

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ENDOTOXEMIA RELACIONADA À SÍNDROME DO ABDÔMEN AGUDO
EQUINO**

ELIANA TULISZEWSKI MERTINS

**PORTO ALEGRE
2015/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ENDOTOXEMIA RELACIONADA À SÍNDROME DO ABDÔMEN AGUDO
EQUINO**

Autor: Eliana Tuliszewski Mertins

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Costa
Mattos

Co-orientador: Fernando Gonzales

Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da Graduação em Medicina
Veterinária

**PORTO ALEGRE
2015/2**

AGRADECIMENTOS

A vida foi muito generosa ao me permitir nascer entre pessoas como vocês: meus pais, Sergio e Lúcia. Obrigada por terem possibilitado minha chegada até aqui sem nunca medirem esforços, por serem meus exemplos de honestidade e perseverança, por terem se doado em prol dos meus sonhos sem nunca questionarem minhas escolhas e por haverem me permitido crescer entre os animais e desenvolver esse amor que tem traçado os rumos da minha vida. Essa vitória é nossa.

Ao meu amor, Eduardo, por estar sempre ao meu lado, acreditar em mim mais do que eu mesma, e por compartilhar comigo tantos sonhos, os quais realizaremos sempre juntos.

Aos meus demais familiares, em especial minha irmã, Luciana, por compartilhar comigo a esperança de um mundo mais justo para animais e pessoas.

Àqueles que se tornaram muito mais que colegas, por darem alegria aos meus dias e permanecerem comigo em todos os momentos. Vanessa Canal, Gilberto Severo, Mariana Lange, Maria Luisa Flach, Thaís Antunes e Luciano Centena. Vocês são para a vida toda.

Aos médicos veterinários que tive a oportunidade de acompanhar em estágios ao longo da graduação e que, com imensa generosidade e paciência, dividiram comigo suas experiências e seus conhecimentos. Fernando Gonzales, Frederico Schmitt, Elizabeth Soares, Rodrigo Costa Mattos (juntamente aos pós-graduandos do ReproLab), Guilherme Gonçalves Costa e Alice Giugino Gomes.

Aos animais, razão maior da minha trajetória e busca por conhecimento. É um privilégio poder conviver e cuidar de seres tão especiais. A vocês dedicarei toda minha vida.

“Do suor do trabalho, da força do braço, somos a mescla de povos antigos, índios, negros, alemães, italianos, portugueses e espanhóis que, numa comunhão hoje fraterna, povoou este chão. Assim começou nossa história, e cabe a nós levá-la adiante”.

Gujo Teixeira

RESUMO

A endotoxemia é a principal causa de mortalidade e perdas econômicas na indústria equina. Essa enfermidade é comumente observada em animais acometidos pela síndrome do abdômen agudo equino, devida perda da integridade da mucosa intestinal, que viabiliza o acesso de diversos microorganismos à corrente sanguínea, dentre eles as bactérias Gram-negativas. Essas bactérias contêm em sua membrana os lipopolissacarídeos (LPS), os quais são liberados em situações de intensa morte ou multiplicação bacteriana. Esses LPS de membrana são responsáveis pela ativação do sistema imune e, conseqüentemente, por diversas alterações a nível sistêmico, agravando ainda mais os quadros de cólica. Este trabalho tem como objetivo abordar os principais aspectos da fisiopatogenia desta enfermidade, bem como suas conseqüências para o paciente acometido e suas possíveis abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: equino, endotoxemia, lipopolissacarídeos, síndrome do abdômen agudo equino.

ABSTRACT

Endotoxemia is a leading cause of mortality and economic loss to the equine industry. This disease is generally observed in animals affected by the equine acute abdomen syndrome, because of loss integrity of the intestinal membrane, it enables access of various microorganisms to the bloodstream, among them the Gram-negative bacteria. These bacteria contain in their membranes the lipopolysaccharide (LPS), it is released in situations of severe death or bacterial multiplication. These LPS of membrane are responsible for the activation of immune system and, consequently, for several changes the systemic level, further aggravating cases of colic. This work aims to address the main aspects of the pathophysiology of this disease and its consequences for affected patients and their possible therapeutic approaches.

Keywords: *equine, endotoxemia, lipopolysaccharide, equine acute abdomen syndrome.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Endotoxemia e trombose.....	26
----------	-----------------------------	----

LISTA DE ABREVIÇÕES

AINE	Antiinflamatório Não Esteroidal
ATP	Adenosina Trifosfato
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
COX	Ciclooxigenase
COX 2	Ciclooxigenase 2
DMSO	Dimetilsulfox
dL	Decilitro
g	Gramma
h	Hora
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina 1
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
LPS	Lipopolissacarídeo
M	Manutenção
mL	Mililitros
MMP	Metaloproteinase
P	Perdas
%	Por Cento
PGE	Prostaglandina E
PGI ₂	Prostaglandina I ₂
PGF ₂ - α	Prostaglandina F ₂ - α
RD	Reposição de Déficit
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral- α
TXA ₂	Tromboxano A ₂

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	SÍNDROME DO ABDÔMEN AGUDO EQUINO.....	11
2.1	Principais Causas da Síndrome do Abdômen Agudo Equino.....	11
2.2	Abordagem da Síndrome do Abdômen Agudo.....	12
3	ENDOTOXEMIA.....	13
3.1	Endotoxinas.....	13
4	RESPOSTA IMUNE À ENDOTOXEMIA.....	15
4.1	Macrófagos e Monócitos.....	15
4.2	Leucócitos.....	16
4.3	Citocinas.....	17
5	ALTERAÇÕES SISTÊMICAS RELACIONADAS À ENDOTOXEMIA..	18
5.1	Disfunção Cardiovascular.....	18
5.2	Alterações Hematológicas.....	19
5.3	Alterações no Endotélio Vascular.....	19
5.4	Disfunção Renal.....	21
5.5	Disfunção Gastrointestinal.....	22
5.6	Disfunção Hepática.....	23
5.7	Coagulação Intravascular Disseminada.....	23
5.8	Laminite.....	24
5.8.1	Teoria Enzimática.....	24
5.8.2	Teoria Microtrombótica.....	25
5.9	Aborto.....	25
5.10	Tromboflebite Jugular.....	26
5.11	Choque Séptico.....	27
6	TRATAMENTO DA ENDOTOXEMIA.....	28
6.1	Fluidoterapia.....	28
6.2	Endosereum.....	30
6.3	Polimixina B.....	30
6.4	Flunexin Meglumine.....	30
6.5	Firocoxib.....	31
6.6	Corticosteroides.....	31

6.7	Dimetilsulfox.....	32
6.8	Pentoxifilina.....	32
6.9	Antibioticoterapia.....	33
7	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a equinocultura possui grande importância econômica e social, movimentando aproximadamente 7,5 bilhões de reais ao ano e gerando aproximadamente 2,6 milhões de empregos indiretos e 650 mil diretos. O Brasil possui o maior rebanho equino da América Latina e o terceiro maior rebanho do mundo, com cerca de 8 milhões de animais (MAPA, 2015).

A endotoxemia é uma importante causa de mortalidade, morbidade e perdas econômicas na indústria equina. Essa afecção está presente em grande parte dos casos de cólica equina, sendo responsável por piorar o prognóstico desses quadros clínicos por gerar consequências como, por exemplo, choques séptico e endotoxêmico, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, tromboflebite jugular, laminite, íleo adinâmico, entre outros, além de retardar a recuperação dos animais e aumentar os índices de insucesso nos tratamentos de cólica (KELMER, 2009).

A endotoxemia está intimamente associada à presença de bactérias Gram-negativas, as quais liberam lipopolissacarídeos componentes de suas membranas externas em situações de alto índice de morte ou multiplicação bacteriana. Esses lipopolissacarídeos são responsáveis por estimular o sistema imune do equino e, a partir daí, inicia-se a liberação de mediadores inflamatórios responsáveis pelo aparecimento dos sinais clínicos característicos de endotoxemia (KELMER, 2009).

Buscando maiores índices de sucesso no tratamento dos animais acometidos pela síndrome do abdômen agudo equino, é importante saber identificar a presença dos sinais de endotoxemia. Uma boa avaliação clínica do animal e a agilidade no início do seu tratamento podem ser fatores determinantes entre a morte e a sobrevivência de um paciente. Desta forma deve-se, o mais rápido possível, intervir e lançar mão dos recursos disponíveis (KELMER, 2009).

2 SÍNDROME DO ABDÔMEN AGUDO EQUINO

O trato gastrointestinal equino é considerado o mais vasto sistema endócrino do organismo e o sistema nervoso entérico é considerado o segundo cérebro, possuindo complexidade neural superada apenas pelo sistema nervoso central. Esses conceitos baseiam-se na dimensão das atividades essenciais e coordenação das funções do trato gastrointestinal, dentre elas motilidade, fluxo de sangue e transporte através da mucosa (ALVES, 2015).

Estima-se que entre 100 cavalos, quatro apresentam cólica ao longo do período de 1 ano (TRAUB-DARGATZ, et. al., 2001). A cólica de origem gastrointestinal consiste em uma das mais importantes causas de óbito em equinos, acarretando em problemas econômicos e de bem-estar animal. Esses óbitos são, em grande parte dos casos, relacionados à falha circulatória aguda decorrente de isquemia intestinal (ALVES, 2015).

Entende-se por abdômen agudo os quadros de urgência médica em que, além do controle da dor, demandam pronto atendimento médico para diagnóstico rápido e específico, bem como seu tratamento. Desta forma, consiste em uma importante patologia que, se não tratada adequadamente, evoluirá para o declínio intenso do paciente com deterioração orgânica (ALVES, 2015).

2.1 Principais Causas da Síndrome do Abdômen Agudo Equino

Estudos epidemiológicos sobre a síndrome do abdômen agudo equino evidenciam fatores predisponentes para a ocorrência dessa importante patologia. Sabe-se, por exemplo, que equídeos manejados a campo apresentam episódios de cólica ao longo de suas vidas devido a algum distúrbio funcional, porém, em geral não apresentam dano tecidual gastroentérico, recuperando-se sem a necessidade de terapia médica na maioria dos casos. Ainda sobre os equinos a campo, os casos que necessitam de tratamento, 85% são clínicos e 15% cirúrgicos. Porém quando se trata de animais estabulados e de vida esportiva, essa relação se inverte, ou seja, quando equinos atletas criados em condições de cocheira apresentam episódios de cólica, na maior parte das vezes será necessária uma intervenção cirúrgica. Isso se deve às condições de confinamento e às atividades esportivas, visto que estas proporcionam interações entre os fatores predisponentes para a ocorrência da cólica (restrição à vida livre, períodos longos de jejum, dieta concentrada, entre outros), com tendência à necessidade de tratamento cirúrgico (ALVES, 2015).

As mais relevantes causas de abdômen agudo são: inflamatória ou infecciosa; obstrutiva ou hipertensiva; perfurativa; vascular ou isquêmica; vascular ou hemorrágica. Além disso, pode ainda ocorrer mais de uma dessas causas de forma concomitante (ALVES, 2015).

2.2 Abordagem da Síndrome do Abdômen Agudo

Uma parcela importante dos animais que apresentam essa condição clínica acaba necessitando de tratamento cirúrgico. Estima-se que dos cavalos com cólica que são atendidos por veterinários, 7 a 10% necessitam de tratamento cirúrgico. A questão nesses casos é saber se a cirurgia é a melhor opção. Isso se deve ao fato de que os quadros clínicos evoluem negativamente à medida que o tempo vai passando, podendo chegar a estágios em que as chances de êxito cirúrgico se tornam negativas em função da gravidade das lesões, as quais podem tornar-se irreversíveis, bem como o grau de debilidade do animal, relacionados a desequilíbrios eletrolíticos e nível de endotoxemia, dentre outros fatores (ALVES, 2015).

3 ENDOTOXEMIA

As anormalidades fisiopatológicas associadas à presença de lipopolissacarídeos circulantes são responsáveis por uma morbidade e mortalidade importantes encontradas na clínica médica equina (ALLEN et. Al., 1996). Nessa espécie, as patologias que afetam o sistema gastrointestinal são consideradas a principal causa de morte (TINKER et. al., 1997), e, em boa parte dos casos, esse alto índice de mortalidade está relacionado ao grau de endotoxemia presente.

O trato gastrointestinal dos equinos geralmente contém grandes quantidades de endotoxinas em seu lúmen, que são absorvidas para a circulação em uma proporção muito pequena e logo são removidas pelo fígado. A barreira mucosa íntegra não permite que grandes quantidades de endotoxina tenham acesso à circulação. Outro impedimento à essa absorção é a ligação das endotoxinas aos sais biliares (REED et. al., 2000).

Patologias que cursam com isquemia intestinal, edema de mucosa, ruptura endotelial, obstrução intestinal por estrangulamento, infarto troboembólico e colites, resultam em maior absorção de endotoxinas, o que supera a capacidade de depuração das células de Kupffer, permitindo que elas cheguem à circulação periférica (REED et. al., 2000).

3.1 Endotoxinas

As endotoxinas consistem em complexos de lipopolissacarídeos e proteínas presentes na membrana externa da maioria das bactérias gram-negativas. A membrana externa é uma bicamada lipídica com fosfolípido na face interna e lipopolissacarídeos na face externa. Juntos, estes elementos são responsáveis por cerca de 40% da área de superfície da parede celular desses microorganismos. Esta localização facilita a interação entre os lipopolissacarídeo e as células dos organismos hospedeiros durante infecções por bactérias gram-negativas (OLSON et. al., 1988). Endotoxina é a agregação do LPS combinada com polissacarídeos capsulares e proteínas da parede celular (REED et. al., 2000).

Os lipopolissacarídeos são glicídeos compostos pelo lipídeo A (conhecido como componente tóxico da molécula de endotoxina), um núcleo e repetidas unidades de O-específicas. (OLSON et. al., 1988; PEIRÓ et. al., 2010). Essa cadeia O-específica é constituída de unidades repetidas de oligossacarídeos contendo até seis resíduos de açúcar. Entre as diferentes espécies Gram-negativas há uma enorme variação na estrutura,

composição e arranjo destes componentes oligossacarídicos Essa região da molécula de LPS é altamente antigênica (REED et. al., 2000).

Os lipopolissacarídeos são negativamente carregados, são anfipáticos, ou seja, apresentam a característica de possuírem uma região hidrofílica solúvel em meio aquoso, e uma região hidrofóbica insolúvel em água, porém solúvel em lipídios e solventes orgânicos (OLSON et. al., 1988; PEIRÓ et. al., 2010). Esses lipopolissacarídeos são sintetizados na membrana citoplasmática de microorganismos gram-negativos e, quando já estão totalmente formados, são transportados até a membrana externa. Eles permanecem intimamente associados à membrana externa durante o período em que a bactéria está viva. Quando ela morre, esses lipopolissacarídeos se desligam (OLSON et. al., 1988). Outras situações em que ocorre esse desligamento são quando ocorre replicação rápida ou lise do microorganismo (REED et. al., 2000).

A cadeia O-específica é a região mais externa da molécula de lipopolissacarídeo de membrana em bactérias intactas, sendo exposta na superfície do microorganismo. Essa porção é o principal determinante antigênico ao qual o hospedeiro infectado produz anticorpos. Existe uma diversidade antigênica que permite que sejam feitas sorotipagem das linhagens bacterianas e identificação de suas respectivas endotoxinas (OLSON et. al., 1988).

As propriedades bioativas das endotoxinas são amplamente mediadas pelo componente do lípídeo A da molécula de LPS. Os efeitos tóxicos desse componente são amplamente mediados através da interação e ativação de diversas células inflamatórias e imunológicas do hospedeiro (REED et. al., 2000).

4 RESPOSTA IMUNE À ENDOTOXEMIA

Não há um mediador central que explique a origem desses mecanismos, mas sim uma vasta lista de mediadores inflamatórios está presente em quadros de sepse e endotoxemia, constituindo um mecanismo complexo que é responsável por danos graves, muitas vezes irreversíveis aos equinos (OLSON et. al., 1988).

Quando presentes no plasma sanguíneo, os lipopolissacarídeos formam complexos com as lipoproteínas de alta densidade, que servem como transportadoras. Essa ligação aumenta a meia-vida do lipopolissacarídeo de 2 minutos (quando está livre) para 12 horas (OLSON et. al., 1988).

Essa ligação desempenha um papel importante, pois é responsável por algumas respostas imunes geradas no organismo hospedeiro, como, por exemplo, febre, leucopenia, redução na ativação do sistema complemento, entre outros (OLSON et. al., 1988).

4.1 Macrófagos e Monócitos

A primeira linha de defesa do hospedeiro que entra em ação em situações de bacteremia, infecções ou endotoxemias é realizada pelas células fagocitárias, principalmente macrófagos e monócitos, e pelo sistema complemento, agindo de maneira inespecífica. Posteriormente, ocorre uma resposta imune específica, realizada através da ação das imunoglobulinas e células imunocompetentes (PEREIRA JUNIOR et. al., 1998).

Os principais ativadores desta resposta são as endotoxinas. Elas são responsáveis por desencadear uma cascata inflamatória, iniciada pela liberação inicialmente do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e a Interleucina-1 (IL-1), que estimulam uma intensa resposta celular, com liberação de mediadores secundários, quimiotaxia e ativação de granulócitos. Os mediadores secundários são responsáveis pela reativação das células fagocitárias e da cascata inflamatória, formando um ciclo vicioso inflamatório (PEREIRA JUNIOR et. al., 1998).

As endotoxinas são responsáveis pela ativação direta de células (fagócitos, células endoteliais, linfócitos, fibroblastos) e do sistema complemento, pela ativação indireta da cascata inflamatória e pela indução da produção de citocinas pelos macrófagos e monócitos (PEREIRA JUNIOR et. al., 1998).

Após as barreiras de pele e mucosas, os macrófagos e monócitos são a primeira linha de defesa do organismo. Essas células liberam citocinas quando estimuladas pela presença das endotoxinas, além de fagocitarem microorganismos presentes no foco da infecção. Essa ação

leva ao aumento no consumo de oxigênio por essas células, aumentando a produção de radicais livres de oxigênio, proteases e hidrolases, que são capazes de causar danos aos patógenos. A ação dos macrófagos é muito importante para as defesas do organismo hospedeiro, porém pode tornar-se descontrolada, causando uma reação inflamatória generalizada (BONE, 1991).

Os monócitos produzem TNF- α e Interleucinas 1, 6 e 8. Estas citocinas agem em outras células ou elementos sanguíneos como, por exemplo, polimorfonucleares, células endoteliais, fibroblastos e plaquetas, através da ligação a seus receptores de superfície, induzindo a produção e liberação de mediadores, contribuindo para uma resposta inflamatória tardia. Após a liberação de algumas destas citocinas, o ácido araquidônico é metabolizado, formando os leucotrienos, tromboxano A2 e prostaglandinas (especialmente a PGE2 e PGI2). As interleucinas 1 e 6 ativam as células T a produzir interferon gama e interleucinas 2 e 4. De um modo geral, essas citocinas citadas têm ação no endotélio vascular (BONE, 1991).

Essas citocinas são responsáveis tanto por efeitos locais (efeitos parácrinos), como por consequências em tecidos distantes, decorrentes da sua alta concentração na circulação sistêmica. Os efeitos locais envolvem o recrutamento de células fagocitárias, essencial para a eliminação dos microorganismos, enquanto que os efeitos sistêmicos causam danos ao hospedeiro (BONE, 1991).

4.2 Leucócitos

A ativação de leucócitos se dá pela presença de um foco infeccioso, liberação de endotoxinas pelas bactérias gram-negativas, produção de citocinas e ativação da cascata de coagulação.

Os leucócitos são atraídos para o foco da infecção através da quimiotaxia feita pelas citocinas. Dessa forma, ficam concentrados próximos à vênulas pós-capilares, onde passam através da barreira endotelial, chegando ao foco infeccioso, num mecanismo denominado diapedese (quando os leucócitos ultrapassam as paredes dos vasos sanguíneos e vão em direção a um tecido afetado). Esse processo é responsável por ampliar a resposta inflamatória local e ainda surge efeito na microcirculação, visto que sua aderência ao endotélio estreita a luz dos microvasos, aumentando a resistência vascular, redistribuindo o fluxo sanguíneo e a oferta de oxigênio para os tecidos (BONE, 1991).

4.3 Citocinas

As citocinas são mediadores peptídicos que se originam de populações de células hospedeiras ativadas, sendo essenciais para a modulação de processos inflamatórios e imunológicos. Elas são capazes de induzir diversas atividades em células hospedeiras locais ou distantes. Durante a endotoxemia, a citocina mais relevantes é o TNF, além das IL-1 e IL-6 (REED et. al., 2000).

O TNF é produzido por macrófago quando estes são ativados por leucócitos. Ele se distribui para diversos órgãos, dentre eles o trato gastrointestinal, onde interage com receptores celulares específicos. As manifestações clínicas da endotoxemia são, em sua maior parte, induzidas por essa molécula, pois ela ativa populações de células hospedeiras como neutrófilos, linfócitos, células mononucleares e células endoteliais que agem amplificando a resposta inflamatória. O TNF ainda induz a atividade da fosfolipase, o que resulta na liberação de mediadores lipídicos derivados de membrana, incluindo prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos e o fator de agregação plaquetária. O TNF ainda aumenta o cortisol, o glucagon e a insulina sistêmicos circulantes. Ainda aumenta a produção de prostaglandina E através da indução da IL-1 e IL-6, o que causa a sintomatologia de febre (REED et. al., 2000).

5 ALTERAÇÕES SISTÊMICAS RELACIONADAS À ENDOTOXEMIA

As manifestações clínicas encontradas nos casos de sepse e endotoxemia são consequências do processo infeccioso primário, do processo inflamatório e das disfunções orgânicas instaladas (PEREIRA JUNIOR et. al., 1998). Os sinais mais encontrados em equinos acometidos por essa patologia são depressão, febre, taquicardia, taquipneia, dor abdominal, consistência fecal alterada, déficits de perfusão e alteração de mucosas (REED et. al., 2000).

As manifestações clínicas secundárias à ativação inflamatória são inespecíficas e incluem a febre ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia, alcalose respiratória, leucocitose ou leucopenia com aumento do número de bastonados, hipermetabolismo sistêmico, consumo elevado de oxigênio, hipoperfusão sistêmica e acidose metabólica (PEREIRA JUNIOR et. al., 1998).

Hipotensão sistêmica, defeitos na microcirculação, hipóxia tecidual e ativação da cascata inflamatória estão relacionados às lesões de múltiplos órgãos e são responsáveis por tornar o quadro clínico mais grave. Em alguns casos pode-se ainda perceber disfunções renais, pulmonares, neurológicas e gastrointestinais (PEREIRA JUNIOR et. al., 1998).

Uma causa importante de morte em pacientes nessas condições é a disfunção de múltiplos órgãos, na qual os tecidos mais comumente envolvidos serão citados posteriormente. Diversos órgãos podem ser acometidos, e em todos esses órgãos, a coagulopatia está presente, podendo ser considerada um denominador comum, que é responsável pelo processo microvascular que gera essa disfunção (SILVA et. al., 2003).

5.1 Disfunção Cardiovascular

Na maioria dos casos, animais com quadro de sepse e endotoxemia encontram-se ainda hipovolêmicos. Isso se deve à dilatação arterial e venosa e perda de fluídos para o espaços extravasculares. Clinicamente, essa alteração pode ser percebida pela presença de sinais como taquicardia, hipotensão arterial e choque. Observa-se um fluxo sanguíneo não homogêneo nos diversos territórios de perfusão. Este quadro é denominado de choque distributivo (PARRILLO, 1993).

A partir do padrão hemodinâmico apresentado pelo paciente é possível se inferir um prognóstico. Por exemplo, uma baixa frequência cardíaca é um indício de sobrevivência ou doença menos severa (PARRILLO, 1993).

Os pacientes endotoxêmicos têm um aumento no consumo de oxigênio. Esse alto consumo, associado à diminuição na extração de oxigênio pelos tecidos periféricos e às alterações na microcirculação são responsáveis por uma progressiva hipóxia tecidual e disfunção de órgãos diversos, pois nesses casos é possível que o oxigênio não esteja atingindo ou não esteja sendo usado pelas células. As anormalidades vasculares observadas, ou seja, o choque distributivo, leva à diminuição da perfusão tecidual. Esse processo é semelhante ao que ocorre em choques cardiogênicos ou hipovolêmicos. Há ainda a hipótese de esse fenômeno ocorrer mesmo que a perfusão tecidual não esteja sendo atingida, mas no caso de o metabolismo celular estar reduzido (PARRILLO, 1993).

O grau de hipóxia tecidual decorrente desses fenômenos citados pode ser mensurado através da medição dos níveis séricos de lactato. O lactato estará elevado em casos de hipóxia tecidual, pois ele é produzido quando há metabolismo anaeróbico (PARRILLO, 1993).

5.2 Alterações Hematológicas

Durante os estágios iniciais ocorre neutropenia e marginalização vascular. Fatores derivados de células mononucleares intensificam a proliferação mieloide na medula óssea, o que é por uma neutrofilia que pode ser observada nos estágios mais tardios da sepse e endotoxemia. Podem ser observadas ainda alterações tóxicas como vacuolização citoplasmática, grânulos tóxicos e neutrófilos segmentados. Estão presentes também aumento na contagem eritrocitária, no hematócrito e na concentração de hemoglobina e de proteína plasmática após perda de líquido extravascular (REED et. al., 2000).

5.3 Alterações no Endotélio Vascular

Fisiologicamente, o endotélio vascular representa uma barreira ativa, responsável por limitar a entrada e saída de substâncias no interior dos vasos sanguíneos através da secreção ou metabolização de moléculas que agem na regulação do tônus vascular, coagulação e permeabilidade. Exemplos dessas moléculas são renina, endotelina, prostaciclina, óxido nítrico, entre outras (RUBANYI, 1996).

As células endoteliais possuem um importante papel na homeostasia, regulação do tônus vascular e fibrinólise. Quando ativadas por endotoxinas ou citocinas, estas células adquirem uma função pró-coagulante e pró-trombótica através dos seguintes mecanismos: liberação de tromboplastina; inibição da ativação do plasminogênio e do fator ativador

plaquetário e redução da produção de trombomodulina. As células endoteliais também produzem mediadores inflamatórios como, por exemplo, as interleucinas 1, 6 e 8, fator agregante plaquetário, prostaciclina, endotelina e óxido nítrico (responsável por vasodilatação) (RUBANYI, 1996).

Quando polimorfonucleares se aderem ao epitélio, há aumento na permeabilidade e edema tecidual, o que exacerba ainda mais a resposta inflamatória. Isso ocorre especialmente em tecidos como o pulmão (RUBANYI, 1996). Um importante fator precipitante para que isso ocorra é a diminuição da deformidade das hemácias, que depende das propriedades viscoelásticas da membrana celular, viscosidade do citoplasma e da razão entre a área de superfície corpórea e o seu volume. Todos estes fatores podem estar alterados durante situações de endotoxemia, acidose, hipotermia e alterações na geometria da hemácia. Essas alterações na geometria das hemácias aumenta o tempo de passagem dessas células através dos capilares, podendo bloqueá-los, promovendo o aumento do desvio arteriovenoso de sangue (shunts), o que diminui ainda mais o fluxo de sangue pela microcirculação e contribui para a redução do suporte metabólico e de oxigênio além do sítio de obstrução (HINSHAW, 1996).

Desarranjos circulatórios e necessidades aumentadas de oxigênio durante a sepse evoluem para hipóxia celular e morte. Alguns tecidos são mais atingidos por essa situação em virtude das suas altas exigências metabólicas, dentre eles estão o cérebro, os túbulos renais, o fígado, os pulmões e a mucosa gastrointestinal (REED et. al., 2000).

Ainda que não haja alteração nas pressões hidrostática ou coloidosmótica, a endotoxemia é capaz de alterar a permeabilidade dos vasos sanguíneos. Normalmente o leito vascular comporta aproximadamente 50% do volume sanguíneo, porém, em condições de endotoxemia, há queda na pressão arterial e no débito cardíaco. Isso ocorre porque o espaço intersticial sequestra líquido do interior dos vasos sanguíneos, como consequência desse aumento na permeabilidade dos vasos (HINSHAW, 1996).

A microcirculação é especialmente atingida nesses casos e pode tornar-se uma área propícia para a multiplicação de microorganismos. Alterações nas dimensões dos pequenos vasos, juntamente com alterações nas características bioquímicas e fisiológicas do sangue, prejudicam a homeostasia da microcirculação (HINSHAW, 1996).

Os mamíferos são organismos aeróbios estritos, portanto, não sobrevivem a longos períodos na ausência de oxigênio. Defeitos na produção de energia são consequências do metabolismo celular inadequado, levando à disfunção de múltiplos órgãos em pacientes sépticos e endotoxêmicos. O funcionamento celular adequado depende da disponibilidade de

oxigênio. A geração de ATP, fonte energética para a manutenção do metabolismo celular, é diretamente afetados pela baixa disponibilidade de oxigênio às células. Diversos mecanismos contribuem para a queda na tensão de oxigênio tecidual durante o processo séptico, dentre eles a diminuição da pressão arterial e/ou do débito cardíaco, redistribuição do fluxo sanguíneo tecidual, formação de shunts e trombose difusa na microcirculação (SILVA et. al., 2003).

Modelos experimentais descrevem a ocorrência de hipotensão arterial e queda no débito cardíaco após a infusão de bactérias e/ou lipopolissacarídeos na corrente sanguínea. A hipotensão arterial resulta de uma vasodilatação periférica e de extravasamentos vasculares (estes ocorrem devido a ação de substâncias proteolíticas agindo sobre pontes celulares que unem as células endoteliais, como IL-2, espécies reativas de oxigênio, entre outras). Alterações no funcionamento do miocárdio podem ser observadas em razão da presença de LPS e agravadas em situações de hipovolemia. A intensidade dessas lesões depende do grau de permeabilidade capilar, e agravam a hipovolemia observada em pacientes endotoxêmicos (SILVA et. al., 2003).

A redistribuição de fluxo sanguíneo tecidual é feita de acordo com a demanda metabólica tecidual, a qual direciona o fluxo sanguíneo através de sensores de oxigênio espalhados pelos tecidos e na parede vascular. A medida que o oxigênio se libera da hemoglobina, as hemácias liberam substâncias vasodilatadoras as quais agem nas arteríolas modulando a oferta de oxigênio tecidual. Contudo, na endotoxemia, as arteríolas perdem em partes sua capacidade de vasoconstrição, o que restringe a capacidade delas de redirecionar o fluxo sanguíneo. Esse fenômeno pode vir a explicar a presença de áreas de hipo e hiperperfusão tecidual, pois a distribuição de sangue torna-se irregular (SILVA et. al., 2003).

Fisiologicamente, ocorre passagem de oxigênio do lado arterial para o venoso, ou seja, há uma parcela de oxigênio usada de acordo com a demanda tecidual, e o restante alcança o leito venoso. Na endotoxemia, esse mecanismo é prejudicado, e ocorre a formação dos shunts arteriovenosos. Quantidades de oxigênio que deveriam ser utilizadas não atingem a cadeia respiratória e não são usadas pelas mitocôndrias (SILVA et. al., 2003).

5.4 Disfunção Renal

Alguns pacientes endotoxêmicos acabam por desenvolver insuficiência renal aguda. Uma das teorias para a ocorrência desse fenômeno é a necrose celular, que seria a principal causa de morte envolvida nesse fenômeno. Quando há necrose celular, as células perdem a

integridade de suas membranas e o conteúdo intracelular extravasa sobre tecidos adjacentes, o que é capaz de desencadear uma resposta inflamatória induzida por isquemia e reperfusão. Essa é considerada a principal causa de dano tecidual e, conseqüentemente, disfunção orgânica (SILVA et. al., 2003).

5.5 Disfunção Gastrointestinal

Os quadros de sepse e endotoxemia são responsáveis pelo atraso no esvaziamento gástrico e comprometimento estrutural da mucosa intestinal e, conseqüente, translocação de bactérias e seus produtos tóxicos para o interior de vasos sanguíneos. Essa situação sugestivamente mantém o processo inflamatório mesmo que o foco infeccioso inicial já tenha sido eliminado (PEREIRA JUNIOR et. al., 1998).

Alterações na barreira do intestino estão associadas a fatores como indução da isoforma induzível da óxido nítrico sintetase e superprodução de óxido nítrico, alterações no citoesqueleto e na respiração celular e aumento da apoptose epitelial. Esse processo é responsável pela presença de fenômenos como Íleo Adinâmico, frequentemente presente em animais que passaram por cirurgias abdominais e/ou endotoxêmicos, e está relacionado à infiltração de neutrófilos na parede intestinal e ativação de macrófagos residentes (SILVA et. al., 2003).

Grande parte dos equinos com cólica encontram-se, em variados níveis, endotoxêmicos e desidratados (KELMER, 2009). Isso que ocorre devido ao fato de que as enteropatias frequentemente comprometem a integridade da barreira gastrointestinal, o que acaba por afetar o balanço hídrico. Nesses casos, a desidratação advém da vasodilatação periférica, mobilização de fluido intravascular para o interstício e sequestro de líquido para o intestino (ALVES, 2015).

Deve-se ainda considerar que afecções gastrointestinais frequentemente cursam com alterações nos íons sódio e cloro (íons mais importantes no fluido extracelular) e potássio (íon mais importante no fluido intracelular). Nesses casos podem ocorrer perdas do equilíbrio ácido-básico, como, por exemplo, a acidose metabólica, em casos de alterações que cursam com perda intestinal de bicarbonato e perfusão tissular inadequada. Também a alcalose metabólica, em patologias que geram refluxo gastrointestinal, as quais também geram perdas importantes de cloro e hidrogênio (ALVES, 2015).

Mesmo em casos o débito cardíaco não está alterado, é possível que haja isquemia intestinal devido ao choque distributivo, pois este afeta muito precocemente a circulação esplâncnica (PEREIRA JUNIOR et. al., 1998).

5.6 Disfunção Hepática

As células de *Kupffer* desempenham um papel importante na remoção de endotoxinas que são normalmente absorvidas pelo lúmen intestinal e carregadas para o fígado via circulação porta (REED et. al., 2000).

A manifestação hepática mais comumente encontrada é a colestase (retardamento ou interrupção do fluxo nos canais biliares), sendo encontrado nesses casos elevação nos níveis de bilirrubina com icterícia hepática. Essa condição pode ocorrer devido à diminuição do fluxo sanguíneo hepático, congestão venosa e lesão inflamatória dos hepatócitos com lesão funcional dessas células. Por vezes esse quadro pode evoluir até mesmo para insuficiência hepática e encefalopatia (PEREIRA JUNIOR et. al., 1998).

A disfunção hepática nos casos de sepse e endotoxemia pode ser secundária à interferência direta sobre o funcionamento celular ou hipoperfusão tecidual. Associado a isso, a disfunção hepática gera queda na depuração de diversas substâncias, dentre elas as endotoxinas e citocinas, podendo acentuar a resposta inflamatória (SILVA et. al., 2003).

5.7 Coagulação Intravascular Disseminada

Também conhecida como coagulopatia consuntiva, síndrome da desfibrinação ou fibrinólise intravascular, a CID é a disfunção hemostática mais comum em equinos. Trata-se de uma ativação patológica da coagulação, causando coagulação na microvasculatura, podendo ocasionar diátese hemorrágica em decorrência do consumo de pró-coagulantes ou da ação de produtos fibrinolíticos. A CID nunca é um distúrbio primário, sempre ocorrendo como consequência de uma patologia inicial como aquelas que cursam com endotoxemia ou sepse (REED et. al., 2000).

As endotoxinas induzem disfunção hemostática por diversos mecanismos. Elas são capazes de ativar o fator XII e causar lesão celular endotelial que expõe o colágeno e ativa a coagulação. Neutrófilos ativados, componentes do complemento, produtos de macrófagos, IL-2 e TNF também estão envolvidos na alteração endotelial induzida por toxinas (REED et. al., 2000).

Manifestações clínicas podem variar de trombose difusa e insuficiência orgânica isquêmica a uma diátese hemorrágica grave, variando ainda conforme o órgão mais atingido e do nível de hipoperfusão. Um exemplo dessa situação seria casos de laminite em animais endotoxêmicos, que desenvolvem essa patologia devida ocorrência de trombose digital microvascular (REED et. al., 2000).

5.8 Laminite

A laminite é uma afecção frequentemente encontrada em casos de cólica equina e, nesses casos, ela vem a piorar o prognóstico. Cerca de 25% dos animais acometidos por enfermidades gastrintestinais desenvolvem laminite. Essa porcentagem varia de acordo com a etiopatogenia da cólica (LASKOSKI et. al., 2009).

O fato de administração de endotoxinas em cavalos não ter desencadeado laminite em estudos anteriores, sugere que é meramente especulativo o papel das endotoxinas no desenvolvimento da laminite aguda. No entanto parece haver uma relação causal direta entre a endotoxemia e a laminite, visto que os casos clínicos que mostram sinais de endotoxemia parecem ter maior risco de desenvolver laminite (STASHAK, 2006).

5.8.1 Teoria Enzimática

Esta teoria defende que o evento que inicia a falha das interdigitações laminares é a chegada de toxinas por via hemática às lâminas epidérmicas, resultando num enfraquecimento e perda das junções celulares (POLLITT, 2003).

A etiologia da laminite é desconhecida, todavia, existem diversas teorias a seu respeito. Essa teoria sugere que leucócitos, citocinas inflamatórias e endotoxinas bacterianas poderia ativar metaloproteinases que causariam degradação do colágeno presente na membrana basal e perda das interdigitações entre as lâminas dérmicas e epidérmicas (POLLITT, 1999), e sugere-se que estes fatores ativadores das MMPs possam estar no tecido laminar em menos de 24 horas após o início do processo primário.

A laminina e o colágeno tipo IV e tipo VII são componentes da membrana basal das lâminas e acredita-se que as enzimas metaloproteinase-2 e metaloproteinase-9 dissolvem estas substâncias, e fisiologicamente é esta dissolução controlada que permite o movimento das lâminas epidérmicas sobre as lâminas dérmicas durante o crescimento do casco. Porém, a excessiva ativação destas enzimas leva à dissolução incontrolada dos componentes da

membrana basal resultando na separação das lâminas dérmicas e epidérmicas (POLLITT, 2003).

As alterações de parâmetros laboratoriais são descritas na ativação inflamatória sistêmica presente na endotoxemia e estão relacionadas ao agravamento do quadro clínico, como trombocitopenia e leucocitose ou leucopenia. A trombocitopenia relaciona-se com o aparecimento de tromboembolia e com a diátese hemorrágica presente na sepse, sendo identificada também em animais durante a indução de laminite. A leucopenia, causada pela migração e ativação de leucócitos nos tecidos, pode levar a liberação de metaloproteínas que causam lesão tecidual (ZERPA et al. 2005).

Pode ser observada intensa destruição da arquitetura laminar, principalmente nos animais com alterações físicas e laboratoriais mais acentuadas, como tempo de preenchimento capilar prolongado, membranas mucosas congestionadas, taquicardia, hemoconcentração e redução nas contagens de plaquetas e leucócitos (LASKOSKI et. al., 2009).

5.8.2 Teoria Microtrombótica

Em alguns estudos em que a laminite foi induzida por uma ração à base de fécula, os foi encontrado um aumento de bactérias produtoras de ácido láctico, diminuição do pH, redução no número de bactérias Gram negativas e aumento de endotoxinas no ceco. Foram também encontradas lesões da mucosa cecal e detectadas endotoxinas circulantes em 84% dos cavalos que desenvolveram laminite. No entanto a relação entre a endotoxemia, a disfunção da coagulação e a formação de microtrombos nas lâminas é pouco clara e não foi ainda comprovado que os microtrombos têm relevância na patologia ou se são apenas achados histológicos. Entretanto, um estudo em pôneis encontrou um acúmulo de plaquetas nos tecidos moles distais à banda coronária e um número de microtrombos variável nas veias dérmicas nos animais que claudicavam (STASHAK, 2006).

5.9 Aborto

Muitos mecanismos fisiopatológicos podem ser responsáveis por desencadear aborto em éguas endotoxêmicas, dentre eles, alterações hemodinâmicas induzidas pelos mediadores inflamatórios. Nos primeiros dois meses de gestação o aborto pode ser ocasionado pela liberação de $\text{PGF2}\alpha$, pois ela resulta em lise do corpo lúteo, estrutura responsável pela manutenção dos níveis de progesterona necessários para a manutenção da gestação nos

primeiros meses. Nesses casos, a administração de Flunixin-meglumine e progesterona exógena pode ser uma alternativa para evitar a ocorrência de abortos (REED et. al., 2000).

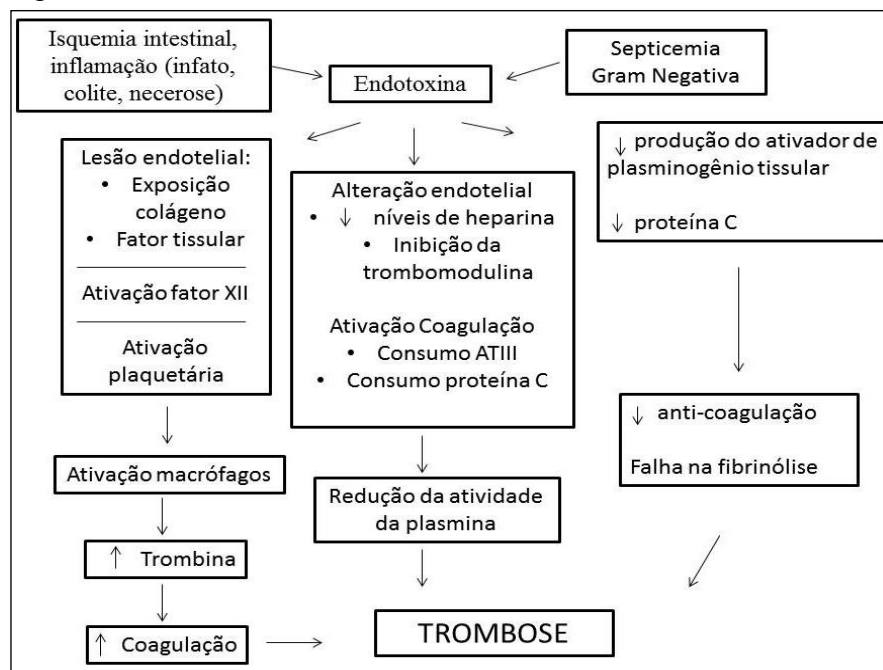
5.10 Tromboflebite Jugular

Tromboflebite é uma trombose venosa acompanhada por inflamação na parede do vaso. É um processo comum em equinos com doenças gastrointestinais graves acompanhadas por endotoxemia (REED et. al., 2000).

As endotoxinas induzem a trombose por meio de diversos mecanismos, conforme a figura 1. A ação dela sobre os granulócitos provoca liberação do fator ativador plaquetário sobre os macrófagos, que por sua vez liberam IL-1 e TNF, os quais levam à uma excessiva formação de trombina. A lesão endotelial, causada pela endotoxina, ativa a via extrínseca e intrínseca da coagulação (TRAUB-DARGATZ et. al., 1994).

Por outro lado, a ação anticoagulante da antitrombina III e da proteína C ficam reduzidas, pois a ativação da cascata da coagulação leva ao consumo destas. A fibrinólise também fica reduzida em virtude da inibição do plasminogênio plasmático. Finalizando esta sequência de eventos teremos a trombose acompanhada ou não da coagulação intravascular disseminada (DORNBUSCH et. al., 2000).

Figura 1 - Endotoxemia e trombose



Fonte: DORNBUSCH et. al. (2000)

5.11 Choque Séptico

Caracterizado por uma falha circulatória com aporte inadequado de oxigênio e nutrientes aos tecidos, depuração reduzida de substâncias tóxicas, maior afluxo de substâncias nocivas aos tecidos e consequente hipóxia celular e produção de potentes mediadores inflamatórios. Ocorre devida presença de agentes infecciosos ou suas endotoxinas na circulação sanguínea (MELO et. al., 2010).

A diminuição do retorno venoso no choque séptico não ocorre da mesma forma em todos os órgãos, sendo as vísceras os mais afetados. Ocorre hipertensão portal secundária ao déficit do retorno venoso, e a combinação desse déficit com o aumento da permeabilidade vascular geram uma hipovolemia grave que é, muitas vezes, refratária à administração de fluidos (DRIES, 2007).

Essa alteração pode ser identificada através de sua sintomatologia clínica, principalmente depressão, mucosas pálidas, taquicardia, taquipnéia, pulso periférico fraco e extremidades frias. Esses sinais clínicos variam entre adultos e neonatos, porém, independentemente da idade do animal, duas a três horas após o início do choque é comum ocorrer mudanças no nível de consciência (CORLEY, et. al., 2005).

6 TRATAMENTO DA ENDOTOXEMIA

Patologias em nível de trato gastrointestinal que cursam com lesões com descontinuidade da barreira mucosa apresentam grande probabilidade de passarem um quadro de endotoxemia. Isso se deve ao fato de, através dessa descontinuidade, serem absorvidas endotoxinas do interior da luz intestinal para a circulação sanguínea. Esse quadro deve ser combatido com muita ênfase e atenção, pois ele predispõe ao aparecimento de outras graves patologias com, por exemplo, laminite, tromboflebite e coagulação intravascular disseminada (ROBINSON et. al., 2009). A identificação precoce dos sinais e sintomas é de crucial importância para a instituição de medidas terapêuticas (BATISTA et. al., 2011).

Associado à fluidoterapia, tratamentos específicos para a endotoxemia são fundamentais para garantir a sobrevivência dos pacientes. A escolha dentre as opções de terapia disponíveis deve basear-se na enfermidade primária que acomete o animal, a função renal, o grau de hidratação e a questão financeira (ROBINSON et. al., 2009).

Inicialmente, o tratamento deve focar em eliminar a fonte de lipopolissacarídeos, ou seja, tratando a causa da cólica. Por exemplo, em casos onde há pontos de estrangulamento do intestino delgado, é necessária uma rápida intervenção cirúrgica afim de remover essa patologia. O segundo nível de intervenção baseia-se em eliminar os LPS antes que eles interajam com seus receptores no hospedeiro. Em um terceiro momento, quando já há ativação da cascata inflamatória, o uso de antiinflamatórios pode ser útil, bem como terapia de suporte e profilaxia às sequelas que podem ocorrer em decorrência da endotoxemia (KELMER, 2009).

6.1 Fluidoterapia

Considerada uma terapia de suporte básica, ela tem como principal função combater os efeitos hemodinâmicos gerados pelos LPS (KELMER, 2009). A fluidoterapia, dentre todos os recursos médicos disponíveis, pode ser considerada a mais importante no que se refere a manutenção da vida (ALVES, 2015).

É estimado que o volume plasmático em equinos diminua em aproximadamente 15% após uma única dose intravenosa de endotoxina. Esse déficit é ainda maior em equinos com afecções no trato gastrointestinal (REED et. al., 2000).

O volume e a velocidade de infusão de soluções cristaloides dependem do estado geral do paciente. De acordo com Alves (2015), deve ser calculado tendo como base três referenciais: Reposição do Déficit (RD) + Manutenção (M) + Perdas (P).

RD = % de Desidratação x Peso do equino

M = 40 a 60 mL/Kg/24h

P = Refluxo + Diarreia + Urina + Sudorese + Respiração

Com relação ao fluxo de infusão, em equinos adultos com déficit discreto ou moderado, pode-se usar 20 mL/kg/h e em animais com déficit intenso, 20 a 45 mL/kg/h (ALVES, 2015;), porém em casos de choque endotoxêmico, a velocidade de infusão recomendada é de 50 a 100 ml/kg/h (SOUTHWOOD, 2004). Porém, velocidades muito rápidas podem provocar diurese pela rápida expansão plasmática, não permitindo difusão do fluido para outros compartimentos com déficit de volume (CORLEY, 2006).

O desequilíbrio ácido-básico mais frequente em equinos com cólica, o fluido que deve ser preconizado nesses casos deve ser uma solução isotônica, poliônica cristalóide e precursora de bicarbonato. Um exemplo dessa solução será o Ringer com Lactato (ALVES, 2015).

Em animais com risco de choque hipovolêmico, deve-se preconizar o uso de um expansor plasmático como soluções cristaloides hipertônicas (salina a 7,5%), na dose de 4 ml/kg (ALVES, 2015).

Soluções colóides são auxiliares na manutenção da pressão oncótica e é importante em equinos com hipoproteinemia e desidratados (ALVES, 2015). Deve-se considerar a administração de soluções colóides em pacientes com valores proteicos plasmáticos inferiores a 4 g/dl (REED et. al., 2000). A endotoxemia leva a alterações nas permeabilidades vascular e da mucosa intestinal. Isso gera uma perda de proteínas e redução na pressão oncótica. O uso colóides endovenosos, sejam eles sintéticos ou naturais, é indicada para aumentar a pressão oncótica e interromper o ciclo vicioso de perda de proteína (KELMER, 2009). De acordo com Bertone et. al., (1990, apud KELMER, 2009), o colóide sintético amido hidroxietílico na dose de 10-20 ml/kg pode ser capaz de reduzir a produção de mediadores inflamatórios, melhorar a microcirculação intestinal e restaurar a função pulmonar. Também o plasma hiperimune, um colóide natural, é tipicamente utilizado e fornece proteínas essenciais e agentes inflamatórios naturais que ajudam a bloquear os efeitos de endotoxemia. O plasma é rico em albumina, responsável por restaurar a pressão oncótica, e em moléculas ativas na cascata da coagulação. Usualmente são necessários cinco litros de plasma ou mais em animais adultos para elevar significativamente os valores da proteína plasmática (REED et. al., 2000).

6.2 Endosereum

O Endosereum é um fármaco produzido pelo laboratório Immvac, Columbia, USA. Trata-se de um soro hiperimune obtidos de cavalos vacinados contra *Salmonella typhimurium* mutante Re. Seu uso é feito com o intuito de neutralizar as endotoxinas. A dose recomendada é de 1,5 ml/kg e deve ser administrada por via endovenosa em uma diluição de 1:10 ou 1:20 em solução salina isotônica estéril ou solução de Ringer com Lactato. Essa diluição é recomendada para evitar a ocorrência de reações imunomediadas de hipersensibilidade (ROBINSON et. al., 2009).

6.3 Polimixina B

São antibióticos de estrutura polipeptídica produzidos pelo *Bacillus polymyxa*. Possui alta toxicidade sistêmica, entretanto, o uso sistêmico em dose abaixo daquela com atividade antimicrobiana é indicado para a inativação de endotoxinas, principalmente em cavalos (SPINOSA et. al., 2011). Além disso, a Polimixina B possui efeitos nefrotóxicos, portanto deve ser usada com critério e evitada em animais azotêmicos (ROBINSON et. al., 2009).

Esse fármaco tem a capacidade de se unir e neutralizar a endotoxina na região do Lipídeo A. A dose recomendada é de 1000 a 6000 UI/kg via endovenosa a cada 6 a 8 horas por um período de até três dias (ROBINSON et. al., 2009). Propriedades endotóxicas do lípido A são inteiramente inativadas por esse antibiótico, visto que ele se liga competitivamente a componente lípido A numa razão de 1: 1 (OLSON et. al., 1988).

6.4 Flunexin Meglumine

Possui grande atividade analgésica e antiinflamatória em cavalos e, por isso, é o fármaco de escolha nos casos de cólica equina. Porém, deve ser usado com cautela e apenas no início da terapia em casos de choque endotoxêmico, pois pode causar uma falsa sensação de cura (SPINOSA et. al., 2011). Ainda nesses casos, a dose preconizada deve ser a de 0,25 mg/ml a cada 6 a 8 horas. Essa dose apresenta menor risco de efeitos adversos como úlceras gastrointestinais e necrose da papila renal (ROBINSON et. al., 2009) e inibe a produção de eicosanoides sem mascarar os sinais clínicos (SPINOSA et. al., 2011).

A utilização desse AINE nos casos de choque endotoxêmico é explicada por promover a diminuição nos níveis de eicosanoides tais como PGI₂ e TXA₂, responsáveis por alterações cardiovasculares e metabólicas presentes nessa patologia (SPINOSA et. al., 2011).

Sua dose mais comumente é 1,1 mg/kg através da via endovenosa. Esse antiinflamatório não esteroide é efetivo na prevenção da síntese de diversos mediadores inflamatórios induzida pelas endotoxinas (ROBINSON et. al., 2009).

6.5 Firocoxib

Os antiinflamatórios do grupo dos Coxibes são inibidores seletivos da COX-2, possuem ação analgésica e antitérmica e um menor potencial ulcerogênico e nefrotóxico em relação aos outros grupos de antiinflamatórios que inibem indistintamente as várias isoformas da COX. Entretanto, a COX-2, além de estar relacionada à ações inflamatórias, também tem envolvimento na função fisiológica renal. Dessa forma, sua inibição pode ser responsável por lesões renais, o que gera a ideia de que a opção por esse fármaco somente seria interessante em pacientes nos quais se deseja evitar lesões a nível de sistema gastrointestinal, caso contrário, optar pelos AINES mais clássicos ainda é mais vantajoso (SPINOSA et. al., 2011).

Estudos em humanos acerca desse fármaco têm relacionado seu uso à problemas causados por sua ação pró-trombótica, possivelmente por inibir a produção de PGI₂. Os inibidores preferenciais da COX-2 favoreceriam a agregação plaquetária, evento normalmente inibido por esta prostaglandina (SPINOSA et. al., 2011).

6.6 Corticosteroides

O uso de corticoides nos casos de endotoxemia é polêmico. A ação desses fármacos em animais endotoxêmicos pode ser benéfico devido ao fato de que sua ação media efeitos antiinflamatórios e diminui a síntese de TNF. Porém alguns autores acreditam que sua ação seria benéfica apenas se administrados profilaticamente ou no início do curso da sepse (REED et. al., 2000).

A administração de corticosteroides pode inibir a atividade mediadora da via do ácido araquidônico in vitro, porém o uso clínico desse fármaco deve ser feito com cautela, devido ao risco do desenvolvimento de laminite. (ROBINSON et. al., 2009). A administração de corticosteroides induz laminite em alguns equinos através da potencialização da vasoconstrição digital induzida por catecolaminas (REED et. al., 2000). Uma única dose de

corticosteroides de ação curta como, por exemplo, succinato sódico de prednisolona, na dose de 1 mg/kg via endovenosa, pode ser útil nos estágios agudos de endotoxemia sem que esteja associado ao desenvolvimento de laminite (ROBINSON et. al., 2009).

Há muitas desvantagens associadas ao uso de corticosteroides na sepse. Pode ocorrer, por exemplo, imunossupressão profunda em consequência da quimiotaxia neutrofílica diminuída, formação de complexos antígeno-anticorpo e opsonização, resultando em infecções secundárias (REED et. al., 2000).

6.7 Dimetilsulfox

Este fármaco é um subproduto do processamento da madeira e da destilação do petróleo (SPINOSA et. al., 2011).

Sua ação anti-inflamatória reside na propriedade de remover radicais livres, principalmente hidroxilas (SPINOSA et. al., 2011). Esse fármaco é um captador de radicais livres de oxigênio, comumente presentes na endotoxemia, além de ser um potente antiinflamatório (SHUSTER et. al., 1997).

Sua ação bloqueia a oxidação de lipídeos quando administrado pela via endovenosa na dose de 0,1 g/kg. Doses mais altas têm sido associadas à exacerbação do dano de lesões por reperusão no intestino de equinos (ROBINSON et. al., 2009).

Também possui propriedades analgésicas devido à depressão da condução dos impulsos aferentes nervosos a partir de áreas inflamadas, reduz a agregação plaquetária, protege o endotélio vascular, reduz a formação de trombos, aumenta a perfusão tecidual, melhora a ação estabilizadora de membrana realizada pelos corticosteroides e inibe a quimiotaxia de células inflamatórias (SPINOSA et. al., 2011).

Uma vez que a utilização de uma dose baixa de DMSO possa ter efeitos benéficos em casos de isquemia de intestino delgado, apesar da sua falta de eficácia como uma droga antiendotóxica específica, seu uso pode ser recomendado nessas condições. No entanto, uma investigação mais aprofundada é necessária para determinar o seu papel no tratamento de cavalos com cólica (KELMER, 2009).

6.8 Pentoxifilina

Esse fármaco age inibindo a fosfodiesterase e pode ser útil em cavalos endotoxêmicos, pois estes estão sujeitos ao desenvolvimento de laminite. Seu uso é válido devido ao fato de

que ele pode bloquear a produção de citocinas, tromboxano e tromboplastina induzida pela endotoxemia. A dose de 8 mg/kg via oral a cada 8 horas é recomendada (ROBINSON, et. al., 2009).

6.9 Antibioticoterapia

O uso de antibióticos no tratamento de equinos endotoxêmico é ainda controverso. Se por um lado essa conduta poderia exacerbar o numero de LPS liberados das bactérias por causar a morte dos microorganismos, por outros lado seu uso seria importante devido ao fato de que equinos endotoxêmicos estaria com certa debilidade no sistema imune, o que os tornaria mais suscetível à infecções (SYKES et. al., 2005). Quando o uso de antibioticos na endotoxemia for indicado, a escolha do farmaco a ser usado deve ser feita cuidadosamente (KELMER, 2009).

Drogas antimicrobianas de amplo espectro devem ser administradas imediatamente após coleta de material e exames de cultura e antibiograma. Fármacos que têm boa ação contra agentes gram-negativos e podem ser úteis nesses casos são os aminoglicosídeos, as cefalosporinas de terceira geração e as penicilinas de amplo espectro. Ainda podem ser recomendadas associações de penicilina ou ampicilina com aminoglicosídeos ou cefalosporinas de terceira geração. O uso de antimicrobianos contra microorganismos gram-positivos, pois são comuns infecções bacterianas mistas e porque a neutropenia que geralmente está presente em animais endotoxêmicos predispõe à contaminação por microorganismos gram-positivos (REED et. al., 2000).

7 CONCLUSÃO

A cólica equina é uma das enfermidades mais comumente diagnosticadas na clínica de equinos, sendo considerada uma emergência médica devido ao seu alto índice de mortalidade. A endotoxemia, com frequência, está associada a essa enfermidade, e merece atenção devido ao fato de que os pacientes em situações como esta têm suas chances de cura ainda menores. Além disso, ainda há a possibilidade do desenvolvimento de diversas outras patologias associadas a esse quadro como, por exemplo, laminite, tromboflebite jugular, entre outras.

É importante que o clínico saiba identificar os sinais de endotoxemia o mais brevemente possível e, imediatamente, dar início ao tratamento necessário. Dessa forma pode-se oferecer aos animais uma maior possibilidade de reestabelecimento da sua saúde, mais conforto e uma sobrevida com qualidade após um quadro de cólica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, G. K.; CAMBELL-GEGGS, C.; ROBINSON, J. A.; JOHNSON, P. J.; GREEN, E. M. Induction of early-phase endotoxin tolerance in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 28, n. 4, p. 269 – 274, 1996.
- ALVES, G. E. S. Decisões críticas sobre o equino com cólica: quando encaminhá-lo para cirurgia? A cirurgia é a melhor conduta? *In*: SIMPÓSIO NACIONAL DE EQUINOS, 1., 2015, Porto Alegre. **Anais**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, 2015. p. 100 – 117.
- BATISTA, R. S.; GOMES, A. P.; LIMA, L. C.; VITORINO, R. R.; PEREZ, M. C. A.; MENDONÇA, E. G.; OLIVEIRA, M. G. A.; GELLER, M. Sepsis: atualidades e perspectivas. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 23, p. 207 – 216, mar. 2011.
- BONE, R.C. The pathogenesis of sepsis. **Ann Intern Med**, v. 115, p.457-469, 1991.
- COOK, V. L.; HASSEL, D. M.; Evaluation of the colic in horses: decision for referral. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 30, n.2, p. 383 – 398, 2014.
- CORLEY, K.T.T.; AXON, J.E. Resuscitation and emergency management for neonatal foals. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 21, p. 431-455, 2005.
- CORLEY, K. T. T. Fluidoterapia para equinos com enfermidades gastrintestinais. *In*: SMITH, B. P. **Medicina Interna de Grandes Animais**. 3. Ed. Barueri: Editora Manole, 2006. p. 682-694.
- DORNBUSCH, P. T.; HUSSNI, C. A.; THOMASSIAN A.; ALVES, A. L. G.; NICOLETTI, J. L. M. Tromboflebite jugular nos eqüinos. **Revista Educação Continuada CRMV-SP**, v.3, p. 47 – 53, 2000.
- DRIES, D. J. Cardiovascular support in septic shock. **Air Medical Journal**, v.26, p. 240-246, 2007.
- HINSHAW, L. B. Septic shock: Participation of the microcirculation: Na abbreviated review. **Crit Care Med**, v.24, p. 1072-1078, 1996.
- KELMER, G. Update on treatments for endotoxemia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 25, p. 259-270, 2009.
- LASKOSKI, L. M.; VALADÃO, C. A. A.; VASCONCELOS, R. O.; PEREIRA, R. N.; DIAS, A. D. P. U.; ALESSI, A. C. Alterações morfológicas de tecido laminar do casco e parâmetros clínicos e laboratoriais de equinos com síndrome cólica letal. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, p.731-735, set. 2009.
- MAPA. Equídeos. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/animal/especies/equideos>. Acesso em 18 jun. 2015.

- MELO, U. P.; FERREIRA, C.; PALHARES, M. S.; SILVA FILHO, J. M. Circulatory shock in horses. **Ciências Agrárias**, v. 31, p. 205-230, 2010.
- MOORE, J. N.; BARTON, M. H. Treatment of endotoxemia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 19, p. 681-695, 2003.
- MOORE, J. N.; VANDENPLAS, M. L. Is it the systemic inflammatory response syndrome or endotoxemia in horses with colic? **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 30, p. 337-351, 2014.
- PEIRÓ, J.R.; VALADÃO, C.A.A. **Endotoxemia in horses. Continuous Education Journal CRMV-SP**, São Paulo, v. 5, n.1, p. 48-58, 2002.
- PEREIRA JUNIOR, G. A.; MARSON, F.; ABEID, M. OSTINI, F. M.; SOUZA, S. H.; BASILE FILHO, A. Pathogenic mechanisms of sepsis and their therapeutics implications. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 31, p. 349-362, jul./set. 1998.
- POLLITT, C.C. 1999. Equine laminitis: A revised pathophysiology. **American Association of Equine Practitioners: proceedings**, v.45, p.188-192.
- POLLITT, C. C.; KYAW-TANNER, M.; FRENCH, K. R.; VAN EPS, A. W.; HENDRIKZ, J. K.; DARADKA, M. Equine Laminitis. *In*: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 49, 2003, New Orleans, Louisiana, USA, 2003.
- ROBINSON, N.E; SPRAYBERRY, K. A. Current therapy in equine medicine. 6. ed. St.Louis: Saunders, 2009. 1066p.
- RUBANYI, G. M. Fatores derivados do endotélio no choque. **Clín Bras Med Intensiva**, v. 3, p. 13-26, 1996.
- SOUTHWOOD, L. L. Protosperative management of the large colon volvulus patient. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.22, p. 167-197, 2004.
- SPINOSA, S. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 824p.
- STASHAK, T. S. **Claudicação em Equinos Segundo Adams**. 5. Ed. São Paulo: Roca. 2006.
- SHUSTER, R.; TRAUB- DARGATZ, J.; BAXTER, G. Survey of diplomates of the American College of Veterinary Internal Medicine and the American College of Veterinary Surgeons regarding clinical aspects and treatment of endotoxemia in horses. **Journal American Veterinary Medicine Association**. v. 210, p. 87-92, 1997.
- SYKES, B.W.; FURR, M.O. Equine endotoxaemia—a state of the art review of therapy. **Australian Veterinary Journal**, v.83, p.45-50, 2005.
- TINKER, M. K.; WHITE, N. A.; LESSARD, P.; THATCHER, C. D.; PELZER, K. D.; DAVIS, B.; CARMEL, D. K. Prospective study of equine colic incidence and mortality. **Equine Veterinary Journal**, v. 29, n.6, p. 448 – 453, nov. 1997.

THOMASSIAN, A. **Enfermidades dos cavalos**. 4. Ed. São Paulo: Livraria Varela, 2005. 573p.

TRAUB-DARGATZ, J. L.; DARGATZ, D. A. A Retrospective Study of Vein Thrombosis in Horses Treated With Intravenous Fluids in a Veterinary Teaching Hospital. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.8, p. 264-266, jul. 1994.

ZERPA, H.; VEJA, F.. VASQUEZ, J.; ASCANIO, E.. CAMPOS, G.; SOGBE, E.; ROMERO, E.; ASCANIO, M.; GARCIA, H. Effect of acute sublethal endotoxaemia on *in vitro* digital vascular reactivity in horses. **Journal Veterinay Medicine American, Physiology Pathology Clinic Medicine**, v.52, p.67-73, 2005.