

EFEITO DA PENTOXIFILINA NA ISQUEMIA E REPERFUSÃO MESENTERICA: ESTUDO EXPERIMENTAL

EFFECT OF PENTOXIFYLLINE ON MESENTERIC ISCHEMIA AND REPERFUSION: EXPERIMENTAL STUDY

Jaqueline Gonçalves dos Santos¹; Maria Eduarda Monteiro Silva²; Valéria Cristina Lopes Marques³; Alfredo Artur Junior². Marcel Vasconcellos⁴

RESUMO

A isquemia mesentérica aguda é uma afecção cuja taxa de sobrevivência é inferior a 50%. Com o objetivo de minimizar seus efeitos deletérios, diversas substâncias têm sido investigadas, a exemplo da pentoxifilina. No entanto, a pouca uniformidade dos dados científicos, tende a dificultar a interpretação dos resultados. O objetivo do estudo foi investigar o efeito do fármaco na lesão de isquemia e reperfusão intestinal em *Rattus norvegicus*. O estudo foi aprovado pela CEUA/UNIFESO. Para tanto, foram utilizadas 18 fêmeas Wistar, com idade de três meses e peso de 250 ± 20 g. Os animais foram randomizados em Grupo Controle (GC, n = 6); cirurgia simulada; II- Grupo Isquemia (GI n = 6); laparotomia, seguida do uso de clamp vascular atraumático na artéria mesentérica superior por 30 minutos. Após o período, o clamp foi retirado e a perfusão sanguínea restaurada por 24h; III- Grupo Tratamento (GT n = 6); laparotomia, aplicação por via intragástrica de 10 mg/kg de pentoxifilina, seguida do clampeamento arterial por 30 minutos, remoção do clamp e restauração da perfusão sanguínea por 24h. Após este período, os animais foram submetidos à eutanásia e colhidas amostras para exames histológicos. Não foram observadas diferenças significantes ($p > 0,05$) entre as lesões histológicas de ratos submetidos à isquemia mesentérica aguda e os animais tratados com pentoxifilina. Concluiu-se que a dose de 10 mg/kg se mostrou ineficaz em atenuar as lesões decorrentes do estresse oxidativo. Considerando a ausência de um protocolo padrão, novos estudos se fazem necessários

Palavras-chave: Isquemia mesentérica aguda. Artéria mesentérica superior. Embolia. Trombose.

ABSTRACT

Acute mesenteric ischemia is a condition with a survival rate of less than 50%. To minimize its deleterious effects, several substances have been investigated, such as pentoxifylline. However, the lack of uniformity of scientific data tends to make it difficult to interpret the results. The aim of the study was to investigate the effect of the drug on intestinal ischemia and reperfusion injury in *Rattus norvegicus*. The study was approved by CEUA/UNIFESO. For this, 18 Wistar females were used, aged three months, and weighing 250 ± 20 g. The animals were randomized into the Control Group (CG, n = 6); sham surgery; II- Ischemia Group (IG, n = 6); laparotomy, followed using an atraumatic vascular clamp in the superior mesenteric artery for 30 minutes. After the period, the clamp was removed and blood perfusion was restored for 24 hours; III- Treatment Group (TG, n = 6); laparotomy, intragastric application of 10 mg/kg of pentoxifylline, followed by arterial clamping for 30 minutes, removal of the clamp and restoration of blood perfusion for 24 hours. After this period, the animals were euthanized and samples were collected for histological examination. No significant differences ($p > 0.05$) were observed between the histological lesions of rats submitted to acute mesenteric ischemia and animals treated with pentoxifylline. It was concluded that the dose of 10 mg/kg was ineffective in attenuating lesions resulting from oxidative stress. Considering the absence of a standard protocol, further studies are necessary.

Keywords: Acute mesenteric ischemia. Superior mesenteric artery. Embolism. Thrombosis.

1 Discente no curso de Medicina Veterinária do UNIFESO – jesusjaquelinesantos@hotmail.com

2 Docente do curso de graduação em Medicina Veterinária do UNIFESO – mariaeduardasilva@unifeso.edu.br; alfredoarturjunior@unifeso.edu.br

3 Técnica de Laboratório, Bióloga - valeriamarques@unifeso.edu.br

4 Docente do curso de graduação em Medicina do UNIFESO – marcelvasconcellos@unifeso.edu.br

INTRODUÇÃO

A isquemia mesentérica aguda (IMA), é definida como a interrupção do fluxo de sangue no intestino, resultando em processos inflamatórios, necrose tecidual, e morte. Metade das ocorrências de IMA decorrem de embolias, um quarto dos casos de oclusões trombóticas, representando uma emergência com risco de morte, cujo prognóstico é inversamente proporcional ao tempo necessário ao diagnóstico. A taxa de mortalidade nesta afecção, acomete a grande maioria dos pacientes (1). Devido à sua gravidade e prevalência, numerosos estudos têm sido direcionados para esclarecer seus mecanismos fisiopatológicos ainda não completamente compreendidos, restando pouco tratamento efetivo além da intervenção cirúrgica e cuidados de suporte (1). A partir das descobertas sobre a sequência de eventos que levam à lesão tecidual decorrente da produção de radicais livres, criou-se a expectativa de atuar os danos decorrente da I/R mesentérica com a utilização de inúmeros fármacos utilizados em experimentos científicos com Animais (1).

Diversas substâncias têm sido investigadas (propofol, alopurinol, Ginkgo-biloba, eritromicina, L-arginina, sal tetrazólico, somatostatina e papaverina), com o objetivo de evitar ou minimizar os efeitos deletérios das lesões provocadas pela isquemia e reperfusão mesentérica. Nesse sentido, o uso de modelos experimentais que utilizam roedores, se mostram cruciais (2).

Entre os modelos experimentais, destaca-se o uso de ratos (*Rattus norvegicus*), da linhagem Wistar, devido a facilidade de manejo, adequabilidade aos protocolos, por ser de fácil disponibilidade, por apresentar constituição anatômica visceral bastante semelhante à do homem, permitindo extrapolar os conhecimentos adquiridos para a espécie humana. O rato é um animal resistente à anestesia, apresenta porte pequeno, é de fácil manuseio cirúrgico nas abordagens das artérias, e representa baixo custo de aquisição e manutenção (3,4,5).

Entre as substâncias testadas, evidências histológicas, imunohistoquímicas e moleculares, demonstram a eficácia do uso da pentoxifilina (um vasodilatador periférico) na preservação das células intestinais (6).

Embora os resultados experimentais se mostrem promissores, o uso de metodologias diversas encontradas nos estudos, não permitem uma análise comparativa em relação à eficácia dos fármacos utilizados. Essas diferenças se devem principalmente a falta de um protocolo padrão: tempo de isquemia e reperfusão, dose utilizada, momentos em que o fármaco é administrado, e a via de administração utilizada. Ao utilizar-se um tempo de isquemia reduzido (menor que 30 minutos), observa-se uma menor produção de hi-

poxantina e xantina-oxidase, responsáveis por desencadear o processo de formação dos radicais livres em presença de oxigênio durante a fase de reperfusão. Por outro lado, o tempo de reperfusão é tão ou mais importante que o tempo de isquemia intestinal (2).

OBJETIVOS

O presente experimento, tem o objetivo de averiguar o efeito protetor da pentoxifilina sobre as lesões oxidativas na mucosa intestinal de *Rattus norvegicus*.

METODOLOGIA

O estudo foi aprovado pela CEUA/UNIFESO sob o n.º 491/2018, e encontra-se de acordo com a Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008 e em conformidade com os princípios sobre a utilização, manutenção e proteção de animais de laboratório estabelecidos internacionalmente, também descritos no Manual para o Desenvolvimento da Pesquisa, foram utilizados 18 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia* – Berkenhout, 1769), da linhagem Wistar, fêmeas, com média de idade de três meses e peso de 250 ± 20 g, procedentes da Instalação de Ciência Animal do UNIFESO, localizada no *Campus* Quinta do Paraíso, Teresópolis- RJ.

Os animais foram mantidos sob ciclo circadiano (12h claro/12h escuro), controle de temperatura (22 ± 2 °C), umidade relativa do ar ($50 \pm 5\%$) e cuidados padronizados de higiene e alimentação. A alimentação (Ração Nuvilab®) e água foram fornecidos *ad libitum*. O microambiente dos animais possui tubo para refúgio dos animais (enriquecimento ambiental) e maravalha autoclavada. A randomização (simples) ocorreu por meio do editor Excel (Microsoft Corporation®, Washington D.C, EUA), sendo formado três grupos: I - Grupo Controle (GC, n = 6): Cirurgia simulada. Laparotomia, exposição do intestino delgado por 30 minutos, seguida de síntese cirúrgica; II - Grupo Isquemia (GI, n = 6); laparotomia, exposição do intestino delgado, uso de clamp vascular traumático na artéria mesentérica superior por 30 minutos. Após este período, o clamp foi retirado e a perfusão sanguínea foi restaurada por 24 horas; III - Grupo Tratamento (GT, n = 6); laparotomia, exposição do estômago, aplicação por via intragástrica de pentoxifilina (10 mg/kg). Após 15 minutos, o intestino delgado foi exposto, foi feito o clampeamento da artéria mesentérica superior por 30 minutos, remoção do clamp, síntese cirúrgica e restauração da perfusão sanguínea por 24 horas.

O protocolo anestésico para os procedimentos cirúrgicos consistiu na administração de solução composta pela associação de 100 mg/kg de cloridrato de cetamina a 10% (Vetaset®, Brasil)

e 10 mg/kg de cloridrato de xilazina a 2% (Virbaxyl[®], Brasil), administrada por via intraperitoneal no quadrante abdominal inferior direito do animal. Após tricotomia e cuidados de assepsia e antisepsia com uso de solução degermante de digluconato de clorexidina a 2% (Riohex[®], Brasil), foi realizada a infiltração na pele e no tecido subcutâneo da região abdominal com 5 mg/kg de cloridrato de lidocaína a 2% (Lidovet[®], Brasil). Após o período de latência e confirmação do plano anestésico adequado (teste de pinçamento da cauda e região interdígital) a cirurgia foi realizada. Procedeu-se a laparotomia mediana. A linha alba e peritônio foram divulsionados, e o quadrante abdominal inferior visualizado com auxílio de afastadores. O intestino delgado foi exposto, a artéria mesentérica superior foi ocluída durante 30 minutos, com uso do clamp Bulldog Dietrich Reto de 8 mm (Rhosse[®], Brasil). Após 30 minutos de isquemia, o clamp foi retirado, o intestino delgado foi reposicionado dentro da cavidade abdominal, e foi realizada a síntese cirúrgica da parede abdominal, utilizando fio de mononáilon 3-0 (Technofio[®], Brasil) em padrão contínuo para a musculatura e peritônio, e em padrão interrompido para a pele. No Grupo Controle (GC), foi realizada apenas a exposição do intestino delgado protegendo-o com compressas umidecidas em solução fisiológica 0,9% por 30 minutos, seguido da síntese da parede abdominal. No Grupo Isquemia (GI), foi procedido o clampeamento da artéria mesentérica superior por 30 minutos, seguido da sua remoção, e síntese cirúrgica. A reperfusão sanguínea foi restabelecida por 24 horas. No Grupo Tratamento (GT), foi feita laparotomia, e aplicado por via intragástrica com seringa de insulina, 10 mg/kg de pentoxifilina (Trental[®] Sanofi Aventis Pharma, Brasil). Após 15 minutos, seguiu-se o clampeamento da artéria mesentérica superior (por 30 minutos), remoção do clamp e restauração da reperfusão sanguínea por 24 horas. Durante a recuperação anestésica, os animais foram mantidos aquecidos com auxílio de tecido de algodão 100% e colchão térmico, para evita a hipotermia.

Após 24 horas de reperfusão, todos os animais dos grupos experimentais foram submetidos à eutanásia por sobredose anestésica, seguindo-se a colheita de amostras do intestino delgado a 15 cm da flexura duodeno-jejunal. Três segmentos do intestino delgado de cada animal foram colhidos, imersos em formol a 10%, para análise histológica. As amostras foram enviados ao Laboratório de Análise Patológica Dra. Flávia Liparisi, em Niterói, Rio de Janeiro- Brasil. Para a avaliação do grau de lesão da mucosa, foi utilizada a Classificação Modificada de Chiu et al. (7). Esta classificação estabelece graduações histológicas para mucosa intestinal exposta a isquemia progressiva.

RESULTADOS

Os valores da classificação de Chiu et al. (7) foram menores para o grupo Controle (não submetido à oclusão arterial) (2 ± 0), em comparação com os grupos Isquemia ($3,67 \pm 0,94$) e Tratamento ($3,67 \pm 0,81$). Entre esses últimos, não houve diferença significativa ($p > 0,05$) (Tabela 01).

Tabela 01: Análise histológica apresentando a classificação de Chiu et al. (1970) para o grau de lesão da mucosa intestinal por grupo experimental

Rato n.º	Grupo Controle (GC)	Rato n.º	Grupo Isquemia (GI)	Rato n.º	Grupo Tratamento (GT)
1-	2	1-	3	1-	4
2-	2	2-	5	2-	3
3-	2	3-	3	3-	3
4-	2	4-	5	4-	4
5-	2	5-	3	5-	5
6-	2	6-	3	6-	3
Média ± DP	2	Média ± DP	3,67 ± 0,94*	Média ± DP	3,67 ± 0,8

Em relação a linha de base do escore adotado, foi utilizada a classificação de Chiu et al. (7), onde o Grau 2 de lesão da mucosa dos animais do Grupo Controle foi inferior aos dos animais do Grupo Isquemia ($3,67 \pm 0,94$) e dos animais do Grupo Tratamento ($3,67 \pm 0,81$) ($p > 0,05$). Entre as lesões histológicas de ratos submetidos à isquemia mesentérica aguda e aqueles tratados com 10 mg/kg de Pentoxifilina, não foi observada diferença significativa ($p < 0,05$), embora possa ter havido sobreposição das possíveis causas idiopáticas ou iatrogênicas geradoras da lesão intestinal Grau 2 nos animais do Grupo Controle, e aqueles provenientes do processo isquêmico (Figura 01) em acordo com Chiu et al. (7) apud Brasileiro (6).

Nos animais do Grupo Controle (GC), todos os animais (6/6) apresentaram formação do espaço subepitelial de Gruenhagen e espaçamento aumentado entre as vilosidades, compatíveis com o Grau 2, de acordo com a figura 02.

Já nos animais do Grupo Isquemia (GI), em 4/6 ratos foram observadas lesões histológicas tais como a destruição das porções livres das vilosidades, compatíveis com o Grau 3, conforme figura 03.

Nos demais animais (2/6), observou-se lesões de Grau 5 conforme figura 04.

Figura 01 - Gráfico comparativo entre grupos

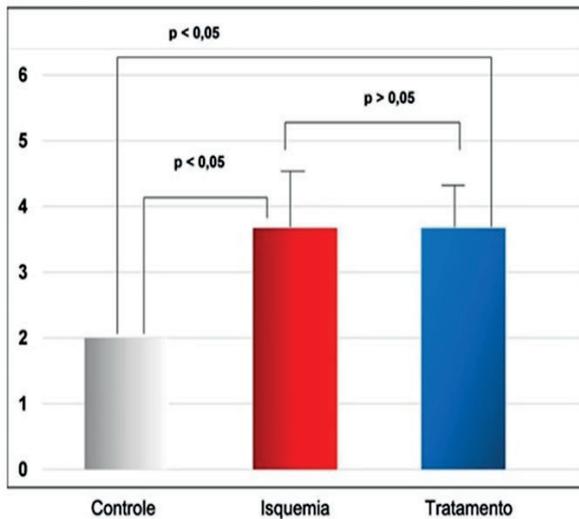


Figura 02 – Grau 2 Características histológicas de mucosa intestinal. Fotomicrografias representativas demonstrando formação de espaço subepitelial de Gruenhagen (setas pretas), e aumento do espaço entre as vilosidades (seta azul) A H&E/100x, e B H&E/400x, encontradas na mucosa intestinal dos animais do Grupo

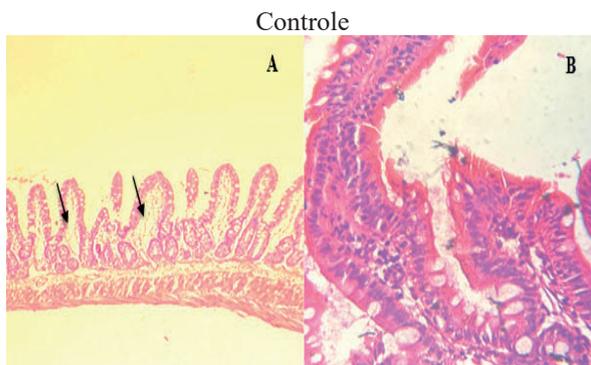


Figura 03 – Grau 3 características histológicas de mucosa intestinal. Fotomicrografias representativas demonstrando destruição da porção livre das vilosidades (X), presença de capilares dilatados (*) em A H&E/100x, e presença de células inflamatórias (setas pretas), presença de capilares dilatados (*) em B H&E/400x.

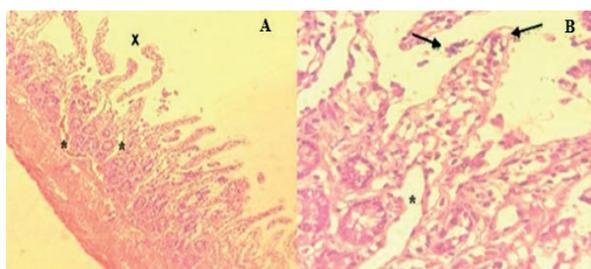
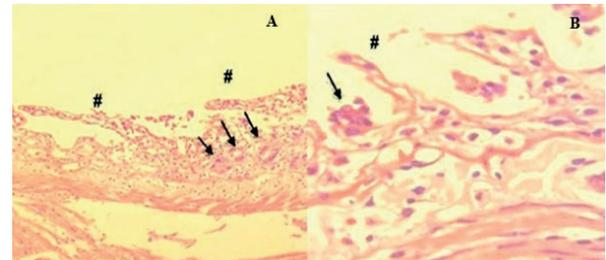


Figura 04 – Grau 5 características histológicas de mucosa intestinal. Fotomicrografias representativas demonstrando destruição da túnica da mucosa (#), resquício de estruturas de glândulas basais (setas pretas) A H&E/100x. B H&E 400x. Fonte: Autores, 2022.



DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com o rato (*Rattus norvegicus*), por ser esse animal o mais utilizado nos estudos da isquemia e reperfusão, devido a facilidade de manejo, adequabilidade aos protocolos, por ser de fácil disponibilidade, por apresentar constituição anatômica visceral bastante semelhante à do homem, permitindo extrapolar os conhecimentos adquiridos para a espécie humana. O rato é um animal resistente à anestesia, apresenta porte pequeno, é de fácil manuseio cirúrgico nas abordagens das artérias, e representa baixo custo de aquisição e manutenção segundo Cerqueira (3), Ribeiro e Yoshida (4) e Oliveira (5).

Nos estudo em questão, os animais foram randomizados de forma aleatória. Na literatura utilizada, o tipo de randomização foi similar a do presente experimento: Hammerman *et al.* (8) = aleatória; Cerqueira (3) = sorteio simples; Marquill (9) = aleatória; Rasslan (11) = sorteio simples; Oliveira (5) = sorteio simples; Abakary *et al.* (13) = aleatória; Eğin *et al.* (14) = aleatória. O número total de animais do estudo (n), foi estatisticamente calculado, e embora inferior aos trabalhos de Hammerman *et al.* (8) = 41; Cerqueira (3) = 60; Marquill (9) = 28; Marques (10) = 24; Rasslan (11) = 36; Oliveira (5) = 30; Scapini (12) = 48; Abakary *et al.* (13) = 25; Brasileiro (6) = 35; Eğin *et al.* (14) = 36, apresentou tamanho amostral similar no grupo de interesse (tratamento, n= 6) em relação aos demais.

A via de obstrução utilizada nessa pesquisa foi a Artéria Mesentérica Superior (AMS), a mesma utilizada por Hammerman *et al.* (8) = AMS; Cerqueira (3) = AMS; Marquill (9) = AMS; Marques (10) = AMS; Rasslan (11) = AMS; Oliveira (5) = AMS; Scapini (12) = AMS; Abakary *et al.* (13) = AMS; Brasileiro (6) = AMS; Eğin *et al.* (14) = MAS, sendo também compatível com o descrito por Goulart; Hayash; Watanabe (15), ao relatarem que os três principais troncos viscerais responsáveis pela circulação esplâncnica são

o tronco celiaco, artérias mesentéricas superior e inferiores, encontrando-se interligados por numerosas anastomoses naturais, com grande potencial para desenvolver vias colaterais capazes de manter o fluxo intestinal adequado mesmo no caso da obstrução gradual destes troncos arteriais. Considerando as referidas variações anatômicas entre indivíduos, padronizou-se o local de oclusão da artéria mesentérica superior. Tal cuidado, impediu oscilações quanto ao volume residual de fluxo sanguíneo após o clampamento intestinal no presente experimento.

No presente trabalho, a isquemia controlada foi feita durante 30 minutos, com o objetivo de promover choque hipovolêmico controlado, e reperfusão de 24 horas como tentativa da correção da obstrução do fluxo sanguíneo, mostrando-se suficiente para causar lesões precoces (durante a isquemia) e tardias (durante a reperfusão), em desacordo com Rocha *et al.* (16), que relataram que um tempo maior de isquemia, e menor tempo de reperfusão causam maior dano histológico e necrose tecidual. Ribeiro; Yoshida (4) relatam que os estudos sobre isquemia e reperfusão são caracterizados por duas fases experimentais distintas: fase de isquemia com oclusão arterial, ou redução do fluxo sanguíneo, no caso da isquemia por choque hipovolêmico controlado; e a reperfusão, com a desobstrução do vaso previamente ocluído, ou pela correção do choque, reperfundindo adequadamente o tecido até então isquêmico. Os tempos de isquemia e de reperfusão foram variados na literatura utilizada, e somente dois autores utilizaram o mesmo tempo durante a isquemia: Hammerman *et al.* (8) = I 45 min R 75 min; Cerqueira (3) = I 30 min R 120 min; Marquil (9) = I 60 min R 120 min; Marques (10) = I 40 min R 80 min; Rasslan (11) = I 24 horas R 2 horas; Oliveira (5) = I 5-30 min R 5-60 min; Scapini (12) = I 24 horas R 3 horas; Abakary *et al.* (13) = I 45 min R 120 min; Brasileiro (6) = I 60 min R 60 min; Eğin *et al.* (14) = I 120 min R 60 min.

Após a eutanásia, neste experimento, o intestino delgado foi retirado inteiro, e exposto em linha reta. Os segmentos intestinais foram então coletados a 15 cm da flexura duodeno-jejunal para análise histológica. Na literatura utilizada houve divergência em relação ao local exato de coleta das amostras intestinais: Hammerman *et al.* (8) = íleo; Cerqueira (3) = duodeno cranial, jejuno médio, íleo distal; Marques (10) = íleo; Rasslan (11) = íleo terminal; Oliveira (5) = a20 cm da flexura duodeno-jejunal; Scapini (12) = íleo; Abakary *et al.* (13) = íleo; Brasileiro (6) = íleo terminal; Eğin *et al.* (14) = intestino delgado.

No presente experimento não foram relatadas mortes durante a fase de reperfusão, nem durante outras fases do experimento. Na literatura utilizada somente dois autores relataram mortes

durante a fase de reperfusão: Cerqueira (3) = 69 mortes; Rasslan (11) = 9 mortes.

A exemplo dos resultados obtidos com a dose de 10 mg/kg administrada por via intragástrica no presente trabalho, somente o estudo de Eğin *et al.* (14) utilizou a mesma dose, porém administrando a Pentoxifilina por via Intraperitoneal (IP) com oclusão mesentérica durante 120 minutos, e período de reperfusão de 60 minutos. Contrapondo nossos resultados, o trabalho de Eğin *et al.* (14) observou uma melhora significativa nos danos isquêmicos nos grupos tratados com pentoxifilina, mesmo quando administrou a dose de 1 mg/Kg. Os efeitos protetores foram confirmados por respostas moleculares e Classificação Histológica. Todos os demais estudos, como os de Oliveira *et al.* (17), e Marques *et al.* (1), mostraram lesões de menor gravidade com uso da pentoxifilina independentemente do momento, da via de administração, e da dose utilizada: Hammerman *et al.* (8) = 25mg/Kg a. Aorta abd.; Cerqueira (3) = 50 mg/Kg v. jugular; Marquil (9) = 25 mg/Kg v. femoral; Marques (10) = 30 mg/Kg a. femoral; Rasslan (11) = 25 mg/Kg v. jugular e a. carótida D.; Oliveira (5) = 80 mg/Kg v. femoral D.; Scapini (12) = 25 mg/Kg v. jugular e a. carótida D. 25 mg/Kg; Abakary *et al.* (13) = 50 mg/Kg IP; Brasileiro (6) = 40 mg/Kg não foi relatado; Eğin *et al.* (14) = 1 mg/Kg e 10 mg/Kg IP.

CONCLUSÃO

Neste Experimento, nos animais tratados com Pentoxifilina, a dose de 10 mg/kg se mostrou ineficaz em atenuar o estresse oxidativo causado pela isquemia-reperfusão mesentérica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não haviam metodologias padrão descritas na literatura, dificultando o estabelecimento de um protocolo mais eficiente para este experimento. É necessário haver publicações com protocolos padronizados para este tipo de estudo. Há a necessidade de averiguação pelo crivo da Reprodutibilidade na Experimentação Animal. No presente estudo, houve o viés do Grupo Controle, que apresentou Grau 2 de lesão na mucosa intestinal de acordo com a classificação de Chiu *et al.* (7), somando-se aos danos decorrentes da I/R mesentérica, alterando possivelmente a eficácia da Pentoxifilina utilizada no Grupo Tratamento contra os danos decorrentes da lesão oxidativa causada pela I/R mesentérica. É necessário que os experimentos que não atingiram os resultados positivos, desejados, também sejam publicados, pois os mesmos serão o ponto de partida seguro para futuros experimentos mais eficientes, gerando redução da utilização de Animais, economia de tempo e recursos a diversos pesquisadores. A utilização da Pentoxifilina administrada por via intragástrica pode ter contribuído também para a sua ineficiência frente aos danos

decorrentes da I/R mesentérica. Como limitações neste experimento, destacamos a falta de tempo para realizar um Experimento Piloto, a falta da Pentoxifilina injetável, as lesões de Grau 2 na mucosa intestinal em todos os Animais utilizados no experimento, possivelmente decorrentes do Controle Sanitário ineficiente, e a ausência de exames moleculares (imunohistoquímica)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO, pelas oportunidades de aprendizado, e pela realização dessa pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, *et al.* Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World Journal of Emergency Surgery.* 2017; 7(12): 38.
2. Santos CHM, Pontes JCDV, Gomes OM. Terapêutica Medicamentosa na Isquemia e Reperusão Mesentérica: Revisão da Literatura. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 2006, 26(1): 28-33.
3. Cerqueira NF. Efeitos da pentoxifilina e da n-acetilcisteína em lesões por isquemia e reperusão de órgãos esplânicos em ratos, Botucatu, SP, Brasil. 166f. [Tese] Doutorado - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo; 2004.
4. Ribeiro ME, Yoshida WB. Lesões intestinais decorrentes de isquemia e reperusão: fisiopatologia e modelos experimentais. *J Vas Bras.* 2005; 4(2): 183-194.
5. Oliveira TRR. Efeito da Pentoxifilina e do pré condicionamento isquêmico na isquemia e reperusão intestinal em ratos: Estudo morfológico e biomolecular. São Paulo, Brasil. 64f. [Tese] Doutorado Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo; 2016.
6. Brasileiro JL. Estudo histológico e imunohistoquímico em intestino delgado de ratos submetidos ao fenômeno de isquemia e reperusão: ação da Pentoxifilina e da prostaglandina E1. Campo Grande, Brasil. 86f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul; 2018.
7. Chiu CJ, Mcardle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. *Archives of Surgery.* 1970; 101(4): 478-483.
8. Hammerman C, Goldschmidt D, Caplan MS, Kaplan M, Schimmel MS, 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.* 1999; 29(1): 69-74.
9. Marquill CE, Silva HCA, Ferez D, Cavassani SS, Moraes JB, Silva DAM da, *et al.* Pré-tratamento com pentoxifilina atenua a lesão pulmonar induzida por isquemia/reperusão intestinal em ratos. *Acta Cir Bras.* 2011; 26(6): 438-444.
10. Marques GMN. Efeito da pentoxifilina e da solução salina hipertônica na isquemia/reperusão intestinal e suas consequências no pulmão: estudo experimental em ratos. São Paulo, Brasil 104f. [Tese] Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012.
11. Rasslan R. Efeito da solução salina hipertônica e da pentoxifilina sobre o estresse oxidativo e a atividade inflamatória na sepse induzida por obstrução e isquemia intestinal em ratos. São Paulo, Brasil. 100f. [Tese] Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.
12. Scapini G. Efeitos da solução salina hipertônica associada à pentoxifilina sobre a lesão renal aguda após obstrução e isquemia intestinal em ratos. São Paulo, Brasil. 93f. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2016.
13. Abakay U, Soylu S, Göksel S, Saraç B, Şahin Inan ZD, Çakmak E, Korkmaz Ö, Kurt A, Genç HÇ. Role of pentoxifylline and iloprost in the prevention of ischemia-reperfusion injury in an experimental model of intestine ischemia-reperfusion in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018; 24(5): 398-404.
14. Eğin S, İlhan M, Bademler S, Gökçek B, Hot S, Ekmekçi H, Ekmekçi ÖB, Tanrıverdi G, Dağistanlı F.K, Kamali G, Kamali S, Güloğlu R. Protective effects of pentoxifylline in small intestine after ischemia-reperfusion. *J Int Med Res.* 2018; 46(10): 4140-4156.
15. Goulart PA, Hayash AY, Watanabe HK. Isquemia mesentérica aguda: relato de caso. *Rev Med Res.* 2014; 16(1): 57-60.
16. Rocha B da C, Mendes RR da S, Lima GV, Albuquerque G de S, Araújo LL, Jesus MN da S, *et al.* Modelo Experimental de isquemia/reperusão intestinal por clameamento de aorta abdominal em ratos Wistar. *Rev Bras Cir.* 2012; 39(3): 207-210.
17. Oliveira TRR, Oliveira GF, Simões RS, Tikazawa EH, Monteiro HP, Fagundes DJ, Taha MO. The role of ischemic preconditioning and pentoxifylline in intestinal ischemia/reperfusion injury of rats. *Acta Cir Bras.* 2017; 32(7): 559-567.
18. Marques GMN, Rasslan R, Belon AR, Car-

valho JG, Felice Neto R, Rasslan S, Utiyama EM, Montero EF. Pentoxifylline associated to hypertonic saline solution attenuates inflammatory process and apoptosis after intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Acta Cir Bras.* 2014; 29 (11): 735-741.