

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM
ANESTESIOLOGIA

LUÍSA DA CRUZ ARAÚJO VIEIRA

AVALIAÇÃO DA COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA (INR) EM RATOS
SUBMETIDOS À PERITONITE E TRATADOS COM ROPIVACAÍNA 0,2% VIA
INTRAPERITONEAL.

VITÓRIA

2010

LUÍSA DA CRUZ ARAÚJO VIEIRA

**AVALIAÇÃO DA COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA (INR) EM RATOS
SUBMETIDOS À PERITONITE E TRATADOS COM ROPIVACAÍNA 0,2% VIA
INTRAPERITONEAL.**

Monografia apresentada no programa de residência médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialidade em Anestesiologia.
Prof^o Orientador: Dr. Marcos Célio Brocco.
Prof^{os} Co-orientadores: Dr. Antônio Roberto Carraretto, Dr. João Florêncio de Abreu Baptista e Dr. Erick Freita Curi

VITÓRIA

2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aderências frouxas entre alças e secreção purulenta na cavidade peritoneal -----15

Figura 2 - Aderências entre alças intestinais e parede abdominal -----16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores do INR em cada grupo nos respectivos intervalos ---16

ÍNDICE

1 JUSTIFICATIVA.....	1
1.1 DADOS PERTINENTES DA LITERATURA.....	1
1.2.1 Em seres humanos.....	3
1.2.2 Em laboratório	6
1.2.3 Em animais de experimentação.....	7
2 OBJETIVO.....	12
3 RELEVÂNCIA.....	12
4 MÉTODO.....	12
4.1 Estudo Piloto.....	12
4.2 Estudo Definitivo.....	14
5 RESULTADOS.....	15
6 DISCUSSÃO.....	17
7 CONCLUSÃO.....	20
8 REFERÊNCIAS.....	21

1 JUSTIFICATIVA

1.1 DADOS PERTINENTES DA LITERATURA

A peritonite é a inflamação do peritônio parietal e visceral.

Ela é classificada (Wittmann) em: a - Peritonite primária, que é aquela em que não há lesão visceral (cirrose, nefropatia); b - Peritonite secundária, que ocorre após a perfuração do trato gastrointestinal, com lesões inflamatórias e isquêmicas; c - Peritonite terciária, que ocorre por distúrbio na resposta auto-imune. Doherty M *et al.* a classifica, de acordo com a gravidade, em: leve, moderada e grave. A leve tem como causas a apendicite, a úlcera gastroduodenal perfurada, a salpingite aguda e apresenta um índice de mortalidade menor que 10%. A moderada é produzida por diverticulite (perfuração localizada), com perfuração localizada do intestino delgado ou cólon (causa não vascular), com colecistite gangrenosa e trauma múltiplo e exibe um índice de mortalidade menor que 20%. A grave é provocada pela perfuração do intestino grosso, com injúria do intestino delgado por causa isquêmica, com pancreatite necrótica aguda, com complicações pós-operatórias e ostenta um índice de mortalidade entre 29%-80%. A peritonite é ainda classificada em aguda e crônica, viral ou bacteriana, séptica ou asséptica.

A presença de um foco infeccioso na cavidade abdominal ativa mecanismos inflamatórios locais e sistêmicos. As citocinas e as proteínas da fase aguda atuam conjuntamente no sentido de combater a infecção. Essa resposta inflamatória exacerbada, com ativação dos macrófagos e mastócitos, liberação sistêmica de oxigênio ativo e mediadores celulares da inflamação induzem a falência do organismo. Há uma resposta inflamatória exacerbada,

com mortalidade alta. Essas repercussões induzem manifestações clínicas que serão expostas a seguir.

O diagnóstico da peritonite é feito pelo exame clínico, com exames laboratoriais e de imagem. No exame clínico são relevantes os sinais de irritação peritoneal: dor à descompressão abdominal, defesa e diminuição ou abolição da peristalse. Podem ocorrer vômitos e distensão abdominal. Febre, taquicardia, calafrios, taquipnéia, desidratação, oligúria e desorientação ocorrem em alguns casos. Os sinais clínicos indicativos de peritonite tornam-se pouco sensíveis em indivíduos muito jovens e idosos, em indivíduos cronicamente debilitados ou imunossuprimidos e no pós-operatório. No exame laboratorial, dependendo da gravidade da doença, ocorrem alterações na contagem de leucócitos, desvio para a esquerda, alterações hidroeletrolíticas e ácido-básicas, alterações na função hepática, hemocultura positiva, aumento dos níveis plasmáticos da Proteína C Reativa (PCR) e, alterações da coagulação sanguínea. Na radiografia de tórax pode haver pneumoperitônio quando houver perfuração de víscera oca. Na radiografia de abdome podemos detectar pneumoperitônio, nível líquido, edema de parede intestinal, sinal de Rigler e espessamento da gordura pré-peritoneal.

O tratamento das peritonites secundárias consiste basicamente em ressuscitação, laparotomia e antibióticos. Na ressuscitação, faz-se a correção dos distúrbios hidroeletrolíticos, ácido-básicos e metabólicos. Na laparotomia, trata-se a lesão que originou o processo, e aspira-se a cavidade abdominal. Os antibióticos são utilizados para combater os prováveis microorganismos envolvidos no processo. Podem ser necessários suportes hemodinâmico, nutricional e respiratório. Tem contribuído para o tratamento dessa doença a

criação de modernas unidades de tratamento intensivo com equipamento e infra-estrutura adequados e profissionais especializados em tratamento de pacientes graves. Apesar de todos esses avanços não houve nas duas últimas décadas diminuição da mortalidade por essa doença (Sands KE *et al.* 1997). Calcula-se uma taxa de mortalidade global entre 40% e 50% nos casos graves (Boey JH. 1993). Os trabalhos continuam sendo produzidos para diminuir essa mortalidade. Por razões éticas, esses trabalhos devem ser desenvolvidos em animais de laboratório e posteriormente "*in anima nobili*". Daí ser extremamente importante a descoberta de novos recursos terapêuticos para auxiliar no combate a essa doença.

Os recursos terapêuticos têm sido utilizados em seres humanos e em animais de experimentação, de laboratório.

1.2.1 Em seres humanos

1. 2.1.A- Via de acesso laparoscópica (VAL)

Tem sido utilizada no tratamento da peritonite para algumas doenças.

a - Perfuração de divertículo do cólon. A VAL foi utilizada e complementada por lavagem peritoneal para remoção do conteúdo fecal e purulento, uso da cola biológica e cobertura das lesões contaminadas do cólon, com dreno colocado próximo à lesão e com antibióticos no pós-operatório. A colostomia não foi realizada. A morbidade foi baixa; a mortalidade, ausente e a duração de hospitalização foi de cerca de 8 dias (Rizk., Faranda C. 1998).

b - Apendicite aguda. A VAL para apendicectomia tem sido amplamente utilizada (Moberg AC. 2005, Bruwer F. 2003, Corsale I. 2005, Naess F. 2005, Garcia Vasquez A. 2005). Quando se comparou essa via de acesso com a via

aberta para apendicectomia, verificou-se que a via laparoscópica produziu maior tempo operatório (Bruwer F. 2003), maior incidência de infecção intra-abdominal (Corsale I. 2005), menor incidência de infecção de parede (Naess F. 2005), menor incidência de complicações pós-operatória (Garcia Vasquez A. 2005) ou mesmo ausência (Fabiani P. 1996), menor consumo de analgésico (Garcia Vasquez A. 2005, Bruwer F. 2003), melhor conforto pós-operatório (Fabiani P. 1996, Moberg AC. 2005), retorno mais rápido às atividades normais (Bruwer F. 2003), menor incisão e melhor aspiração da cavidade abdominal (Fabiani P. 1996). Além disso, a VAL é preferida quando o diagnóstico de apendicite é duvidoso (Corsale I., Naess F. 2005).

c - Peritonite difusa. A VAL foi realizada em 32 pacientes com essa doença , acrescida de aspiração da cavidade peritoneal e irradiação por laser He-Ne (helio-neônio) do peritônio e dos órgãos parenquimatosos. Diminuindo assim a reação inflamatória e o número de óbitos (Petrov VI. 1990).

1.2.1. B- Lavagem peritoneal

Segundo Schein *et al*, a lavagem intraperitoneal com água esterilizada foi realizada por Joseph Price, um ginecologista, em 1905. Torek, em 1911, reduziu a mortalidade por peritonite de 100% para 33%, por meio da lavagem peritoneal com solução salina. Em 1911, Thomas H. Morse, segundo Schein, irrigou a cavidade peritoneal com 9,5 litros de água a 105 graus Fahrenheit (40,5°C), após a sutura com sucesso de úlcera gástrica perfurada. A lavagem peritoneal , no entanto, foi contestada por alguns cirurgiões, entre eles Deaver, nos EUA, e Lord Moynihan, no Reino Unido (Schein M. 1988). Lavagem peritoneal diminuiu significativamente o tempo de internação hospitalar em 189 crianças com peritonite com perfuração de apêndice (Stewart D J. 1978).

Lavagem peritoneal com antibióticos (tetraciclina 1g em 1 litro de solução salina ou noxitiolina 10g em 1 litro de solução salina), reduziu significativamente o número de crianças com sepse e aderências, comparado com o de crianças submetidas à lavagem com antissépticos ou à não lavagem (Stewart D J. 1978). Entretanto até o presente momento, a lavagem peritoneal é motivo de controvérsia.

1.2.1. C- Soluções antibacterianas.

A lavagem da cavidade peritoneal com 100 a 200mL de álcool etílico a 70% por 5 minutos em pacientes com peritonite por apendicite, com ruptura de vísceras (estômago, intestino, vesícula biliar), ou com doença inflamatória pélvica (DIP) diminuiu a mortalidade de 50% para 4% (Behan. 1934). A infusão intraperitoneal de imunoglobulina com penicilina e sulbactam diminuiu o número de trocas do dialisado e o número de leucócitos em relação à infusão apenas dos dois antibióticos em pacientes com peritonite por diálise peritoneal (Coban E. 2004).

1.2.1. D- Antibióticos na cavidade peritoneal.

O uso de antibiótico por 16h a 36hs em 14 pacientes (2g de ampicilina em dois pacientes e 10 milhões de unidades penicilina cristalina e 1 grama de kanamicina em 12 pacientes), na lavagem peritoneal contínua em pacientes com peritonite generalizada de origem ginecológica (ruptura de abscesso tuboovariano, com tumor maligno da pélvis, e complicação de radioterapia para tumor maligno), mostrou-se útil, eficaz e seguro (Moukhtar M. 1980). Na peritonite aguda por apendicite, foi comparada a eficácia de dois esquemas terapêuticos. O primeiro consistiu na lavagem abdominal com soro fisiológico e administração imediata, por via intravenosa, durante cinco dias, de 3 doses de

2 gramas de Spectacilina e de 3 doses de 600 mg de Clindamicina. O segundo esquema consistiu na lavagem abdominal com 500 mL a 1000 mL taurolin a 0,5% em Ringer (Drainasept[®]) e administração diária de 100 mL de taurolin a 2% pelo dreno intraperitoneal. A eficácia de ambos esquemas foi semelhante (Marti MC, Moser G. 1980).

1.2.2 Em laboratório

Foram estudados os efeitos dos anestésicos locais sobre a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e a *Cândida albicans*. A ropivacaína não inibiu nenhum dos microorganismos. A bupivacaína a 0,5% e a 0,25%, a lidocaína a 5% e 2% e a prilocaína a 2% reduziram a viabilidade das colônias dos microorganismos testados. A prilocaína a 1% reduziu a viabilidade da *Escherichia coli*, do *Staphylococcus aureus* e da *Pseudomonas aeruginosa*. A lidocaína a 1% reduziu apenas a viabilidade da *Pseudomonas aeruginosa*, e a prilocaína 0,5% reduziu apenas a da *Escherichia coli* (Aydin ON. 2001).

A lidocaína ou solução salina foi adicionada à lavagem brônquica. A lidocaína reduziu o crescimento do *Streptococcus pneumoniae* mais eficaz que a solução salina. Entretanto a solução salina normal reduziu o crescimento da *Moxarella catarrhalis*, nessa limpeza, quando comparada à lidocaína. Finalmente as duas soluções não tiveram efeito sobre o *Haemophilus influenzae*, a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Cândida albicans* (Olsen KM.. 2000).

A lidocaína, em concentrações entre a 1%, 2% e 4%, com ou sem adrenalina foi testada em cepas isoladas de bactérias comumente encontradas em feridas hospitalares: *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Staphylococcus aureus* e, em cepas resistentes a metilicina e vancomicina de *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*. A lidocaína inibiu de forma dose dependente o crescimento das cepas de bactérias testadas. A grande sensibilidade à lidocaína foi mostrada contra organismos Gram negativos. A menor sensibilidade à lidocaína foi contra o *Staphylococcus aureus*. A adição de adrenalina não alterou a sensibilidade das bactérias à lidocaína (Par AM. 1999).

Os anestésicos tópicos nasais, tais como a lidocaína a 4% associada à fenilefrina 0,25%, cocaína a 4% com fenilefrina a 0,25% e metilparaben a 0,1%, foram testados contra a *Branhamella catarrhalis*, a *Enterobacter sp*, o *Haemophilus influenzae*, a *Klebsiella pneumoniae*, a *Pseudomonas aeruginosa*, o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pneumoniae*. A cocaína apresentou maior atividade antibiótica que a lidocaína. A fenilefrina e o metilparaben mostraram discreta atividade antibiótica (Aldous. 1998).

1.2.3 Em animais de experimentação

Os diversos tipos de tratamento da peritonite experimental serão relatados a seguir

a - Via de acesso laparoscópica. Foi utilizada para tratamento da peritonite bacteriana em ratos, produzida por ligadura do ceco sob molde rígido de 3 mm de diâmetro seguida de 14 punções com agulha 15/10. Após seis horas, fez-se a laparotomia ou a videolaparoscopia para tiflectomia, com ou sem lavagem com solução salina. A mortalidade foi de 80% na videolaparoscopia e de 20% na laparotomia (Salgado Jr W. 2001). Observou-

se, no entanto, que a videolaparoscopia com lavagem aumentou a sobrevivência de ratos em comparação com o grupo não lavado (Pross *et al.* 1999).

b-Irrigação do abdome. Esta conduta se mostrou eficaz no tratamento da peritonite biliar em cães, de acordo com Herlein, na Alemanha, em 1776 (Hau T.1998). Em 1999 Torres *et al.* mostraram que a lavagem da cavidade abdominal em ratos com solução salina a 0,9% reduziu os índices de mortalidade em ratos com peritonite por fezes humanas. A irrigação da cavidade foi mais eficaz que o não tratamento e que a limpeza com gaze estéril. A lavagem peritoneal, no entanto, se mostrou ineficaz no tratamento da peritonite em cães (Clover 1969 apud Schein) e cobaias (Schumer 1964 apud Schein).

c- Antibióticos. A associação de pefloxacin com ornidazole foi capaz de reduzir a contagem bacteriana fecal e suprimir a bacteremia em peritonite provocada pela inoculação de *Escherichia Coli* e de *Bacteróides Fragilis*, com concentrações diferentes de *Enterococcus Fecalis* (Montravers P. 1994).

d- Lavagem com solução salina e antibióticos

Foi utilizado na peritonite produzida em cobaias, por injeção de fezes humanas intraperitoneal. A lavagem apenas com solução salina aumentou a taxa de sobrevivência de 0% para 45%. Quando se acrescentou o antibiótico (cloranfenicol, kanamicina) à solução para lavagem, a taxa de sobrevivência aumentou para 75% e 80% (Rocha JJR., 1986) além de reduzir a formação de abscessos intra-abdominais. Saldivia *et al.* mostraram que lavagem peritoneal com solução salina e a instilação tópica de gentamicina e clindamicina foram mais eficazes para diminuir a mortalidade que lavagem na peritonite provocada

por fezes do próprio animal. Os autores, no entanto, consideraram importante aumentar a amostra para confirmar os resultados.

e- Antissépticos

O uso de antissépticos retornou por causa do aumento da resistência bacteriana aos antibióticos (Gilmore 1977). A noxitiolina e o povidine-iodo foram investigados. Povidine-iodo reduziu significativamente a mortalidade em camundongos e ratos ($p < 0,001$) com peritonite enquanto que a noxitiolina 0,5% e a 1% não reduziu (Gilmore 1977). Foi constatado que o povidine-iodo foi mais eficaz do que a noxitiolina na redução de formação de aderências peritoneais em ratos (Gilmore 1977). Platt *et al.* em 1984 testaram antissépticos em camundongos em que foi produzida peritonite com 0,2 mL intraperitoneal de *Escherichia Coli* 10 vezes a dose letal média (LD_{50}). Dos cinco antissépticos testados (taurolin 2%, povidine iodine 2%, noxitiolina a 1% e 2%, hipoclorito a 2%, clorexidine a 0,02% e 0,05%), apenas a clorexidine a 0,02% e a 0,05% se mostrou eficaz e reduziu a mortalidade para 14% e 50%, respectivamente. Entretanto quando foi injetado, uma hora após a indução da peritonite, esse antisséptico não foi tão eficaz, demonstrando a importância do início do tratamento.

f-Membrana celulósica. Foi utilizada para bloqueio transdiafragmático na peritonite induzida em ratos Wistar por inoculação de suspensão bacteriana qualitativa e quantitativa predeterminada de pseudomonas (Silva LN *et al.* 1997). Os animais submetidos a bloqueio transdiafragmático prévio com membrana celulósica apresentaram maior sobrevivência e menor frequência de derrame pleural estatisticamente significativa quando comparados aos animais não submetidos a bloqueio (Silva LN *et al.* 1997).

g- Anticorpo policlonal. A administração de um anticorpo policlonal específico contra o receptor transmembrana cujo ligante é a interleucina-8 (CXCR2) diminuiu significativamente a mortalidade induzida em camundongos por peritonite provocada por punção e ligadura cecal. O tratamento fez com que os macrófagos peritoneais tivessem aumento acentuado dos níveis de proteínas e ácido ribonucleico (RNA) de várias citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas. A ausência de (CXCR2) protegeu o camundongo da injúria séptica por retardar o recrutamento de células inflamatórias e aumentar a expressão de uma proteína secretada por vários tipos de células (CXCL10) como: monócitos, fibroblastos e células endoteliais, e que possui ações de quimioatração para monócitos, macrófagos, células T (Ness TL *et al.* 2003).

h- Conduta cirúrgica na peritonite. A colostomia comparada à colorrafia na peritonite localizada apresenta resultados similares em ratos (Kayaalp. 2003).

i- Comparação entre diversas modalidades terapêuticas. Foram comparados a limpeza mecânica versus solução salina a 0,9%, à temperatura ambiente e a 37,8° C, o polivinilpirrolidona iodo (PVPI) a 0,5%, a clorexidine a 0,05%, a gentamicina e a clindamicina IM, o açúcar intraperitoneal (Carneiro e Carvalho, Petroianu A. 2001). Os grupos do polivinilpirrolidona iodo (PVPI) e açúcar tiveram mortalidade mais rápida (<22 horas). Os animais do grupo gentamicina e clindamicina faleceram após um período mais longo (72 horas). Apenas nos animais submetidos a limpeza menos agressiva ocorreu sobrevida (Carneiro e Carvalho, Petroianu A.. 2001). Além disso a limpeza única ou antibiótico sistêmico por um dia não foi suficiente para evitar o óbito em rato com peritonite fecal grave, estabelecida pelas próprias fezes.

j- Oxigenoterapia hiperbárica. No tratamento da peritonite meconial, diminuiu a reação inflamatória, o que foi benéfico, (Tokar. 2003). Na peritonite por punção cecal, aumentou a sobrevida dos ratos (Mantovani. 1989).

k- Estatinas. São agentes reconhecidamente hipolipemiantes. Vários estudos têm revelado ações antiinflamatória e imunomoduladora destes fármacos. A sinvastatina 10 mg/kg administrada via oral em ratos submetidos à peritonite séptica segundo modelo experimental, apresentaram diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias em comparação com o grupo controle (Cunha Medeiros A *et al.* 2006).

L- Anestésicos locais. A lidocaína a 1% e a bupivacaína a 0,5%, se mostraram eficazes na prevenção da peritonite induzida por ácido clorídrico a 0,1molar, em relação à solução salina (Rimbäck G. 1988). Camundongos com peritonite séptica induzida segundo modelo experimental (Walley. 1996), tratados com lidocaína 5% e a 10% e bupivacaína 1% e a 2% por via subcutânea, com bomba de infusão, apresentaram diminuição da mortalidade e proteção contra disfunções hepáticas e renais por atenuar a resposta hiperinflamatória. (Gallos G., 2004). Camundongos com peritonite séptica induzida com fezes autógenas tratados com lidocaína 2% e bupivacaína 0,5% diluídas em solução salina 0,9%, apresentaram 100% de sobrevida (Brocco MC *et al.* 2008). Embasados nesses aspectos, questionamos se a aplicação intraperitoneal do anestésico local não poderia interferir na sobrevida de animais submetidos à peritonite.

2 OBJETIVO

Avaliar a coagulação sangüínea (INR), no grupo de ratos com peritonite fecal por fezes autógenas que foram submetidos à lavagem peritoneal com solução de ropivacaina a 0,2% e, no grupo controle (não submetido á lavagem peritoneal).

3 RELEVÂNCIA

Considerando que os anestésicos locais atenuam a resposta inflamatória que ocorre na peritonite e, assim, diminuem a mortalidade, ainda que em animais de experimentação e que os mesmos anestésicos, utilizados diretamente na cavidade abdominal, produzem aumento da sobrevida. A coagulação sangüínea poderia ser usada como parâmetro de avaliação da resposta inflamatória, devido ao fato de que os seus valores podem variar durante a peritonite séptica.

4 MÉTODO

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), de acordo com o nº do protocolo 028/09 (COEP-CETEA), foram operados 7 ratos Wistar, pesando entre 280 e 320 g, provenientes do Biotério do Centro de Ciências da Saúde/UFES.

4.1 Estudo Piloto

Para verificar a eficácia da ropivacaína a 0,2% na sobrevida de animais com peritonite fecal induzida utilizamos 2 ratos Wistar, machos, com peso entre 280 e 320 g, realizando a injeção intraperitoneal de fezes recém-defecadas dos próprios animais, numa suspensão de 2 g de fezes em 17 mL de solução salina, a ser injetada na dose de 5 mL/kg de peso do animal, na cavidade abdominal. Os animais foram anestesiados pela injeção de cloridrato de S(+) cetamina (Cristalia[®], São Paulo, Brasil), na dose de 12,5 mg/kg de peso do animal, no músculo da face anterior da coxa direita, para serem submetidos a uma punção abdominal com cateter de teflon 16G no quadrante inferior esquerdo do abdome. Seis horas após, os animais foram anestesiados com uma mistura de cloridrato de xilazina 5 mg/kg (Lab. König. SA[®], Argentina), e cloridrato de S(+) cetamina 50 mg/kg (Cristalia[®], São Paulo, Brasil), e submetidos a laparotomia com enxugamento da cavidade abdominal, seguida da lavagem com de 3 mL de ropivacaína 0,2%, por três minutos. A seguir a cavidade abdominal foi suturada em dois planos.

A hidratação foi realizada com 5 mL de solução salina 0,9%, em dose única, por via subcutânea, a cada 24 horas, por dois dias (Andersen ML *et al.*). A analgesia foi realizada com cloridrato de nalbufina (Cristalia[®], São Paulo, Brasil), na dose de 0,1 mg/kg de peso do animal, injetada no subcutâneo, de 8 em 8 horas, por dois dias.

No pós-operatório os animais foram acondicionados em gaiolas, tratados com dieta apropriada, com monitoração do tempo de sobrevida por 10 dias.

Se comprovada a eficácia do tratamento deste estudo piloto, pela análise da curva de sobrevida, o projeto será continuado por um estudo definitivo.

4.2 Estudo Definitivo

Os animais foram anestesiados pela injeção de cloridrato de S(+) cetamina (Cristalia[®], São Paulo, Brasil), na dose de 12,5 mg/kg de peso do animal, no músculo da face anterior da coxa direita, para serem submetidos a uma punção abdominal com cateter de teflon 16G no quadrante inferior esquerdo do abdome. A seguir foi injetada, na cavidade abdominal, uma suspensão de fezes recém-defecadas preparada com 2 g de fezes recentes diluída em 17 mL de solução salina. Antes da injeção, a referida suspensão foi filtrada em uma gaze a fim de permitir a sua livre passagem pelo interior da agulha. Dessa suspensão foram injetados 5 mL/kg de peso do animal, na cavidade abdominal. Seis horas após a indução da peritonite, os ratos foram anestesiados com uma mistura de cloridrato de xilazina 5 mg/kg (Lab. König. SA[®], Argentina) e cloridrato de S(+) cetamina 50 mg/kg (Cristalia[®], São Paulo, Brasil) e submetidos à laparotomia mediana, com cerca de 2 cm de comprimento, exame da cavidade, coleta de 0,5 mL secreção para bacterioscopia, cultura e antibiograma. Nessa ocasião foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: Grupo 1- (n=2) Controle nenhum tratamento; Grupo 2- (n=3) lavagem da cavidade abdominal com 3 mL de ropivacaína 0,2% e enxugamento. No grupo 2, após o enxugamento da cavidade abdominal com compressa de gaze seca, foi injetada na cavidade ropivacaína 0,2% e aí deixada por três minutos. Nesse período a solução foi manipulada cuidadosamente entre as vísceras abdominais para permitir um maior contato com o peritônio. Após esse procedimento o líquido peritoneal foi enxugado

suavemente com compressa de gaze seca para retirar a maior quantidade possível do líquido. A parede abdominal foi suturada em dois planos com “mononylon” 4-0, com chuleio simples. No 1º plano foi suturado o plano músculo aponeurótico; e no 2º plano, a pele.

Foram coletadas amostras de sangue dos grupos 1 e 2, por punção cardíaca com a agulha do cateter de teflon 24G, nos intervalos de 6 h, 24 h e 48 hs após a indução da peritonite, para avaliar a coagulação sangüínea (INR) nos respectivos grupos. Em cada punção cardíaca foram retirados 1 mL de sangue de cada animal, e os que sobreviveram foram eutanasiados com pentobarbital (Cristalia® São Paulo, Brasil) na dose de 50 mg/kg de peso do animal via intramuscular.

5 RESULTADOS

A laparotomia realizada seis horas após a indução da peritonite mostrou edema, hiperemia, aderências frouxas entre as alças, e secreção com aspecto purulento na cavidade peritoneal (Figura 1). Assim, foi confirmada a peritonite.

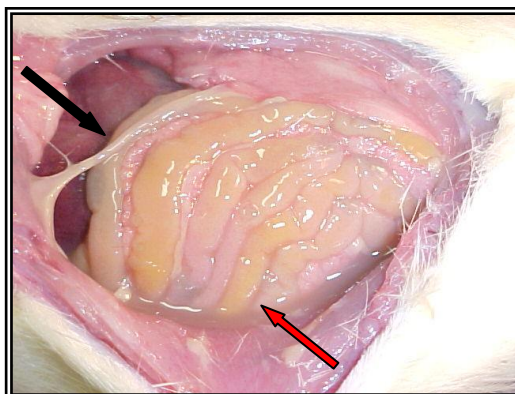


Figura 1 – Aderências frouxas entre alças e parede abdominal (seta preta) e secreção purulenta na cavidade peritoneal (seta vermelha).



Figura 2 – Aderências entre alças intestinais e parede abdominal

Os valores da coagulação sanguínea (INR) encontrados nos respectivos grupos foram:

No grupo controle 6h após a indução da peritonite foi encontrado o valor de INR= 1,2 em um dos animais o outro animal deste grupo faleceu antes da punção para coleta de sangue.

Nos animais tratados, o animal puncionado 6hs após indução da peritonite teve o resultado descartado devido à hemólise durante a coleta. O animal puncionado 24hs após a peritonite apresentou INR=2.0 e, o animal puncionado 48hs após a indução da peritonite teve INR=0,8.

Tabela 1- Valores de INR em cada grupo nos respectivos intervalos.

animais	INR 6h	INR 12h	INR 24h	INR 48h
Grupo 1 n=2	1.2	—	—	—
Grupo 2 n=3	—	—	1.2	0.8

6 DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, a lavagem da cavidade abdominal com solução de Ropivacaína evitou a morte dos animais portadores de peritonite, produzida por fezes do próprio rato até o período avaliado. O mecanismo pelo qual esses anestésicos combatem a peritonite consiste basicamente, no efeito antiinflamatório. Esse fato foi bem demonstrado com a utilização, por via subcutânea, em bomba de infusão contínua, da lidocaína a 5% e 10% e da bupivacaína a 1% e 2%, com diminuição da mortalidade em ratos com peritonite (Gallos G. 2004). Além disso, os anestésicos locais se mostraram eficazes para modular a cascata inflamatória na isquemia e na reperfusão do coração (Strohm C. 2000, Lee R. 1998), do pulmão (Das KC. 2003, Schmid RA. 1996) e do fígado (Tomori H. 1998, Chen MY. 2004) e, foram capazes de exercer efeito antiinflamatório em vários tipos de células, incluindo monócitos, macrófagos e neutrófilos (Hollmann MW. 2000). A lidocaína a 1% e a bupivacaína a 0,5% foram também capazes de prevenir a peritonite provocada por ácido clorídrico a 0,1 molar (Rimback G. 1988). A ropivacaína atenuou a resposta inflamatória pulmonar por lipopolissacarídeo em ratos (Blumenthal S. 2006).

Neste trabalho tentamos obter uma correlação entre o desenvolvimento da sepse e um distúrbio de coagulação decorrente deste estado clínico através da dosagem do INR. O INR (International Normalized Ratio), índice definido pela WHO (World Health Organization) e pelo ICTH (International Committee

on Thrombosis and Hemostasis) é, em essência o tempo de ativação da protrombina "matematicamente ajustado" para um valor padronizado, tendo em conta as peculiaridades do sistema de teste, através da aplicação de dois fatores de correção, definidos por um índice de sensibilidade internacional (ISI) atribuído ao reagente utilizado e a média do tempo de ativação protrombina normal de uma população (MNPT), e é prática recomendada que os laboratórios verifiquem a validação do ISI, bem como a estimativa da MNPT com base na população testada. (Semin Thromb Hemost. 2008.)

Sabendo-se da participação do endotélio e, particularmente, do sistema de coagulação na sepse, tem se tentado avaliar se alguns parâmetros utilizados na prática clínica, como o D-dímero, a antitrombina III (AT), o INR , o lactato, a contagem de plaquetas e o fibrinogênio podem predizer isoladamente o risco de morte (Vincent JL, Yaguchi A, Pradier O 2000., Wada H, Mori Y, Okabayashi K et al 2003). A importância dos sistemas de coagulação e fibrinólise no desenvolvimento da DMOS (disfunção múltipla de órgãos e sistemas) têm sido estudadas por vários autores. Já foi demonstrado que a formação do complexo trombina-antitrombina foi maior nos pacientes sépticos que desenvolveram falência de órgãos, que o escore SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) estava mais elevado nos pacientes com coagulação intravascular disseminada e que os níveis de antitrombina reduzidos se correlacionavam com maior disfunção de órgãos e pior prognóstico (Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M et al 1996). A hipóxia tecidual e o processo inflamatório da sepse ativam direta ou indiretamente a cascata da coagulação, o que ocasiona a formação de trombos na micro-circulação, que agrava ainda mais a perfusão tecidual resultando em disfunção aguda de

órgãos (Ueno H, Hirasawa H, Oda S et AL 2002). Cumpre assinalar que os animais do grupo-controle que faleceram, já apresentavam no pós-operatório imediato manifestações de sepse tais como taquipnéia, anorexia, adinamia, piloereção e halo escuro em torno dos olhos, com relatos idênticos em outro estudo (Guilgen GA. 1998). Os animais que sobreviveram, estavam ativos e procuravam se alimentar.

A dose de anestésico utilizada foi mínima, se considerarmos que a dose letal média (LD₅₀) de ropivacaína é de 54 mg/Kg em ratos adultos e de 155 mg/Kg em ratos jovens (Kohane. 1998).

Trabalhos poderão ser desenvolvidos para estudar outros marcadores inflamatórios e da coagulação , em modelos de peritonite (Benjamin CF. 2001), associados ou não a outros recursos terapêuticos. Estudos poderão ser feitos para verificar o efeito de cada anestésico local nas bactérias causadoras de peritonite, na função dos órgãos e na reação inflamatória produzida antes e após a aplicação destes fármacos.

7 CONCLUSÃO

O INR não apresentou alterações significativas nos grupos observados até 48 horas após a indução da peritonite, uma vez que as alterações laboratoriais da coagulação são mais evidentes em estágios mais avançados da sepse, na fase de disfunção de órgãos e sistemas.

8 Referências

Wittmann DH, Scheim M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg.* 1996; 224(1): 10-8.

Doherty MG, Way LW. Peritoneal Cavity. *Surgical Diagnosis & Treatment.* 2003; 23(11): 517-21.

Sands KE, Bates DW, Handen PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL *et al.* Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *Academical Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. JAMA* 1997; 278: 23-40.

Boey JH 1993 Cavidade Peritoneal in: Lawrence w. way editor *Cirurgia diagnostico e tratamento* 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1993; 19: 321-23.

Rizk N, Barrat C, Faranda C, Catheline JM, Champault G. Laparoscopic treatment of generalized peritonitis with diverticular perforation of the sigmoid colon. *Chirurgie.* 1998; 123(4): 358-62.

Moberg AC, Berndsen F, Palmquist I, Peterson U, Resch T, Montgomery A. randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendectomy for confirmed appendicitis. *Br J Surg.* 2005; 92(6):784

Bruwer F, Coetzer M, Warren BL. Laparoscopic versus open surgical exploration in prmenopausal women with suspected acute appendicitis. *S Afr J Surg.* 2003; 41(4): 82-5

Corsale I, Buccianelli E, Sorce S, Aloise F, Bartolomei M, Mori P *et al.* Appendicetomy laparoscopic versus open treatment. *Minerva Chir.* 2005; 60(1): 55-9.

Naess F. Laparoscopy and suspected acute appendicitis. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005; 125(13): 1820-1.

Garcia Vasquez A, Cano Novillo I, Benavent Gordo MI, Delgado Munoz MD, Anton-Pacheco Sanchez J, Berchi Garcia FJ. Results of laparoscopic treatment of complicated appendicitis. *Cir Pediatr.* 2005; 18(1): 8-12.

Fabiani P, Barteis AM, Cursio R, Crafa F, Gugenheim J, Mouiel J. Laparoscopic treatment of appendiceal peritonitis in adults. *Ann Chir.* 1996; 50(10): 892-5.

Petrov VI, Lutsevisch OE, Begoulov SM. Low-intensity laser irradiation in the combined treatment of suppurative peritonitis. *Sov Med.* 1990; (3): 25-8

Schein M, Saadia R, Decker G. Intraoperative peritoneal lavage. *Surg Gynec Obstet.* 1988; 166: 187-95.

Stewart DJ, Matheson NA. Peritoneal lavage in appendicular peritonitis. *Bri J Surg.* 1978; 65: 54-56.

Behan, R. J. Acute generalized suppurative peritonitis. Treatment by intra – abdominal lavage with ethyl alcohol. *Ann. J. Surg.* 1934;25: 28-34.

Coban E, Ozdogan M, Tuncer M, Bozcuk H, Ersoy F. The value of low-dose intraperitoneal immunoglobulin administration in the treatment of peritoneal dialysis-related peritonitis. *J Nephrol.* 2004; 17(3): 427- 30.

Moukhtar M, Romnev S. Continuous intraperitoneal antibiotic lavage in the management of purulent sepsis of the pelvis. *Surg Gynecol Obstet.* 1980; 150(4): 548-50.

Marti MC, Moser G. Appendicular peritonitis: comparative study of antibiotic therapy and a topical bactericida agent. *Helv Chir Acta.* 1980; 47(3-4): 463-7

Aydin ON, Eyigor M, Aydin N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *J Anaesthesiol.* 2001; 18(10): 687-94.

Olsen KM, Peddicord TE, Campbell GD, Rupp ME. Antimicrobial effects of lidocaine in bronchoalveolar lavage fluid. *J Antimicrobial chemother.* 2000; 45(2): 217-9.

Par AM, Zoutman DE, Davidson JS. Antimicrobial activity of lidocaine against bacteria associated with wound infection. *Ann Plast Surg.* 1999; 43(3): 239-45.

Aldous WK, Jensen R, Sieck BM. Cocaine and lidocaine with phenylephrine as topical anesthetics: antimicrobial activity against common nasal pathogens. *Ear Nose Throat.* 1998; 77(7): 554-7.

Salgado JrW, Cunha FQ, Sankarankuty AS, Santos JS. Desenvolvimento de modelo de peritonite bacteriana para avaliação do tratamento mediante acesso laparotômico e vídeo laparoscópico. *Acta Cir. Bras.* 2001; 16(1):1-6.

Pross M, Shulz HU, Manger T, Kunz D, Mantke R, Halangk W, *et al.* Peritonitis models in the rat with special reference to laparoscopic therapy options. *Zentralbl Chir.* 1999; 124(8): 743-8.

Hau T, Biology and treatment of peritonitis. *J Am Coll Surg.* 1998; 186(4): 475-84.

Torres Martins JO, Macedo Lopes E, Melo de Monteiro CT, Costa Gonçalves VJ, Nunes Souza MP, Viana Melo MR *et al.* Peritonite fecal em ratos : Eficácia da lavagem da cavidade peritoneal com solução de cloreto de sódio a 0,9%. *Acta Cir. Bras.* 1999; 14(2): 1-8.

- Clover, J. L., Atkins, P., and Lempke, R. E. Evaluation of peritoneal lavage therapy for peritonitis. *J. Surg. Res.* 1969; 9: 531-34
- Schumer, W., Lee, D. K., and Jones, B. Peritoneal lavage in postoperative therapy of later peritoneal sepsis. Preliminary report. *Surgery.* 1964; 55: 841-45.
- Montravers P, Andremont A, Massias L, Carbon C. Investigation of the potential role of enterococcus faecalis in the pathophysiology of experimental peritonitis. *J Infect Dis.* 1994; 169(4): 821-30.
- Rocha JJR, Aprili F, Santos Junior JCM, Guimarães AS. Tratamento da peritonite generalizada grave: trabalho experimental em cobaias. *Rev Col Bras Cir.* 1986; 13(5): 218-23.
- Saldivia C, Alejos R, Gilberto H. Peritonitis experimental em ratas y evaluación preliminar del tratamiento com lavado peritoneal y antibioticoterapia tópica. *Rev Venez Cir.* 2000; 53(2): 48-51.
- Gilmore OJA. A reappraisal of the of use of antiseptics in surgical practice. *Ann R Coll Surg Engl.* 1977; 59(2): 73-103.
- Platt J., Jones R.A., Bucknall R.A. Intraperitoneal antiseptics in experimental bacterial peritonitis. *Br J Surj.*1984; 71: 626-28.
- Silva NL, Cardoso BM, Gondek LFJ, Esmanhotto BL, Sebastião MPA, Simões CJ. Peritonite aguda experimental em ratos: modelo de bloqueio transdiafragmático com membrana celulósica. *Rev. Col Bras Cir.* 1997; 25(2): 113-17.
- Ness TL, Hogaboam CM, Strieter RM, Kunkel SL. Immunomodulatory role of CXCR2 during experimental septic peritonitis. *J Immunol.* 2003; 17(1): 3775-84.
- Kayaalp C, Balkan M, Aydin C, Oner K. Comparison of primary colonic anastomosis and colostomy in experimental localized fecal peritonitis. *Ulus Travma Derg.* 2003; 9(3): 160-2.
- Carneiro e Carvalho MGB, Petroianu A, Rodrigues Carmo OHF, Rocha FR. Estudo comparativo entre diversos tipos de tratamento para peritonite fecal em rato. *Rev Col Bras Cir.* 2001; 29(1): 43-8.
- Tokar B, Gundogan AH, Ilhan H, Bildirici K, Gultepe M, Elbuken E. The effect of hyperbaric oxygen treatment on the inflammatory changes caused by intraperitoneal meconium. *Pediatr Surg Int.* 2003; 19: 673-76.
- Mantovani M, Iazetti EP, Rizoli BS, Neto Capone A, Filho Basile A, Leonardi SL. Efeitos da oxigenioterapia hiperbárica na peritonite fecal experimental. *Rev Col Bras Cir.* 1989; 16(2): 84-6.
- Cunha Medeiros A, Brandão Neto J, Tabosa Egito SE, Medeiros Azevedo I, Dominici Almeida V, Menezes do Rego CA, Araújo Filho I, Souza Neto JL.

Efeitos da sinvastatina na sepse abdominal em ratos. *Acta Cir Bra.* 2006;21(4): 1-7.

Rimbäck G, Cassuto J, Wallin G, Westlander G. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. *Anesthesiology.* 1988; 69(6): 881-6.

Walley KR, Lukacs NW, Standiford TJ, Strieter RM, Kunkel SL. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis. *Infect Immun.* 1996; 64: 4733-8

Gallos G, Jones R. Dean, Nasr H. Samih, Emala W. Charles, Lee Thomas H. Local anesthetics reduce mortality and protect against renal and hepatic dysfunction in murine septic peritonitis. *Anesthesiology.* 2004; 101: 902-11

Brocco MC, Paulo DNS, Baptista JFA, Carraretto AR, Ferrari TA, Silva AL, *et al.* Efeito da Lavagem Peritoneal com solução de Lidocaína na Sobrevida de Ratos com Peritonite Fecal. *Acta Cir Bras.* 2008; 23(1): 42-7.

Brocco MC, Paulo DNS, Baptista JFA, Carraretto AR, Ferrari TA, Silva AL, *et al.* Efeito da Lavagem Peritoneal com Bupivacaína na Sobrevida de Ratos com Peritonite Fecal. *Ver Bras Anesthesiol.* 2008; 58(5): 470-79.

Andersen ML, D'Almeida V, Ko GM, Kawakami R, Martins PJF, Magalhães LM, *et al.* Procedimentos Experimentais. In: *Princípios Éticos e Práticos do uso de Animais de Experimentação.* São Paulo: CLR Balieiro Editores, 2004: 46-9

Diogo-Filho A, Lazarini BCM, Vieira-Junior F, Silva GJ, Gomes HL. Avaliação das aderências pós-operatórias em ratos submetidos a peritoniotomias com tela de polipropileno associada à nitrofurazona. *Arq Gastroenterol.* 2004; 41(4): 245- 9.

Whiteside OJ, Tytherleigh MG, Thrush S, Farouk R, Galland RB. Intra-operative peritoneal lavage- who does it and why? *Ann R Coll Surg Engl.* 2005; 87(4): 225-8.

Strohm C, Barancik T, Bruhl ML, Kilian AS, Schaper W. Inhibition of the ER-kinase cascade by PD98059 and UO 126 counteracts ischemic preconditioning in pig myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 36(2): 218-29.

Lee R, Nitta T, Schmid RA, Schuessler RB, Harris KM, Gay WA Jr. Retrograde infusion of lidocaine or L-arginine before reperfusion reduces myocardial infarct size. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65(5): 1353-9.

Das KC, Misra HP. Prevention of reperfusion lung injury by lidocaine in isolated rat lung ventilated with higher oxygen levels. *J Postgrad Med.* 2003; 49(1): 17-20.

Schmid RA, Yamashita M, Ando K, Tanaka Y, Cooper JD, Patterson GA. Lidocaine reduces reperfusion injury and neutrophil migration in canine lung allografts. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61(3): 949-55.

Tomori H, Shiraishi M, Koga H, Toure M, Taira K, Higa T, *et al.* Protective effects of lidocaine in hepatic ischemia/reperfusion injury in vitro. *Transplant Proc.* 1998; 30(7): 3740-2.

Chen MY, Li CH, Huang ZQ, Liu JC, Zhou NX, Huang XQ, *et al.* Protective effects of lidocaine injected into the hepatoduodenal ligament on warm ischemia- reperfusion injury to the rat liver. *Chin Med J.* 2004; 117(2): 275-9.

Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response. *Anesthesiology.* 2000; 93(3): 858-75.

Blumenthal S, Borgeat A, Pasch T, Reyes L, Booy C, Lambert M, *et al.* Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology.* 2006; 104(5): 961-9.

Semin Thromb Hemost. 2008 Oct;34(7):593-603.

Vincent JL, Yaguchi A, Pradier O - Platelet function in sepsis. *Crit Care Med,* 2002;30:(Suppl5):S313-S317.

Wada H, Mori Y, Okabayashi K *et al* - High plasma fibrinogen level is associated with poor clinical outcome in DIC patients. *Am J Hematol,* 2003;72:1-7.

Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M *et al* - Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock,* 1996;5:223-228.

Ueno H, Hirasawa H, Oda S et al - Coagulation/fibrinolysis abnormality and vascular endothelial damage in the pathogenesis of thrombocytopenic multiple organ failure. *Crit Care Med*, 2002;30:2242-2248

Porcyrus M, *et al.* C-Reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;116: 1064-1069.

Crockarell JR, Guyton JL. Arthroplasty of ankle and knee. In: Campbell's Operative Orthopaedics. 10th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 243-314.

Guilgen GA, Czesko NG, Malafaia O, Simões JC. Peritonite infecciosa com quantitativos e qualitativos bacterianos conhecidos. *Rev Col Bras Cir.* 1998; 25(1): 39-43.

Kohane, Daniel S, Sankar, Wudbhav N, Shubina Maria MS, Hu Delphine *et al.* Sciatic nerve blockade in infant, adolescent and adult rats: , a comparison of ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology.* 1998; 89(5): 1199-1208.

Benjamin CF. Atualização sobre mediadores e modelos experimentais de sepse. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2001; 34(1): 18-26.