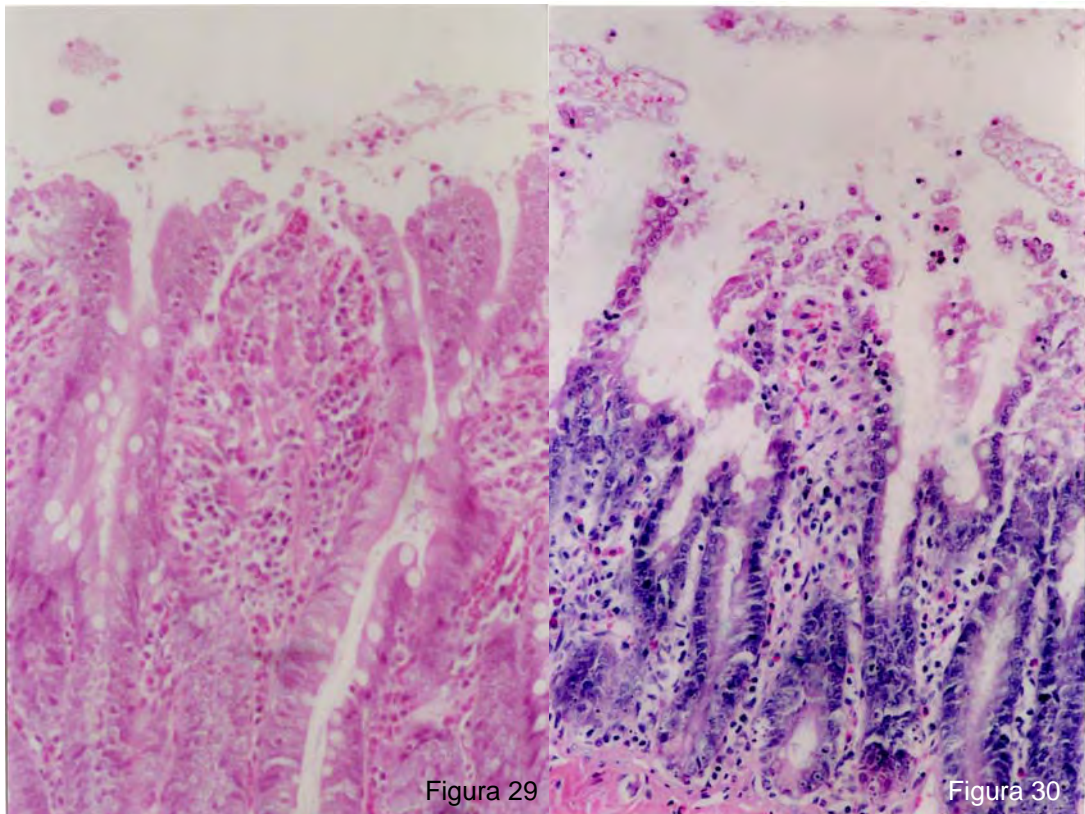
**Figura 26 - Medianas e semi-amplitudes do grau de lesão histológica do íleo, segundo o grupo experimental.**





**Figura 27 - Grupo NAC/CONT. Jejun. Escore de grau 0 (mucosa sem lesão). HE. 20x.**

**Figura 28 - Grupo SAL/CONT. Íleo. Escore de grau 1 (espaçamento subepitelial no ápice das vilosidades). HE. 20x.**



**Figura 29 - Grupo SAL/ISQ. Duodeno. Escore grau 2 (descolamento moderado da camada epitelial da lâmina própria). HE. 20x.**

**Figura 30 - Grupo PTX/ISQ. Jejuno. Escore grau 3 (descolamento epitelial maciço, em toda a extensão das vilosidades). HE. 20x.**

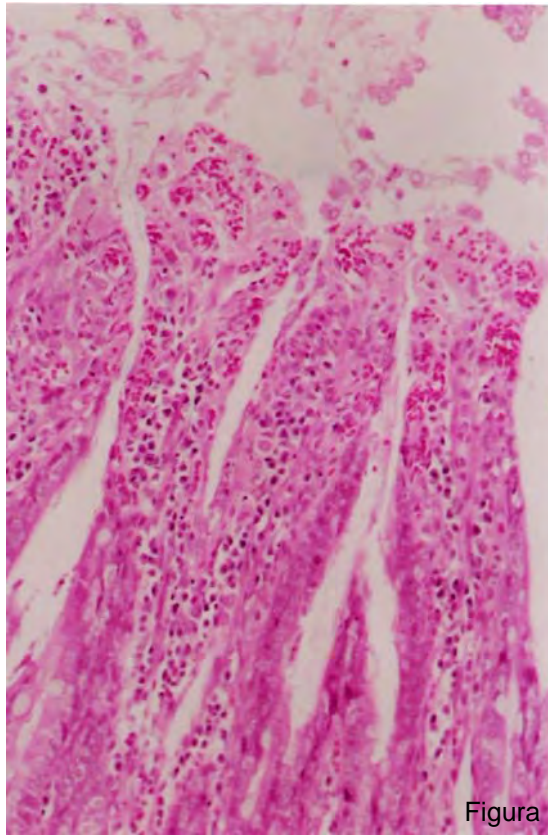


Figura 31

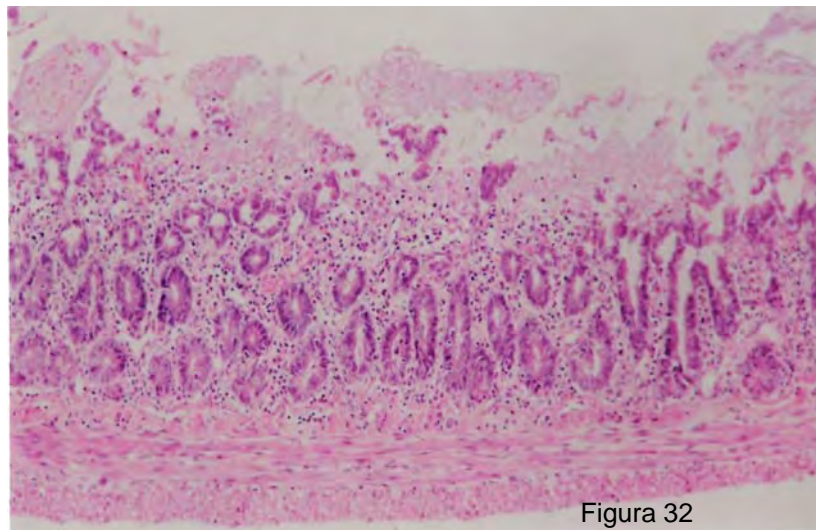


Figura 32

**Figura 31 - Grupo NAC/ISQ. Duodeno. Escore grau 4 (vilosidades desnudadas, com exposição da lâmina própria). HE. 20x.**

**Figura 32 - Grupo PTX/ISQ. Jejunó. Escore grau 5 (desintegração da lâmina própria e hemorragia). HE. 10x.**

### 3.13 Dosagem de lipoperóxidos

#### 3.13.1 Dosagem de TBARS

Observou-se aumento na concentração de TBARS no jejuno dos animais do grupo NAC/ISQ e no íleo dos animais do grupo SAL/ISQ.

As tabelas 17 a 19 mostram os valores medianos e semi-amplitudes das TBARS do intestino, segundo fármacos e isquemia. As figuras 33 a 35 mostram os valores medianos e semi-amplitudes das TBARS do intestino, segundo fármacos e isquemia. Os valores individuais das TBARS, segundo os grupos, encontram-se no anexo 20.

**Tabela 17 - Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS (nmol/100 mg tecido) do duodeno, segundo fármacos e isquemia\*.**

	Fármaco		
	Salina	PTX	NAC
<b>controle</b>	1,49 ± 4,26 aA	2,24 ± 6,44 aA	2,16 ± 2,95 aA
<b>isquemia</b>	2,00 ± 4,85 aA	2,85 ± 5,41 aA	2,36 ± 3,74 aA

(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco  
letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Tabela 18 - Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS (nmol/100 mg tecido) do jejuno, segundo fármacos e isquemia\*.**

	Fármaco		
	Salina	PTX	NAC
<b>controle</b>	3,64 ± 7,20 aA	2,34 ± 2,15 aA	2,67 ± 1,59 aA
<b>isquemia</b>	7,46 ± 13,00 aA	5,52 ± 4,90 aA	6,77 ± 7,29 bA

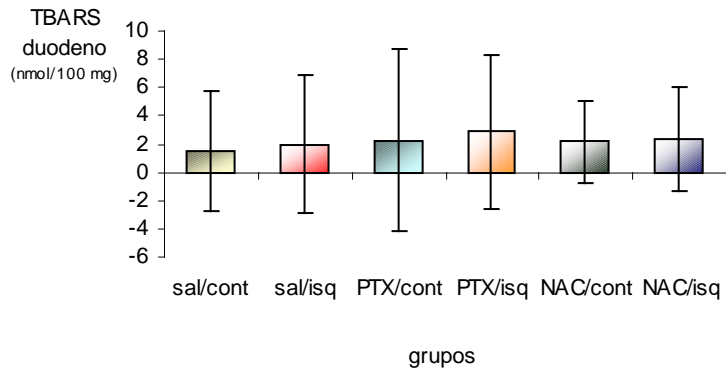
(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco  
 letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Tabela 19 - Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS (nmol/100 mg tecido) do íleo, segundo fármacos e isquemia\*.**

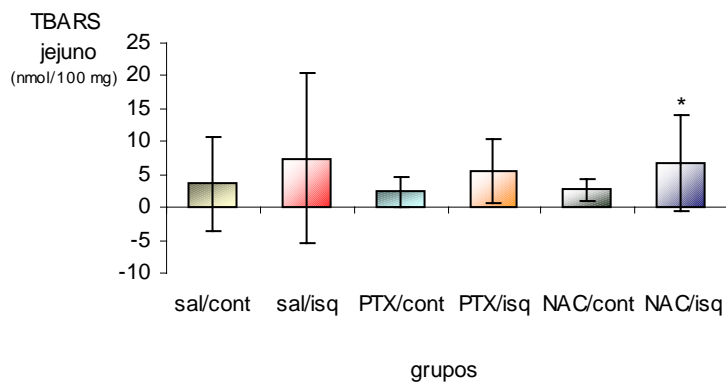
	Fármaco		
	Salina	PTX	NAC
<b>controle</b>	2,80 ± 6,44 aA	3,00 ± 3,75 aA	3,29 ± 4,34 aA
<b>isquemia</b>	9,49 ± 12,67 bA	6,21 ± 11,92 aA	8,95 ± 6,18 aA

(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco  
 letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

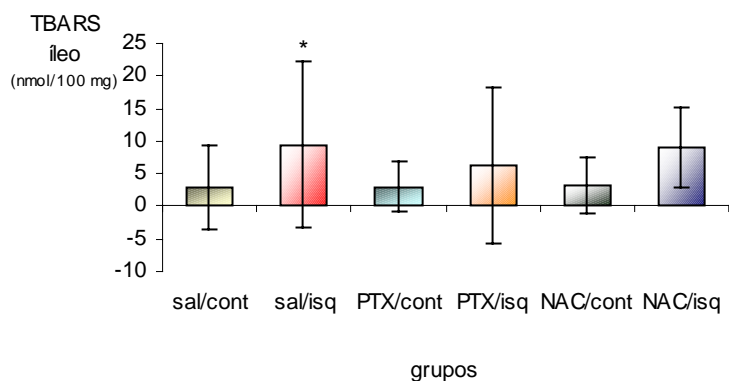
**Figura 33 - Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS do duodeno, segundo o grupo experimental.**



**Figura 34 - Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS do jejuno, segundo o grupo experimental.**



**Figura 35 - Medianas e semi-amplitudes dos valores das TBARS do íleo, segundo o grupo experimental.**



### 3.13.2 Dosagem de malondialdeído plasmático e do íleo por HPLC.

Não houve diferença significativa nos valores no MDA plasmático e do íleo nos grupos e momentos avaliados.

As tabelas 20 e 21 e as figuras 36 e 37 mostram os valores medianos e semi-amplitudes dos valores no MDA plasmático e do íleo, dosados por HPLC, segundo fármacos e isquemia. Os valores individuais no MDA do plasma e do íleo, segundo os grupos, encontram-se nos anexos 21 e 22.

**Tabela 20 - Medianas e semi-amplitudes dos valores do MDA plasmático ( $\mu\text{mol/L}$ ), segundo fármacos e isquemia\*.**

---

Fármaco

	Salina	PTX	NAC
<b>controle</b>	0,19 ± 4,24 aA	0,43 ± 0,57 aA	0,59 ± 0,62 aA
<b>isquemia</b>	0,26 ± 0,48 aA	0,17 ± 0,36 aA	0,24 ± 0,54 aA

(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco  
 letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
 letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
 letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

Figura 36 - Medianas e semi-amplitudes dos valores do MDA plasmático, segundo o grupo experimental.

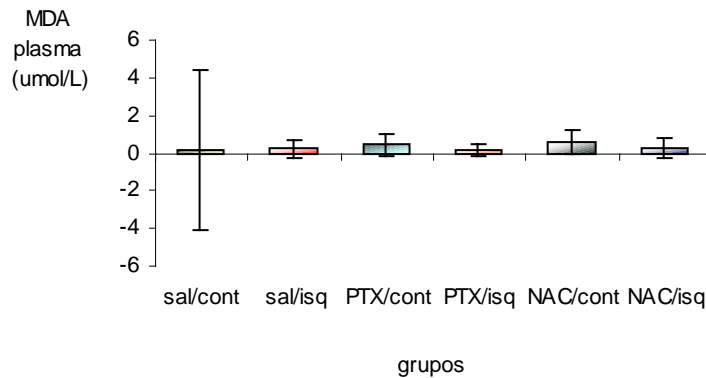


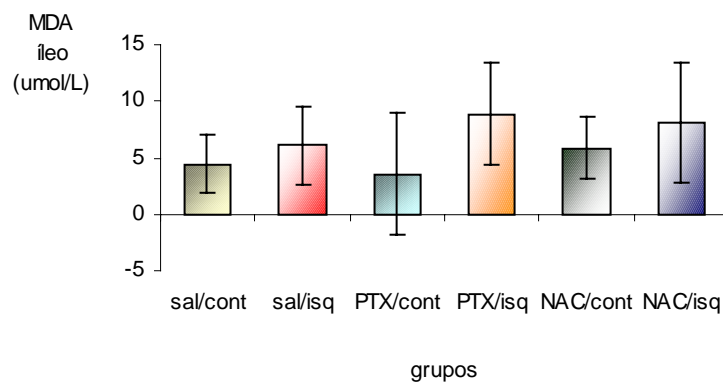
Tabela 21 - Medianas e semi-amplitudes dos valores no MDA do íleo ( $\mu\text{mol/L}$ ), segundo fármacos e isquemia\*.

	Fármaco		
	Salina	PTX	NAC
<b>controle</b>	4,44 ± 2,62 aA	3,57 ± 5,45 aA	5,88 ± 2,79 aA
<b>isquemia</b>	6,10 ± 3,46 aA	8,89 ± 4,54 aA	8,14 ± 5,30 aA

(\*) letras minúsculas comparam isquemia fixado o fármaco

letras maiúsculas comparam fármaco fixado o grupo  
letras iguais indicam diferenças não significativas ( $p > 0,05$ )  
letras diferentes indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ )

**Figura 37 - Medianas e semi-amplitudes dos valores no MDA do íleo, segundo o grupo experimental.**



## *4. Discussão*

---

## **4.1. Discussão da metodologia**

### **4.1.1. Animal de experimentação**

Embora muitos modelos tenham sido desenvolvidos para o estudo da lesão isquêmica intestinal, os ratos têm sido os animais mais utilizados (SAVAS et al., 1997; RIBEIRO, 2004). O rato é um animal resistente à anestesia inalatória e intravenosa, apresenta porte pequeno, oferece um fácil manuseio cirúrgico para abordagem das artérias e baixo custo. Além disso, a circulação mesentérica colateral do rato é bastante similar à do homem, o que permite extrapolar muitos conhecimentos adquiridos para a espécie humana (SAVAS et al., 1997; RIBEIRO, 2004).

### **4.1.2. Modelo experimental**

Vários modelos experimentais, com diferentes territórios vasculares estudados e períodos de oclusão e avaliação pós-reperfusão, podem ser encontrados na literatura.

A oclusão da AMCr e da artéria celíaca resulta em um severo grau de isquemia no fígado, pâncreas e intestino. Juntas, elas suprem aproximadamente 90% do fluxo sanguíneo desses órgãos (HAYWARD & LEFER, 1998). No presente estudo, realizou-se a oclusão da AMCr, AMCa e artéria celíaca, conforme o modelo utilizado previamente por Yoshida et al. (1998), a fim de obter um severo grau de I/R.

Foi realizado um estudo piloto a fim de definir os tempos experimentais a serem empregados. Avaliou-se a isquemia por 30, 40, 60, 70, 90 e 120 minutos

e 90, 120, 150 e 180 minutos de reperfusão. De acordo com os resultados obtidos e com a literatura consultada, foi determinado para o experimento o tempo de 30 minutos de isquemia e 120 minutos de reperfusão.

Illyés & Hamar (1992) observaram que 100% dos ratos submetidos a 45 minutos de oclusão da AMCr morreram cinco horas após a reperfusão. Lelli et al. (1993) efetuaram a oclusão da artéria mesentérica cranial durante 90 minutos e avaliaram a taxa de sobrevivência e a histologia intestinal de ratos desmamados, 24 horas após a reperfusão. Somente 14% (3/21) dos animais do grupo submetido a I/R sobreviveram. Estudos iniciais haviam mostrado que 60 minutos de isquemia não provocaram mortalidade após duas semanas de reperfusão; entre 60 e 90 minutos de isquemia, a mortalidade tornou-se significativa após a reperfusão.

Sato et al. (1999) realizaram oclusão da artéria mesentérica de ratos por 30, 60, 90 e 120 minutos seguida de reperfusão. Todos os animais submetidos a 90 ou 120 minutos de oclusão morreram em até dois dias, mas aqueles com 30 e 60 minutos de oclusão sobreviveram. Segundo Cuzzocrea et al. (2000b), 100% dos ratos submetidos à oclusão da artéria mesentérica cranial e artéria celíaca por 45 minutos e tratados com solução fisiológica morreram após duas horas de reperfusão.

A dose de NAC usada no presente trabalho está entre as mais altas utilizadas em I/R em diferentes órgãos (CUZZOCREA, 2000a; SEHIRLI et al., 2003) e foi previamente utilizada por Ferrer et al. (1999) em I/R intestinal de ratos. A dose de 50 mg/kg de PTX utilizada no presente experimento está em

concordância com Savas et al. (1997) e Sener et al. (2001), porém, esses autores administraram a dose total de PTX antes da I/R em ratos. Outros autores administraram bolus de PTX seguido por administração contínua durante o período de isquemia e reperfusão em ratos (STEEB et al., 1992; MUSTAFA et al., 1995).

## **4.2. Discussão dos resultados**

### **4.2.1 Parâmetros Hemodinâmicos**

No presente estudo, houve uma elevação acentuada da PAM logo após o início da isquemia, caindo após alguns minutos, mas mantendo-se mais alta que os valores basais até o final do período isquêmico. Entretanto, em outros trabalhos com ratos, após a elevação acentuada da PAM logo após o início da isquemia, observou-se seu retorno aos valores basais após alguns minutos (SIMONIAN et al., 1997; KHANNA et al., 2001; MACARENGO et al., 2001). Macarengo et al. (2001) observaram que a PAM elevou-se significativamente após oclusão da artéria celíaca, AMCr e AMCa, com retorno aos valores iniciais após 30 minutos. Simonian et al. (1997) relataram que a oclusão da artéria celíaca e AMCr produziu uma hipertensão transitória que foi normalizada após um período de 20 a 35 minutos. Khanna et al. (2001) também observaram elevação pronunciada da PAM após oclusão da AMCr, com retorno aos valores basais após 40 minutos de isquemia. Pode ser que o tempo de oclusão utilizado no presente experimento não tenha sido suficiente para a PAM voltar aos valores basais.

Segundo Hayward & Lefer (1998), o aumento abrupto da pressão arterial sistêmica induzido pela isquemia intestinal em ratos pode ser mediado pelos impulsos que os barorreceptores enviam para o centro vasomotor medular em resposta a perfusão esplâncnica reduzida. Esse aumento da PAM diminui gradualmente durante a isquemia e retorna a níveis próximos aos basais no final do período isquêmico, provavelmente devido à transudação de fluidos pela

microcirculação. Na reperfusão da circulação esplâncnica ocorre queda da PAM, seguida por um pequeno aumento após 30 minutos. Depois disso, ocorre um declínio constante ao longo do resto do período de reperfusão, até valores incompatíveis com a vida. Essa mudança da PAM após a reperfusão indica a ocorrência de uma forma severa de choque circulatório (HAYWARD & LEFER, 1998). A queda abrupta da PAM após a reperfusão pode ser mediada pela liberação de PAF do intestino pós-isquêmico (KHANNA et al., 2001; KOZAR et al., 2004).

Na presente avaliação, a administração isolada de n-acetilcisteína promoveu queda significativa da PAM após 180 minutos de experimento, mas não teve efeito nos animais submetidos a I/R. Contrariamente, Cuzzocrea et al. (2000a) observaram que apesar da NAC ter atenuado a queda da PAM após 60 minutos de reperfusão da artéria celíaca e da AMCr, ela não provocou alteração da PAM dos ratos sem I/R.

Cuzzocrea et al. (2000a) observaram que a administração de NAC atenuou a migração de PMNs e as lesões histológicas, bem como o aumento nos níveis de mieloperoxidase e MDA no íleo, após I/R esplâncnica em ratos. Os autores sugeriram que parte desse efeito pode ser devido à inibição da expressão da molécula de adesão (ICAM-1) e P-selectina e subsequente redução da lesão celular mediada por neutrófilos.

A pressão venosa não se alterou após I/R em nenhum dos grupos. Não foi encontrada nenhuma explicação para as alterações observadas da pressão venosa nos grupos simulados que receberam PTX e NAC nem qualquer estudo

que avaliasse a pressão venosa após I/R mesentérica.

Observou-se uma queda progressiva do fluxo sanguíneo na aorta em todos os grupos submetidos a I/R. A administração PTX, sem I/R, promoveu um aumento do fluxo sanguíneo na AMCr após 60 minutos de experimento, porém, ao final da avaliação os valores retornaram ao normal. Além disso, a NAC promoveu uma melhora do fluxo sanguíneo na AMCr após a reperfusão, porém, sem retornar aos valores basais.

Numa avaliação direta do fluxo sanguíneo microvascular intestinal de ratos, Steeb et al. (1992) relataram que a administração de PTX, sem I/R, causou vasodilatação persistente (15%) associada com aumento do fluxo (70%). Essas alterações ocorreram sem mudanças significativas da PAM e DC, mas houve um aumento (20%) da FC.

A PTX tem um efeito vasodilatador seletivo na circulação esplâncnica, resultando em aumento do fluxo sanguíneo microvascular. A PTX eleva os níveis de cAMP, resultando em vasodilatação e também induz a liberação de PGI<sub>2</sub> (vasodilatador) pelas células endoteliais. O aumento do fluxo sanguíneo arteriolar pode resultar do relaxamento do músculo liso vascular e diminuição da viscosidade sanguínea (STEEB et al., 1992; MUSTAFA et al., 1995).

Existem evidências que a NAC atua melhorando o fluxo sanguíneo microcirculatório e a oxigenação tecidual (CUZZOCREA et al., 2000a). Em estudo recente com coelhos, Byrka-Owczarek et al. (2004) observaram que a administração de 100 mg/kg de n-acetilcisteína proporcionou um menor decréscimo do fluxo sanguíneo após I/R em coelhos. Após três horas de

oclusão da AMCr e 30 minutos de reperfusão, o fluxo sanguíneo na AMCr foi 53,1 % dos valores pré-isquemia, enquanto que no grupo controle o fluxo foi 27% menor.

No presente experimento, a PTX e a ACC evitaram a queda da FC após 30 minutos de isquemia, que foi observada no grupo em que foi administrada salina, mas não impediram a diminuição da FC após 120 minutos de reperfusão. Ao contrário do que observaram Horton & Walker (1993) e Horton & White (1993), em ratos, em nosso experimento a FC dos animais do grupo SAL/ISQ não retornou aos valores basais, após a bradicardia provocada pela isquemia, tendo ao contrário, caído ainda mais. Um outro resultado foi relatado por Khanna et al. (2001), que também observaram queda da FC após a reperfusão da AMCr de ratos, com um aumento gradual até, eventualmente, atingir valores maiores que os basais. Segundo os autores, enquanto a bradicardia inicial pode ter sido mediada pela estimulação vagal ou pela liberação de fator depressor do miocárdio, o desenvolvimento da taquicardia pode ter sido uma resposta à queda da PAM ou a hipovolemia devido a I/R (KHANNA et al., 2001).

A I/R mesentérica provocou queda constante da temperatura esofágica. O presente experimento foi realizado sob temperatura ambiente e os animais não submetidos à oclusão vascular não apresentaram alterações significativas da temperatura no decorrer do experimento. Outros autores realizaram o experimento sob temperatura controlada, mas não foi encontrada nenhuma informação sobre a temperatura corpórea nesses animais. Hazinedaroglu et al.

(2004), por exemplo, mantiveram a temperatura corpórea dos ratos submetidos a I/R mesentérica constante a 35°C, enquanto Illyés & Hamar (1992) a mantiveram a 37°C.

#### **4.2.2 Hematócrito e hemogasometria**

Nesta avaliação, a I/R promoveu aumento do hematócrito em todos os grupos, porém, esse aumento somente foi significativo nos animais do grupo PTX/ISQ. Apesar disso, os valores mantiveram-se dentro dos limites de normalidade. A I/R mesentérica não provocou alteração significativa do hematócrito em outros estudos (HORTON & WALKER, 1993; HORTON & WHITE, 1993).

No modelo utilizado, observou-se acidose metabólica após I/R e não houve diferença entre os grupos. A acidose metabólica é evidenciada pela baixa concentração do bicarbonato e pela diminuição dos valores do excesso de base. Apesar do grupo SAL/CONT ter mostrado queda significativa no bicarbonato, essa diferença não pode ser considerada significativa do ponto de vista biológico<sup>13</sup>.

Os animais mostraram-se hipoxêmicos no início do experimento, entretanto, houve elevação da PaO<sub>2</sub> e diminuição da PaCO<sub>2</sub> após a I/R. Isso pode estar relacionado com o aumento da ventilação após I/R, visto que a PaCO<sub>2</sub> diminuiu significativamente. Provavelmente, o efeito do anestésico pode explicar a melhora da ventilação, que pode ter ocorrido em virtude de uma

---

<sup>13</sup> Teixeira Neto, F. (Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp – Campus de Botucatu). Comunicação pessoal, 2004.

redução do efeito depressor do pentobarbital com o decorrer do tempo<sup>1</sup>.

Kozar et al. (2004), após oclusão da AMCr de ratos por 60 minutos e reperfusão por 120 minutos, observaram queda do pH, PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e excesso de base e aumento da PaCO<sub>2</sub>.

#### **4.2.3 Avaliação histopatológica**

Os resultados histológicos deste experimento mostraram-se coerentes com o modelo utilizado, pois os grupos que não foram submetidos à isquemia apresentaram, em média, lesões menos acentuadas que os grupos I/R.

No presente estudo, a PTX foi eficiente em atenuar as lesões histológicas em duodeno, jejuno e íleo de ratos submetidos à oclusão da AMCa, AMCr e artéria celíaca por 30 minutos, seguidos por 120 minutos de reperfusão, o que está em concordância com o relatado por outros autores (MUSTAFA et al., 1997; SAVAS et al., 1997; HAMMERMAN et al., 1999).

Illyés & Hamar (1992) observaram que as alterações tissulares encontradas durante I/R da AMCr de ratos são caracterizadas por dois processos paralelos. Um deles é a contínua destruição da lâmina própria da mucosa e o outro é uma tendência do epitélio se regenerar. Entretanto, uma segunda destruição das células neoformadas ocorre, provavelmente, no momento em que o choque circulatório atinge estágios irreversíveis.

Udassin et al. (1994), em modelo de oclusão a AMCr e das arcadas colaterais por 30 minutos, em ratos, observaram que o epitélio do íleo recuperou a integridade em 47,6% de sua extensão após uma hora de

reperfusão, 60% após três horas, e recuperou-se totalmente após 12 horas de reperfusão.

Nesta avaliação, a PTX preveniu o aumento das lesões histológicas no duodeno, jejuno e íleo, enquanto a NAC preveniu o aumento das lesões somente no íleo.

Segundo Chan et al. (1999), o íleo é mais resistente às lesões histológicas provocadas por I/R que o jejuno. Para eles, o óxido nítrico tem efeitos protetores em I/R intestinal e o nível de NO encontrado no íleo de ratos foi maior que o encontrado no jejuno. Segundo os autores, no íleo, fora o pequeno aumento no nível do NO após 15 minutos de isquemia, o nível de óxido nítrico diminui conforme aumenta a duração da isquemia, diminuindo ainda mais após a reperfusão. No jejuno, o nível basal do NO é baixo e não foram encontradas grandes alterações durante o período de isquemia e, como no íleo, o período de reperfusão foi associado com o decréscimo nos níveis de NO (CHAN et al., 1999).

A pentoxifilina preveniu o aumento no grau de lesão observado nos segmentos de duodeno, jejuno e íleo dos animais submetidos a I/R. Esses dados estão em concordância com os resultados obtidos por Savas et al. (1997), num estudo em que a PTX preveniu o aumento no grau das lesões intestinais de ratos submetidos a 30 minutos de isquemia e 30 minutos de reperfusão da AMCr e arcadas colaterais. Mustafa et al. (1995) observaram um agravamento da lesão tecidual após a reperfusão do intestino isquêmico e a PTX foi efetiva em atenuar as lesões histológicas da mucosa intestinal de ratos.

A PTX pode atenuar as lesões de reperfusão por vários mecanismos, pela vasodilatação microvascular com melhora do fluxo sanguíneo, pela inibição da aderência e ativação dos neutrófilos induzida por citocinas e pela inibição da síntese de TXA<sub>2</sub> e LTB<sub>4</sub> (MUSTAFA et al., 1995). Hammerman et al. (1999) observaram que a administração de PTX diminuiu a peroxidação lipídica e reduziu as alterações histopatológicas após I/R da AMCr e AMCa de ratos, pela inibição da xantina-oxidase (HAMMERMAN et al., 1999).

A n-acetilcisteína preveniu o aumento no grau das lesões do íleo, o que está em concordância com um estudo realizado por Cuzzocrea et al. (2000a). Byrka-Owczarek et al. (2004) observaram que as lesões histológicas provocadas por I/R mesentérica em coelhos foram severas na camada mucosa e não foram influenciadas pela NAC. Entretanto, a NAC promoveu uma pequena ação protetora nas camadas submucosa e muscular.

Em outro estudo, a administração de 100 mg/kg de NAC em ratos submetidos a 30 minutos de oclusão da AMCr e vasos colaterais e a 30 minutos de reperfusão não preveniu as lesões histológicas na mucosa do íleo, bem como a lipoperoxidação, medida pela dosagem de MDA, após a reperfusão (HAZINEDAROGLU et al., 2004).

#### **4.2.4 Lipoperoxidação intestinal e plasmática**

Vários estudos utilizaram a dosagem de malondialdeído plasmático (CZYRKO et al., 1991), tecidual (CIZ et al., 2001 EMIR et al., 2001; FERRER et

al., 1999) ou ambos (FERRER et al., 1998a; FERRER et al., 1998b) como índice de peroxidação lipídica em I/R mesentérica.

Apesar de não ser um método de avaliação específico para peroxidação lipídica, o teste das TBARS é comumente utilizado, sendo considerado um parâmetro útil para danos oxidativos celulares gerais (HAMMERMAN et al., 1999).

O ácido tiobarbitúrico também pode reagir com o MDA para formar complexos que podem ser mensurados por HPLC. Esse método é mais específico para o MDA e, para a maioria das amostras, determina valores menores do que a análise pelo TBA espectrofotométrico (BIRD & DRAPER, 1984).

A I/R resultou em aumento no nível das TBARS somente no jejuno dos animais que receberam NAC e no íleo dos que receberam salina. De acordo com esses resultados, seria possível concluir que a PTX e a NAC foram eficazes em evitar a peroxidação lipídica no íleo dos animais submetidos a I/R. Entretanto, os valores obtidos no duodeno e no jejuno indicam que deve ter ocorrido algum problema durante o processo de armazenamento das amostras e/ou no de detecção das TBARS. O mesmo pode ser dito com relação à dosagem de MDA plasmático e no íleo, visto que não houve diferença significativa nos valores obtidos. Assim, não se pode afirmar qualquer resultado com relação a peroxidação lipídica no presente experimento.

A dosagem de MDA foi realizada após oclusão vascular total e parcial e reperusão de jejuno eqüino; não foram observadas alterações na quantidade

de MDA entre os grupos estudados, o que pode ter acontecido pela baixa sensibilidade dos testes utilizados (VATISTAS et al., 1996). Entretanto, outros autores observaram elevação dos níveis de MDA após I/R, dado coerente com a produção de ERO e com a peroxidação lipídica após a reperfusão (HORTON & WALKER, 1993; HORTON & WHITE, 1993; CUZZOCREA et al., 2000a; CUZZOCREA et al., 2000b).

A PTX é um neutralizador de ERO e reduz a produção de superóxido (SAVAS et al., 1997). A administração de PTX foi capaz de reduzir o aumento na concentração de MDA induzido por I/R mesentérica em ratos, num estudo realizado por Sener et al. (2001). Segundo os autores, esse resultado pode ser devido a um efeito inibitório da PTX sobre os neutrófilos, que liberam produtos tóxicos, inclusive ERO (SENER et al., 2001).

A NAC abole o aumento de produtos da peroxidação lipídica, em parte, por varrer os radicais reativos  $\text{OH}^\bullet$  e  $\text{ROO}^\bullet$  (SAVAS et al., 1997; Cuzzocrea et al., 2000a). A NAC pode reduzir os processos oxidantes relacionados com oxiradicais ou por interferir diretamente com os oxidantes ou por regular sistemas oxidantes com a superóxido-dismutase ou, ainda, aumentando a atividade catalítica da glutathiona-peroxidase (CUZZOCREA et al., 2000a).

### **4.3 Considerações finais**

A isquemia e reperfusão mesentérica têm sido objeto de muitos estudos. A revisão da literatura de 1980 até setembro de 2004 forneceu 1300 referências e, ainda assim, os mecanismos da I/R não foram totalmente esclarecidos. Embora várias terapias tenham se mostrado parcialmente efetivas no combate a I/R mesentérica, o problema ainda permanece sem solução.

Os resultados obtidos no presente estudo mostram a complexidade da regulação hemodinâmica em I/R mesentérica e indicam a necessidade de outros estudos na busca dos mecanismos da resposta cardiovascular durante a isquemia e a reperfusão.

## *5. Conclusões*

---

Nas condições deste experimento, pode-se concluir que:

1. O modelo de isquemia por oclusão da artéria mesentérica cranial, artéria mesentérica caudal e artéria celíaca por 30 minutos seguidos por 120 minutos de reperfusão provoca alterações hemodinâmicas, evidenciadas por hipotensão, diminuição do fluxo sanguíneo e choque.
2. O modelo utilizado provoca lesões estruturais caracterizadas por alterações histológicas.
3. A pentoxifilina e a n-acetilcisteína não preveniram os desequilíbrios hemodinâmicos provocados pela isquemia e reperfusão.
4. A administração de pentoxifilina foi mais eficaz em prevenir o aumento no grau das lesões estruturais observadas à histologia em comparação à n-acetilcisteína.
5. Mais estudos são necessários na busca do tratamento ideal para isquemia e reperfusão intestinal.

## *6. Referências*

---

- \*ABRAHÃO, M.S.; MONTERO, E.F.S.; JUNQUEIRA, V.B.C.; GIAVAROTTI, L.; JULIANO, Y.; FAGUNDES, D.J. Biochemical and morphological evaluation of ischemia-reperfusion injury in rat small bowel modulated by ischemic preconditioning. **Transplant. Proc.**, v.36, p.860-862, 2004.
- ADAMS JR, J.G.; DHAR, A.; SHUKLA, S.D.; SILVER, D. Effect of pentoxifylline on tissue injury and platelet-activating factor production during ischemia-reperfusion injury. **J. Vasc. Surg.**, v.21, p.748-749, 1995.
- ALDEMIR, D.; TUFAN, H.; TECDER-UNAL, M.; TURKOGLU, S.; OGUS, E.; KAYHAN, Z.; HABERAL M. Age-related alterations of oxidative stress and arginase activity as a response to intestinal ischemia-reperfusion in rat kidney and liver. **Transplant. Proc.**, v.35, p.2811-2815, 2003a.
- ALDEMIR, M.; OZTURK, H.; GULOGLU, C.; BUYUKBAYRAM, H. Effects of *in vivo* freezing and mannitol in intestinal ischaemia-reperfusion injury. **Injury**, v.34, p.173-179, 2003b. Disponível em: [www.elsevier.com/locate/injury](http://www.elsevier.com/locate/injury). Acesso em: 15 ago 2004.
- AYDEMIR-KOKSOY, A.; KOKSOY, C.; KUZU, M.A.; DEMIRPENCE, E.; CINEL, I.; KESENCI, M.; YAVUZER, S. Intestinal ischemia-reperfusion leads to platelet dysfunction. **Thromb. Res.**, v.94, p.395-400, 1999.
- ALVES, G.E.S.; MATOS, J.J.R.T.; FALEIROS, R.R.; SANTOS, R.L.; MARQUES JÚNIOR, A.P. Effect of hydrocortisone on reperfusion injury and on mucosal repair after experimental venous ischemia in the equine jejunum. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.55, 2003
- ATTUWAYBI, B.O.; HASSOUN, H.T.; ZOU, L.; KOZAR, R.A.; KONE, B.C.; WEISBRODT, N.W.; MOORE, F.A. Hypothermia protects against gut ischemia/reperfusion-induced impaired intestinal transit by inducing heme oxygenase-1. **J. Surg. Res.**, v.115, p.48-55, 2003.
- ATTUWAYBI, B.O.; KOZAR, R.A.; MOORE-OLUFEMI, S.D.; SATO, N.; HASSOUN, H.T.; WEISBRODT, N.W.; MOORE, F.A. Heme oxygenase-1

---

\*ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação e documentação - Referências - Elaboração. Rio de Janeiro, 2002, 24p.  
BIOSIS. **Serial sources for the BIOSIS previews database**. Philadelphia, 1996. 468p.

- induction by hemin protects against gut ischemia/reperfusion injury. **J. Surg. Res.**, v.118, p.53-57, 2004.
- AYDEMIR-KOKSOY, A.; KOKSOY, C.; KUZU, M.A. Intestinal ischemia-reperfusion leads to platelet dysfunction. **Thromb. Res.**, v.94, p.395-400, 1999.
- BERLANGA, J.; PRATS, P.; REMIREZ, D.; GONZALEZ, R.; LOPEZ-SAURA, P.; AGUIAR, J.; OJEDA, M.; BOYLE, J.J.; FITZGERALD, A.J.; PLAYFORD, R.J. Prophylactic use of **epidermal growth factor reduces ischemia/reperfusion intestinal damage**. **Am. J. Pathol.**, v.161, p.373-379, 2002.
- BESSLER, H.; GILGAL, R.; DJALDETTI, M; ZAHAVI, I. Effect of pentoxifylline on the phagocytical activity, cAMP levels, and superoxide anion production by monocytes and polymorphonuclear cells. **J. Leukoc. Biol.**, v. 40, p. 747-754, 1986.
- BIRD, R.P.; DRAPER, H.H. Comparative studies on different methods of malondialdehyde determination. **Methods Enzimol.**, v.105, p.299-305, 1984.
- BRUNET, J.B.; BOILY, M.; CORDEAU, S.; ROSIERS, C. Effects of n-acetylcysteine in the rat heart reperfused after low-flow ischemia: evidence for a direct scavenging of hydroxyl radicals and a nitric oxide-dependent increase in coronary flow. **Free Radic. Biol. Med.**, v.19, p. 627-638, 1995.
- BULKLEY, G. B. The role of oxygen free radicals in human disease processes. **Surgery**, v. 94. p. 407-411, 1983.
- BYRKA-OWCZAREK, K.; STEPLEWSKA-MAZUR, K.; KRASON, M.; BOHOSIEWICZ, J.; KOSZUTSKI, T.; WOJTYNEK, G. The evaluation of the protective action of antioxidants on small intestine of rabbits experimentally injured by ischemia and reperfusion. **J. Pediatr. Surg.**, v.39, p.1226-1229, 2004.
- CAKIR, O.; ERDEM, K.; ORUK, A.; KILINC, N.; EREN, N. Neuroprotective effect of N-acetylcysteine and hypothermia on the spinal cord ischemia-reperfusion injury. **Cardiovasc. Surg.**, v.11, p. 375-379, 2003.

- CALVILLO, L.; MASSON, S.; SALIO, M.; POLLICINO, L.; DE ANGELIS, N.; FIORDALISO, F.; BAI, A.; GHEZZI, P.; SANTANGELO, F.; LATINI, R. In vivo cardioprotection by n-acetylcysteine and isosorbide 5-mononitrate in a rat model of ischemia-reperfusion. **Cardiovasc. Drugs Ther.**, v.17, p.199-208, 2003.
- CARTER, M.B.; MARK, A.W.; WEAD, W.B.; GARRISON, N. Pentoxifylline attenuates pulmonary macromolecular leakage after intestinal ischemia-reperfusion. **Arch. Surg.**, v.130, p.1337-1344, 1995.
- CERAN, C.; SÖNMEZ, K.; TÜRKYILMAZ, Z.; DEMIROGULLARL, B.; DURSUN, A.; DUZGUN, E.; BASAKLAR, A.C.; KALE, N. Effect of bilirubin in ischemia/reperfusion injury on rat small intestine. **J. Pediatr. Surg.**, v.36, p.1764-1767, 2001.
- CERQUEIRA, N.F.; YOSHIDA, W.B. Óxido nítrico: revisão. **Acta Cir. Bras.**, [serial online] v.17, 2002. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>.
- CHAN, K.L.; ZHANG, X.H.; FUNG, P.C.W.; GUO, W.H.; TAM, P.K.H. Role of nitric oxide in intestinal ischaemia-reperfusion injury studied using electron paramagnetic resonance. **Br. J. Surg.**, v.86, p.1427-1432, 1999.
- CHIU, C. J.; McARDLE, H. H.; BROWW, R.; SCOTT, H. J.; GURD, F. N. Intestinal mucosal lesions in low-flow states. **Arch. Surg.**, v.101, p.478-483, 1970.
- CHOPRA, H.K.; CHOPRA, K.L.; AGGARWAL, K.K.; PARASHAR, S.K. Pentoxifylline (Trental) - a new drug for the treatment of peripheral chronic occlusive arterial disease. **J. Med.**, v.19, p.89-107, 1988.
- CIZ, M.; CIZOVA, H.; LOJEK, A.; KUBALA, L.; PAPEZIKOVA, I. Ischemia/reperfusion injury of rat small intestine: the effect of allopurinol dosage. **Transplant Proc.**, v.33, p.2871-2873, 2001.
- CLARK, S.C.; RAO, J.N.; FLECKNELL, P.A.; DARK, J.H. Pentoxifylline is as effective as leukocyte depletion for modulating pulmonary reperfusion injury. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.126, p.2052-2057, 2003.
- COE, D.A.; FREISCHLAG, J.A.; JOHNSON, D.; MUDALIAR, J.H.; KOSCIESZA, S.A.; TRAU, D.K.; CHIANG, P.C.; CAMBRIA, R.A.;

- SEABROOK, G.R.; TOWNW, J.B. Pentoxifylline prevents endothelial damage due to ischemia and reperfusion injury. **J. Surg. Res.**, v.67, p.21-25, 1997.
- COOPER, D.; CHITMAN, K.D.; WILLIAMS, M.C.; GRANGER, D.N. Time-dependent platelet-vessel wall interactions induced by intestinal ischemia-reperfusion. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v.284, p.1027-1033, 2003.
- COOPERSMITH, C.M.; O'DONNELL, D.; GORDON, J.I. Bcl-2 inhibits ischemia-reperfusion-induced apoptosis in the intestinal epithelium of transgenic mice. **Am. J. Physiol.**, v.276, p.G677-686, 1999.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. Lesão e morte celular. In: \_\_\_\_\_. **Robbins: patologia estrutural e funcional**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 1, p. 1-30.
- CUZZOCREA, S.; CHATTERJEE, P.; MAZZON, E.; DUGO, L.; DE SARRO, A.; VAN DE LOO, F.A.J.; CAPUTI, A.P.; THIEMERMANN, C. Role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after postischemic injury. **Shock**, v.18, p.169-176, 2002.
- CUZZOCREA, S.; MAZZON, E.; COSTANTINO, G.; SERRAINO, I.; DE SARRO, A.; CAPUTI, A.P. Effects of n-acetylcysteine in a rat model of ischemia and reperfusion injury. **Cardiovasc. Res.**, v.47, p.537-548, 2000a.
- CUZZOCREA, S.; McDONALD, M.C.; MASSON, E. FILIPE; H.M., COSTANTINO; G., CAPUTI; A.P., THIEMERMANN; C. Beneficial effects of tempol, a membrane-permeable radical scavenger, in a rodent model of splanchnic artery occlusion and reperfusion. **Shock**, v.14, p.150-156, 2000b.
- CUZZOCREA, S.; ROSSI, A.; SERRAINO, I.; DI PAOLA, R.; DUGO, L.; GENOVESE, T.; CAPUTI, A.P.; SAUTEBIN, L. 5-Lipoxygenase knockout mice exhibit a resistance to splanchnic artery occlusion shock. **Shock**, v.20, p.230-236, 2003.
- CUZZOCREA, S.; ZINGARELLI, B.; CAPUTI, A.P. Role of constitutive nitric oxide synthase and peroxynitrite production in a rat model of splanchnic artery occlusion shock. **Life Sci.**, v.63, p.789-799, 1998.

- CZYRKO, C.; STERIGMAN, C.; TURLEY, D.L.; DROTT, H.R.; ZIEGLER, M.M.  
The role of reperfusion injury in occlusive intestinal ischemia of the neonate: malondialdehyde-derived fluorescent products and correlation of histology. **J. Surg. Res.**, v.51, p.1-4, 1991.
- DEMIR, S.; INAL-ERDEN, M. Pentoxifylline and n-acetylcysteine in hepatic ischemia/reperfusion injury. **Clin. Chim. Acta**, v.28, p.127-135, 1998.
- DOWDALL, J.F.; WINTER, D.C.; BOUCHIER-HAYES, D.J. Inosine modulates gut barrier dysfunction and end organ damage in a model of ischemia-reperfusion injury. **J. Surg. Res.**, v.108, p.61-68, 2002.
- DUCHARME, N.G.; HACKETT, R.P.; DUCHARME, G.R. Surgical treatment of colic: results in 181 horses. **Vet. Surg.**, v.12, p.206-209, 1983.
- EMIR, H.; AKMAN, M.; BELCE, A.; GUMUSTAS, K.; SOYLET, Y. Is intestinal ischemia a risk of laparoscopy? An experimental study in rabbits. **Eur. J. Pediatr. Surg.**, v.11, p.158-162, 2001.
- FARREL, A.J., BLAKE, D.R. Nitric oxide (review). **Ann. Rheumatic Dis.**, v.55, p.7-20, 1996.
- FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev. Assoc. Med. Brasil.**, v.43, p.61-68, 1997.
- FERRER, J.V.; ARICETA, J.; GUERRERO, D.; GOMIS,T.; LARREA, M.M.; BALEN, E.; LERA, J.M. Allopurinol and n-acetylcysteine avoid 60% of intestinal necrosis in an ischemia-reperfusion experimental model. **Transplant. Proc.**, v.30, p.2671, 1998a.
- FERRER, J.V.; ARICETA, J.; GUERRERO, D.; BALEN, E.; HERRERA, J.; LERA, J.M. Prevention by somatostatine and n-acetilcisteine of multiorgan failure mediated by oxidative stress after intestinal ischemia. **Transplant. Proc.**, v.31, p.2570-2571, 1999.
- FERRER, J.V.; ARICETA, J.; GUERRERO, D.; GOMIS, T.; LARREA, M.M.; HERRERA, J.; LERA, J.M. Somatostatine does not decrease intestinal necrosis in an ischemia-reperfusion experimental model. **Transplant. Proc.**, v.30, p.2671, 1998b.

- FISCHER, U.M.; COX, C.S.; ALLEN, S.J.; STEWART, R.H.; MENLHORN, U.; LAINE, G.A. The antioxidant n-acetylcysteine preserves myocardial function and diminishes oxidative stress after cardioplegic arrest. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.126, p.1483-1488, 2003.
- FLEMING, S.D.; MASTELLOS, D.; KARPEL-MASSLER, G.; SHEA-DONOHUE, T.; LAMBRIS, J.D.; TSOKOS, G.C. C5a causes limited, polymorphonuclear cell-independent, mesenteric ischemia/reperfusion-induced injury. **Clin. Immunol.**, v.108, p.263-273, 2003. Disponível em: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Acesso em: 15 ago 2004.
- GRACE, P. A. Ischaemia-reperfusion injury. **Br. J. Surg.**, v. 81, p. 637-647, 1994.
- GRANGER, D.N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. **Am. J. Physiol.**, v.255, p.H1269-1275, 1988.
- GRANGER, D.N.; HOLLWARTH, M.E.; PARKS, D.A. Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals. **Acta Physiol. Scand. Suppl.**, v.548, p.47-63, 1986.
- GÜNEL, E.; CAGLAYAN, O.; CAGLAYAN, F. Serum D-lactate levels as a predictor of intestinal ischemia-reperfusion injury. **Pediatr. Surg. Int.**, v.14, p.59-61, 1998.
- GUTTERIDGE, J.M.C.; HALLIWELL, B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. **Tibs**, v.15, p.129-135, 1990.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Visão geral da circulação, a física médica da pressão, fluxo e resistência. In: \_\_. **Tratado de fisiologia médica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- HAMMERMAN, C.; GOLDSCHMIDT, D.; CAPLAN, M.S.; KAPLAN, M.; SCHIMMEL, M.S.; EIDELMAN, AI.; BRANSKI, D.; HOCHMAN, A. Amelioration of ischemia-reperfusion injury in rat intestine by pentoxifylline-mediated inhibition of xanthine oxidase. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.29, p. 69-74, 1999.
- HASSOUN, H.T.; FISCHER, U.M.; ATTUWAYBI, B.O.; MOORE, F.A.; SAFI, H.J.; ALLEN, S.J.; COX, C.S.JR. Regional hypothermia reduces mucosal

- NF-kappa B and PMN priming via gut lymph during canine mesenteric ischemia/reperfusion. 83: **J. Surg. Res.**, v.115, p.121-126, 2003.
- HAYWARD, R.; LEFER, A.M. Time course of endothelial-neutrophil interaction in splanchnic artery ischemia-reperfusion. **Am. J. Physiol.**, v.275, p.H2080-H2086, 1998.
- HAZINEDAROGLU, F.M.; DULGER, KAYAOGLU; H.A., PEHLIVAN; M., SERINSOZ; E., CANBOLAT; O., ERVERDI. N. N-acetylcysteine in intestinal reperfusion injury: an experimental study in rats. **Anz. J. Surg.**, v.74, p.676-678, 2004.
- HEGDE, S.S.; SEIDEL, S.A.; LADIPO, J.K.; BRADSHAW, L.A.; HALTER, S.; RICHARDS, W.O. Effects of mesenteric ischemia and reperfusion on small bowel electrical activity. **J. Surg. Res.**, v74, p.86-95, 1998.
- HOLLEY, A.E.; CHEESEMAN, K.H. Mensuração das reações dos radicais livres in vivo. In: CHEESEMAN, K.H.; SLATER, T.F. **Radicais livres em medicina**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. p.15-25.
- HORIE, Y.; YAMAGISHI, Y.; KATO, S.; KAJIHARA, M.; KIMURA, H.; ISHII, H. Low-dose ethanol attenuates gut ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats via nitric oxide production. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.18, p.211-217, 2003.
- HORTON, J. W.; WALKER, P. B. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and permeability changes after intestinal ischemia and reperfusion. **J. Appl. Physiol.**, v.74, p.1515-1520, 1993.
- HORTON, J.W.; WHITE, D.J. Lipid peroxidation contributes to cardiac deficits after ischemia and reperfusion of the small bowel. **Am. J. Physiol.**, v.264, p.H1686-1692, 1993.
- HU, S.; SHENG, Z. The effects of anisodamine and dobutamine on gut mucosal blood flow during gut ischemia/reperfusion. **World J. Gastroenterol.**, v.15, p.555-557, 2002.
- HUNG, W.T.; CHEN, Y.; TSENG, S.H.; LI, H.L.; CHEN, C.K. Fetal bovine serum suppresses apoptosis in the small intestine after total ischemia and reperfusion in mice. **J. Pediatr. Surg.**, v.39, p.1077-1083, 2004.

- ICHIKAWA, H.; YOSHIDA, N.; TAKAGI, T.; TOMATSURI, N.; KATADA, K.; ISOZAKI, Y.; UCHIYAMA, K.; NAITO, Y.; OKANOUE, T.; YOSHIKAWA T. Lansoprazole ameliorates intestinal mucosal damage induced by ischemia-reperfusion in rats. **World J. Gastroenterol.**, v.10, p.2814-2817, 2004.
- IGLESIAS, J.L.; LANOUE, J.L. ROGERS, T.E.; INMAN, L.; TURNAGE, R.H. Physiologic basis of pulmonary edema during intestinal reperfusion. **J. Surg. Res.**, v.80, p.156-163, 1998.
- IKEDA, H.; SUZUKI, Y.; SUZUKI, M.; KOIKE, M.; TAMURA, J.; TONG, J.; NOMURA, M.; ITOH, G. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. **Gut**, v.42, p.530-537, 1998.
- ILHAN, H.; ALATAS, O.; TOKAR, B.; COLAK, O.; PASAOGLU, O.; KOKU, N. Effects of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody, allopurinol, and methylene blue on intestinal reperfusion injury. **J. Pediatr. Surg.**, v.38, p.1591-1595, 2003.
- ILLYÉS, G.; MAR, J. Sequence of morphological alterations in a small intestinal ischaemia/reperfusion model of the anesthetized rat: a light microscopy study. **Int. J. Exp. Pathol.**, v.73, p.161-172, 1992.
- IWAMOTO, H.; KOZAKI, K.; NAKAMURA, N.; HAMA, K.; NARUMI, K.; MATSUNO, N.; KIZUOKA, K.; KIHARA, Y.; UCHIYAMA, M.; TAKEUCHI, H.; NAGAO, T. Beneficial effects of pentoxifylline and propentofylline on the warm ischemic injury of rat livers. **Transplant. Proc.**, v.34, p.2677-2678, 2002.
- IWANAMI, K.; TAKEYOSHI, I.; OHWADA, S.; KOBAYASHI, J.; KAWASHIMA, Y.; OGAWA, T.; HASEGAWA, Y.; KAWATA, K.; AIBA, M.; MATSUMOTO, K.; MORISHITA, Y. Comparative study of intramucosal pH in histologic damage from small bowel ischemia-reperfusion injury. **Transplant. Proc.**, v.30, p.3467-3468, 1998.
- JACOB, T.; ASCHER, E.; HINGORANI, A.; KALLAKURI, S. Glycine prevents the induction of apoptosis attributed to mesenteric ischemia/reperfusion injury in a rat model. **Surgery**, v.134, p.457-466, 2003.

- JAMESON, J.L. Prevention of contrast agent-induced reduction in renal function. Disponível em: <http://www.medscape.com/HOL/articles/2000/11/hol56/hol56.htm>. Acesso em: 15 ago 2004.
- JOÃO, S.A.; ALENCAR, S.S.S.; MEDEIROS, A.C.; DINIZ, S.O.F.; CARDOSO, V.N.; BRANDT, C.T. Translocation of 99mTc labelled bacteria after intestinal ischemia and reperfusion. **Acta Cir. Bras.**, [serial online], v.19, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/acb> [also in CD-ROM]. Acesso em: 15 ago 2004.
- JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. **Applied multivariate statistical analysis**. 4.ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1998. 642p.
- KALLAKURI, S.; ASCHER, E.; PAGALA, M.; GADE, P.; HINGORANI, A.; SCHEINMAN, M.; MEHRAEIN, K.; JACOB, T. Protective effect of glycine in mesenteric ischemia and reperfusion injury in a rat model. **J. Vasc. Surg.**, v.38, p.1113-1120, 2003.
- KHANNA, A.; ROSSMAN, J.; CATY, M.G.; FUNG, H.L. Beneficial effects of intraluminal nitroglycerin in intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. **J. Surg. Res.**, v.114, p.15-24, 2003.
- KHANNA, A.; ROSSMAN, J.E.; FUNG, H.L.; CATY, M.G. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia/reperfusion. **J. Surg. Res.**, v.99, p.114-119, 2001.
- KIECHELE, F.L., MALINSKI, T. Nitric oxide: biochemistry, pathophysiology, and detection. **Am. J. Clin. Pathol.**, v.100, p.567-575, 1993.
- KIMURA, M.; KATAOKA, M.; KUWABARA, Y.; SATO, A.; SUGIURA, M.; FUJII, Y. Real-time energy metabolism of intestine during arterial versus venous occlusion in the rat. **J. Gastroenterol.**, v.38, p.849-853, 2003.
- KISHI, M.; TANAKA, H.; SEIYAMA, A.; TAKAOKA, M.; MATSUOKA, T.; YOSHIOKA, T.; SUGIMOTO, H. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in skeletal muscle after partial ischemia. **Am. J. Physiol.**, v.274, 5 pt 2, p.H1435-1442, 1998.

- KOKSAL, C.; BOZKURT, K.; CANGEL, U.; USTUNDAG, N.; KONUKOGI, D.; MUSELLIM, B.; SAYYN, A.G. Attenuation of Ischemia/Reperfusion Injury by N-Acetylcysteine in a Rat Hind Limb Model. **J. Surg. Res.**, v.111, 236-239, 2003.
- KOZAR, R.A.; HOLCOMB, J.B.; HASSOUN, H.T.; MACAITIS, J.; DESOIGNIE, R.; MOORE, F.A. Superior mesenteric artery occlusion models shock-induced gut ischemia-reperfusion. **J. Surg. Res.**, v.116, p.145-150, 2004.
- KUENZLER, K.A.; PEARSON, P.Y.; SCHWARTZ, M.Z. IL-11 pretreatment reduces cell death after intestinal ischemia-reperfusion. **J. Surg. Res.**, v.108, p.268-272, 2002.
- KUKREJA, R.C.; HESS, M.L. **Detecção de radicais livres durante a isquemia-reperfusão**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. p.23-32.
- LANOUE JR, J.L.; TURNAGE, R.H.; KADESKY, K.M.; GUICE, K.S.; OLDHAM, K.T.; MYERS, S.I. The effect of intestinal reperfusion on renal function and perfusion. **J. Surg. Res.**, v.15, p.19-25, 1996.
- LEFER, A.M.; LEFER, D.J. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. **Cardiovasc. Res.**, v.32, p.743-751, 1996.
- LELLI JR, F.L.; PRADHAN, M.D.; COBB, L.M. Prevention of postischemic injury in immature intestine by deferoxamine. **J. Surg. Res.**, v.54, p.34-38, 1993.
- MACARENCO, R.S.S.; TAKAHAGI, RU.; BARDELLA, L.C.; SEQUEIRA, J.L.; YOSHIDA, W.B. Estudo da ação do extrato de Gingko biloba e amido hidroxietílico hipertônico na atenuação de alterações decorrentes de isquemia e reperfusão de órgãos esplâncnicos em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v.16, p.139-145, 2001.
- MASSBERG, S.; ENDERS, G.; LEIDERER, R.; EISENMENGER, S.; VESTWEBER, D.; KROMBACH, F.; MESSMER, K. Platelet-endothelial cell interactions during ischemia/reperfusion: the role of P-selectin. **Blood**, v.15, p.507-515, 1998.
- MASSBERG, S.; MESSMER, K. The nature of ischemia/reperfusion injury. **Transplant. Proc.**, v.30, p.4217-4223, 1998.

- MATOS, J.J.R.T.; ALVES, G.E.S.; FALEIROS, R.R.; MARQUES JÚNIOR, A.P. Lesões de isquemia e reperfusão no intestino de eqüinos: fisiopatologia e terapêutica. **Ciênc. Rural**, v.30, 1083-1093, 2000.
- McCORD, J.M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. **N. Engl. J. Med.**, v. 312, p.159-63, 1985.
- McKINSEY, J.F.; GEWERTZ, B.L. Isquemia mesentérica aguda. In: SCHWARTZ, L.B.; GEWERTZ, B.L. **Isquemia mesentérica**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. p.313-324.
- MONTALTO, M.C.; HART, M.L.; JORDAN, J.E.; WADA, K.; STAHL, G.L. Role for complement in mediating intestinal nitric oxide synthase-2 and superoxide dismutase expression. **Am. J. Physiol.**, v.285, p.G197-206, 2003.
- MONTERO, E.F.; ABRAHAO, M.S.; KOIKE, M.K.; MANNA, M.C.; RAMALHO, C.E. Intestinal ischemia and reperfusion injury in growing rats: hypothermia and N-acetylcysteine modulation. **Microsurgery**, v.23, p.517-521, 2003.
- MOORE, R. M.; WHITE, N. A.; TRIM, C. M; GARNER, H.E. Effect of intraluminal oxygen in intestinal strangulation obstruction in ponies. **Am. J. Vet. Res.**, v.41, p.1615-1620, 1980.
- MÜLLER, J.M.; VOLLMAR, B.; MENGER, M.D. Pentoxifylline reduces venular leukocyte adherence (“reflow paradox”) but not microvascular “no reflow” in hepatic ischemia/reperfusion. **J. Surg. Res.**, v.71, p.1-6, 1997.
- MUSTAFA, N.A.; YANDI, M.; ALBAYRAK, L.; YILDIZ, K. Effect of pentoxifylline on the ischemia-reperfusion injury of the intestine. **Int. Surg.**, v.80, p.152-155, 1995.
- MYERS, S.I.; HORTON, J.W.; HERNANDEZ, R.; WALKER, P.B.; VAUGHAN, W.G. Pentoxifylline protects splanchnic prostacyclin synthesis during mesenteric ischemia/reperfusion. **Prostaglandins**, v.47, p.137-150, 1994.
- NAITO, Y.; TAKAGI, T.; ICHIKAWA, H.; TOMATSURI, N.; KURODA, M.; ISOZAKI, Y.; KATADA, K.; UCHIYAMA, K.; KOKURA, S.; YOSHIDA, N.; OKANOUE, T.; YOSHIKAWA, T. A novel potent inhibitor of inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714, reduces intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. **Nitric Oxide**, v.10, p.170-177, 2004.

- NAITO, Y.; TAKAGI, T.; UCHIYAMA, K.; HANDA, O.; TOMATSURI, N.; IMAMOTO, E.; KOKURA, S.; ICHIKAWA, H.; YOSHIDA, N.; YOSHIKAWA, T. Suppression of intestinal ischemia-reperfusion injury by a specific peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, pioglitazone, in rats. **Redox Rep.**, v.7, p.294-299, 2002.
- NAKANO, H.; BOUDJEMA, K.; ALEXANDRE, E.; IMBS, P.; CHENARD, M.P.; WOLF, P.; CINQUALBRE, J.; JAECK, D. Protective effects of N-acetylcysteine on hypothermic ischemia-reperfusion injury of rat liver. **Hepatology**, v.22, p.539-545, 1995.
- NIELSEN, F.; MIKKELSEN, B.B.; NIELSEN, J.B.; ANDERSEN, H.R.; GRANDJEAN, P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. **Clin. Chem.**, v.43, p.1209-1214, 1997.
- NIEWOLD, T.A.; MEINEN, M.; VAN DER MEULEN, J. Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. **Res. Vet. Sci.**, v.77, p.89-91, 2004.
- NODA, T.; IWAKIRI, R.; FUJIMOTO, K.; MATSUO, S.; AW, T.Y. Programmed cell death induced by ischemia-reperfusion in rat intestinal mucosa. **Am. J. Physiol.**, v.274, 2 pt 1, p.G270-276, 1998.
- OHKAWA, H., OHISHI, N., YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal. Biochem.**, v.95, p.351-358, 1979.
- OTAMIRI, T. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration alter small-intestinal ischemia and reperfusion. **Surgery**, v.105, p.593-597, 1989.
- OZTURK, H.; ALDEMIR, M.; DOKUCU, A.I.; YAGMUR, Y.; KILINC, N; SAHIN, A.H. The nitric oxide donor molsidomine prevents ischemia/reperfusion injury of the adult rat small intestine. **Pediatr. Surg. Int.**, v.19, p.305-308, 2003.
- PARK, J.L.; LUCCHESI, B.R. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. **Ann. Thorac. Surg.**, v.68, p. 1905–1912, 1999.
- PARKS, D.A.; GRANGER, D.N. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. **Am. J. Physiol.**, v.250, 6 pt 1, p.G749-753, 1986.

- PAWLIK, W.W.; THOR, P.; SENDUR, R.; BIERNAT, J.; KOZIOL, R.; WASOWICZ, P. Myoelectric bowel activity in ischemia/reperfusion damage. Role of sensory neurons. **J. Physiol. Pharmacol.**, v.49, p.543-551, 1998.
- PELAIA, P.; ROCCO, M.; DE BLASI, R.A.; SPADETTA, G.; ALAMPI, D.; ARAIMO, F.S.; NI, S. Assessment of lipid peroxidation in hyperbaric oxygen therapy protective role of N-acetylcysteine. **Minerva Anestesiol.**, v.61, p.133-139, 1995.
- PINCEMAIL, J.; DEFRAIGNE, J.O.; DETRY, O.; FRANSSSEN, C.; MEURISSE, M.; LIMET, R. Ischemia-reperfusion injury of rabbit kidney: comparative effects of desferrioxamine and N-acetylcysteine as antioxidants. **Transplant. Proc.**, v.32, p.475-476, 2000.
- PORTAKAL, O.; INAL-ERDEN, M. Effects of Pentoxifylline and Coenzyme Q10 in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. **Clin. Biochem.**, v.32, p.461-466, 1999.
- PORTELLA, A.O.V.; MONTERO, E.F.S.; POLI DE FIQUEIREDO, L.F.; BUENO A.S., THUROW; A.A., RODRIGUES; F.G. Effects of n-acetylcysteine in hepatic ischemia-reperfusion injury during hemorrhagic shock. **Transplant. Proc.**, v.36, p.846-848, 2004.
- POUSSIOS, D.; ANDREADOU, I.; PAPALOIS, A.; REKKA, E.; GAVALAKIS, N.; ARONI, K.; KOUROUNAKIS, P.N.; FOTIADIS, C.; SECHAS, M.N. Protective effect of a novel antioxidant non-steroidal anti-inflammatory agent (compound IA) on intestinal viability after acute mesenteric ischemia and reperfusion. **Eur. J. Pharmacol.**, v.465, p.275-280, 2003. Disponível em: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- PUGLISI, R.N.; STRANDE, L.; SANTOS, M.; SCHULTE, G.; HEWITT, C.W.; WHALEN, T.V. Beneficial effects of cyclosporine and rapamycin in small bowel ischemic injury. **J. Surg. Res.**, v.65, p.115-118, 1996.
- RIBEIRO, M.E. **Estudo da ação de soluções antioxidantes preservantes, na atenuação da isquemia e reperfusão de órgãos esplâncnicos: estudo experimental no rato.** 2004. 75p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Unesp. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2004.

- ROSARIO, H.S.; WALDO, S.W.; BECKER, S.A.; SCHMID-SCHONBEIN, G.W. Pancreatic trypsin increases matrix metalloproteinase-9 accumulation and activation during acute intestinal ischemia-reperfusion in the rat. **Am. J. Pathol.**, . v.164, p.1707-1716, 2004.
- ROSENBLUM, J.D.; BOYLE, C.M.; SCHWARTZ, L.B. **Circulação mesentérica: anatomia e fisiologia**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. p.295-311.
- ROTHENBACH, P.; TURNAGE, R.H.; IGLESIAS, J.; RIVA, A.; BARTULA, L.; MYERS, S.I. Downstream effects of splanchnic ischemia-reperfusion injury on renal function and eicosanoid release. **J. Appl. Physiol.**, v.83, p. 530-536, 1997.
- SALIM, C.S.; MONTERO, E.F.S.; SIMÕES, M.J.; ABRAHÃO, M.S.; RAMALHO, C.E.B.; FAGUNDES, D.J. Efeito da n-acetilcisteína no pulmão após isquemia hepática em ratos. **Acta Cir. Bras.**,[serial online] v.17, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/acb>. Acesso em: 15 ago 2004.
- SANTOS, C.H.M.; GOMES, O.M.; PONTES, J.C.D.V.; MIIJI, L.N.O.; HIGA, E.I. Uso do propofol (2,6 diisopropilfenol) como inibidor da lesão tecidual na isquemia e reperfusão mesentérica: estudo experimental em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v.18, p.347-354, 2003.
- SATO, A.; KUWABARA, Y.; SUGIURA, M.; SEO, Y.; FUJII, Y. Intestinal energy metabolism during ischemia and reperfusion. **J. Surg. Res.**, v.82, p.261-267, 1999.
- SAVAS, C.; ARAS, T.; CAKMAK, M.; BILGEHAN, A.; ATAOGU, O.; TURKOZKAN, N.; OZGUNER, F.; YUCESAN, S.; DINDAR, H. Pentoxifylline inhibits overflow and reduces intestinal reperfusion injury. **J. Pediatr. Surg.**, v.32, p.905-910, 1997.
- SCHMALZER, E.A.; CHIEN, S. Filterability of subpopulations of leukocytes: effect of pentoxifylline. **Blood**, v. 64, p. 542-546, 1984.
- SCHOENBERG, M. H.; BEGER, H.G. Reperfusion injury after intestinal ischemia. **Crit. Care Med.**, v.21, p.1376-1386, 1993.

- SCHROER, R.H. Antithrombotic potential of pentoxifylline: a hemorheologically active drug. **Angiology**, v. 36, p. 387-398, 1985.
- SEHIRLI, O.; SENER, G.; SATIROGLU, H.; AYANOGLU-DULGER, G. Protective effect of n-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. **J.Nephrol.** v.16, p.75-80, 2003.
- SEKHON, B.; SEKHON, C.; KHAN, M.; PATEL, S.J.; SINGH, I.; SINGH, A.K. N-Acetyl cysteine protects against injury in a rat model of focal cerebral ischemia. **Brain Res.**, v.971, p.1-8, 2003.
- SENER, G.; TOSUNA, O.; EHIRLIA, A.O.; KACMAZB, A.K.; ARBAKC, S. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. **Life Sci.**, v.72, p.2707-2718, 2003.
- SENER, G.; AKGUN, U. SATIROGLU; H., TOPALOGLU; U., KEYER-UYSAL; M. The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, v. 15, p.19-22, 2001.
- SILERI, P.; SICA, G.; GENTILESCHI, P.; VENZA, M.; MANZELLI, A.; PALMIERI, G.; SPAGNOLI, L.G.; TESTA, G.; BENEDETTI, E.; GASPARI, A.L. Ischemic preconditioning protects intestine from prolonged ischemia. **Transplant. Proc.**, v.36, p.283-285, 2004.
- SILVER, D.; DHAR, A.; SLOCUM, M.; ADAMS, J.G. JR.; SHUKLA, S. Role of platelet-activating factor in skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v.416, p.217-221, 1996.
- SIMI, A.C. Isquemia intestinal. In MAFFEI, F.H.A., LASTÓRIA, S., YOSHIDA, W.B.; ROLLO, H.A. **Doenças vasculares periféricas**. 3.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. v.2, p. 1239-1257.
- SIMONIAN, G.T.; DARDIK G., HALLAC; D., MAZZIOTTA, R.; IBRAHIM, I.; STAHL, R. Hemodynamic and histopathologic effects of hydroxyethyl starch and superoxide dismutase following splanchnic arterial occlusion in a murine model. **Vasc. Surg.**, v.31, p.645-656, 1997.
- SOCHMAN, J. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later what do we know and what would we like to know. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.39, p.1422-1428, 2002.

- SOWEMIMO-COKER, S. O.; TURNER, P. The effect of pentoxifylline on filterability of normal red blood cells and their adhesiveness to cultured endothelial cells. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 29, p. 55-59, 1985.
- STEEB, G.D.; WILSON, M.A.; GARRISON, N. Pentoxifylline preserves small-intestine microvascular blood flow during bacteremia. **Surgery**, v.112, p.756-764, 1992.
- STEFANUTTI, G.; VEJCHAPIPAT; P.; WILLIAMS, S.R.; PIERRO; A.; EATON, S. Heart energy metabolism after intestinal ischaemia and reperfusion. **J. Pediatr. Surg.**, v.39, p.179-183, 2004.
- STONEY, R.J.; CUNNINGHAM, C.G. Acute mesenteric ischemia. **Surgery**, v.114, p.489-490, 1993
- SULLIVAN, G.W.; CARPER, H.T.; NOVICK, W.J.; MADELL, G.L. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. **Infect. Immun.**, v. 56, p. 1722-1729, 1988.
- SUN, X.Q.; FU, X.B.; ZHANG, R.; LU, Y.; DENG, Q.; JIANG, X.G.; SHENG, Z.Y. Relationship between plasma D(-)-lactate and intestinal damage after severe injuries in rats. **World J. Gastroenterol.**, v.7, p.555-558, 2001.
- TERAMOTO, Y.; URANO, T.; NAGAI, N.; TAKADA, Y.; IKEDA, K.; TAKADA, A. Plasma levels of 5-HT and 5-HIAA increased after intestinal ischemia/reperfusion in rats. **Jpn. J. Physiol.**, v. 48, p.333-339, 1998.
- TIRELI, G.A.; SALMAN, T.; OZBEY, H.; ABBASOGLU, L.; TOKER, G.; ALAADDIN, Ç. The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. **Pediatr. Surg. Int.**, v.19, p.88-90, 2003.
- TURKOZ, A.; TURKOZ, R.; YORUKOGLU, K.; ONAT, U.; SAGYROGLU, E.; SAGBAN, M. Evaluation of pentoxifylline in experimental spinal cord ischemia. **Eur. J. Cardiothorac. Surg.**, v.12, p.648-653, 1997.
- TURNAGE, R.H.; GUICE, K.S.; OLDHAM, K.T. Endotoxemia and remote organ injury following intestinal reperfusion. **J. Surg. Res.**, v.56, p.571-578, 1994.

- TURNAGE, R.H.; LANOUE, J.L.; KADESKY, K.M.; MENG, Y.; MYERS, S.I.  
Thromboxane A2 mediates increased pulmonary microvascular permeability after intestinal reperfusion. **J. Appl. Physiol.**, v.82, p.592-598, 1997.
- TURNAGE, R.H.; WRIGHT, J.K.; IGLESIAS, J.; LANOUE, J.L.; NGUYEN, H.; KIM, L.; MYERS, S. Intestinal reperfusion-induced pulmonary edema is related to increased pulmonary inducible nitric oxide synthase activity. **Surgery**, v.124, p.457-462, 1998.
- UCHIYAMA, M.; MIHARA, M. Determination of malondialdehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. **Anal. Biochem.**, v.86, p.271-278, 1978.
- UDASSIN, R.; VROMEN, A.; HASKEL, Y. The time sequence of injury and recovery following transient reversible intestinal ischemia. **J. Surg. Res.**, v.56, p.221-225, 1994.
- VARDARELI, E.; SARICAM, T.; KOKEN, T.; DEGIRMENCI, I.; ARAL, E.; ERENOGLU, E. The effect of alpha-tocopherol and pentoxifylline on ischemia-reperfusion induced liver injury in rats. **Hepatogastroenterology**, v.45, p.1505-1508, 1998.
- VATISTAS, N.J.; SNYDER, J.R.; HILDEBRAND, S.V.; HARMON, F.A.; WOLINER, M.J.; BARRY, S.J.; NIETO, J.; HENRY, P.; ENOS, L.R.; MAGLIANO, D.; BROWN, S.A.; DRAKE, C. Effects of U-74389G, a novel 21-aminosteroid, on small intestinal ischemia and reperfusion injury in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v.57, p.762-770, 1996.
- VINARDI, S.; PIERRO, A.; PARKINSON, E.J.; VEJCHAPIPAT, P.; STEFANUTTI, G.; SPITZ, L.; EATON, S. Hypothermia throughout intestinal ischaemia-reperfusion injury attenuates lung neutrophil infiltration. **J. Pediatr. Surg.**, v.38, p.88-91, 2003.
- WU, B.; IWAKIRI, R.; OOTANI, A.; FUJISE, T.; TSUNADA, S.; FUJIMOTO, K. Platelet-activating factor promotes mucosal apoptosis via FasL-mediated caspase-9 active pathway in rat small intestine after ischemia-reperfusion. **FASEB J.**, v.17, p.1156-1158, 2003.

- WU, B.; IWAKIRI, R.; TSUNADA, S.; UTSUMI, H.; KOJIMA, M.; FUJISE, T.; OOTANI, A.; FUJIMOTO, K. iNOS enhances rat intestinal apoptosis after ischemia-reperfusion. **Free Radic. Biol. Med.**, v.33, p.649-658, 2002.
- XIA, G.; MARTIN, A.E.; BESNER, G.E. Heparin-binding EGF-like growth factor downregulates expression of adhesion molecules and infiltration of inflammatory cells after intestinal ischemia/reperfusion injury. **J. Pediatr. Surg.**, v.38, p.434-439, 2003.
- YOSHIDA, W. B. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão. **Cir. Vasc. Angiol.**, v. 12, p. 82-95, 1996.
- YOSHIDA, W.B.; ALASIO, T.; MAZZIOTTA, R.; QIN, F.; KASHANI, M.; LEE, S.; DARDIK, H. Effect of  $\alpha$ -tocopherol, taurine and selenium on the attenuation of ischemia/reperfusion injury of splanchnic organs. **Cardiovasc. Surg.**, v.6, p.178-187, 1998.
- YOUN, S. I.; KNOX, J.; LALONDE, C.; DEMLING, R. Pentoxifylline does not prevent endotoxin induced lung and liver lipid peroxidation in the adult sheep. **Circ. Shock**, v. 39, p. 39-43, 1993.
- ZAR, J. H. **Biostatistical analysis**. 4.ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1999. 663p.
- ZHANG, M.; AUSTEN, W.G. JR.; CHIU, I.; ALICOT, E.M.; HUNG, R.; MA, M.; VERNA, N.; XU, M.; HECHTMAN, H.B.; MOORE, F.D. JR.; CARROLL, M.C. Identification of a specific self-reactive IgM antibody that initiates intestinal ischemia/reperfusion injury. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v.101, p.3886-3891, 2004.
- ZINGARELLI, B.; YANG, Z.; HAKE, P.W.; DENENBERG, A.; WONG, H.R. Absence of endogenous interleukin 10 enhances early stress response during post-ischaemic injury in mice intestine. **Gut**; v.48, p.610-22, 2001.
- ZOU, L.; ATTUWAYBI, B.; KONE, B.C. Effects of NF-kappa B inhibition on mesenteric ischemia-reperfusion injury. **Am. J. Physiol.**, v.284, p.G713-721, 2003.

*Anexos*

---

**ANEXO 1** – Técnica utilizada para dosagem de TBARS (Uchiyama & Mihara, 1978).

As amostras de intestino foram homogeneizadas com KCl 1,15% a fim de se obter um homogenado a 10%. A um tubo com 0,5 ml desse homogenado, foram adicionados 3 ml de ácido fosfórico a 1% e 1 ml de solução de ácido tiobarbitúrico (TBA) a 0,6%. Após agitação em vórtex<sup>14</sup> por 30 segundos, a mistura foi aquecida em banho-maria por 45 minutos. Após o resfriamento em banho de gelo, adicionou-se 4 ml de n-butanol aos tubos, que foram agitados em vórtex por 30 segundos. A fase butanol foi separada por centrifugação a 3000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi pipetado e a absorvância foi medida a 535 e 520 nm, em espectrofotômetro<sup>15</sup>. A diferença foi considerada como quantidade de TBARS.

Os níveis de TBARS foram expressos em nmol/mg de tecido, de acordo com a fórmula:

$$\text{nmol/100 mg tecido} = \text{ABS} \times 1000 \times 8 / 156$$

ABS = absorvância

8 = fator de diluição

156 = coeficiente de extinção nmolar do TBA a 535 nm (Buege & Aust, 1978).

---

<sup>14</sup> Agitador de tubos Fanem 251 (São Paulo).

<sup>15</sup> Espectrofotômetro Micronal B582.

## **ANEXO 2 – Dosagem de malondialdeído por HPLC (Nielsen et al., 1997).**

As amostras foram incubadas com ácido tiobarbitúrico a 100°C por 60 minutos. Após desproteinização, uma alíquota foi injetada e eluída numa coluna ODS-2 (150 x 4,6 mm; 5 µm). A fase móvel utilizada foi composta de tampão fosfato (10 mmol/L; pH: 6,8): metanol (60:40 v/v) a um fluxo de 0,5 ml/min. A detecção do MDA foi feita por ultravioleta a 532 nm.

**ANEXO 3** - Valores do peso corpóreo (g) dos animais no dia do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos</b>					
<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
290	285	288	295	318	353
323	292	341	285	322	354
372	284	358	384	344	363
340	372	377	360	345	294
311	345	307	333	345	372
315	297	330	332	322	305
320	349	277	328	260	283
331	357	350	313	273	316
304	295	314	280	256	302
305	280	289	294	310	350

**ANEXO 4** - Valores da idade (dias) dos animais no dia do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos</b>					
<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
63	60	60	64	60	63
65	64	60	63	61	64
65	65	60	65	63	65
65	63	65	65	61	60
61	65	65	61	62	60
63	61	64	62	64	60
64	63	64	64	65	60
65	63	64	62	64	61
60	62	65	65	64	65
63	62	63	65	64	64

**Anexo 5** – Valores médios da pressão arterial média (mmHg), conforme momentos (M) e grupos.

<b>M</b>	<b>Grupos</b>					
	<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
<b>10</b>	91,3	90,9	86,3	94,7	83,4	90,1
<b>20</b>	96,9	96,0	90,0	99,8	91,3	94,1
<b>30</b>	100,5	100,4	94,7	103,3	96,0	100,3
<b>40</b>	104,1	121,1	98,2	126,1	94,3	122,0
<b>50</b>	104,2	116,9	95,5	119,0	97,6	116,0
<b>60</b>	100,9	113,9	95,4	110,3	90,5	110,4
<b>70</b>	100,0	61,6	95,2	62,6	87,8	60,0
<b>80</b>	99,5	58,7	92,3	58,6	83,3	53,3
<b>90</b>	98,2	54,4	91,2	53,8	81,6	46,5
<b>100</b>	96,3	54,1	91,6	52,5	78,2	44,2
<b>110</b>	94,2	57,4	91,7	53,2	78,4	45,5
<b>120</b>	94,0	59,0	92,6	51,4	76,1	47,3
<b>130</b>	92,5	58,0	88,9	49,0	73,2	44,5
<b>140</b>	90,0	55,3	87,4	45,6	75,4	42,3
<b>150</b>	89,1	51,9	88,5	41,6	68,7	41,1
<b>160</b>	88,8	48,2	86,5	38,6	67,9	39,0
<b>170</b>	86,3	46,0	84,7	36,7	65,5	36,4
<b>180</b>	86,7	44,3	81,4	34,5	61,9	33,8

**Anexo 6** – Valores médios da pressão venosa (cmH<sub>2</sub>O), conforme momentos (M) e grupos.

<b>M</b>	<b>Grupos</b>					
	<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
<b>10</b>	3,4	3,3	3,7	5,6	4,9	3,8
<b>20</b>	4,1	3,2	6,2	9,0	4,1	7,7
<b>30</b>	7,2	4,6	7,6	8,8	4,1	11,5
<b>40</b>	9,7	12,5	17,3	23,3	12,3	20,0
<b>50</b>	12,9	10,4	19,6	22,1	15,8	16,3
<b>60</b>	9,8	7,1	12,4	16,8	11,9	12,1
<b>70</b>	7,6	7,2	18,2	8,6	12,1	12,8
<b>80</b>	7,8	7,3	13,9	8,9	8,8	13,6
<b>90</b>	7,2	7,0	9,9	8,2	8,7	12,3
<b>100</b>	8,0	6,9	10,3	8,4	8,2	10,2
<b>110</b>	7,8	6,9	10,1	8,5	8,3	9,2
<b>120</b>	7,6	6,9	10,2	8,2	7,0	9,1
<b>130</b>	13,8	6,5	9,6	8,3	11,6	8,9
<b>140</b>	32,3	6,3	9,6	8,3	7,4	9,2
<b>150</b>	24,7	6,3	9,7	8,3	7,1	9,4
<b>160</b>	24,0	6,2	8,8	8,3	6,6	10,4
<b>170</b>	33,1	6,3	8,6	8,1	6,8	9,7
<b>180</b>	24,4	6,4	8,2	7,9	8,7	9,5

**Anexo 7** – Valores médios do fluxo sanguíneo na aorta (ml/min), conforme momentos (M) e grupos.

<b>M</b>	<b>Grupos</b>					
	<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
<b>10</b>	19,3	21,1	19,7	20,3	19,3	20,8
<b>20</b>	17,7	20,0	17,9	19,2	18,2	19,6
<b>30</b>	18,5	20,4	19,0	19,2	18,3	19,0
<b>40</b>	18,9	12,7	19,5	13,7	19,0	13,3
<b>50</b>	19,7	11,6	20,4	13,7	19,5	12,6
<b>60</b>	20,1	11,4	21,2	13,6	19,5	12,5
<b>70</b>	20,2	9,5	22,1	10,6	20,3	10,0
<b>80</b>	20,4	8,7	22,1	10,1	20,7	8,6
<b>90</b>	21,0	7,9	22,4	9,1	20,5	7,6
<b>100</b>	21,0	7,7	22,4	8,8	20,3	7,2
<b>110</b>	20,6	7,8	22,4	8,8	20,7	7,3
<b>120</b>	20,2	7,6	22,4	8,4	20,1	7,3
<b>130</b>	20,0	7,0	22,6	7,8	20,2	6,5
<b>140</b>	19,2	6,4	22,4	7,2	20,0	6,1
<b>150</b>	19,2	5,9	21,8	6,3	18,8	5,8
<b>160</b>	19,1	5,3	21,6	5,6	18,6	5,2
<b>170</b>	18,7	4,9	21,3	5,0	17,7	4,5
<b>180</b>	18,6	4,5	20,7	4,5	16,7	3,9

**Anexo 8** – Valores médios do fluxo sanguíneo na artéria mesentérica cranial (ml/min), conforme momentos (M) e grupos.

<b>M</b>	<b>Grupos</b>					
	<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
<b>10</b>	6,6	6,8	7,4	7,7	6,2	6,1
<b>20</b>	5,8	6,1	6,0	6,9	5,7	5,5
<b>30</b>	5,9	5,8	6,0	6,3	5,1	5,4
<b>40</b>	6,1	-0,1	5,8	0,0	5,7	0,4
<b>50</b>	6,2	-0,2	6,1	-0,1	6,0	-0,1
<b>60</b>	6,1	-0,2	6,5	-0,1	6,1	0,0
<b>70</b>	6,2	3,7	6,7	3,1	6,5	2,5
<b>80</b>	6,3	2,9	6,5	2,7	6,8	2,0
<b>90</b>	6,3	2,4	6,5	2,3	6,6	1,6
<b>100</b>	5,9	2,4	6,3	2,2	6,3	1,5
<b>110</b>	5,7	2,5	6,1	2,1	6,4	1,4
<b>120</b>	5,5	2,4	6,0	1,8	5,9	1,6
<b>130</b>	5,8	2,1	5,9	1,8	6,1	1,4
<b>140</b>	5,2	2,0	5,9	1,7	5,7	1,3
<b>150</b>	5,0	1,9	5,5	1,7	5,3	1,2
<b>160</b>	4,9	1,7	5,5	1,7	5,3	1,1
<b>170</b>	4,7	1,6	5,4	1,4	4,8	0,9
<b>180</b>	4,9	1,5	5,3	1,2	4,6	0,8

**Anexo 9** - Valores médios da frequência cardíaca (bpm), conforme momentos (M) e grupos.

<b>M</b>	<b>Grupos</b>					
	<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
<b>10</b>	337,4	308,6	261,1	294,9	231,7	293,8
<b>20</b>	349,1	308,2	270,4	299,1	226,8	311,7
<b>30</b>	356,4	311,0	262,4	302,8	228,6	321,4
<b>40</b>	357,6	296,5	261,2	294,5	221,9	303,2
<b>50</b>	355,9	286,3	259,6	290,1	223,5	293,4
<b>60</b>	355,9	280,6	262,6	287,2	221,9	291,7
<b>70</b>	358,9	258,1	262,6	276,8	219,1	278,9
<b>80</b>	365,2	253,9	264,1	274,9	226,5	275,3
<b>90</b>	366,5	257,0	270,0	274,1	230,1	273,0
<b>100</b>	368,8	255,7	271,5	271,0	225,8	264,2
<b>110</b>	366,2	254,5	274,2	270,1	235,0	260,7
<b>120</b>	370,7	254,8	279,7	268,8	227,9	261,2
<b>130</b>	367,2	252,2	274,8	268,2	218,3	260,4
<b>140</b>	367,3	249,0	270,0	266,3	216,5	257,6
<b>150</b>	366,6	244,1	268,8	262,6	210,0	254,1
<b>160</b>	362,0	237,8	270,3	257,1	207,3	252,4
<b>170</b>	358,1	233,9	276,8	250,9	204,1	248,1
<b>180</b>	358,9	233,3	276,9	243,2	206,6	244,9

**Anexo 10** - Valores da temperatura esofágica (°C), conforme momentos (M) e grupos.

<b>M</b>	<b>Grupos</b>					
	<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
<b>10</b>	33,81	33,38	34,08	33,28	33,91	34,01
<b>20</b>	33,72	33,43	33,99	33,22	33,98	34,10
<b>30</b>	33,74	33,57	33,92	33,24	34,11	34,23
<b>40</b>	33,66	33,20	33,82	32,79	34,15	33,63
<b>50</b>	33,65	32,63	33,74	32,45	34,11	33,20
<b>60</b>	33,66	32,41	33,72	32,22	34,07	32,94
<b>70</b>	33,51	32,07	33,80	32,10	34,22	32,68
<b>80</b>	33,60	31,86	32,91	31,76	34,20	32,53
<b>90</b>	34,16	31,64	33,85	31,57	34,30	32,30
<b>100</b>	34,25	31,47	33,89	31,71	34,40	32,14
<b>110</b>	34,32	31,58	34,03	31,11	34,24	32,22
<b>120</b>	34,35	31,30	34,24	31,51	34,24	32,07
<b>130</b>	34,39	31,23	34,38	31,44	34,03	32,00
<b>140</b>	34,37	31,05	34,19	31,27	34,41	32,02
<b>150</b>	34,30	30,97	34,34	31,09	34,42	32,03
<b>160</b>	34,01	30,71	34,33	30,92	34,49	31,89
<b>170</b>	34,19	30,66	34,39	30,90	34,39	31,70
<b>180</b>	33,90	33,57	34,15	33,42	33,95	34,14

**Anexo 11** – Valores do hematócrito (%), antes (M0) e depois (M180) do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos/momentos</b>											
<b>sal/cont</b>		<b>sal/isq</b>		<b>ptx/cont</b>		<b>ptx/isq</b>		<b>acc/cont</b>		<b>acc/isq</b>	
<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>
36	25	46	44	46	42	24		46	27	25	23
22	48	29	58	50	39	52	59	46	52	31	
30	41	55	72	47	55	27	47	43	35	47	40
46	44	14	32	44		38	42	18	49	46	43
42	40	24	35	40	42	30	48	18	25	19	20
48	43	33	35	25	45	37	40	37	20	37	61
53	48	50	35	47	22	27	49	26	26	25	48
19	28	50	30	43	27	50	55	45	48	47	59
23	18		65	38	51	25	67	25	36	27	46
48	22	42	25	39	20	30	47	33	42	37	57

**Anexo 12** – Valores do pH, antes (M0) e depois (M180) do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos/momentos</b>											
<b>sal/cont</b>		<b>sal/isq</b>		<b>ptx/cont</b>		<b>ptx/isq</b>		<b>acc/cont</b>		<b>acc/isq</b>	
<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>
7,449	7,413	7,370	6,990	7,380	7,360	7,412	6,966	7,390	7,206	7,381	7,207
7,320	7,340	7,290	7,290	7,407	7,369	7,386	7,148	7,357	7,316	7,330	7,180
7,340	7,355	7,340		7,078	7,373	7,364	7,085	7,360	7,330	7,388	7,055
7,431	7,410		7,020	7,230	7,322	7,186	7,294	7,232	7,402	7,458	7,010
7,243	7,119	7,430		7,423	7,368	7,402		7,411	7,450	7,360	7,286
7,300	7,410	7,440	7,137	7,356	7,393	7,282	7,170	7,261	7,236	7,229	7,260
7,378	7,456	7,428	7,169	7,255	7,422	7,323	7,138	7,420	7,368	7,322	7,167
7,245	7,292	7,337	7,221	7,403	7,390	7,384	7,102	6,923	7,335	7,298	
7,378	7,398	7,365	7,130	7,418	7,415	7,372	6,898	7,231	7,225	7,400	7,194
7,370	7,393	7,237	7,163	7,249	7,350	7,324	7,431		7,306	7,348	7,080

**Anexo 13** – Valores do PaCO<sub>2</sub> (mmHg), antes (M0) e depois (M180) do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos/momentos</b>											
<b>sal/cont</b>		<b>sal/isq</b>		<b>ptx/cont</b>		<b>ptx/isq</b>		<b>acc/cont</b>		<b>acc/isq</b>	
<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>
34,6	30,2	39,0	35,0	36,0	32,0	36,1	41,4	42,7	16,2	39,9	19,3
40,0	35,0	28,5	30,5	34,1	29,5	37,9	52,0	39,5	24,4	57,0	17,0
55,3	32,6	36,0		75,8	31,4	48,8	22,3	50,0	39,0	50,4	41,8
41,9	32,5		39,0	58,0	34,9	55,9	25,2	26,6	34,5	35,4	45,0
55,7	40,5	41,0		41,5	38,4	45,6		47,3	33,2	42,7	19,6
43,0	30,5	40,2	23,6	35,2	25,7	41,4	14,0	52,4	49,2	58,5	25,1
47,5	26,0	37,8	23,6	53,2	32,2	58,6	32,8	35,5	28,3	49,1	29,9
55,7	48,9	45,2	36,3	39,5	30,0	35,0	14,1	16,5	33,4	49,4	
44,0	34,0	46,3	22,2	38,6	33,7	39,1	41,4	49,9	43,3	46,8	25,3
43,8	26,3	51,5	26,2	40,3	27,9	50,2	19,5		42,1	45,7	29,9

**Anexo 14** - Valores do PaO<sub>2</sub> (mmHg), antes (M0) e depois (M180) do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos/momentos</b>											
<b>sal/cont</b>		<b>sal/isq</b>		<b>ptx/cont</b>		<b>ptx/isq</b>		<b>acc/cont</b>		<b>acc/isq</b>	
<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>
77,2	82,8	65,0	62,0	68,0	95,0	54,4	78,4	68,7	107,0	93,7	77,1
45,0	76,0	86,0	70,0	100,2	96,8	46,5	44,4	74,3	105,3	45,0	74,0
33,1	94,1	26,0		25,3	85,2	59,4	109,6	74,0	89,0	44,8	69,4
66,1	88,0		64,0	54,1	89,9	26,6	101,2	96,3	75,9	79,7	63,0
25,9	45,6	82,0		53,1	84,5	55,1		62,6	78,3	79,0	126,5
59,0	85,0	86,6	106,7	96,0	105,1	52,3	89,0	57,8	51,0	55,9	100,5
43,5	99,5	71,6	119,1	41,6	89,2	55,1	99,5	97,4	81,0	85,2	103,3
32,6	33,5	53,1	90,1	82,9	98,0	83,2	118,6	88,5	89,8	47,5	
69,6	76,3	71,2	108,7	69,2	88,0	90,0	81,7	39,5	68,0	80,5	102,3
91,3	107,6	54,5	66,4	65,8	74,4	45,6	93,6		54,1	73,3	92,0

**Anexo 15** - Valores do  $\text{HCO}_3^-$  (nmol/L), antes (M0) e depois (M180) do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos/momentos</b>											
<b>sal/cont</b>		<b>sal/isq</b>		<b>ptx/cont</b>		<b>ptx/isq</b>		<b>acc/cont</b>		<b>acc/isq</b>	
<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>
24,4	20,8	22,8	8,9	21,6	19,4	22,8	8,6	24,3	10,0	22,6	10,7
22,2	19,4	22,1	15,3	21,7	18,4	21,8	15,1	21,4	15,1	26,8	7,0
25,4	18,7	20,4		15,5	19,2	25,1	8,5	27,2	20,4	27,2	10,8
26,6	21,1		10,4	20,2	18,0	16,8	14,2	12,9	21,7	25,4	12,0
19,5	11,9	27,6		25,7	21,3	26,2		27,6	23,7	22,6	12,4
23,1	19,6	26,6	10,2	20,0	18,8	18,2	8,6	20,3	19,4	20,3	13,1
25,2	20,8	24,6	10,4	21,3	21,9	26,1	11,3	23,0	18,0	22,7	11,6
19,8	20,5	21,9	15,1	23,8	18,0	21,0	7,9	9,2	18,5	21,3	
24,3	21,5	24,1	10,7	24,1	22,0	22,1	9,2	18,3	16,6	26,7	12,8
23,5	18,4	20,1	11,1	16,9	17,0	23,3	17,5		19,7	22,8	9,2

**Anexo 16** - Valores do BE (nmol/L), antes (M0) e depois (M180) do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos/momentos</b>											
<b>sal/cont</b>		<b>sal/isq</b>		<b>ptx/cont</b>		<b>ptx/isq</b>		<b>acc/cont</b>		<b>acc/isq</b>	
<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>
0,0	-4,4	-3,2	-25,1	-3,5	-6,4	-1,8	-22,9	-0,1	-20,5	-2,3	-19,2
-2,4	-6,3	-2,8	-12,4	-3,4	-7,7	-3,0	-12,0	-3,6	-12,3	2,9	-21,3
2,0	-7,2	-6,5		-9,8	-6,6	0,8	-23,3	1,5	-5,6	3,4	-19,0
2,5	-4,0		-22,7	-4,8	-8,2	-8,4	-13,6	-15,6	-3,4	1,0	-21,1
-4,9	-16,9	2,6		1,5	-3,9	2,1		3,6	-0,9	-2,3	-16,4
-4,7	-4,1	2,4	-20,2	-5,7	-7,3	-7,7	-23,1	-5,0	-6,0	-4,8	-15,4
1,3	-4,6	0,2	-19,8	-3,5	-3,1	2,0	-18,2	-1,8	-8,2	-2,1	-17,7
-4,7	-4,3	-2,9	-13,0	-0,8	-6,3	-4,3	-24,5	-27,7	-7,6	-3,5	
-0,2	-3,6	-0,4	-21,5	-0,4	-3,1	-2,9	9,2	-7,0	-10,2	2,5	-17,4
-1,2	-7,6	-5,1	-18,4	-8,9	-9,4	-1,2	-9,1		-5,6	-1,9	-21,6

**Anexo 17** - Valores do ctCO<sub>2</sub> (nmol/L), antes (M0) e depois (M180) do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos/momentos</b>											
<b>sal/cont</b>		<b>sal/isq</b>		<b>ptx/cont</b>		<b>ptx/isq</b>		<b>acc/cont</b>		<b>acc/isq</b>	
<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>
24,7	19,8	24,2	10,6	23,5	19,6	24,0	11,6	27,3	7,5	25,4	8,8
25,3	20,8	23,3	16,8	23,0	18,2	25,0	22,3	23,1	13,2	34,1	7,7
31,9	19,8	21,8		25,7	19,5	30,0	8,5	28,8	21,6	32,0	13,6
28,8	21,1		12,0	25,8	20,0	23,8	13,8	12,6	22,7	25,8	13,8
27,1	17,0	29,0		28,7	24,1	29,9		32,2	24,0	25,9	10,8
24,7	20,5	28,0	9,1	21,0	16,1	21,7	6,5	25,9	23,4	26,3	13,1
29,5	19,0	26,0	10,6	24,9	21,9	32,8	13,7	24,5	17,2	27,4	13,0
26,3	27,1	25,9	16,9	25,8	19,1	22,2	5,3	3,9	19,1	25,9	
26,9	21,7	28,3	9,1	26,4	23,1	23,8	9,5	22,6	19,5	30,1	11,3
26,8	16,5	24,3	10,5	18,6	16,4	28,9	98,2		22,2	26,6	10,3

**Anexo 18** - Valores do O<sub>2</sub>SAT (%), antes (M0) e depois (M180) do experimento, conforme o grupo.

<b>Grupos/momentos</b>											
<b>sal/cont</b>		<b>sal/isq</b>		<b>ptx/cont</b>		<b>ptx/isq</b>		<b>acc/cont</b>		<b>acc/isq</b>	
<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>	<b>M0</b>	<b>M180</b>
96,3	96,5	95,3	92,4	96,1	97,4	91,3	92,6	95,3	98,0	97,9	96,1
85,7	96,3	98,2	97,2	98,2	97,9	91,5	88,2	95,1	97,9	88,6	96,7
67,1	97,9	61,9		37,6	97,3	93,6	97,7	94,5	97,2	84,5	90,9
94,3	97,1		92,0	-4,8	97,6	49,0	98,1	97,5	96,6	96,6	92,4
54,7	90,3	97,3		92,2	97,5	91,8		95,0	96,9	96,6	98,7
92,8	97,0	96,9	97,3	97,7	97,9	90,5	98,3	91,0	88,4	86,3	98,1
83,3	98,2	95,7	98,3	70,4	97,6	90,3	97,5	98,1	96,8	96,9	97,7
61,9	78,9	89,9	97,1	96,9	97,9	97,1	97,9	90,7	97,3	83,7	
94,2	95,8	95,7	97,9	96,0	97,8	97,2	88,9	70,6	92,7	96,2	97,7
97,4	98,0	89,2	92,2	90,4	95,9	88,2	98,2		87,6	95,4	97,0

**Anexo 19** – Valores dos graus de lesão histológicos para duodeno (D), jejuno (J) e íleo (I), conforme o grupo.

<b>Grupos/amostras</b>																	
<b>sal/cont</b>			<b>sal/isq</b>			<b>ptx/cont</b>			<b>ptx/isq</b>			<b>acc/cont</b>			<b>acc/isq</b>		
<b>D</b>	<b>J</b>	<b>I</b>	<b>D</b>	<b>J</b>	<b>I</b>	<b>D</b>	<b>J</b>	<b>I</b>	<b>D</b>	<b>J</b>	<b>I</b>	<b>D</b>	<b>J</b>	<b>I</b>	<b>D</b>	<b>J</b>	<b>I</b>
1	1	1	3	3	3	0	1	0	0	4	2	2	2	2	1	1	2
2	1	1	0	1	3	2	0	1	2	2	4	2	1	2	2	4	3
0	1	1	2	4	3	0	0	2	0	4	0	2	1	0	3	0	1
2	0	1	3	4	3	2		1	0	0	0	0	0	5	3	4	4
2	4	3	3	5	3	0	1	1	3	4	3	0	0	2	3	3	4
2	2	2	1	5	1	2	1	1	0	5	3	2	4	3	3	3	3
0	1	2	3	3	3	0	3	3	5	5	3	0	0	3	2	5	3
0	1	2	2	3	1	1	3	2	0	1	1	0	1	3	2	4	3
0	0	2	3	5	3	1	4	3	3	5	3	2	1	1	3	5	3
0	1	1	1	3	2	1	0	1	3	0	0	0	3	3	3	5	3



**Anexo 21** – Valores do malondialdeído (MDA) plasmático ( $\mu\text{mol/L}$ ), conforme o grupo.

<b>Grupos</b>					
<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
8,51	0,84	0,34			0,03
0,17	0,28	0,03	0,16	0,05	0,04
0,04	0,23	0,04	0,02		0,11
0,05	0,02	0,04	0,06	0,31	0,03
0,10	0,20	0,21	0,17	0,30	0,28
0,14	0,15	0,52	0,19	0,60	0,28
0,39	0,07	0,56	0,16	1,28	0,20
0,27	0,41	0,90	0,20	0,77	0,63
0,21		1,17	0,73	0,82	0,90
0,58	0,97	0,80	0,04		1,10

**Anexo 22** – Valores do malondialdeído (MDA) do íleo ( $\mu\text{mol/L}$ ), conforme o grupo.

<b>Grupos</b>					
<b>sal/cont</b>	<b>sal/isq</b>	<b>ptx/cont</b>	<b>ptx/isq</b>	<b>acc/cont</b>	<b>acc/isq</b>
2,5	5,80	10,45	12,54	3,53	11,60
4,9	9,07	3,46	3,92	4,22	5,05
4,0	5,58	2,47	8,50	6,16	9,93
2,9	9,39	8,79	3,46	6,26	9,41
2,9	7,83	3,67	10,87	4,47	13,00
4,9	4,05	9,38	6,84	7,83	7,47
7,6	6,43	0,81	10,63	4,29	2,40
5,6	2,48	2,00	9,28	5,60	7,97
2,4	4,41	3,28	9,35	7,94	8,31
6,7	6,39	11,71	6,89	9,10	2,46