

• Endotoxemia em eqüinos

• Endotoxemia in horses

• Endotoxemia en equinos

* Juliana Regina Peiró¹ – CRMV-SP nº 7702

Carlos Augusto Araújo Valadão² – CRMV-SP nº 2620

¹ Professora Assistente do Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal FO – Unesp – Araçatuba

² Professor Adjunto do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária FCAV – Unesp – Jaboticabal

* Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Campus de Araçatuba
Curso de Medicina Veterinária
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal
Rua Clóvis Pestana 793
Jd. D. Amélia
16050-680 – Araçatuba – São Paulo
E-mail.: jpeiro@infocenter.com.br

RESUMO

Este artigo traz uma revisão da fisiopatologia da endotoxemia em eqüinos por tratar-se de uma causa importante de mortalidade de animais durante a síndrome cólica. São abordados as características estruturais da molécula de lipopolissacarídeo, a produção e a liberação de citocinas como o fator de necrose tumoral, os sinais clínicos e a avaliação do líquido peritoneal.

Palavras-chave: Endotoxemia. Eqüinos. Fator de necrose tumoral. Líquido peritoneal. Citocinas.

A endotoxemia é a maior causa de mortalidade em eqüinos (MORRIS et al., 1990). As endotoxinas consistem em complexos de lipopolissacarídeos (LPS) e proteínas, oriundos da membrana externa de bactérias gram-negativas, composta por uma cadeia lateral de polissacarídeos, que são relativamente constantes entre enterobacteriáceas, um oligossacarídeo central, que confere antigenicidade específica, e pelo lipídio A, conhecido como o componente tóxico da molécula de endotoxina (BURROWS, 1981; SEARLE, 1989; HENRY; MOORE, 1990; MacKAY et al., 1991; ASTIZ et al., 1993; ASTIZ et al., 1995; COLLATOS, 1995; MOORE et al., 1995; OLSON et al., 1995; BARTON, 1998; MOORE; BARTON, 1998) (Figuras 1 e 2).

Vários autores têm utilizado os termos endotoxinas e lipopolissacarídeos como sinônimos; contudo, é extremamente importante reconhecer que estes dois produtos bacterianos podem ser significativamen-

te diferentes em relação à composição química e à atividade biológica, que variam de acordo com o método de extração (MORRISON; ULEVITCH, 1978).

OLPS é sintetizado na membrana citoplasmática de organismos gram-negativos e transportado para a membrana externa como uma molécula intacta. Embora a endotoxina permaneça intimamente associada à membrana externa na bactéria viva, ela é liberada quando ocorre replicação bacteriana rápida, lise ou morte do microrganismo (MOORE et al., 1981; HENRY; MOORE, 1990; OLSON et al., 1995).

As endotoxinas têm sido implicadas como o componente principal do choque séptico/endotóxico (OCHALSKI et al., 1993; ASTIZ et al., 1994; STEVERINK et al., 1994; ASTIZ et al., 1995) ou do choque circulatório (ASTIZ et al., 1995; MOORE, 1995).

A endotoxemia e a septicemia por gram-negativos são quadros clínicos importantes em suínos, rumi-

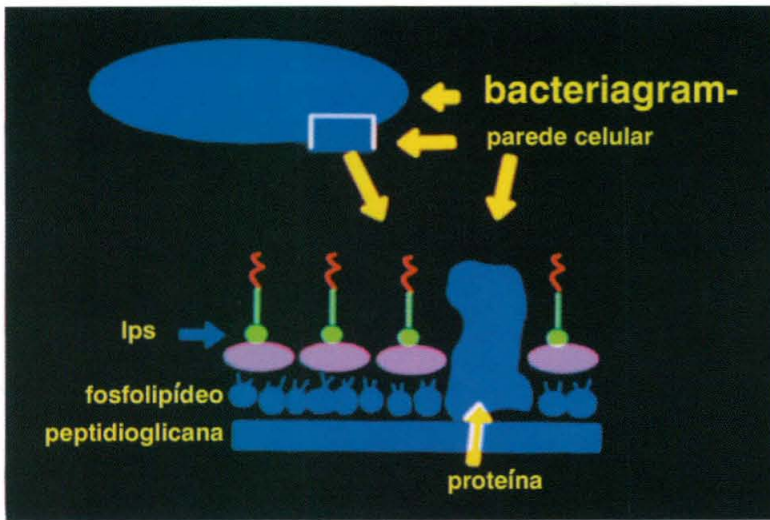


Figura 1. Localização e estrutura química do lipopolissacarídeo de *Salmonella typhimurium* (Modificado de HENRY e MOORE, 1990. Créditos: Luiz Cláudio Nogueira Mendes).

nantes, cães e gatos, inclusive para humanos. Na verdade, o aparecimento da endotoxina na circulação parece ser o fator desencadeante da fisiopatologia associada com o choque séptico clínico durante a endotoxemia/bacteremia. Durante a endotoxemia e o choque séptico, os mecanismos bioquímicos celulares e fisiológicos envolvidos na deterioração da função cardiovascular não estão bem compreendidos (OLSON et al., 1995).

Acredita-se que a endotoxina induz a ativação de numerosos mecanismos de defesa do hospedeiro, levando à inflamação tecidual excessiva, à disfunção e à falha generalizada dos órgãos, incluindo colapso cardiovascular, falência renal aguda e íleo adinâmico (BEUTLER et al., 1986; HENRY; MOORE, 1990; SEETHANATHAN et al., 1990; MOORE et al., 1995; OLSON et al., 1995).

Nos estágios iniciais do choque séptico e da endotoxemia/bacteremia experimental, ocorre uma ativação das células mononucleares fagocitárias. Além disso, neutrófilos e plaquetas são seqüestrados na microcirculação, onde podem contribuir para a injúria vascular juntamente com as células endoteliais, macrófagos e monócitos circulantes (OLSON et al., 1995).

Existem diferenças marcantes entre espécies tanto na sensibilidade à endotoxina quanto na dose requerida para se obter 100% de letalidade (DL_{100}). Os suínos e ruminantes são extremamente sensíveis à endotoxina uma vez que doses baixas de LPS ($< 5\mu\text{g}/\text{kg}$) induzem

efeitos marcantes sobre o sistema cardiovascular, particularmente na circulação pulmonar. Olson et al. (1988) citados por Olson et al. (1995) acreditam que estes efeitos podem estar relacionados à presença de macrófagos intravasculares, localizados na circulação pulmonar em suínos, ruminantes e eqüinos.

Os efeitos cardiovasculares da endotoxemia em gatos, coelhos e pôneis também são marcantes; contudo, não tão dramáticos quanto aqueles verificados em suínos e ruminantes (HARDIE; KRUSE-ELLIOT, 1990). Deve-se mencionar, contudo, que a infusão de doses baixas de endotoxina ($0,03-0,10\mu\text{g}/\text{kg}$) em cavalos é suficiente para induzir hipertensão pulmonar moderada e diminuir significativamente o fluxo sanguíneo para o tecido intestinal, sem induzir hipotensão arterial sistêmica e choque (CLARK; MOORE, 1989; CLARK et al., 1991; MOORE; MORRIS, 1992; BAXTER, 1995).

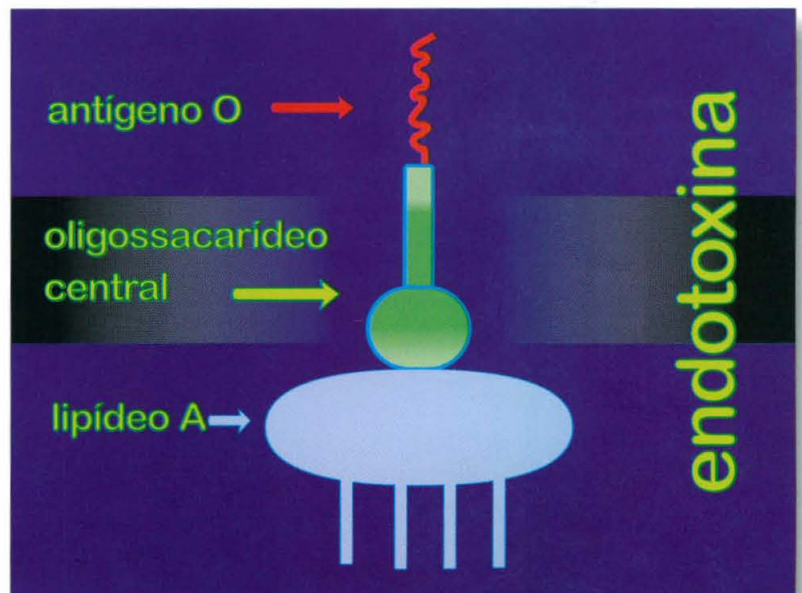


Figura 2. Estrutura do lipopolissacarídeo (endotoxina), mostrando a cadeia lateral do antígeno-O, o polissacarídeo central e o lipídeo A (Créditos: Luiz Cláudio Nogueira Mendes).

Contrariamente, Burrows (1981), King e Gerring (1988), Bochsler et al. (1992), MacKay et al. (1991) e Moore et al. (1995) descreveram uma sensibilidade maior dos eqüinos aos efeitos do LPS administrado parenteralmente, mesmo em doses pequenas, e é provável que a endotoxina exerça um papel principal na patogenia de um grande número de importantes doenças nesta espécie.

Componentes da barreira mucosa

- Células epiteliais e junções firmes
- Enzimas e anticorpos
- Bactérias residentes

Fatores que reduzem a função da barreira mucosa

- Inflamação intestinal
- Diminuição do fluxo sanguíneo intestinal
- Disseminação de infecção por bactérias gram-negativas

Quadro 1 - Barreira Mucosa à Endotoxina

Níveis elevados de endotoxina são frequentemente detectados no líquido peritoneal de eqüinos com doença gastrointestinal aguda e no sangue de potros septicêmicos (KING; GERRING, 1988; BARTON et al., 1993; COLLATOS et al., 1994; COLLATOS et al., 1995). Assim, perturbações na barreira mucosa intestinal (Quadro 1), a qual constitui a defesa primária contra a absorção de endotoxina, podem ser iniciadas por pequenos desequilíbrios no ciclo de fermentação colônica, facilitando a passagem de endotoxinas do lúmen intestinal para a corrente circulatória (COLLATOS, 1995; MOORE, 1995).

Embora normalmente encontrada em número relativamente baixo, a população bacteriana pode multiplicar-se e exercer efeitos patogênicos se os antagonistas bacterianos forem reduzidos pelas mudanças no substrato e no microambiente intestinal (HENRY; MOORE, 1990; MOORE, 1995; MOORE et al., 1995; ROBERTS, 1995).

Quando a permeabilidade do intestino inflamado ou isquêmico está aumentada (Quadro 2), a endotoxina liberada induz a síntese de muitos mediadores inflamatórios pelas células do hospedeiro, as quais, por sua vez, são responsáveis pela mediação de eventos patológicos da endotoxemia (MORRIS; MOORE, 1989; SEETHANATHAN et al., 1990; MORRISON et al., 1994; MOORE, 1995; MOORE et al., 1995; ROBERTS, 1995; BARTON et al., 1996; PEIRÓ, 1997; BARTON; COLLATOS, 1999).

As concentrações de endotoxina no sangue e no líquido peritoneal de cavalos com doenças gastrointestinais agudas e no sangue de potros septicêmicos foram mensuradas por King e Gerring (1988) e Collatos et al. (1995). Os achados são consistentes com a via proposta para a passagem da endotoxina do lúmen intestinal para o líquido peritoneal e, finalmente, para a circu-

lação sistêmica através dos vasos linfáticos da cavidade abdominal (COLLATOS, 1995).

Pesquisas e dados clínicos sugerem que uma citocina, produzida por monócitos/macrófagos, o fator de necrose tumoral (TNF) ou caquexina (CARSWELL et al., 1975, citado por FLICK; GIFFORD, 1984), seja um mediador inicial importante nas respostas biológicas às endotoxinas (MORRIS et al., 1991; MOORE et al., 1995).

O fator de necrose tumoral (TNF) tem sido implicado como a citocina primária envolvida na seqüência de eventos celulares e microvasculares da resposta inflamatória (SEETHANATHAN et al., 1990; MacKAY et al., 1991; MORRIS et al., 1991; MOORE, 1995), sendo encontrados níveis elevados desta citocina, tanto séricos como peritoneais, em eqüinos com cólica (MOORE et al., 1981; EDWARDS et al., 1991).

- Obstrução simples e obstrução estrangulante do intestino
- Sobrecarga por grãos
- Colite
- Enterite proximal
- Septicemia em neonatos

Fonte: MOORE; BARTON, 1998.

Quadro 2 - Condições Associadas com os sinais clínicos de endotoxemia

Uma vez liberado para os tecidos ou para a circulação, o fator de necrose tumoral medeia uma gama diversa de efeitos inflamatórios e metabólicos (Quadro 3), incluindo-se a ativação, a aderência ao endotélio e a degranulação de neutrófilos, a indução de febre, o aumento da síntese das catecolaminas, a expressão de antígenos da superfície das células endoteliais e o aumento da atividade pró-coagulante, resultando em microtrombose, extravasamento capilar e necrose hemorrágica em órgãos vitais (HARDIE; KRUSE-ELLIOT, 1990; MOORE, 1995; BARTON et al., 1996; PEIRÓ, 1997; BARTON, 1998; BARTON; COLLATOS, 1999).

As concentrações séricas de TNF- α começam a aumentar 15 minutos após a indução da endotoxemia, alcançando um pico ao redor de 1-2h e retornam aos valores basais por volta de 4 horas (HARDIE; KRUSE-ELLIOT, 1990; BAXTER, 1995; PEIRÓ, 1997; BARTON, 1998).

As células mononucleares fagocitárias, quando expostas à endotoxina (Figura 3), liberam IL-1, uma proteína que difere bioquímica e imunologicamente do

Mediador	Ação
Fator de necrose tumoral Interleucina-1	Vasodilatação, febre, neutropenia, ativação da fosfolipase, síntese ou liberação de interleucinas, fator tecidual, fator estimulador de colônias, interferon, insulina, glucagon, catecolaminas, proteínas de fase aguda, ativação de células-T, gliconeogênese
Tromboxano	Ativação da fosfolipase, neutrofilia, quimiotaxia para neutrófilos e células-T, ativação de linfócitos, aumenta o fator tecidual em células endoteliais e a adesão de leucócitos, aumenta proteínas de fase aguda, aumenta o catabolismo muscular
Prostaglandina E2	Agregação plaquetária, vasoconstrição, hipertensão pulmonar
Prostaglandina I2	Febre, vasodilatação, íleo adinâmico
Leucotrienos	Vasodilatação, inibe a agregação plaquetária, diminui o limiar de dor nas terminações nervosas
Fator ativador de plaquetas	Quimiotaxia para neutrófilos, produção de radicais livres, vasoconstrição pulmonar, broncoconstrição, aumenta a permeabilidade de vênulas pós-capilares, contração da musculatura lisa
Serotonina	Ativação e agregação plaquetárias; ativação, agregação e degranulação de neutrófilos; hipotensão sistêmica; aumento da permeabilidade vascular; vasoconstrição pulmonar e coronariana; ulceração gastrointestinal
Histamina	Vasoconstrição
Óxido nítrico EB	Hipotensão
β -endorfinas	Vasodilatação
Catecolaminas	Hipotensão, bradicardia
Fração C3a e C5a do complemento	Vasoconstrição, hemoconcentração
Fator tecidual	Quemotaxia, vasodilatação
Inibidor do ativador de plasminogênio	Ativação da via extrínseca da coagulação Inibição da fibrinólise
Interferon	Ativação de macrófagos
Radicais livres	Oxidação de lipídeos de membrana, desnaturação de proteínas
Proteína ligante de lipopolissacarídeo	Aumenta a ligação da endotoxina a receptores celulares

Fonte: BARTON, 1998.

Quadro 3 - Mediadores Endógenos e suas respectivas ações.

TNF- α . Este, por sua vez, promove a liberação de IL-1 pelos macrófagos, células endoteliais e células sanguíneas. Inversamente, as células mononucleares estimuladas com IL-1 podem iniciar a liberação autócrina de IL-1 adicional, TNF- α e outras citocinas, resultando em uma amplificação e potenciação evidentes do sinal biológico da inflamação (SEETHANATHAN et al., 1990; OLSON et al., 1995).

Os picos de IL-1 geralmente ocorrem aproximadamente 90 minutos após o pico do TNF- α (aproximadamente 3h do início do processo). Assim como o TNF- α , a IL-1 tem um espectro de atividade amplo e potente e é implicada como um candidato a induzir injúrias ao tecido do hospedeiro durante a seps

(SEETHANATHAN et al., 1990; OLSON et al., 1995).

Muitos dos efeitos flogísticos durante a endotoxemia são mediados por meio da liberação secundária de produtos do metabolismo do ácido aracônico (Figura 4), derivados da ciclooxigenase (prostaglandinas I₂ e F₂ α e tromboxano A₂) e da lipooxigenase (leucotrienos B₄, C₄, D₄ e E₄), além do PAF (fator ativador de plaquetas) e de proteases (SEETHANATHAN et al., 1990; MOORE, 1995; MOORE et al., 1995; OLSON et al., 1995).

A endotoxemia estimula as células endoteliais a expressarem glicoproteínas (integrinas) presentes na superfície de neutrófilos, promovendo a aderência de

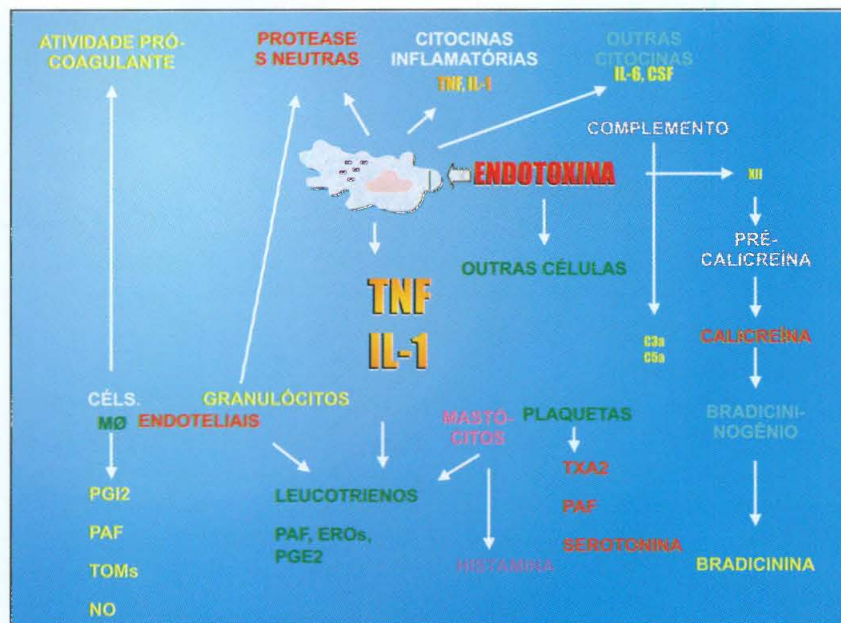


Figura 3. Mediadores da endotoxemia. Este diagrama enfatiza o papel do macrófago/monócito no desencadeamento da endotoxemia e a inter-relação entre os diferentes tipos celulares e a endotoxina na produção de mediadores inflamatórios que contribuirão para o aparecimento dos sinais clínicos (TNF = fator de necrose tumoral, IL = interleucina, CSF = fator estimulador de colônias, PGI₂ = prostaciclina, PAF = fator ativador de plaquetas, TOMs = metabólitos tóxicos de oxigênio também chamados de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (radicais livres), NO = óxido nítrico, TXA₂ = tromboxano A₂, C3a e C5a = frações C3a e C5a do complemento; PGE₂ = prostaglandina E₂). Modificado de MacKAY, 1992, por Juliana R. Peiró.

neutrófilos no endotélio vascular. Uma vez ligados, os neutrófilos marginados são ativados pela exposição a mediadores inflamatórios (TNF- α e LB₄). Os neutrófilos marginados ativados lesionam os vasos, tor-

nando-os permeáveis pela descarga de seus grânulos e espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio tóxicas para o endotélio adjacente e membranas basais (MORRIS et al., 1990; MacKAY, 1992; CARGILE et al., 1995). Os neutrófilos ativados pela exposição aos mediadores da endotoxemia geralmente são descritos como tóxicos em razão de sua aparência (HARDIE; KRUSE-ELLIOT, 1990; MacKAY, 1992).

Sob a influência de fatores estimuladores de colônias (CSF) e outros mediadores (neutropoietina), a liberação e a produção de neutrófilos pela medula óssea são estimuladas. Assim, inicialmente ocorre leucopenia conseqüente a uma neutropenia, seguida por leucocitose neutrofílica com desvio à esquerda do tipo regenerativo (WARD et al., 1987; MORRIS et al., 1990; MacKAY, 1992; COLLATOS, 1995).

Após 30 minutos de uma dose subletal de endotoxina, ocorre uma elevação dos níveis da glicose plasmática devida ao aumento da glicogenólise estimu-

mulada pelo aumento de catecolaminas circulantes. Uma vez depletados os estoques de glicogênio, os níveis plasmáticos de glicose retornam a valores normais ou subnormais. Esta tendência à hipoglicemia é mais evi-

dente em potros neonatos com infecções bacterianas gram-negativas. A hipoglicemia ocorre como resultado do grande aumento da utilização da glicose pelos tecidos, particularmente pelos leucócitos inflamatórios e músculo esquelético. Em virtude de grande parte da utilização da glicose pelos leucócitos ser via anaeróbica, desenvolve-se acidose láctica. O aumento da disponibilidade do ácido láctico associado ao aumento das concentrações plasmáticas dos hormônios do estresse (glucagon, catecolaminas e glicocorticóides) estimulam a gliconeogênese, aumentando a disponibilidade da glicose (MacKAY, 1992).

Dependendo da dose de LPS, os sinais clínicos da endotoxemia experimental podem variar de febre sem mal-estar evidente a falha múltipla de órgãos (Quadro 4). Em um cavalo exposto a um "bolus" intravenoso de dose subletal de endotoxina

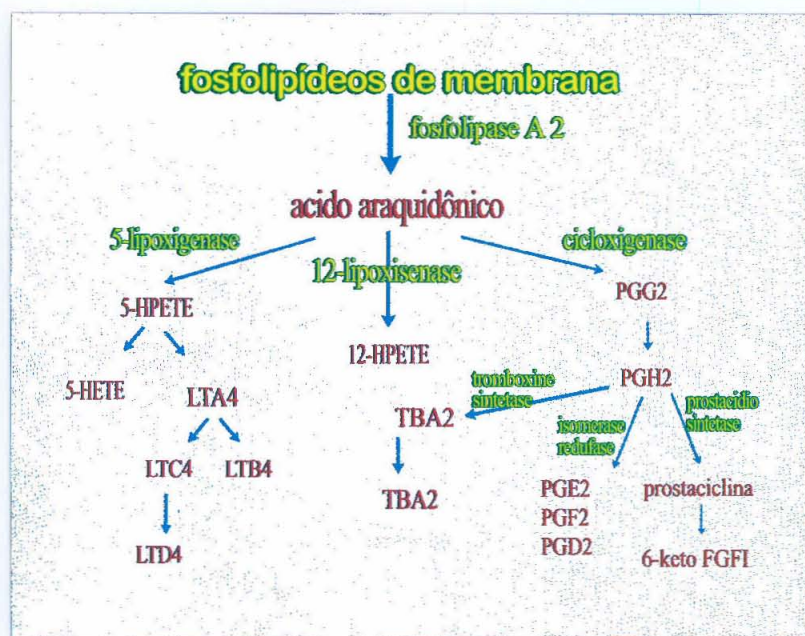


Figura 4. Cascata do ácido araquidônico (Créditos: Luiz Cláudio Nogueira Mendes).

(1µg/kg), há um período de taquipnéia discreta. Ao redor de uma hora, depressão, inquietação e inapetência manifestam-se gradualmente, verificando-se um aumento progressivo da temperatura corpórea ao final de 2 horas (MacKAY et al., 1991; MacKAY, 1992).

Depressão
Dor abdominal de leve a moderada
Diminuição dos borborigmos intestinais
Desidratação
Membranas mucosas hiperêmicas
Alteração do tempo de preenchimento capilar
Aumento das freqüências cardíaca e respiratória

Fonte: MOORE; BARTON, 1998.

Quadro 4 - Efeitos Clínicos da Endotoxina.

Os sons intestinais cessam abruptamente, podendo permanecer suprimidos por várias horas. Sinais intermitentes de cólica são observados e podem levar o animal ao decúbito, geralmente sem rolamento. O animal pode eliminar pequenas quantidades de fezes amolecidas, porém de aspecto não diarréico (HENRY; MOORE, 1990; MORRIS et al., 1990; MacKAY et al., 1991; MacKAY, 1992; COLLATOS, 1995).

As freqüências cardíaca e respiratória aumentam rapidamente nas primeiras 4 a 6 horas após a injeção de LPS e podem apresentar um pico ao redor de 50% acima dos valores normais antes de começarem a declinar (MacKAY, 1992; PEIRÓ, 1997).

Até a primeira hora, segundo Henry e Moore (1990), as membranas mucosas visíveis estão pálidas e o pulso periférico é forte (fase de vasoconstricção periférica). Na fase hipotensiva da endotoxemia (inicia-se 1 hora após a injeção subletal de LPS), as membranas mucosas tornam-se progressivamente mais congestionadas, o tempo de preenchimento capilar está prolongado e uma linha escura pode tornar-se aparente ao redor das margens gengivais dos dentes (WILSON; GORDON, 1987). Evidências clínicas de desidratação, provavel-

mente, tornar-se-ão aparentes neste momento. Esses sinais de insuficiência circulatória, como também os sinais de depressão e mal-estar persistem por várias horas após a injeção, enquanto a temperatura retal pode permanecer elevada por mais de 18 horas (SMITH, 1978; MacKAY, 1992).

Os sinais de falha circulatória e transtornos hemostáticos dominam o quadro clínico em animais ambulatoriais ou experimentais com endotoxemia severa induzida por doses letais de LPS (100 µg/kg). Geralmente, esses animais apresentam-se letárgicos e totalmente anoréxicos. À medida que o fluxo sanguíneo torna-se mais comprometido, a temperatura pode cair para valores normais a subnormais. Além das membranas mucosas congestionadas, escuras (Figuras 5a e 5b), outros sinais incluem pulsos periféricos fracos e rápidos, extremidades frias, sudorese e, ocasionalmente, fasciculações musculares e decúbito (MacKAY, 1992; COLLATOS, 1995).

Um sinal de prognóstico ruim é o desenvolvimento de hipercoagulabilidade, durante a qual a venopunção ou a colocação rotineira de cateter pode



Figura 5. Este animal apresentava uma hérnia ínguino-escrotal encarcerada há mais de 24 horas antes de ser encaminhado ao hospital. Além da hérnia ínguino-escrotal encarcerada, este mesmo animal apresentava um vólculo na transição jejunoileal. Observar a mucosa oral científica (a) e a mucosa ocular congesta (b) (Créditos: Luiz Cláudio Nogueira Mendes).

resultar em trombose ao longo das veias jugulares ou outras veias superficiais (COLLATOS et al., 1995). Se os animais, moderada a gravemente, afetados sobrevivem por mais de 24 horas, geralmente observa-se edema visível do abdome ventral e dos membros pélvicos. Os sinais de laminite podem primeiro tornar-se evidentes nesta fase e podem progredir em gravidade mesmo quando os outros sinais sistêmicos de endotoxemia melhoram (SPROUSE et al., 1987; MacKAY, 1992; BAXTER, 1995; COLLATOS, 1995).

A avaliação físico-química e citológica do líqui-

do peritoneal é um método auxiliar importante no diagnóstico de doenças abdominais agudas em eqüinos e tem sido bem documentada (HAMILTON; HARDENBROOK, 1973; COFFMAN, 1975; SWANWICK; WILKINSON, 1976; SMITH, 1978; ADAMS et al., 1980; BROWNLOW et al., 1981; BROWNLOW et al., 1982; RICKETTS, 1983; TULLENERS, 1983; JUZWIAK et al., 1991; VALADÃO et al., 1995; MENDES, 1996; VALADÃO et al., 1996; PEIRÓ, 1997).

A abdominocentese no eqüino geralmente é considerada uma técnica inócua. Porém, Tulleners (1983) descreveu complicações em 4 cavalos (laceração linear em uma alça estrangulada, perfuração do estômago, celulite e áreas de abscedação no abdome e perfuração de alça com formação de abscesso na linha branca). Da mesma forma, Swanwick e Wilkinson (1976) relataram apenas 2 acidentes (perfuração de alça) em 100 coletas realizadas. A perfuração acidental de um segmento de alça não distendido e saudável, provavelmente, é inconseqüente, pois o pequeno orifício é selado rapidamente. Contudo, o extravasamento e conseqüente peritonite podem ocorrer se a víscera estiver muito distendida e desvitalizada (TULLENERS, 1983; JUZWIAK et al., 1991).

Em condições normais, o líquido peritoneal é pálido, claro e contém menos de 2,5 g/dl de proteína, e pouco mais de 5000 células nucleadas/ μ l. O líquido peritoneal torna-se turvo quando o número de células nucleadas e a taxa de proteínas aumentam (RICKETTS, 1983; WILSON; GORDON, 1987; SPIER; SNYDER, 1992; MENDES, 1996; PEIRÓ, 1997).

A resposta inicial à inflamação intra-abdominal ou à oclusão vascular mesentérica é o extravasamento de proteínas do plasma para o líquido peritoneal. Assim, o primeiro sinal de anormalidade é o aumento da taxa de proteínas (> 2,5 g/dl) no líquido peritoneal.

Concentrações de fibrinogênio superiores a 100 mg/dl, no líquido peritoneal, são indicadoras de um processo inflamatório agudo ou contaminação por sangue (WILSON; GORDON, 1987). A lesão vascular progressiva faz com que as hemácias sejam extravasadas para a cavidade peritoneal e, conseqüentemente, aumente a migração de leucócitos. O número total de leucócitos e a concentração de proteínas também aumentam em cavalos com abscesso peritoneal ou peritonite sem um aumento concomitante no número de células vermelhas (VALADÃO et al., 1995).

As atividades da fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e desidrogenase láctica, quando aumentadas no líquido peritoneal de cavalos, refletem lesões

em órgãos como fígado, músculos, intestino e cérebro (WITTWER, 1988; MacKAY, 1992). Contudo, a importância clínica destas alterações na detecção da isquemia intestinal inicial é considerada limitada. As concentrações pareadas de glicose plasmática e peritoneal raramente são determinadas em casos de cólica. Entretanto, sua avaliação, combinada com a contagem total de células nucleadas e a mensuração das proteínas totais, pode fornecer informações importantes com relação ao grau de isquemia intestinal e ao estado cardiovascular (PARRY; BROWNLOW, 1992; PEIRÓ et al., 1999).

Soluções administradas na cavidade peritoneal equilibram-se rapidamente com o plasma. Conseqüentemente, a administração intraperitoneal de drogas tem um perfil de absorção semelhante à injeção intramuscular. A absorção peritoneal de água e solutos pode estar reduzida no choque e alterada em face de injúrias, aumento da temperatura, inflamação e sob a ação de substâncias vasoativas. As defesas celulares da cavidade peritoneal são providas principalmente pelos macrófagos peritoneais e pelas células mesoteliais (BOWMAN, 1990).

Os macrófagos peritoneais possuem atividade antimicrobiana em conseqüência de seus receptores para o complemento, função fagocítica e participação nas respostas imuno-dependentes das células T. Além disso, participam no processo de quimiotaxia de neutrófilos e indução da coagulação que ajudam no aprisionamento das bactérias. As células mesoteliais, uma fonte rica de ativadores do plasminogênio, são responsáveis pela atividade fibrinolítica normal na superfície do peritônio (BOWMAN, 1990).

A fim de se obter um modelo experimental para a endotoxemia, vários pesquisadores vêm propondo diferentes doses e vias de administração de LPS em eqüídeos anestesiados ou conscientes (BURROWS, 1970; BURROWS; CANNON, 1970; BURROWS, 1971; BURROWS, 1979; MOORE et al., 1981; TEMPLETON et al., 1987; VALADÃO et al., 1995; MENDES, 1996; PEIRÓ, 1997; PEIRÓ et al., 1999; MENDES et al., 2000). Os modelos experimentais para endotoxemia através da infusão intraperitoneal de LPS parecem estar relacionados mais intimamente com os problemas clínicos dos eqüinos do que a via intravenosa. Dentre as respostas às injeções de LPS em baixas concentrações, a liberação de mediadores inflamatórios, como o TNF- α , aliado a outros, parece ter um papel importante na lesão tecidual generalizada e no desenvolvimento do complexo choque-endotoxemia que pode levar o animal à morte (WARD et al., 1987).

Assim, os objetivos do tratamento a ser instituído incluem a prevenção da passagem transmurial de endotoxinas, a sua neutralização antes que esta interaja com as células inflamatórias, a prevenção da ativação celular induzida pela endotoxina, evitando a síntese, a liberação e a ação de mediadores

inflamatórios. Portanto, torna-se necessário o reconhecimento rápido de animais clinicamente endotoxêmicos ou em alto risco de desenvolver um quadro de endotoxemia para se obter sucesso no tratamento e reduzir a mortalidade (MOORE; BARTON, 1998).

SUMMARY

This is a review article on endotoxemia, an important cause of mortality in horses during colic syndrome. It also discusses structural aspects of the lipopolysaccharide molecule, production and release of cytokines such as tumor necrosis factor, clinical signs and peritoneal fluid evaluation.

Key words: Endotoxemia. Horses. Tumor necrosis factor. Peritoneal fluid. Cytokines.

RESUMEN

Este artículo trae una revisión de la fisiopatología de la endotoxemia en equinos por tratarse de una causa importante de mortalidad de los animales durante el síndrome cólico. Se abordan las características estructurales de la molécula de lipopolisacáridos, la producción y liberación de citocinas como factor de necrosis tumoral, los signos clínicos y la evaluación del líquido peritoneal.

Palabras clave: Endotoxemia. Equinos. Factor de necrosis tumoral. Líquido peritoneal. Citocinas.

REFERÊNCIAS

ADAMS, S. B.; FESSLER, J. F.; REBAR, A. H. Cytologic interpretations of peritoneal fluid in the evaluation of equine abdominal crises. *Cornell Veterinarian*, v. 70, p. 232-246, 1980.

ASTIZ, M. E. et al. Comparison of the induction of endotoxin tolerance in endotoxemia and peritonitis by monophosphoryl lipid A and lipopolysaccharide. *Circulatory Shock*, v. 39, p. 194-198, 1993.

ASTIZ, M. E. et al. Induction of endotoxin tolerance with monophosphoryl lipid A in peritonitis: Importance of localized therapy. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v. 123, n. 1, p. 89-93, 1994.

ASTIZ, M. E. et al. Pretreatment of normal humans with monophosphoryl lipid A induces tolerance to endotoxin: A prospective, double-blind, randomized, controlled trial. *Critical Care Medicine*, v. 23, n. 1, p. 9-17, 1995.

BARTON, M. H. Endotoxemia. In: WHITE, N. A.; MOORE, J. N. *Current techniques in equine surgery and lameness*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p. 298-303.

BARTON, M. H.; COLLATOS, C. Tumor necrosis factor and interleukin-6 activity and endotoxin concentration in peritoneal fluid and blood of horses with acute abdominal disease. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v. 13, n. 5, p. 457-464, 1999.

BARTON, M. H.; COLLATOS, C.; MOORE, J. N. Cytokine production in the serum and peritoneal fluid of horses with acute gastrointestinal disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, p. 146, 1993.

BARTON, M. H.; COLLATOS, C.; MOORE, J. N. Endotoxin induced expression of tumor necrosis factor, tissue factor and plasminogen activator inhibitor activity by peritoneal macro-phages. **Equine Veterinary Journal**, v. 28, n. 3, p. 382-389, 1996.

BAXTER, G. M. Alterations of endothelium-dependent digital vascular responses in horses given low-dose endotoxin. **Veterinary Surgery**, v. 24, p. 87-96, 1995.

BEUTLER, B. et al. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. **Science**, v. 232, p. 977-980, 1986.

BOCHSLER, P. N.; SLAUSON, D. O.; NEILSEN, N. R. Secretory activity of equine polymorphonuclear leukocytes: stimulus specificity and priming effects of bacterial lipopolysaccharide. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 31, p. 242-253, 1992.

BOWMAN, K. F. Peritonitis and peritoneal drainage. In: WHITE II, N. A. **Current practice of equine surgery**. Philadelphia: Lippincott, 1990. p. 377-382.

BROWNLOW, M. A.; HUTCHINS, D. R.; JOHNSTON, K. G. Reference values for equine peritoneal fluid. **Equine Veterinary Journal**, v. 13, n. 2, p. 127-130, 1981.

BROWNLOW, M. A.; HUTCHINS, D. R.; JOHNSTON, K. G. Mesothelial cells of peritoneal fluid. **Equine Veterinary Journal**, v. 14, n. 1, p. 86-88, 1982.

BURROWS, G. E. Hemodynamic alterations in the anesthetized pony produced by slow intravenous administration of *Escherichia coli* endotoxin. **American Journal of Veterinary Research**, v. 31, p. 1975-1982, 1970.

BURROWS, G. E. *Escherichia coli* endotoxemia in the conscious pony. **American Journal of Veterinary Research**, v. 32, p. 243-248, 1971.

BURROWS, G. E. Equine *Escherichia coli* endotoxemia: comparison of intravenous and intraperitoneal endotoxin administration. **American Journal of Veterinary Research**, v. 40, n. 7, p. 991-998, 1979.

BURROWS, G. E. Endotoxemia in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 13, n. 2, p. 89-94, 1981.

BURROWS, G. E.; CANNON, J. Endotoxemia induced by rapid intravenous injection of *Escherichia coli* in anesthetized ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 31, p. 1967-1973, 1970.

CARGILE, J. L. et al. Effect of treatment with a monoclonal antibody against equine tumor necrosis factor (TNF) on clinical, hematologic, and circulating TNF responses of Miniature Horses given endotoxin. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n. 11, p. 1451-1459, 1995.

CLARK, E. S.; MOORE, J. N. The effects of slow infusion of a low dosage of endotoxin in healthy horses. **Equine Veterinary Journal**, p. 33-37, 1989. Supplement 7.

CLARK, E. S.; GANTLEY, B.; MOORE, J. N. Effects of slow infusion of a low dosage of endotoxin on systemic haemodynamics in conscious ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 23, p. 18-21, 1991.

COFFMAN, J. R. Monitoring and evaluating the physiological changes in the horse with acute abdominal disease. **Journal of South Africa Veterinary Association**, v. 46, n. 1, p. 111-114, 1975.

COLLATOS, C. Clinical conditions associated with endotoxemia. In: ANNUAL AAEP CONVENTION, 1995, Lexington. **Proceedings...** Lexington: American Association of Equine Practitioners, 1995. p. 103-106.

COLLATOS, C. et al. Regulation of equine fibrinolysis in blood and peritoneal fluid based on a study of colic cases and induced endotoxaemia. **Equine Veterinary Journal**, v. 26, n. 6, p. 474-481, 1994.

COLLATOS, C.; BARTON, M. H.; MOORE, J. N. Fibrinolytic activity in plasma from horses with gastrointestinal diseases: changes associated with diagnosis, surgery, and outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 9, p. 18-23, 1995.

COLLATOS, C. et al. Intravascular and peritoneal coagulation and fibrinolysis in horses with acute gastrointestinal tract diseases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 207, n. 4, p. 465-470, 1995.

EDWARDS, G. B. et al. Identification of tumor necrosis factor in the peritoneal fluid of horses with colic. In: EQUINE COLIC SYMPOSIUM, 1991, Georgia. **Proceedings...** Athens: Georgia Center for Continuing Education, 1991. p. 38.

FLICK, D. A.; GIFFORD, G. E. Comparison of in vivo cell cytotoxic assays for tumor necrosis factor. **Journal of Immunological Methods**, v. 68, p. 167-175, 1984.

HAMILTON, D. P.; HARDENBROOK, H. J. Abdominal paracentesis in the horse. **Veterinary Medicine and Small Animal Clinician**, v. 5, p. 519-522, 1973.

HARDIE, E. M.; KRUSE-ELLIOT, K. Endotoxic shock. Part I: a review of causes. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, n. 5, p. 258-266, 1990.

HENRY, M. M.; MOORE, J. N. Equine endotoxemia. In: SMITH, B. P. **Large animal internal medicine**. Saint Louis: Mosby, 1990. p. 668-674.

JUZWIAK, J. S et al. The effect of repeated abdominocentesis on peritoneal fluid constituents in the horse. **Veterinary Research Communications**, v. 15, n. 3, p. 177-180, 1991.

KING, J. N.; GERRING, E. L. Detection of endotoxin in cases of equine colic. **Veterinary Record**, v. 123, p. 269-271, 1988.

MacKAY, R. J. Endotoxemia In: ROBINSON, N. E. **Current therapy in equine medicine**. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. p. 225-232.

MacKAY, R.J. et al. Tumor necrosis factor activity in the circulation of horses given endotoxin. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 4, p. 533-538, 1991.

MENDES, L. C. N. **Estudo das alterações clínicas e laboratoriais de eqüinos portadores de peritonite experimental**. 113 f. Dissertação (Mestrado) - UNESP. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 1996.

MENDES, L.C.N. et al. Avaliação laboratorial do fluido peritoneal em modelos experimentais utilizados para indução de reação inflamatória intra-abdominal em eqüinos. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**, v. 3, n. 3, p. 21-27, 2000.

MOORE, J. N. Introduction to endotoxemia. In: ANNUAL AAEP CONVENTION, 1995, Lexington. **Proceedings...** Lexington: American Association of Equine Practitioners, 1995, p. 100-102.

MOORE, R. M.; MORRIS, D. D. Endotoxemia and septicemia in horses: experimental and clinical correlates. **Journal of the American Medical Association**, v. 200, p. 361-374, 1992.

MOORE, J. N. et al. Equine endotoxemia: an insight into cause and treatment. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 179, n. 5, p. 473-477, 1981.

MOORE, R. M. et al. Systemic and colonic venous plasma eicosanoid and endotoxin concentrations, and colonic venous serum tumor necrosis factor and interleukin-6 activities in horses during low-flow ischemia and reperfusion of large colon. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n. 5, 1995.

MOORE, J. N.; BARTON, M. H. Endotoxemia. In: WATSON, T. **Metabolic and endocrine problems of the horse**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. p. 151-165.

MORRIS, D. D.; MOORE, J. N. The effect of immunity to core lipopolysaccharides (LPS) on the production of thromboxane and prostacyclin by equine peritoneal macrophages. **Cornell Veterinarian**, v. 79, p. 231-247, 1989.

MORRIS, D. D.; CROWE, N.; MOORE, J. N. Correlation of clinical and laboratory data with serum tumor necrosis factor activity in horses with experimentally induced endotoxemia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, n. 12, p. 1935-1940, 1990.

MORRIS, D. D.; MOORE, J. N.; CROWE, N. Serum tumor necrosis factor activity in horses with colic due to gastrointestinal disease. In: EQUINE COLIC SYMPOSIUM, 1991, Georgia. **Proceedings...** Athens: Georgia Center for Continuing Education, 1991. p. 38.

MORRISON, D. C.; ULEVITCH, R. J. The effects of bacterial endotoxins on host mediation system. A review. **American Journal of Pathology**, v. 93, n. 2, p. 527-617, 1978.

MORRISON, D.C. et al. Current status of bacterial endotoxins. **A.S.M. News**, v. 60, p. 479-484, 1994.

OCHALSKI, S. J. et al. Inhibition of endotoxin-induced hypothermia and serum TNF- α levels in CD-1 mice by various pharmacological agents. **Agents Actions**, v. 39, p. C52-54, 1993.

OLSON, N. C.; HELLYER, P. W.; DODAM, J. R. Mediators and vascular effects in response to endotoxin. **British Veterinary Journal**, v. 151, p. 489-522, 1995.

PARRY, B. W.; BROWNLOW, M. A. Peritoneal fluid. In: COWELL, R. L, TYLER, R. D. **Cytology and hematology of the horse**. St. Louis: Mosby, 1992. p. 121-151.

PEIRÓ, J. R. **Endotoxemia experimental em eqüinos: avaliação clínico-laboratorial**. 1997. 89 f. Dissertação (Mestrado) - UNESP. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 1997.

PEIRÓ, J. R. et al. Clinical and laboratory evaluation after intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS). **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 19, n. 3, p. 187-191, 1999.

RICKETTS, S. W. Technique of paracentesis abdominis (peritoneal tap) in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 15, n. 3, p.288-289, 1983.

ROBERTS, M. C. Endotoxemia and inflammatory mediators in equine colitis. In: ANNUAL AAEP CONVENTION, 1995, Lexington. **Proceedings...** Lexington: American Association of Equine Practitioners, 1995, p. 107-111.

SEARLE, A. Endotoxemia – a therapeutic challenge. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 19, n. 4, p. 228-229, 1989.

SEETHANATHAN, P.; BOTTOMS, G. D.; SCHAFER, K. Characterization of release of tumor necrosis factor, interleukin-1, and superoxide anion from equine white blood cells in response to endotoxin. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, n. 8, p. 1221-1225, 1990.

SMITH, D. F. Presurgical care of the equine colic patient. **Cornell Veterinarian**, v. 68, p. 113-121, 1978. Supplement 7.

SPIER, S. J.; SNYDER, J. R. Physical and laboratory evaluations of the horse with colic In: ROBINSON, N. E. **Current therapy in equine medicine**. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. p.193.

SPROUSE, R. F.; GARNER, H. E.; GREEN, E. M. Plasma endotoxin levels in horses subjected to carbohydrate induced laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 19, n. 1, p. 25-28, 1987.

STEVERINK, J. G.; STURK, A.; SALDEN, H. J. Platelet-poor plasma not suitable for clinical endotoxin testing, demonstrated in horses (letter). **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 7, p. 1346-1347, 1994.

SWANWICK, R. A.; WILKINSON, J. S. A clinical evaluation of abdominal paracentesis in the horse. **Australian Veterinary Journal**, v. 52, p. 109-117, 1976.

TEMPLETON, C. B. et al. Endotoxin-induced hemodynamic and prostaglandin changes in ponies: effects of flunixin meglumine, dexamethasone, and prednisolone. **Circulatory shock**, v. 23, p. 231-240, 1987.

TULLENERS, E. P. Complications of abdominocentesis in the horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 182, n. 3, p. 232-234, 1983.

VALADÃO, C. A. A. et al. Evaluation of peritoneal fluid in horses with experimental endotoxemia. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 15, n. 3, p. 124-128, 1995.

VALADÃO, C. A. A.; ÁVILA JÚNIOR, O. S.; CAMPOS FILHO, E. Aspectos bioquímicos do plasma e fluido peritoneal de eqüinos com cólica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 33, n. 1, p. 32-35, 1996.

WARD, D.S. et al. Equine endotoxemia: cardiovascular, eicosanoid, hematologic, blood chemical, and plasma enzyme alterations. **American Journal of Veterinary Research**, v. 48, n. 7, p. 1150-1156, 1987.

WILSON, J.; GORDON, B. Equine colic: interpreting the diagnostic tests. **Veterinary Medicine**, v. 82, n. 6, p. 629-645, 1987.

WITTWER, F. La paracentesis como ayuda al diagnóstico de alteraciones digestivas en eqüinos In: ARAYA, O. **Enfermedades de los eqüinos: Algunas patologías internas y su tratamiento**. Santiago: [s.n.], 1988. p. 496-505.