

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

RENATO BREZINSKI

ESTUDO DAS DOSAGENS SÉRICAS DO FATOR ALFA DE NECROSE
TUMORAL EM RATOS SUBMETIDOS À PERITONITE FECAL E TRATADOS
COM ROPIVACAÍNA 0,2% INTRAPERITONEAL.

VITÓRIA

2012

RENATO BREZINSKI

**ESTUDO DAS DOSAGENS SÉRICAS DO FATOR ALFA DE NECROSE
TUMORAL EM RATOS SUBMETIDOS À PERITONITE FECAL E TRATADOS
COM ROPIVACAÍNA 0,2% 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 anesthesiologia.

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.....	10
5. RESULTADOS.....	12
6. DISCUSSÃO.....	13
7. CONCLUSÃO.....	15
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

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 importantes de sepse e de óbito nas unidades cirúrgicas e de terapia intensiva.

Na peritonite, a sepse ocorre quando um foco infeccioso intra-abdominal desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica. Essa 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, eicosanóides, 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 microorganismos. 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 naturais⁴.

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 a aumentar a sobrevivência e a reduzir a mortalidade na sepse. Nesse contexto, diversas publicações sugerem uma ampla gama de ações anti-inflamatórias dos anestésicos locais por meio de seus efeitos sobre as células do sistema imunológico, bem como plaquetas, eritrócitos e o próprio micro-organismo⁵. De fato, esses agentes têm sido utilizados no tratamento de várias condições associadas a processos inflamatórios como: cistite intersticial, proctite ulcerativa, artrites, infecções herpéticas e queimaduras⁶.

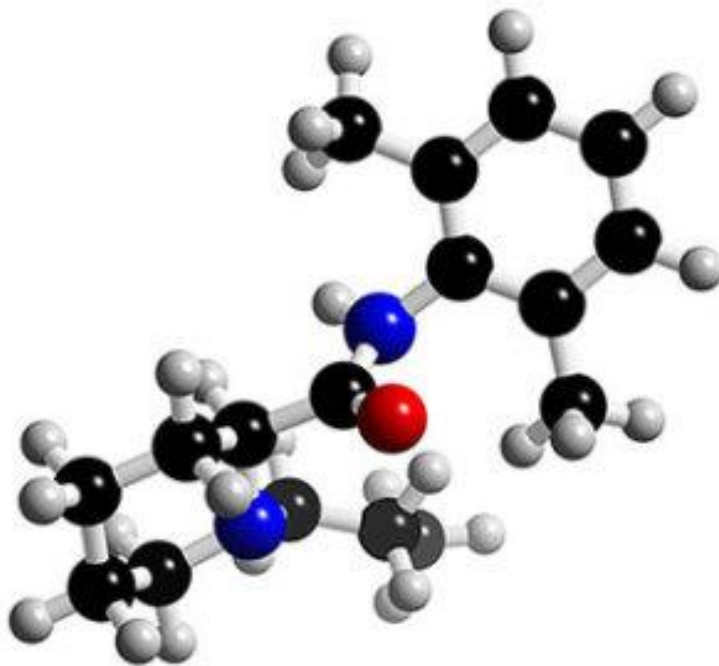
O mecanismo de ação anti-inflamatório dos anestésicos locais não é totalmente compreendido, porém parece envolver uma interação reversível com as proteínas e com os lipídios da membrana, bem como com a regulação da atividade metabólica

celular, migração, exocitose e fagocitose. Baseados nestes aspectos, no presente estudo, investigamos os níveis séricos do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) em ratos submetidos a peritonite fecal com fezes autógenas e 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 bactérias⁷.

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



ROPIVACAÍNA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. LAVAGEM PERITONEAL

3.1.1. EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

A lavagem da cavidade abdominal com solução salina a 0,9% reduziu os índices de mortalidade em ratos com peritonite por fezes humanas⁸. A irrigação da cavidade foi mais eficaz do que o não-tratamento e do que a limpeza da cavidade com gaze estéril. A lavagem peritoneal, no entanto, se mostrou ineficaz no tratamento da peritonite fecal em cães⁹ e em cobaia¹⁰.

3.1.1.1. 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 faecalis*¹¹.

3.1.1.2. LAVAGEM COM SOLUÇÃO SALINA E ANTIBIÓTICOS

Avaliou-se a eficácia da utilização de antibióticos e lavagem com solução salina 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, kanamicina) à solução para lavagem, a taxa de sobrevivência aumentou para 75% e 80%¹² além de reduzir a formação de abscessos intra-abdominais.

A lavagem peritoneal com solução salina e a instilação tópica de gentamicina e clindamicina foi mais eficaz na diminuição da mortalidade do que a lavagem com solução salina isolada na peritonite provocada por fezes do próprio animal¹³. Os autores, no entanto, consideraram importante aumentar a amostra para confirmar os resultados.

3.1.1.3. ANTISSÉPTICOS

O uso de antissépticos retornou à terapêutica por causa do aumento da resistência bacteriana aos antibióticos¹⁴. A noxitolina e o povidine-iodo foram investigados. Povidine-iodo reduziu significativamente a mortalidade em camundongos

e ratos ($p < 0,01$) com peritonite, enquanto que a noxitolina a 0,5% e a 1% não reduziu¹⁴. Foi constatado que o povidine-iodo foi mais eficaz do que a noxitolina na redução de formação de aderências peritoneais em ratos¹⁴.

Em 1984, avaliaram-se antissépticos em camundongos em que foi produzida peritonite com injeção intraperitoneal de 10 vezes a dose letal média (LD_{50}) de *Escherichia Coli* (0,2 mL)¹⁵. Dos cinco antissépticos testados (taurolin 2%, povidine iodine 2%, noxitolina a 1% e 2%, hipoclorito a 2%, clorexidine a 0,02% e 0,05%), apenas clorexidine a 0,02% e a 0,05% se mostraram eficazes e reduziram a mortalidade para 14% e 50%, respectivamente. Entretanto, quando foram injetados uma hora após a indução da peritonite, esses antissépticos não foram tão eficazes, demonstrando a importância do início do tratamento.

3.1.1.4. ANESTÉSICOS LOCAIS

A lidocaína a 1% e a bupivacaína a 0,5% se mostraram eficazes na prevenção da peritonite induzida por ácido clorídrico a 0,1 molar em relação à solução salina¹⁶.

Camundongos com peritonite séptica induzida segundo modelo experimental¹⁷, 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 atenuarem a resposta hiperinflamatória¹⁸.

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 sobrevivência¹⁹.

3.2. ANESTÉSICOS LOCAIS

Além da ação anti-inflamatória, 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 micro-organismos 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 *Moraxella catarrhalis*, quando comparada à lidocaína. Finalmente as duas soluções não tiveram efeito sobre o *Haemophilus influenzae*, a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Candida albicans*²⁰.

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 lidocaína²¹.

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 do que a lidocaína. A fenilefrina e o metilparaben mostraram discreta atividade antibiótica²².

Os anestésicos locais possuem propriedades antimicrobianas contra um amplo espectro de patógenos. Vários anestésicos em concentrações normalmente utilizadas na prática clínica inibem o crescimento de inúmeras bactérias e fungos. A bupivacaína e a lidocaína possuem um espectro maior do que o da ropivacaína. O maior tempo de exposição e a maior concentração correlacionam-se com o aumento proporcional da atividade antibacteriana dos anestésicos²³.

Ao se pesquisar a capacidade de diferentes concentrações de lidocaína e de 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 essa inibição proporcional à concentração dos anestésicos locais. A diminuição da concentração reduziu a eficácia

principalmente de algumas espécies com o *Staphylococcus aureus*. Os opióides não alteraram o crescimento bacteriano²⁴.

Investigando-se as atividades bactericida e bacteriostática da lidocaína, mepivacaína e bupivacaína em diferentes concentrações e diferentes tempos de exposição em culturas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, demonstrou-se uma baixa contagem de colônias com a exposição de bupivacaína 0,5% por 3 horas ou mais. Concluiu-se que a atividade antimicrobiana dos anestésicos locais estudados parece advir de uma ação bactericida em vez de bacteriostática²⁵.

3.2.2. ANTI-INFLAMATÓRIO

Avaliando-se a resposta inflamatória de peritonites induzidas por ligadura e punção do ceco e tratamento com anestésicos locais via subcutânea, demonstrou-se que a lidocaína e a bupivacaína diminuem os níveis plasmáticos de TNF-alfa, indicando que os anestésicos locais exercem uma ação anti-inflamatória¹⁸.

Ao se avaliar a resposta anti-inflamatória da lidocaína e da mepivacaína em pulmões isolados de ratos, a ativação dos polimorfonucleares era induzida com um análogo de peptídeos de membrana de bactérias (N-formil-L-leucina-metionil-L-fenilalanina – FMLP). O tratamento prévio com os anestésicos locais reduziu as lesões histológicas, como a alveolite granulocítica, e apresentou menores valores de pressão de artéria pulmonar²⁶.

Pesquisando-se o pré-tratamento com lidocaína em ratos com endotoxemia induzida pela injeção de lipopolissacarídeo (LPS), utilizaram-se lidocaína venosa (4mg/kg) e inalatória em duas doses diferentes (4 e 0,4 mg/kg). Os níveis de TNF-alfa e IL-1B no lavado broncoalveolar foi significativamente menor nos animais que receberam o anestésico venoso ou 4mg/kg por via inalatória. As citocinas estudadas não se alteraram no plasma²⁷.

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 animal²⁸, 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 diluídas 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 abdominal²⁸.

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 a 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, foram coletadas 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 TNF- α . 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 por meio do método CBA (Cytometric Bead Array) no Centro de Pesquisa René Rachou – Fiocruz Belo Horizonte²⁹.

5. RESULTADOS

Dosagem de TNF- α

Tabela I – Estatísticas descritivas da dosagem de TNF- α em Pg/mL

Grupos	n	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão
Controle	4	441,44	512,44	370,85	57,81
Enxugamento	4	459,50	563,89	350,32	89,34
Soro fisiológico	4	327,65	515,58	157,99	173,60
Ropivacaína	4	32,45	60,92	24,77	16,21

Tabela II – Resultados (valores p) do teste de Mann-Whitney, para dosagem de TNF- α , entre os grupo ropivacaína, soro fisiológico e os demais.

	Soro Fisiológico	Ropivacaína
Controle	0,56	0,021
Enxugamento	0,38	0,021
Soro fisiológico	-	0,021

Observa-se, pela tabela II, que foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em todos os cruzamentos com o grupo Ropivacaína. Pode-se concluir que o grupo Ropivacaína apresenta menores valores da dosagem de TNF- α do que os demais grupos.

6. DISCUSSÃO

Em uma infecção grave, ocorre produção exagerada e persistente de citocinas, o que pode levar a lesões em órgãos-alvo, insuficiência de múltiplos órgãos e morte³⁰.

Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória produzida por várias células, incluindo monócitos, macrófagos, linfócitos T e células epiteliais. Essa citocina foi inicialmente reconhecida por sua capacidade em induzir necrose hemorrágica em certos tumores³¹ e sua importância para o desenvolvimento de doenças inflamatórias e infecciosas³². O TNF- α está envolvido com o desencadeamento de resposta imune, indução do evento inflamatório agudo e transição para inflamação crônica e persistência da mesma³³.



Fator α de Necrose Tumoral

Estudos anteriores demonstraram redução da mortalidade de ratos submetidos a peritonite fecal e que tiveram o peritônio lavado com lidocaína¹⁹ e bupivacaína³⁴. A ropivacaína, apesar de apresentar efeito anti-inflamatório e antimicrobiano mais discreto do que os outros anestésicos³⁵, também apresentou, conforme nossos resultados, menor aumento dos níveis plasmáticos de TNF- α do que nos demais grupos, comprovando a eficácia desse fármaco na lavagem da cavidade peritoneal em peritonite séptica.

Os anestésicos locais parecem atuar em várias etapas da cascata inflamatória. Vários estudos demonstraram uma redução reversível e dose-dependente da adesão dos leucócitos às paredes vasculares^{36,37}. A migração leucocitária também parece ser

afetada pelos anestésicos, provavelmente por ação no citoesqueleto ou por atenuação na liberação de agentes quimiotáxicos pelos leucócitos³⁸.

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 sinovite³⁹. No entanto experimentos com a ropivacaína demonstraram efeitos discretos ou nulos sobre a atividade fagocítica de granulócitos, ao contrário de outros agentes anestésicos locais³⁵. O mecanismo mais plausível para explicar a inibição da atividade fagocitária é a diminuição da expressão do receptor de superfície de leucócitos⁴⁰ e a inibição da atividade dos filamentos de actomiosina⁴¹.

Apesar de a eficácia da lavagem peritoneal ser controversa na literatura médica^{42,8}, no presente experimento, demonstrou reduzir a mortalidade. Os anestésicos locais aumentaram a sobrevida em vários trabalhos em modelos experimentais com camundongos¹⁸ e cães⁴³, mesmo quando administrados de maneira sistêmica.

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 altas²⁴.

O mecanismo preciso de ação antibacteriana ainda não está claro, mas pode estar relacionado à 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 membrana⁴⁴.

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 do TNF- α relacionados à resposta inflamatória e à sepse.

8. REFERÊNCIAS BIBIOLGRÁFICAS

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, Kerenyi 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. Torres OJM, Macedo EL, Melo TCM et al. - Peritonite fecal em ratos: eficácia da lavagem peritoneal com solução de cloreto de sódio a 0,9%. *Acta Cir Bras*, 1999;14:65-68
9. Glover JL, Atkins P, Lempke RE. Evaluation of peritoneal lavage therapy for peritonitis. *J Surg Res*. 1969; 9(9): 531-4.
10. Schumer W, Lee DK, Jones B. Peritoneal lavage in postoperative therapy of later peritoneal sepsis. Preliminary report. *Surgery*. 1964; 55: 841-5.
11. 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.
12. Rocha JJR, Aprili F, Santos Junior JCM, Guimarães AS. Tratamento da peritonite generalizada grave. *Rev Col Bras Cir* .1986; 13(5): 218-23.

13. Saldivia C, Alejos R, Gilberto H. Peritonitis experimental em ratas y evaluácion preliminar del tratamiento com lavado peritoneal y antibioticoterapia tópica. *Rev Venez Cir.* 2000; 53(2): 48-51.
14. Gilmore OJA. A reappraisal of the of use of antiseptics in surgical practice. *Ann R Coll Surg Engl.* 1977; 59(2): 73-103.
15. Platt J, Jones RA, Bucknall RA. Intraperitoneal antiseptics in experimental bacterial peritonitis. *Br J Surj.* 1984; 71(8): 626-8.
16. Rimbäck G, Cassuto J, Wallin G, Westlander G. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. *Anesthesiology.* 1988; 69(6): 881-6.
17. 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.
18. 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.
19. 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
20. Olsen KM, Peddicord TE, Campbell GD, Rupp ME. Antimicrobial effects of lidocaine in bronchoalveolar lavage fluid. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 45 (2): 217-9.
21. Par AM, Zoutman DE, Davidson JS. Antimicrobial activity of lidocaine against bacteria associated with wound infection. *Ann Plast Surg.* 1999; 43(3): 239-45
22. Aldous WK, Jensen R, Sieck BM. Cocaine and lidocaine with fhenylephrine as topical anesthetics. *Ear Nose Throat.* 1998; 77(7): 554-7.
23. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surg Infect (Larchmt).* 2008; 9(2):205-13.
24. Feldman JM, Chapin-Robertson K, Turner J. Do agents used for epidural analgesia have antimicrobial properties? *Reg Anesth.* 1994;19(1):43-7.
25. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Reg Anesth.* 1996;21(3):239-42.

26. Christoph JK, Guido KS, Michael N, Martin S. Reduction of pulmonary edema by short-acting local anesthetics. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2006; 3:254–259.
27. Flondor M, Listle H, Kemming GI, Zwissler B, Hofstetter C. Effect of inhaled and intravenous lidocaine on inflammatory reaction in endotoxaemic rats. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27(1):53-60.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(3): 765-88.
32. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991; 163(6): 1177-84
33. Burger D, Dayer JM. Inhibitory cytokines and cytokine inhibitors. *Neurology* 1995; 45(6): 39-43.
34. Brocco MC, Paulo DN, Baptista JF, Carraretto AR, Ferrari TA, de Azevedo TC, da Silva AL. Effects of peritoneal lavage with bupivacaine on survival of mice with fecal peritonitis. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58(5):474-9.
35. 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.
36. 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
37. 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

38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Whiteside OJ, Tytherleigh MG, Thrush S et al. - Intra-operative peritoneal lavage - who does it and why? *Ann R Coll Surg Engl*, 2005;87:225-228
 43. Fletcher JR, Ramwell PW. E. coli endotoxin shock in the dog; treatment with lidocaine or indomethacin. *Br J Pharmacol* 1978; 64: 85-91.
 44. 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.
-