

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

MANOEL ANTONIO FREITAS

ESTUDO DAS DOSAGENS SÉRICAS DA INTERLEUCINA 6 (IL-6) EM
RATOS SUBMETIDOS À PERITONITE FECAL E TRATADOS COM
ROPIVACAÍNA 0,2% INTRA-PERITONEAL

VITÓRIA

2012

MANOEL ANTONIO FREITAS

**ESTUDO DAS DOSAGENS SÉRICAS DA INTERLEUCINA 6 (IL-6) EM
RATOS SUBMETIDOS À PERITONITE FECAL E TRATADOS COM
ROPIVACAÍNA 0,2% INTRA-PERITONEAL**

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.**

Co-orientador: **Dr. Carlos Eduardo David de Almeida**

VITÓRIA

2012

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVO	5
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
4. MÉTODO.....	14
5. RESULTADOS.....	16
6. DISCUSSÃO.....	18
7. CONCLUSÃO.....	21
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

1. INTRODUÇÃO

A mortalidade e a incidência da sepse aumentaram ao longo dos últimos anos. Nos Estados Unidos, estima-se uma incidência anual de 750.000 pacientes com sepse apresentando mortalidade de 28,6%, o que representa um custo de US\$ 16,7 bilhões em cuidados de saúde¹. A peritonite é uma das causas mais importante de sepse e óbito nas unidades cirúrgicas e de terapia intensiva.

Na peritonite, a sepse ocorre quando um foco infeccioso intra-abdominal desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica. Esta resposta se caracteriza por ativação de diversos sistemas (complemento, coagulação, cininas e fibrinólise), células (endoteliais, leucócitos, monócitos, macrófagos e mastócitos) e liberação de mediadores (radicais livres de oxigênio, histamina, eicosanoides, fatores de coagulação e citocinas).^{2,3}

O tratamento clássico das peritonites consiste na remoção mecânica dos contaminantes, restauração da integridade anatômica e administração sistêmica de antimicrobianos. O uso indiscriminado dos antibióticos contribuiu para o desenvolvimento de resistência em várias cepas de microrganismos. Nos EUA, em 1946, apenas 5% dos estafilococos eram resistentes a penicilina. Em 1949, 1950, 1959 a resistência a penicilina era descrita em 29, 50 e 80%, respectivamente, dos estafilococos isolados em hospitais americanos. No Brasil, atualmente, mais de 80% dos *S. aureus* isolados de pacientes hospitalizados e cerca de 70% dos isolados de pacientes da comunidade apresentam resistência às penicilinas naturais.⁴

A crescente incidência de resistência bacteriana associada a uma dificuldade no desenvolvimento de novos antibióticos direciona as pesquisas para a utilização de técnicas alternativas de tratamento da peritonite. Vários estudos investigam a modulação da resposta inflamatória visando aumentar a sobrevida e reduzir a mortalidade na sepse. Neste contexto, diversas publicações sugerem uma ampla gama de ações antiinflamatórias dos anestésicos locais através de seus efeitos sobre as células do sistema imunológico, bem como plaquetas, eritrócitos e o próprio microorganismo⁵. De fato, estes agentes têm sido utilizados no tratamento de várias condições

associadas a processos inflamatórios como: cistite intersticial, proctite ulcerativa, artrites, infecções herpéticas e queimaduras.⁶

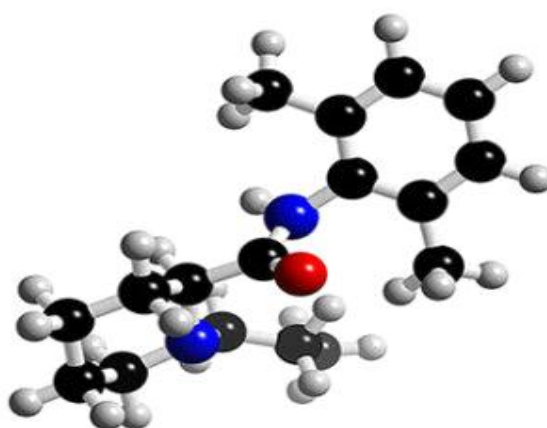
O mecanismo de ação antiinflamatório dos anestésicos locais não é totalmente compreendido, porém parece envolver uma interação reversível com as proteínas e lipídios da membrana, bem como regulação da atividade metabólica celular, migração, exocitose e fagocitose.

Baseados nestes aspectos, no presente estudo, investigamos os níveis séricos da Interleucina 6 (IL-6) em ratos submetidos a peritonite fecal com fezes autógenas, tratados com lavagem da cavidade abdominal com ropivacaína a 0,2%.

2. OBJETIVO

A lidocaína e a bupivacaína já foram utilizadas experimentalmente em laboratório, em várias concentrações, e se mostraram eficazes contra algumas bactérias.⁷

Até a presente data não foi comprovado o efeito antiinflamatório da ropivacaína, um enantiômero levógiro puro, pertencente ao grupo dos anestésicos locais amino-amidas e amplamente utilizado em anestesiologia.



Ropivacaína

3. REVISÃO DA LITERATURA

No tratamento das peritonites vários recursos foram descritos em seres humanos, em laboratório e em animais de experimentação. Apesar de controverso, a lavagem da cavidade peritoneal com soluções contendo ou não substâncias adicionais é amplamente utilizado por cirurgiões e descrito em diversos estudos.⁸

3.1. LAVAGEM PERITONEAL

3.1.1. EM SERES HUMANOS:

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. No mesmo ano, Thomas H. Morse, 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 os quais Deaver, nos EUA, e Lord Moynihan, no Reino Unido.⁹ A lavagem peritoneal diminuiu significativamente o tempo de internação hospitalar em 189 crianças com peritonite por perfuração de apêndice.¹⁰ A 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 as submetidas à lavagem com antissépticos ou não lavagem.¹⁰ Entretanto até o presente momento, a lavagem peritoneal é motivo de controvérsia.

3.1.1.1. Soluções antibacterianas.

A lavagem da cavidade peritoneal com 100 a 200 mL de álcool etílico a 70% por cinco 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%.¹¹ 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.¹²

3.1.1.2. Antibióticos na cavidade peritoneal.

O uso de antibiótico por 16h a 36 horas em 14 pacientes (2g de ampicilina em dois pacientes e 10 milhões de unidades de penicilina e 1 grama de kanamicina em 12 pacientes), na lavagem peritoneal contínua em peritonites generalizadas de origem ginecológica (ruptura de abscesso tubovariano, com tumor maligno da pélvis, e complicação de radioterapia para tumor maligno), mostrou-se útil, eficaz e seguro.¹³

Na peritonite aguda por apendicite, foi comparada a eficácia de dois esquemas terapêuticos. O primeiro esquema 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 de 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.¹⁴

3.1.2. EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

A lavagem da cavidade abdominal com solução salina a 0.9% se mostrou eficaz no tratamento da peritonite em cães, de acordo com Herlein, na Alemanha, em 1776.¹⁵ Torres *et al.*,¹⁶ mostraram que a lavagem da cavidade abdominal 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 da cavidade com gaze estéril. A lavagem peritoneal, no entanto, se mostrou ineficaz no tratamento da peritonite fecal em cães¹⁷ e cobaias.¹⁸

3.1.2.1 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 *Bacteroides fragilis*, com concentrações diferentes de *Enterococcus fecalis*.¹⁹

3.1.2.2. Lavagem com solução salina e antibióticos

Avaliou-se a eficácia da utilização de antibióticos e lavagem com solução salinas, em cobaias, com peritonite induzida por injeção de fezes humanas na cavidade peritoneal. A lavagem apenas com solução salina aumentou a taxa de sobrevivência de 0% para 45%. Quando se acrescentou o antibiótico (cloranfenicol ou kanamicina) à solução para lavagem, a taxa de sobrevivência aumentou para 75% e 80% além de reduzir a formação de abscessos intra-abdominais.²⁰

Foi provado que a lavagem peritoneal com solução salina e a instilação tópica de gentamicina e clindamicina foi mais eficaz na diminuição da mortalidade que a lavagem com solução salina isolada na peritonite provocada

por fezes do próprio animal. Os autores, no entanto, consideraram importante aumentar a amostra para confirmar os resultados.²¹

3.1.2.3. Antissépticos

O uso de antissépticos retornou à terapêutica por causa do aumento da resistência bacteriana aos antibióticos.²² A noxitiolina e o povidine-iodo foram investigados. Povidine-iodo reduziu significativamente a mortalidade em camundongos e ratos ($p < 0,01$) com peritonite, enquanto que a noxitiolina a 0,5% e a 1% não reduziu.²² Foi constatado que o povidine-iodo foi mais eficaz do que a noxitiolina na redução de formação de aderências peritoneais em ratos.²²

Em 1984 avaliaram antissépticos em camundongos em que foi produzida peritonite com injeção intraperitoneal de 10 vezes a dose letal média (LD50) de *Escherichia Coli* (0,2 mL). 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 de prontamente iniciar o tratamento.²³

3.1.2.4. 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.²⁴

Camundongos com peritonite séptica induzida segundo modelo experimental,²⁵ tratados com lidocaína a 5% e a 10% e com bupivacaína a 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.²⁶

Ratos com peritonite séptica induzida com fezes autógenas tratados com lidocaína 2% e bupivacaína 0,5% diluídas em solução salina 0,9%, apresentaram 100% de sobrevivência.²⁷

3.2. ANESTÉSICOS LOCAIS

Além da ação antiinflamatória, diversos estudos demonstraram o efeito antibacteriano dos anestésicos locais.

3.2.1. ANTIMICROBIANO

Foram estudados os efeitos da ação dos anestésicos locais sobre a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e a *Candida 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*.⁷

A lidocaína ou solução salina foi adicionada à lavagem brônquica. A lidocaína reduziu o crescimento do *Streptococcus pneumoniae* de modo mais eficaz que a solução salina. Entretanto, solução salina normal reduziu o crescimento da *Moxarella catarrhalis*, quando comparada à lidocaína. Finalmente as duas soluções não tiveram efeito sobre o *Haemophilus influenzae*, a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Candida albicans*.²⁸

A lidocaína, em concentrações a 1%, 2% e 4%, com ou sem adrenalina, foi testada em cepas isoladas de bactérias comumente encontradas em feridas hospitalares como: *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 de bactérias à lidocaína.²⁹

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*, *Enterobacter sp*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pneumoniae*. A cocaína apresentou maior atividade antibiótica que a lidocaína. A fenilefrina e o metilparaben mostraram discreta atividade antibiótica.³⁰

Em avaliação dos efeitos antimicrobianos dos anestésicos, *in vivo* e *in vitro*, através de uma revisão de literatura desde 1950 em um banco de dados concluiu-se que os anestésicos locais possuem propriedades antimicrobiana contra um amplo espectro de patógenos. Vários anestésicos em concentrações normalmente utilizada na prática clínica inibem o crescimento de inúmeras bactérias e fungos. Demonstrou que a bupivacaína e a lidocaína possuem um espectro maior do que a da ropivacaína. O maior tempo de exposição e a maior concentração correlaciona-se com o aumento proporcional da atividade antibacteriana dos anestésicos.³¹

Pesquisando-se a capacidade de diferentes concentrações de lidocaína e bupivacaína, com adição ou não de fentanil ou sufentanil, de inibir o crescimento bacteriano *in vitro* concluiu-se que a lidocaína e a bupivacaína reduzem o crescimento bacteriano em todas as concentrações estudadas, sendo esta inibição proporcional a concentração dos anestésicos locais. A diminuição da concentração reduziu a eficácia principalmente de algumas espécies com o *Staphylococcus aureus*. Os opioides não alteraram o crescimento bacteriano.³²

Investigando a atividade bactericida e bacteriostática da lidocaína, mepivacaína e bupivacaína em diferentes concentrações e diferentes tempos de exposição em culturas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina

demonstrou-se uma baixa contagem de colônias com a exposição de bupivacaína 0,5% por 3 horas ou mais. Concluiu que a atividade antimicrobiana dos anestésicos locais estudados parece advir de uma ação bactericida ao invés de bacteriostática³³

3.2.2. ANTIINFLAMATÓRIO:

Avaliando-se o efeito da ropivacaína, *in vivo*, na interação do leucócito com o endotélio, induzido por inoculação de fator alfa de necrose tumoral (TNF-alfa) na microcirculação do cremaster de ratos concluiu-se que a ropivacaína reduziu a adesão leucocitária e o recrutamento tissular dos leucócitos, podendo ser útil no controle farmacológico da resposta inflamatória aguda.³⁴

Avaliando-se os efeitos antiinflamatórios dos anestésicos locais através de estudos com células *in vitro* foi demonstrado que a ropivacaína e lidocaína inibem a proliferação de fibroblasto. Ropivacaína e bupivacaína inibem a agregação plaquetária induzida por epinefrina.³⁵

Observando-se a resposta inflamatória de peritonites induzida por ligadura e punção do ceco e tratamento com anestésicos locais via subcutânea foi demonstrado que a lidocaína e bupivacaína diminuem os níveis plasmáticos de TNF-alfa indicando que os anestésicos locais exercem uma ação antiinflamatória.²⁶

Diferentes doses de lidocaína foram usadas na estimulação de monócitos humanos com lipopolissacarídeo (LPS). Examinou-se os efeitos da secreção e estimulação de um quimioatraente para monócitos (MCP-1), onde se concluiu que a lidocaína modula a produção MCP-1 e suprime seus efeitos quimiotáticos.³⁶

Estudando-se os efeitos antiinflamatório da lidocaína na prevenção da lesão hiperóxica nos pulmões de ratos, com as dosagens laboratoriais de leucócitos, citocinas (TNF alfa e IL-1B), albumina e proteínas do complemento no lavado broncoalveolar. Houve redução dos fatores avaliados, demonstrando

que a lidocaína exerce efeito profilático na resposta inflamatória da lesão pulmonar hiperóxica.³⁷

Ativou-se polimorfonucleares com um análogo de peptídeos de membrana de bactérias(N-formil-L-leucina-metionina-L-fenilalanina – FMLP) em pulmões isolados de ratos para se avaliar a resposta antiinflamatória da lidocaína e mepivacaína. Aqueles com tratamento prévio com os anestésicos locais tiveram lesões histológicas, como a alveolite granulocítica, reduzidas além de menores valores de pressão de artéria pulmonar.³⁸

Avaliando-se o pré tratamento com lidocaína venosa (4mg/Kg) ou inalatória (0,4 ou 4mg/Kg) em ratos com endotoxemia induzida pela injeção de lipopolissacarídeo (LPS), os níveis de TNF-alfa e IL-1B no lavado broncoalveolar foi significativamente menor nos animais que receberam o anestésico venoso ou inalatória na dose de 4mg/Kg. As citocinas estudadas não se alteram no plasma.³⁹

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 16 ratos Wistar machos, pesando entre 280 e 320 g, provenientes do Biotério do Centro de Pesquisa da Emescam, distribuídos aleatoriamente por sorteio em 4 grupos com 4 animais cada.

Estes animais foram mantidos em condições ambientais constantes e, aclimatizados por um período de 7 dias antes de se iniciar o experimento, em gaiolas com 5 animais cada e alimentados com dieta apropriada (Nuvital®) e água *ad libitum*.

Os animais foram anestesiados pela injeção de cloridrato de S(+) cetamina (Cristalia®, São Paulo, Brasil), na dose de 10 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 autógenas, recém-defecadas, preparada com 2 g de fezes diluída em 17 mL de solução salina. Antes da injeção a suspensão foi filtrada em uma gaze para permitir a sua livre passagem pelo interior da agulha. Dessa suspensão foram injetadas 10 mL/kg de peso do animal, na cavidade abdominal.⁴⁰

Seis horas após a indução da peritonite, os ratos foram anestesiados com uma mistura de cloridrato de xilazina 10 mg/kg (Lab. König. SA®, Argentina) e cloridrato de S(+) cetamina 50 mg/kg (Cristalia®, São Paulo, Brasil) e submetidos à laparotomia mediana, com incisão de aproximadamente 2 cm de comprimento e, exame da cavidade abdominal.

Os animais foram dispostos nos seguintes grupos:

Grupo I- (n=4) Controle nenhum tratamento; Grupo II- (n=4) enxugamento suave do conteúdo da cavidade abdominal com gaze seca; Grupo III- (n=4) lavagem da cavidade abdominal com 3 mL de solução salina 0,9% e enxugamento; Grupo IV - (n=4) lavagem da cavidade abdominal com 3 mL de ropivacaína 0,2% e enxugamento. Nos grupos III e IV, após o enxugamento da cavidade abdominal com compressa de gaze seca, foi

injetada na cavidade solução salina (grupo III) ou ropivacaína 0,2% (grupo IV) 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 plano único com chuleio simples utilizando fio mononylon (4-0).

Seis horas após a intervenção cirúrgica, foi coletada amostras de sangue (1 mL) de cada animal, de todos os grupos, por punção cardíaca com agulha 25G X 5,5, para avaliar os níveis de IL-6. Após a coleta sanguínea, todos os animais foram eutanasiados com pentobarbital (Cristalia[®], São Paulo, Brasil) na dose de 50 mg/kg de peso do animal via intraperitoneal. A análise das citocinas foi realizada através do método CBA (Cytometric Bead Array) no Centro de Pesquisa René Rachou – Fiocruz Belo Horizonte.⁴¹

5. RESULTADOS

Para a comparação das dosagens de interleucina 6 (IL-6) entre os grupos, foi aplicado o teste não paramétrico de T. Mann-Whitney, pois a hipótese de normalidade foi rejeitada.

Dosagem de IL-6

Tabela I – Estatísticas descritivas da dosagem de IL-6 em Pg/mL

Grupos	N	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão
Controle	4	22.344,07	26450,78	11618,65	6.391,08
Enxugamento	4	14.791,69	15083,15	13807,35	560,23
Soro fisiológico	4	6.993,76	14301,19	1717,45	6.466,92
Ropivacaína	4	3.220,87	4563,92	2329,52	1.022,99

Tabela II – Resultados do teste de Mann-Whitney para os cruzamentos entre o grupo Ropivacaína e demais.

Grupos	Mediana	Resultados do teste de Mann-Whitney	
		Postos médios	p-valor
Ropivacaína	3.220,87	2,50	0,021
Controle	22.344,07	6,50	
Ropivacaína	3.220,87	2,50	0,021
Enxugamento	14.791,69	6,50	
Ropivacaína	3.220,87	4,50	1,000
Soro fisiológico	6.993,76	4,50	

Observa-se pela tabela II que foram encontradas diferenças estatisticamente significantes do grupo Ropivacaína com os grupos Controle e Enxugamento. Pode-se concluir que o grupo Ropivacaína apresenta menores valores da dosagem de IL-6 do que os grupos Controle e Enxugamento. Entretanto, não houve diferença estatística em relação ao grupo do Soro Fisiológico.

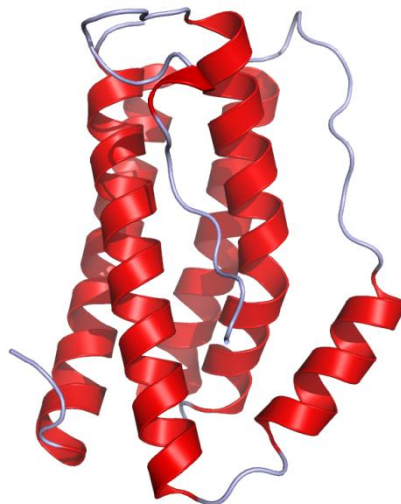
6.DISSCUSSÃO

Em uma infecção grave, ocorre produção exagerada e persistente de citocinas, que pode levar a lesões em órgãos alvo, insuficiência de múltiplos órgãos e morte.⁴²

A interleucina-6 (IL-6), uma molécula de aproximadamente 21.000 daltons, é uma citocina produzida por macrófagos, linfócitos, monócitos e fibroblastos e estimula a produção de células T, a ativação do mecanismo natural de morte celular e citotoxicidade. O aumento de sua concentração está correlacionado mais com o grau de lesão tecidual durante uma operação do que com a duração do procedimento cirúrgico.⁴³

Tem sido considerada uma preditora de intensidade do trauma até 6 horas após admissão hospitalar.⁴⁴ Induz a síntese hepática de proteínas de fase aguda do trauma como a proteína C-reativa (PCR). O nível de PCR reflete o impacto do trauma e está associado à extensão de tecido lesado, porém demora cerca de 6 horas para ser detectado.⁴⁵ Após lesão cirúrgica, a IL-6 é detectável em 60 minutos, com pico sanguíneo entre 4 e 6 horas, e pode persistir por até 10 dias.⁴³

A IL-6 participa, principalmente, na indução da febre e na produção, pelo fígado, de proteínas de fase aguda. Apesar de não estar clara a relevância de seus efeitos na sepse, essa citocina é a que apresenta melhor correlação com a mortalidade, em modelos experimentais e em pacientes com sepse, isto é, quanto maior os níveis plasmáticos de IL-6, maior a probabilidade de o paciente morrer.^{46, 47, 48, 49, 50}



IL – 6

Estudos anteriores demonstraram redução da mortalidade de ratos submetidos a peritonite fecal e que tiveram o peritônio lavado com lidocaína e bupivacaína²⁷. A ropivacaína, apesar de apresentar efeito antiinflamatório e antimicrobiano mais discreto que os outros anestésicos⁵¹, também apresentou, conforme nossos resultados, menor aumento dos níveis plasmáticos de IL-6 do que nos demais grupos, comprovando a eficácia deste fármaco na lavagem da cavidade peritoneal em peritonite séptica.

Quanto a não significância estatística dos valores de IL-6 nos grupos ropivacaína e solução salina 0,9%, conclui-se que a lavagem da cavidade abdominal com solução salina 0,9% pode ser também eficaz no tratamento da peritonite séptica. No entanto, encontrou-se altos valores de desvio padrão no grupo soro fisiológico, aproximando estatisticamente as amostras dos dois grupos.

Neste experimento, a lavagem peritoneal com soro fisiológico também se mostrou efetiva, na amostra estudada, para dosagem de IL-6 quando comparada ao grupo controle e enxugamento. Pode-se deduzir que a lavagem com soro ou anestésico local, proporciona algum grau de proteção por redução de toxinas e contaminantes locais.

Os anestésicos locais parecem atuar em várias etapas da cascata inflamatória. Vários estudos demonstraram uma redução reversível e dose-dependente da adesão dos leucócitos as paredes vasculares.^{52,53} A migração leucocitária também parece ser afetada pelos anestésicos, provavelmente por ação no citoesqueleto ou por atenuação na liberação de agentes quimiotáticos pelos leucócitos.⁵⁴

Os anestésicos locais produzem uma inibição dose-dependente e reversível da fagocitose dos granulócitos. A administração sistêmica intravenosa de lidocaína nas doses recomendadas para o tratamento antiarrítmico reduziu significativamente a atividade fagocitária dos leucócitos do líquido sinovial das articulações com sinovite⁵⁵. No entanto, experimentos com a ropivacaína demonstrou efeitos discretos ou nulo sobre a atividade fagocítica de granulócitos, ao contrário de outros agentes anestésicos locais.¹¹ O mecanismo mais plausível para explicar a inibição da atividade fagocitária é a diminuição da expressão do receptor de superfície de leucócitos⁵⁶ e inibição da atividade dos filamentos de actomiosina⁵⁷

Apesar da eficácia da lavagem peritoneal ser controversa na literatura médica^{8,16} no presente experimento demonstrou reduzir a mortalidade. Os anestésicos locais aumentaram a sobrevida em vários trabalhos em modelos experimentais com camundongos²⁶ e cães⁵⁸, mesmo quando administrado de maneira sistêmicas.

Além dos efeitos modulatórios da inflamação, os anestésicos locais apresentam comprovada ação antimicrobiana. Os dados da literatura mostram que a potência antimicrobiana dos anestésicos locais está essencialmente relacionada com a sua concentração e em menor grau com sua estrutura química, podendo ser efetivos contra a maioria das bactérias quando em concentrações suficientemente altas.³²

O mecanismo preciso de ação antibacteriana ainda não está claro, mas pode estar relacionada a interação dos anestésicos locais com a parede bacteriana ou com macromoléculas na superfície celular das bactérias. Interações eletrostáticas entre os anestésicos locais catiônicos e componentes aniônicos da membrana poderiam induzir alterações funcionais da membrana celular, reduzindo, portanto, a fluidez da membrana.⁵⁹

7. CONCLUSÃO

A lavagem peritoneal com ropivacaína a 0,2%, no tratamento da peritonite fecal induzida com fezes autógenas em ratos, demonstrou reduzir os níveis plasmáticos da IL-6 relacionados à resposta inflamatória e sepse.

8. REFERÊNCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29(7):1303-10.
2. Garrido AG, Figueiredo LFP, Rocha e Silva M. Modelos experimentais de sepse e choque séptico. *Acta Cir Bras.* 2004; 19(2): 82-88
3. Dellinger RP. Inflammation and coagulation. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(10): 1259-65.
4. Tavares, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2000; 33(3):281-301
5. Batai I, Kerényi M, Tekeres M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 425-40.
6. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50(3):265-82.
7. Aydin ON, Eyigor M, Aydin N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *J Anaesthesiol.* 2001; 18(10): 687-94.
8. Whiteside OJ, Tytherleigh MG, Thrush S, Farouk R, Galland RB. Intraoperative peritoneal lavage- who does it and why? *Ann R Coll Surg Engl.* 2005; 87(4): 225-8.
9. Schein M, Saadia R, Decker G. Intraoperative peritoneal lavage. *Surg Gynec Obstet.* 1988; 166(2): 187-195.
10. Stewart DJ, Matheson NA. Peritoneal lavage in appendicular peritonitis. *Br J Surg.* 1978; 65(1): 54-6.
11. Behan RJ. Acute generalized suppurative peritonitis. Treatment by intra – abdominal lavage with ethyl alcohol. *Ann J Surg.* 1934: 28-34.

12. 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.
13. 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.
14. Marti MC, Moser G. Appendicular peritonitis. *Helv Chir Acta*. 1980; 47(3-4): 463-7
15. Herlein T. Biology and treatment of peritonitis. *J Am Coll Surg*. 1998; 186(4): 475-84.
16. 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. *Acta Cir Bras*. 1999; 14(2): 1-8.
17. Glover JL, Atkins P, Lempke RE. Evaluation of peritoneal lavage therapy for peritonitis. *J Surg Res*. 1969; 9(9): 531-4.
18. Schumer W, Lee DK, Jones B. Peritoneal lavage in postoperative therapy of later peritoneal sepsis. Preliminary report. *Surgery*. 1964; 55: 841-5.
19. 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.
20. Rocha JJR, Aprili F, Santos Junior JCM, Guimarães AS. Tratamento da peritonite generalizada grave. *Rev Col Bras Cir* .1986; 13(5): 218-23.
21. 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.
22. Gilmore OJA. A reappraisal of the of use of antiseptics in surgical practice. *Ann R Coll Surg Engl*. 1977; 59(2): 73-103.
23. Platt J, Jones RA, Bucknall RA. Intraperitoneal antiseptics in experimental bacterial peritonitis. *Br J Surj*. 1984; 71(8): 626-8.

24. Rimbäck G, Cassuto J, Wallin G, Westlander G. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. *Anesthesiology*. 1988; 69(6): 881-6.
25. -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(11): 4733-8.
26. 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(4): 902-11.
27. Brocco MC, Paulo DN, Baptista JF, Ferrari TA, Azevedo TC, Silva AL Effects of peritoneal lavage with lidocaine on survival of rats with fecal peritonitis. *Acta Cir Bras*. 2008;23(1):42-7.
28. Olsen KM, Peddicord TE, Campbell GD, Rupp ME. Antimicrobial effects of lidocaine in bronchoalveolar lavage fluid. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 45 (2): 217-9.
29. Par AM, Zoutman DE, Davidson JS. Antimicrobial activity of lidocaine against bacteria associated with wound infection. *Ann Plast Surg*. 1999; 43(3): 239-45.
30. Aldous WK, Jensen R, Sieck BM. Cocaine and lidocaine with phenylephrine as topical anesthetics. *Ear Nose Throat*. 1998; 77(7): 554-7.
31. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008 Apr;9(2):205-13.
32. Feldman JM, Chapin-Robertson K, Turner J. Do agents used for epidural analgesia have antimicrobial properties? Department of Anesthesiology, Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, PA 19141 *Reg Anesth*. 1994 Jan-Feb;19(1):43-7.
33. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. Department of Anesthesiology, School of Medicine, Fukuoka University, Japa *Reg Anesth*. 1996 May-Jun;21(3):239-42.

34. Xiao Wei Zhang, Henrik Thorlacius Inhibitory actions of ropivacaine on tumor necrosis factor- α - induced leukocyte adhesion and tissue accumulation in vivo Department of Surgery, Malmö University Hospital, Lund University, Malmö 20502, Sweden Received 27 January 2000;
35. Angela De Iuliis, Lucia Zanatta, Ezio Vincenti, Lauro Galzigna Differences of ropivacaine and bupivacaine relevant to antiinflammatory activity, platelet aggregation and antioxidant activity in vitro. Institute of Experimental and Laboratory Medicine, University of Pado Colombo 3, 35121 Padua, Italy. November 2000
36. Chi-Yuan Li, MD, MS*, Chien-Sung Tsai, MD, Ping-Ching Hsu, MS, Sheau-Huei Chueh, PhD, Chih-Shung Wong, MD, PhD*, and Shung-Tai Ho, MD, MS Production and Chemotaxis in Human Monocytes: Possible Mechanisms for Its Effect on Inflammation Departments of Anesthesiology and Division of Cardiovascular Surgery, Tri-Service General Hospital; and Departments of Biochemistry, National Defense Medical Center, National Defense University, Taipei, Taiwan, Republic of China (Anesth Analg 2003;97:1312–6)
37. Y. Takao, K. Mikawa, K. Nishina, N. Maekawa, H. Obara Article Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits Acta Anaesthesiologica Scandinavica DEC 2008
38. Christoph J. Konrad, M.D., Ph.D. Guido K. Schuepfer, M.D., M.B.A., H.S.G., Ph.D., Michael Neuburger, M.D., D.E.A.A., Marcus Schley, M.D., Martin Schmelz, M.D., PhD., and Joachim Schmeck, M.D., Ph.D. Reduction of Pulmonary Edema by Short-Acting Local Anesthetics Regional Anesthesia and Pain Medicine, Vol 31, No 3 (May–June), 2006: pp 254–259
39. Flondor M, Listle H, Kemming G, Zwissler B, Hofstetter C. Effect of inhaled and intravenous lidocaine on inflammatory reaction in endotoxaemic rats. Eur J Anaesthesiol. 2010 Jan;27(1):53-60
40. Petroianu A, Carvalho e Carneiro BGM, Rodrigues FHOC, Rocha RF. Avaliação da reinfecção peritoneal após peritonite fecal em ratos. Rev Col Bras Cir. 2004;31(2):90- 4.

41. Pandey A, Bani S, Suri KA – Modulation of Th1/ Th2 cytokines and inflammatory mediators by hydroxychavicol in adjuvant induced arthritic tissues. *Cytokine*, 2010;49:114-21.
42. Guirao X, Lowry SF - Biologic control of injury and inflammation: much more than too little or too late. *World J Surg*, 1996; 20:437-46.
43. Lin E, Calvano SE, Lowry SF -Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000; 127:117-26.
44. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*, 2000; 135:291-5.
45. Kato M, Suzuki H, Murakami M, Akama M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth*, 1997; 9:293-8.
46. Echtenacher B., Falk W., Männel DN., Krammer PH. Requirements of endogenous tumor necrosis factor, cachectin for recovery from experimental peritonitis. *J Immunol* 1990; 145: 3762-3766.
47. Zanetti G., H3eumqann D.,Gérain J., Kohler J., Abbet P., Barras C., Lucas R., Glauser MP., Baungartner JD. Cytokine production after intravenous or peritoneal gram-negatives bacterial challenge in mice. *J Immunol* 1992; 148: 1890-1897.;
48. Fisher CJ., Opal SM., Dhainaut JF., Stephens S., ZimmermanJL.,Nightingale P;.,Harris SJ., Schein RMH., Panaceck EA., Vincent JL., Foulke GE., Warren EL., Garrard C., Park G., Bodmer MW., Cohen J., Van Der Linden C., Cross AS., .,Sadoff JC. Influence of antitumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care med* 1993; 21: 318-327
49. Backwell TS., Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77: 110-117.

50. Vanzeek KJ; Deforge LE; Fisher E; Marano MA; Kenney JS; Remick DG; Lowry SF; Moldawer LL. IL-8 in septic shock, endotexemia and after IL-1 administracion. *J Immunol* 1991; 146: 3478-3482.
51. Kiefer RT, Ploppa A, Krueger WA et al. Local anesthetics impair human granulocyte phagocytosis activity, oxidative burst, and CD11b expression in response to *Staphylococcus aureus*. *Anesthesiology* 2003; 98: 842-8.
52. Schmidt W, Schmidt H, Bauer H, Gebhard MM, Martin E. Influence of lidocaine on endotoxin-induced leukocyte endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo. *Anesthesiology* 1997; 87: 617-24
53. Azuma Y, Shinohara M, Wang PL, Suese Y, Yasuda H, Ohura K. Comparison of inhibitory effects of local anesthetics on immune functions of neutrophils. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 789-96
54. Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y, Tanifuji Y, Kurihara S. Bupivacaine attenuates contractility by decreasing sensitivity of myofilaments to Ca^{2+} in rat ventricular muscle. *Anesthesiology* 2002; 97: 1168-77.
55. Paul H, Clayburne G, Schumacher HR. Lidocaine inhibits leukocyte migration and phagocytosis in monosodium urate crystal-induced synovitis in dogs. *J Rheumatol* 1983; 10: 434-9.
56. Welters ID, Menzebach A, Langefeld TW, Menzebach M, Hempelmann G. Inhibitory effects of S(-) and R(+)-bupivacaine on neutrophil function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 570-5.
57. Tsuda Y, Mashimo T, Yoshiya I, Kaseda K, Harada Y, Yanagida T. Direct inhibition of the actomyosin motility by local anesthetics in vitro. *Biophys J* 1996; 71: 2733-41.
58. Fletcher JR, Ramwell PW. *E. coli* endotoxin shock in the dog; treatment with lidocaine or indomethacin. *Br J Pharmacol* 1978; 64: 85-91.
59. Tanji K, Ohta Y, Kawato S, Mizushima T, Natori S, Sekimizu K. Decrease by psychotropic drugs and local anaesthetics of membrane fluidity measured by fluorescence anisotropy in *Escherichia coli*. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44: 1036-7.