

## Capítulo 19

# EFEITO DA PENTOXIFILINA NA ISQUEMIA E REPERFUSÃO MESENTÉRICA: ESTUDO EXPERIMENTAL

JAQUELINE GONÇALVES DOS SANTOS<sup>1</sup>  
AMANDA GONÇALVES DE FARIA<sup>2</sup>  
ANNA LIA AMADIO BELLI<sup>2</sup>  
LIARA CAROLINA ARCHANIO ROCHA<sup>2</sup>  
NATHAN AMARAL DE SOUZA<sup>2</sup>  
MARCEL VASCONCELLOS<sup>3</sup>

1. Discente - Curso de Graduação em Medicina Veterinária do UNIFESO.
2. Discente - Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO.
3. Docente - Faculdade de Medicina do UNIFESO.

*Palavras Chave:* Isquemia mesentérica aguda; Artéria mesentérica superior; Trombose

## INTRODUÇÃO

A isquemia mesentérica aguda (IMA), é definida como a interrupção do fluxo de sangue no intestino, resultando em processo inflamatório, necrose tecidual, e morte. Cerca de metade das ocorrências de IMA decorrem de embolias, um quarto dos casos de oclusões trombóticas, o que representa uma emergência com risco de morte, cujo prognóstico é inversamente proporcional ao tempo necessário ao diagnóstico.

A taxa de mortalidade nesta afecção, acomete a grande maioria dos pacientes (BALA *et al.*, 2017). Devido à sua gravidade e prevalência, numerosos estudos têm sido direcionados para esclarecer seus mecanismos fisiopatológicos ainda não completamente compreendidos, restando pouco tratamento efetivo além da intervenção cirúrgica e cuidados de suporte (BALA *et al.*, 2017).

A partir das descobertas sobre a sequência de eventos que levam à lesão tecidual decorrente da produção de radicais livres, criou-se a expectativa de atuar os danos decorrentes da I/R mesentérica com a utilização de inúmeros fármacos utilizados em experimentos científicos com animais (BALA *et al.*, 2017).

Diversas substâncias têm sido investigadas (propofol, alopurinol, Ginkgo-biloba, eritromicina, L-arginina, sal tetrazólico, somatostatina e papaverina), com o objetivo de evitar ou minimizar os efeitos deletérios das lesões provocadas pela isquemia e reperfusão mesentérica.

Nesse sentido, o uso de modelos experimentais que utilizam roedores, se mostra cruciais (SANTOS *et al.*, 2006). Entre os modelos experimentais, destaca-se o uso de ratos (*Rattus norvegicus*), da linhagem Wistar, devido a facilidade de manejo, adequabilidade aos protocolos, por ser de fácil disponibilidade, por apresentar constituição anatômica visceral bastante seme-

lhante à do homem, permitindo extrapolar os conhecimentos adquiridos para a espécie humana. O rato é um animal resistente à anestesia, apresenta porte pequeno, é de fácil manuseio cirúrgico nas abordagens das artérias, e representa baixo custo de aquisição e manutenção (CERQUEIRA, 2004; RIBEIRO & YOSHIDA, 2005; OLIVEIRA, 2016).

Entre as substâncias testadas, evidências histológicas, imuno-histoquímicas e moleculares, demonstram a eficácia da pentoxifilina (um vasodilatador periférico) na preservação das células intestinais (BRASILEIRO, 2018). Embora os resultados experimentais se mostrem promissores, o uso de metodologias diversas nos estudos, não permitem uma análise comparativa em relação à eficácia dos fármacos utilizados. Essas diferenças se devem principalmente à ausência de um protocolo padrão: tempo de isquemia e reperfusão, dose utilizada, momentos em que o fármaco é administrado, e a via de administração utilizada.

Ao utilizar-se um tempo de isquemia reduzido (menor que 30 minutos), observa-se uma menor produção de hipoxantina e xantina-oxidase, responsáveis por desencadear o processo de formação dos radicais livres em presença de oxigênio durante a fase de reperfusão. Por outro lado, o tempo de reperfusão é tão ou mais importante que o tempo de isquemia intestinal (SANTOS *et al.*, 2006).

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

## MÉTODO

O estudo foi aprovado pela CEUA/UNIFESO sob o n.º 491/2018, e encontra-se de acordo com a Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de

2008, e em conformidade com os princípios internacionais sobre a utilização, manutenção e proteção de animais de laboratório.

Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados 18 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia* – *Berkenhaout*, 1769), da linhagem Wistar, fêmeas, com média de idade de três meses e peso de  $250 \pm 20$  g, procedentes da Instalação de Ciência Animal do UNIFESO, localizada no Campus Quinta do Paraíso, Teresópolis- RJ.

Os animais foram mantidos sob ciclo circadiano (12 h claro/12 h escuro), controle de temperatura ( $22 \pm 2$  °C), umidade relativa do ar ( $50 \pm 5\%$ ) e cuidados padronizados de higiene e alimentação. A alimentação (Ração Nuvilab®) e água foram fornecidos ad libitum. O microambiente dos animais possui tubo para refúgio dos animais (enriquecimento ambiental) e maravalha autoclavada.

A randomização (simples) ocorreu por meio do editor Excel (Microsoft Corporation®, Washington D.C, EUA), sendo formado três grupos:

I - Grupo Controle (GC, n = 6): Cirurgia simulada. Laparotomia, exposição do intestino delgado por 30 minutos, seguida de síntese cirúrgica;

II - Grupo Isquemia (GI, n = 6); laparotomia, exposição do intestino delgado, uso de clamp vascular atraumático na artéria mesentérica superior por 30 minutos. Após este período, o clamp foi retirado e a perfusão sanguínea foi restaurada por 24 horas;

III - Grupo Tratamento (GT, n = 6); laparotomia, exposição do estômago, aplicação por via intragástrica de pentoxifilina (10 mg/kg). Após 15 minutos, o intestino delgado foi exposto, foi feito o clampeamento da artéria mesentérica superior por 30 minutos, remoção do clamp, síntese cirúrgica e restauração da perfusão sanguí-

nea por 24 horas. Após 24 horas, todos os animais foram submetidos à eutanásia seguindo-se a colheita de amostras do intestino delgado para exame histológico.

O protocolo anestésico para os procedimentos cirúrgicos consistiu na administração de solução composta pela associação de 100 mg/kg de cloridrato de cetamina a 10% (Vetaset®, Brasil) e 10 mg/kg de cloridrato de xilazina a 2% (Virbaxyl®, Brasil), administrada por via intraperitoneal no quadrante abdominal inferior direito do animal. Após tricotomia e cuidados de assepsia e antissepsia com uso de solução degermante de digluconato de clorexidina a 2% (Riohex®, Brasil), foi realizada a infiltração na pele e no tecido subcutâneo da região abdominal com 5 mg/kg de cloridrato de lidocaína a 2% (Lidovet®, Brasil). Após o período de latência e confirmação do plano anestésico adequado (teste de pinçamento da cauda e região interdigital) a cirurgia foi realizada. Procedeu-se a laparotomia mediana. A linha alba e peritônio foram divulsionados, e o quadrante abdominal inferior visualizado com auxílio de afastadores. O intestino delgado foi exposto, a artéria mesentérica superior foi ocluída durante 30 minutos, com uso do clamp Bulldog Dietrich Reto de 8 mm (Rhosse®, Brasil). Após 30 minutos de isquemia, o clamp foi retirado, o intestino delgado foi reposicionado dentro da cavidade abdominal, e foi realizada a síntese cirúrgica da parede abdominal, utilizando fio de mononáilon 3-0 (Technofio®, Brasil) em padrão contínuo para a musculatura e peritônio, e em padrão interrompido para a pele.

No Grupo Controle (GC), foi realizada apenas a exposição do intestino delgado protegendo-o com compressas umedecidas em solução fisiológica 0,9% por 30 minutos, seguido da síntese da parede abdominal.

No Grupo Isquemia (GI), foi procedido o clampeamento da artéria mesentérica superior

por 30 minutos, seguido da sua remoção, e síntese cirúrgica. A reperfusão sanguínea foi restabelecida por 24 horas.

No Grupo Tratamento (GT), foi feita laparotomia, e aplicado por via intragástrica com seringa de insulina, 10 mg/kg de pentoxifilina (Trental® Sanofi Aventis Pharma, Brasil). Após 15 minutos, seguiu-se o clampeamento da artéria mesentérica superior (por 30 minutos), remoção do clamp e restauração da reperfusão sanguínea por 24 horas.

Durante a recuperação anestésica, os animais foram mantidos aquecidos com auxílio de tecido de algodão 100% e colchão térmico, para evitar hipotermia. Após 24 horas de reperfusão, todos os animais dos grupos experimentais foram submetidos à eutanásia por sobredose anestésica, seguindo-se a colheita de amostras do intestino delgado a 15 cm da flexura duodeno-jejunal. Três segmentos do intestino delgado de cada animal foram colhidos, imersos em formol a 10%, para análise histológica.

As amostras foram enviadas ao Laboratório de Análise Patológica Dra. Flávia Liparisi, em Niterói, Rio de Janeiro- Brasil. Para a avaliação do grau de lesão da mucosa, foi utilizada a Classificação Modificada de CHIU (1970). Esta classificação estabelece graduações histológicas para mucosa intestinal exposta a isquemia progressiva.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação a linha de base do escore adotado, foi utilizada a classificação de CHIU (1970) (7) (Tabela 19.1), onde o grau 2 de lesão da mucosa dos animais do Grupo Controle foi inferior aos dos animais do Grupo Isquemia (3,67 ± 0,94) e dos animais do Grupo Tratamento (3,67 ± 0,81) (p > 0,05). Entre as lesões

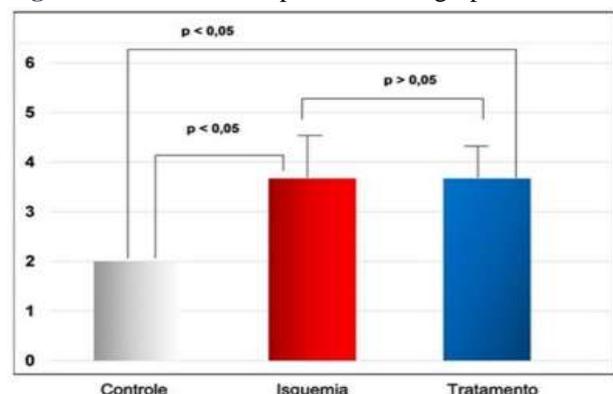
histológicas de ratos submetidos à isquemia mesentérica aguda e aqueles tratados com 10 mg/kg de Pentoxifilina, não foi observada diferença significativa (p < 0,05) (Figura 19.1), embora possa ter havido sobreposição das possíveis causas idiopáticos ou iatrogênicas geradoras da lesão intestinal grau 2 nos animais do Grupo Controle, e aqueles provenientes do processo isquêmico em acordo com Chiu *et al.* (1970) apud Brasileiro (2018).

**Tabela 19.1** Análise histológica apresentando a classificação de CHIU para o grau de lesão da mucosa intestinal por grupo experimental

Rato n.º	GC	GI	GT
1	2	3	4
2	2	5	3
3	2	3	3
4	2	5	4
5	2	3	5
6	2	3	3
<b>Média +- DP</b>	<b>2</b>	<b>3,67 +- 0,94</b>	<b>3,67 +- 0,8</b>

Os valores da classificação de CHIU (1970) (7) foram menores para o grupo Controle (não submetido à oclusão arterial) (2 ± 0), em comparação com os grupos Isquemia (3,67 ± 0,94) e Tratamento (3,67 ± 0,81). Entre esses últimos, não houve diferença significativa (p > 0,05). **Fonte:** Autores, 2022.

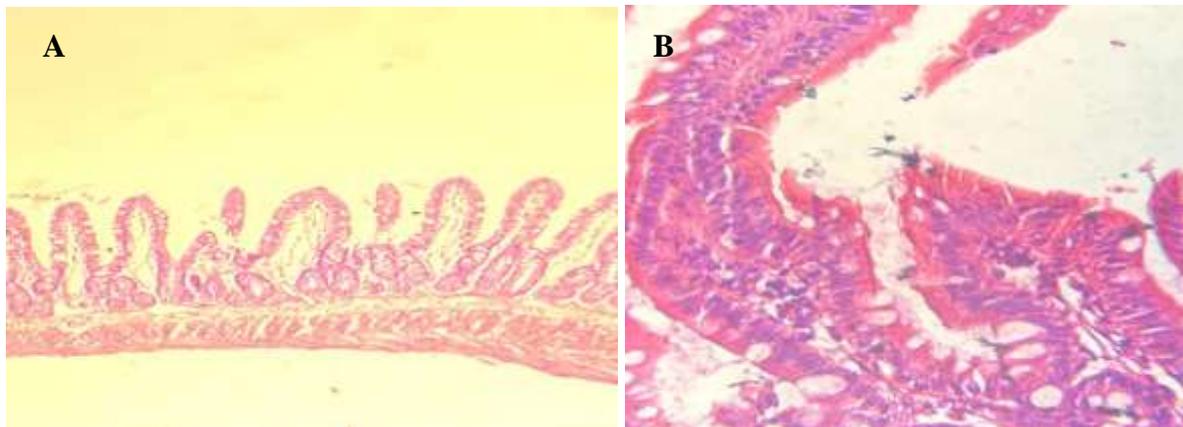
**Figura 19.1** Gráfico comparativo entre grupos



Nos animais do Grupo Controle (GC), todos os animais (6/6) apresentaram formação do espaço subepitelial de Gruenhagen e espaçamento

aumentado entre as vilosidades, compatíveis com o grau 2, de acordo com a **Figura 19.2**.

**Figura 19.2** Características histológicas da mucosa intestinal (Grau 2)

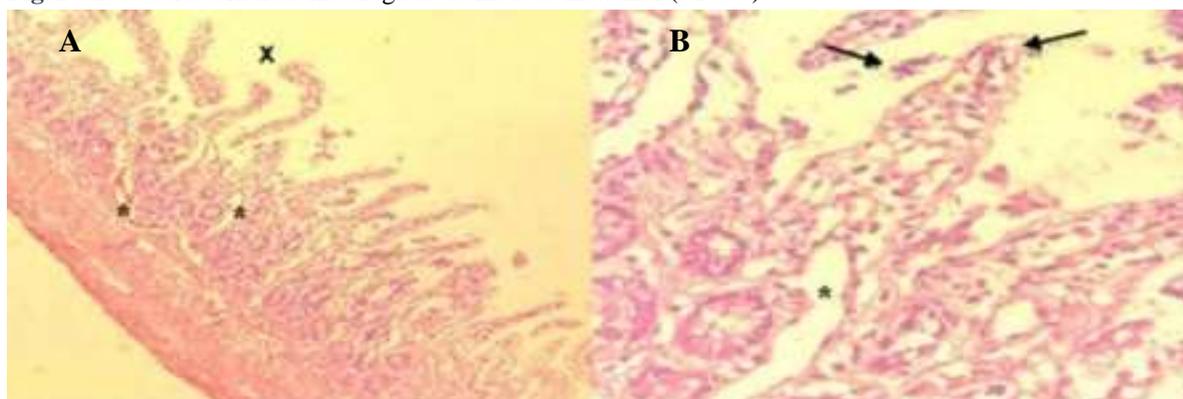


Fotomicrografias representativas demonstrando formação de espaço subepitelial de Gruenhagen (setas pretas), e aumento do espaço entre as vilosidades (seta azul). A H&E/100x, e B H&E/400x, encontradas na mucosa intestinal dos animais do Grupo Controle.

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

**Figura 19.3**. Nos demais animais (2/6), observou-se lesões de grau 5 conforme **Figura 19.5**.

**Figura 19.3** Características histológicas da mucosa intestinal (Grau 3)

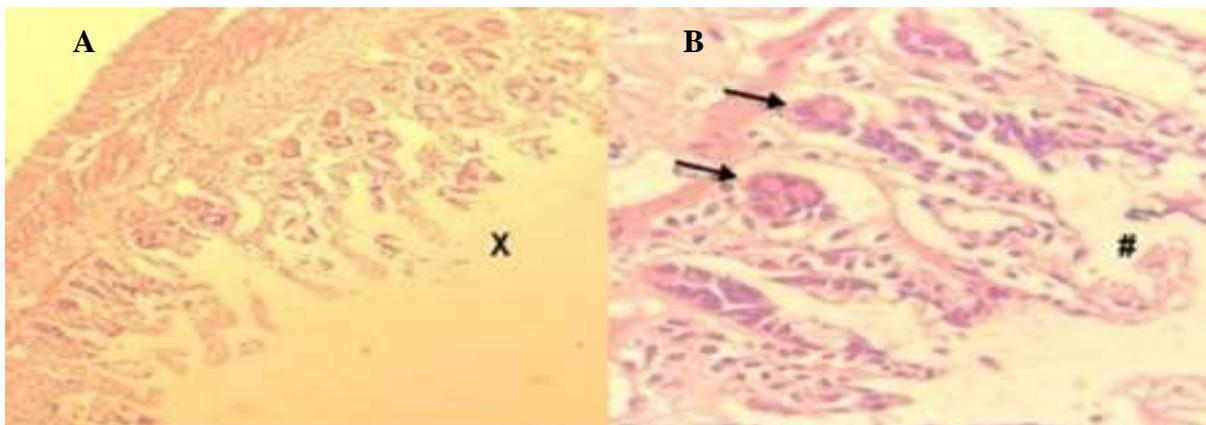


Fotomicrografias representativas demonstrando destruição da porção livre das vilosidades (X), presença de capilares dilatados (\*) em A H&E/100x, e presença de células inflamatórias (setas pretas), presença de capilares dilatados (\*) em B H&E/400x.

Quanto aos ratos tratados com 10 mg/kg de pentoxifilina (GT), 3/6 dos animais foram classificados como de grau 3 conforme **Figura 19.3**;

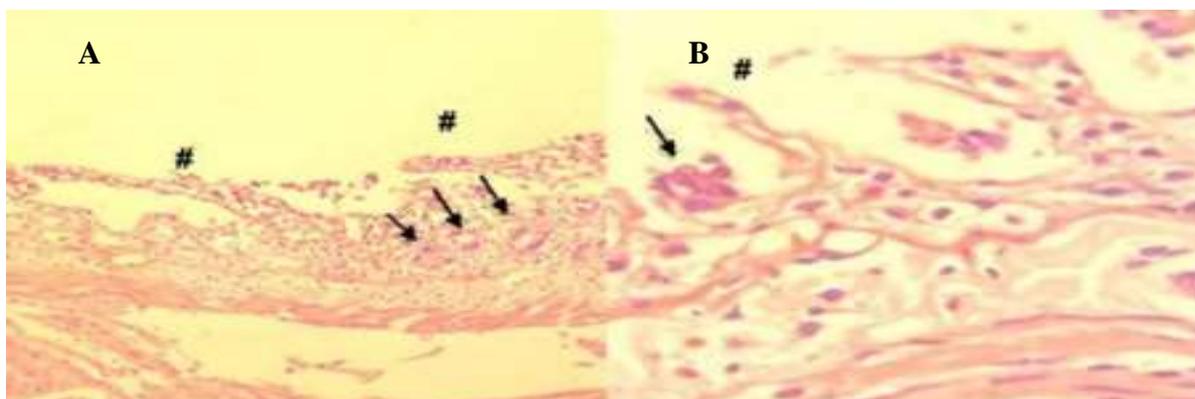
2/6 animais apresentaram destruição da estrutura das vilosidades e foram classificados como de grau 4 conforme **Figura 19.4**, e um animal (1/6) com grau 5 conforme **Figura 19.5**.

**Figura 19.4** Características histológicas da mucosa intestinal (Grau 4).



Fotomicrografias representativas demonstrando destruição estrutural das vilosidades (X) A H&E/100x, células inflamatórias e material necrótico (#) e hemorragia ulceração das glândulas basais (setas pretas) B H&E/400x.

**Figura 19.5** Características histológicas de mucosa intestinal (Grau 5)



Fotomicrografias representativas demonstrando destruição da túnica da mucosa (#), resquício de estruturas de glândulas basais (setas pretas. A H&E/100x. B H&E 400x.

Este estudo foi realizado com o rato (*Rattus norvegicus*), por ser esse animal o mais utilizado nos estudos da isquemia e reperfusão, devido a facilidade de manejo, adequabilidade aos protocolos, por ser de fácil disponibilidade, por apresentar constituição anatômica visceral bastante semelhante à do homem, permitindo extrapolar os conhecimentos adquiridos para a espécie humana. O rato é um animal resistente à anestesia, apresenta porte pequeno, é de fácil manuseio cirúrgico nas abordagens das artérias, e representa baixo custo de aquisição e manutenção (CERQUEIRA, 2004; RIBEIRO & YOSHIDA, 2005; OLIVEIRA, 2016).

No estudo em questão, os animais foram randomizados de forma aleatória. Na literatura,

o tipo de randomização foi similar à do presente experimento: Hammerman *et al.* (1999) = aleatória; Cerqueira (2004) = sorteio simples; Marquill (2011) = aleatória; Marques (2012) = não relatou; Rasslan (2013) = sorteio simples; Oliveira (2016) = sorteio simples; Scapini (2016) = não relatou; Abakary *et al.* (2018) = aleatória; Brasileiro (2018) = não relatou; Eğin *et al.* (2018) = aleatória. O número total de animais do estudo (n), foi estatisticamente calculado, e embora inferior aos trabalhos de Hammerman *et al.* (1999) = 41; Cerqueira (2004) = 60; Marquill (2011) = 28; Marques (2012) = 24; Rasslan (2013) = 36; Oliveira (2016) = 30; Scapini (2016) = 48; Abakary *et al.* (2018) = 25; Brasi-

leiro (2018) = 35; Eğin *et al.* (2018) = 36, apresentou tamanho amostral similar no grupo de interesse (tratamento, n = 6) em relação aos demais.

A via de obstrução utilizada nesta pesquisa foi a Artéria Mesentérica Superior (AMS), a mesma utilizada por Hammerman *et al.* (1999) = AMS; Cerqueira (2004) = AMS; Marquill (2011) = AMS; Marques (2012) = AMS; Rasslan (2013) = AMS; Oliveira (2016) = AMS; Scapini (2016) = AMS; Abakary *et al.* (2018) = AMS; Brasileiro (2018) = AMS ; Eğin *et al.* (2018) = AMS, sendo também compatível com o descrito por Goulart *et al.* (2014), ao relatarem que os três principais troncos viscerais responsáveis pela circulação esplâncnica são o tronco celíaco, artérias mesentéricas superiores e inferiores, encontrando-se interligados por numerosas anastomoses naturais, com grande potencial para desenvolver vias colaterais capazes de manter o fluxo intestinal adequado mesmo no caso da obstrução gradual destes troncos arteriais. Considerando as referidas variações anatômicas entre indivíduos, padronizou-se o local de oclusão da artéria mesentérica superior. Tal cuidado impediu oscilações quanto ao volume residual de fluxo sanguíneo após o clampeamento intestinal no presente experimento.

No presente trabalho, a isquemia controlada foi feita durante 30 minutos, com o objetivo de promover choque hipovolêmico controlado, e reperfusão de 24 horas como tentativa da correção da obstrução do fluxo sanguíneo, mostrando-se suficiente para causar lesões precoces (durante a isquemia) e tardias (durante a reperfusão), em desacordo com Rocha *et al.* (2012), que relatou que um tempo maior de isquemia, e menor tempo de reperfusão causam maior dano histológico e necrose tecidual. Ribeiro & Yoshida (2005) relatam que os estudos sobre isquemia e reperfusão são caracterizados por duas fases experimentais distintas: fase de isquemia

com oclusão arterial, ou redução do fluxo sanguíneo, no caso da isquemia por choque hipovolêmico controlado; e a reperfusão, com a desobstrução do vaso previamente ocluído, ou pela correção do choque, reperfundindo adequadamente o tecido até então isquêmico. Os tempos de isquemia e de reperfusão foram variados na literatura utilizada, e somente dois autores utilizaram o mesmo tempo durante a isquemia: Hammerman *et al.* (1999) = I 45 min R 75 min; Cerqueira (2004) = I 30 min R 120 min ; Marquill (2011) = I 60 min R 120 min; Marques (2012) = I 40 min R 80 min; Rasslan (2013) = I 24 horas R 2 horas; Oliveira (2016) = I 5-30 min R 5-60 min; Scapini (2016) = I 24 horas R 3 horas; Abakary *et al.* (2018) = I 45 min R 120 min; Brasileiro (2018) = I 60 min R 60 min; Eğin *et al.* (2018) = I 120 min R 60 min.

Após a eutanásia, o intestino delgado foi retirado inteiro, e exposto em linha reta. Os segmentos intestinais foram então coletados a 15 cm da flexura duodeno-jejunal para análise histológica. Na literatura utilizada houve divergência em relação ao local exato de coleta das amostras intestinais: Hammerman *et al.* (1999) = íleo; Cerqueira (2004) = duodeno cranial, jejuno médio, íleo distal; Marques (2012) = íleo; Rasslan (2013) = íleo terminal; Oliveira (2016) = a 20 cm da flexura duodeno-jejunal; Scapini (2016) = íleo; Abakary *et al.* (2018) = íleo; Brasileiro (2018) = íleo terminal; Eğin *et al.* (2018) = intestino delgado.

No presente experimento não foram relatadas mortes durante a fase de reperfusão, nem durante outras fases do experimento. Na literatura utilizada somente dois autores relataram mortes durante a fase de reperfusão: Hammerman *et al.* (1999) = não relatou; Cerqueira (2004) = 69 mortes; Marquill (2011) = não houve morte; Marques (2012) = não relatou; Rasslan (2013) = 9 mortes (56 total); Oliveira (2016) =

não relatou; Scapini (2016) = não relatou; Abakary *et al.* (2018) = não relatou; Brasileiro (2018) = não relatou; Eğin *et al.* (2018) = não relatou.

A exemplo dos resultados obtidos com a dose de 10 mg/kg administrada por via intragástrica no presente trabalho, somente o estudo de Eğin *et al.* (2018), utilizou a mesma dose, porém administrando a pentoxifilina por via Intraperitoneal (IP) com oclusão mesentérica durante 120 minutos, e período de reperfusão de 60 minutos. Contrapondo nossos resultados, o trabalho de Eğin *et al.* (2018) observou uma melhora significativa nos danos isquêmicos nos grupos tratados com pentoxifilina, mesmo quando administrou a dose de 1 mg/Kg. Os efeitos protetores foram confirmados por respostas moleculares e classificação histológica. Todos os demais estudos, como os de Oliveira *et al.* (2017), e Marques *et al.* (2014), mostraram lesões de menor gravidade com uso da pentoxifilina independentemente do momento, da via de administração, e da dose utilizada: Hammerman *et al.* (1999) = 25 mg/Kg artéria aorta abdominal; Cerqueira (2004) = 50 mg/Kg veia jugular; Marquill (2011) = 25 mg/Kg veia femoral; Marques (2012) = 30 mg/Kg artéria femoral; Rass-

lan (2013) = 25 mg/Kg veia jugular e artéria carótida direita; Oliveira (2016) = 80 mg/Kg veia femoral direita; Scapini (2016) = 25 mg/Kg veia jugular e artéria carótida direita 25 mg/Kg; Abakary *et al.* (2018) = 50 mg/Kg IP; Brasileiro (2018) = 40 mg/Kg não foi relatado; Eğin *et al.* (2018) = 1 mg/Kg e 10 mg/Kg IP.

## CONCLUSÃO

Nos animais tratados com pentoxifilina via intragástrica, a dose de 10 mg/kg se mostrou ineficaz em atenuar o estresse oxidativo causado pela isquemia-reperfusão mesentérica.

Reitera-se a necessidade da publicação de estudos ainda que com resultados negativos, pois os mesmos serão o ponto de partida seguro para futuros experimentos, gerando redução do uso de animais, economia de tempo e recursos a diversos pesquisadores.

Há de se ressaltar, a ausência de uma uniformidade metodológica na literatura, o que dificulta o estabelecimento de uma análise comparativa entre estudos.

Como limitações neste experimento, destacamos a falta de um estudo piloto, e da pentoxifilina na sua forma injetável, além da ausência de exames moleculares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALA, M. *et al.* Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World Journal of Emergency Surgery*, v.7, p.38, 2017.
- SANTOS, C.H.M. *et al.* Terapêutica Medicamentosa na Isquemia e Reperusão Mesentérica: Revisão da Literatura. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 26, p. 28-33, 2006.
- CERQUEIRA, N.F. Efeitos da pentoxifilina e da n-acetilcisteína em lesões por isquemia e reperusão de órgãos esplânicos em ratos. 166f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - São Paulo, SP, 2004.
- RIBEIRO, M.E. & YOSHIDA, W.B. Lesões intestinais decorrentes de isquemia e reperusão: fisiopatologia e modelos experimentais. *J Vas Bras.*, v.4, p.183-94, 2005.
- OLIVEIRA, T.R.R. Efeito da Pentoxifilina e do pré condicionamento isquêmico na isquemia e reperusão intestinal em ratos: Estudo morfológico e biomolecular. 64f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina - São Paulo, SP, 2016.
- BRASILEIRO, J.L. Estudo histológico e imunohistoquímico em intestino delgado de ratos submetidos ao fenômeno de isquemia e reperusão: ação da Pentoxifilina e da prostaglandina E1. 86f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste - Campo Grande, MS, 2018.
- CHIU, C.J. *et al.* Intestinal mucosal lesion in low-flow states. *Archives of Surgery*, v.101, p. 478-83, 1970.
- HAMMERMAN, C. *et al.* Amelioration of ischemia-reperfusion injury in rat intestine by pentoxifylline-mediated inhibition of xanthine oxidase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v.29, p.69-74, 1999.
- MARQUIL, C.E. *et al.* Pré tratamento com pentoxifilina atenua a lesão pulmonar induzida por isquemia/reperusão intestinal em ratos. *Acta Cir Bras*, v. 26, p.438-44, 2011.
- MARQUES, G.M.N. Efeito da pentoxifilina e da solução salina hipertônica na isquemia/reperusão intestinal e suas consequências no pulmão: estudo experimental em ratos. 104f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, SP, 2012.
- RASSLAN, R. Efeito da solução salina hipertônica e da pentoxifilina sobre o estresse oxidativo e a atividade inflamatória na sepse induzida por obstrução e isquemia intestinal em ratos. 100f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP, 2013.
- SCAPINI, G. Efeitos da solução salina hipertônica associada à pentoxifilina sobre a lesão renal aguda após obstrução e isquemia intestinal em ratos. 93f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP, 2016.
- ABAKARY, U. *et al.* Role of pentoxifylline and iloprost in the prevention of ischemia-reperfusion injury in an experimental model of intestine ischemia-reperfusion in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, v.24, p. 398-404, 2018.
- EĞİN, S. *et al.* Protective effects of pentoxifylline in small intestine after ischemia-reperfusion. *J Int Med Res*, v. 46, p. 4140-56, 2018.
- GOULART, P.A. *et al.* Isquemia mesentérica aguda: relato de caso. *Rev Med Res*, v.16, p.57-60, 2014.
- ROCHA, B.C. *et al.* Modelo Experimental de isquemia/reperusão intestinal por clampeamento de aorta abdominal em ratos Wistar. *Rev Bras Cir*, v. 39, p. 207-10, 2012.
- OLIVEIRA, T.R.R. *et al.* The role of ischemic preconditioning and pentoxifylline in intestinal ischemia/reperfusion injury of rats. *Acta Cir Bras*, v. 32, p. 559-67, 2017.
- MARQUES, G.M.N. *et al.* Pentoxifylline associated to hypertonic saline solution attenuates inflammatory process and apoptosis after intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Acta Cir Bras*, v.29, p.735-41, 2014.