

**EFEITOS DO POLIVINILPIRROLIDONA-iodo NO  
TRATAMENTO DA PERITONITE BACTERIANA  
INDUZIDA EM RATOS.**

Eduardo Ângelo Braga

Belo Horizonte

2006

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Eduardo Ângelo Braga

**EFEITOS DO POLIVINILPIRROLIDONA-iodo (PVPI) NO  
TRATAMENTO DA PERITONITE BACTERIANA  
INDUZIDA EM RATOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Ivana Duval de Araújo

Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

2006

## **Universidade Federal de Minas Gerais**

Reitor: Prof. Dr. Ronaldo Tadeu Pena

Vice-Reitora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helena Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

### **Faculdade de Medicina**

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Carlos Faria dos Santos Amaral

### **Departamento de Cirurgia**

Chefe: Prof. Dr. Walter Antônio Pereira

Vice-Chefe: Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia**

Coordenador: Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Sub-Coordenador: Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Membros: Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Andy Petroianu

Prof. Dr. Marco Antonio Gonçalves Rodrigues

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Juliano Alves Figueiredo (Representante discente)

Eduardo Ângelo Braga

**EFEITO DO POLIVINILPIRROLIDONA-iodo (PVPI) NO  
TRATAMENTO DA PERITONITE BACTERIANA INDUZIDA EM  
RATOS.**

Dissertação apresentada e defendida perante a comissão examinadora em  
\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2006, constituída pelos  
professores:

---

---

---

Profª. Drª. Ivana Duval de Araújo (orientadora)

Resultado: \_\_\_\_\_

*A meus pais, Djair Braga e Maria de Fátima Ferreira Braga, pelo inestimável apoio.*

*A minhas irmãs, Emiliany Braga e Elidiane Vivian Braga, pelo afeto.*

*A minha orientadora, Ivana Duval de Araújo, pelos ensinamentos e afeto.*

## **Agradecimentos**

Àquelas pessoas que tornaram esse trabalho possível...

Médica Maria Amélia Guimarães Sarmiento

Médico Giovanni Cezar Xavier Grossi

Farmacêutica Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Simone Odília Fernandes Diniz

Farmacêutico Prof. Dr. Valbert do Nascimento Cardoso

Médico Rafael Calvão Barbuto

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

*...Acima de tudo, guarde o seu coração, porque dele brota a vida*

Provérbios 4, 23-24



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fagocitose proporcional de bactérias entre os órgãos do Sistema Mononuclear Fagocitário de ratos com peritonite induzida: não tratados (controle), tratados com Polivinilpirrolidona-Iodo a 1% ou tratados com solução salina.....	21
---	----

## Lista de Figuras

<i>Figura 1 – Percentual de bactérias absorvidas pelo peritônio de ratos não tratados (controle) ou tratados com solução salina ou com PVPI .....</i>	16
<i>Figura 2 – Percentual de bactérias fagocitadas pelo SMF hepático, esplênico ou pulmonar e remanescente não fagocitado no sangue periférico de ratos não tratados (controle). .....</i>	17
<i>Figura 3 – Percentual de bactérias fagocitadas pelo SMF hepático, esplênico ou pulmonar e remanescente não fagocitado no sangue periférico de ratos tratados com solução salina. ....</i>	18
<i>Figura 4 – Percentual de bactérias fagocitadas pelo SMF hepático, esplênico ou pulmonar e remanescente não fagocitado no sangue periférico de ratos tratados com PVPI a 1%. ....</i>	19
<i>Figura 5 – Fagocitose hepática de bactérias em animais com peritonite induzida não tratados (controle) ou tratados com solução salina ou solução contendo PVPI a 1%. ....</i>	22
<i>Figura 6 – Fagocitose esplênica de bactérias em animais com peritonite induzida não tratados (controle) ou tratados com solução salina ou solução contendo PVPI a 1%. ....</i>	23
<i>Figura 7 – Fagocitose pulmonar de bactérias em animais com peritonite induzida não tratados (controle) ou tratados com solução salina ou solução contendo PVPI a 1%. ....</i>	24
<i>Figura 8 – remanescente não fagocitado de bactérias em animais com peritonite induzida não tratados (controle) ou tratados com solução salina ou solução contendo PVPI a 1%. ....</i>	25

# Índice

Resumo.....	1
Abstract .....	3
Introdução .....	5
Objetivos .....	7
Relevância .....	8
Materiais e Método .....	9
Animais utilizados e cuidados dispensados ..	9
Delineamento experimental .....	9
Preparo da suspensão bacteriana .....	10
Infusão da suspensão bacteriana .....	10
Tratamentos .....	11
Fagocitose por fígado, baço e pulmão.....	12
Absorção bacteriana .....	13
Análise estatística .....	15
Resultado .....	16
Discussão .....	26
Conclusões .....	34
Referências bibliográficas .....	35

## **Lista de Abreviaturas**

C – Celsius

cpm - Contagem por minuto

g – grama

Kg – Kilograma

IL - Interleucina

MBq – Milibequeris

mg – miligramas

ml – Mililitros

MPS – Mononuclear Phagocytic System

$^{99m}\text{Tc}$  – Metatecnécio

PGI – Prostaglandina

PVPI – Polivinilpirrolidona-iodo

SMF – Sistema Mononuclear Fagocitário

TNF – Tumor Necrosis Factor

UFC – Unidade Formadora de Colônia

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** Controvérsias no tratamento das peritonites têm levado ao questionamento do valor terapêutico da lavagem da cavidade peritoneal com solução salina ou com antissépticos locais. **OBJETIVOS:** avaliar a eficácia do uso do polivinilpirrolidona-iodo (PVPI) no líquido de lavagem da cavidade peritoneal na redução da absorção bacteriana, na redução do remanescente bacteriano no sangue circulante e na eficácia da fagocitose pelo sistema mononuclear fagocitário hepático, esplênico e pulmonar. **MÉTODOS:** Estudou-se 34 ratos Wistar fêmeas distribuídos aleatoriamente em três grupos: CONTROLE (n=10), nenhum tratamento; PVPI (n=9), lavagem da cavidade peritoneal com solução de PVPI a 1% em solução salina; SALINA (n=15), lavagem da cavidade peritoneal com solução salina. Após anestesia dos animais de todos os grupos, fez-se infusão intraperitoneal de uma solução de *Escherichia coli* marcadas com  $^{99m}\text{Tc}$  contendo  $2,5 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colônias (UFC) por ml. Após 40 minutos, os animais de todos os grupos foram submetidos a laparotomia mediana e feito o tratamento, que foi, no grupo CONTROLE, manipulação das vísceras; no grupo PVPI, irrigação da cavidade peritoneal com solução de PVPI a 1% aquecido a  $37,5^\circ\text{C}$ , seguida de sua aspiração, e no grupo SALINA irrigação com solução salina aquecida a  $37,5^\circ\text{C}$  seguida de sua aspiração. Foi feita a laparorráfia em todos os animais e, após 15 minutos do tratamento, feita nova laparotomia e secção da aorta abdominal para a morte dos animais. Foram colhidas amostras de sangue, do fígado, do baço e do pulmão, com contagem da radioatividade nessas amostras. Foi determinado o índice de absorção bacteriana, o índice de fagocitose por grama de fígado, do baço e do pulmão e o índice de

remanescente no sangue periférico. **RESULTADOS:** Do total de bactérias infundidas no peritônio, houve absorção de 0,92% (0,14% a 2,13%) nos animais onde não houve tratamento, 0,49% (0,18% a 0,71%) após uso do PVPI tópico e 0,80% (0,04% a 3,8%) após lavagem com solução salina. Houve redução significativa da absorção bacteriana quando comparados os animais tratados com o PVPI e os controles não tratados ( $p=0,003$ ). Do total de bactérias absorvidas para a corrente circulatória, o percentual de bactérias não fagocitadas presentes no sangue periférico foi de 2,9% (1,1% a 17,7%) nos animais não tratados, 15,2% (8,3% a 21,4%) naqueles tratados com PVPI e 6,9% (0,8% a 29,7%) após lavagem com solução salina, com diferença entre os não tratados e os tratados com PVPI ( $p=0,01$ ). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à fagocitose hepática, esplênica e nem em relação à fagocitose pulmonar. **CONCLUSÃO:** A lavagem da cavidade peritoneal de ratos com solução contendo PVPI mostrou ser capaz de reduzir a absorção de bactérias injetadas na cavidade peritoneal de ratos, entretanto parece interferir com a função das células fagocitárias livres pela observação do aumento de bactérias viáveis no sangue periférico desses animais.

PALAVRAS-CHAVE: PERITONITE; LAVAGEM  
PERITONEAL; SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITÁRIO.

## Abstract

**INTRODUCTION:** Controversies in the treatment of peritonitis have been taking questions about of the therapeutic value of wash with saline solution or local antiseptics. **OBJECTIVES:** to evaluate the effectiveness of povidone-iodine (PVPI) added to the liquid of wash of the peritoneal cavity in the reduction of the bacterial absorption and phagocytosis by hepatic splenic and pulmonary Mononuclear Phagocytic System (MPS) **METHODS:** It was studied 34 Wistar females rats randomly distributed in the following three groups: CONTROL (n=10), none treatment; IODINE (n=9), wash of the peritoneal cavity with 1% iodine solution; SALINE (n=15), wash of the cavity with saline solution. After anesthesia of the animals, it was made intraperitoneal infusion of a solution of  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled Escherichia coli containing  $2,5 \times 10^{10}$  CFU/ml. After 40 minutes, through a median laparotomy it was made the treatment, that was, in the group CONTROL, manipulation of intestinal loops; in the group IODINE, irrigation of the peritoneal cavity with solution of warm 1% PVPI to  $37,5^{\circ}\text{C}$ , followed by your aspiration, and in the group SALINE irrigation with saline solution heated up to  $37,5^{\circ}\text{C}$  followed by your aspiration. After 15 minutes of the treatment, the animals were laparotomized and killed by abdominal aorta section. Samples of blood, liver, spleen and lung were obtained to radioactivity count and determined bacterial absorption index, phagocytosis index per gram of liver, spleen and lung and the remainder index in the peripheric blood. **RESULTS:** Of the total of bacteria infused into peritoneum, there was absorption of 0,92% (0,14% to 2,13%) in the animals of CONTROL group, 0,49% (0,18% to 0,71%) after use of topical IODINE and 0,80% (0,04% to 3,8%) after wash with saline solution. There was significant reduction of the absorption when compared the treated

animals with PVPI and the CONTROL group ( $p=0,003$ ). Of the total of bacterias absorbed to circulatory current, the percentile of non-phagocytosed bacteria in the peripheric blood was of 2,9% (1,1% to 17,7%) in the animals not treated, 15,2% (8,3% to 21,4%) in those treated with IODINE and 6,9% (0,8% to 29,7%) after wash with saline solution, with difference among the CONTROL group and IODINE group ( $p=0,01$ ). There was not significant difference among the groups in relation to the hepatic, splenic and pulmonary phagocytosis. **CONCLUSION:** The wash of the peritoneal cavity of rats with solution containing IODINE showed to be able to reduce the absorption of bacteria for the peritoneum of rats, however it seems to interfere with the function of free phagocytic cells free for the observation of the increase of viable bacteria in the peripheric blood of those animals.

KEY-WORDS: PERITONITIS; PERITONEAL LAVAGE;  
MONONUCLEAR PHAGOCYtic SYSTEM.



# 1. Introdução

A peritonite bacteriana secundária é causa importante de sepse e óbito na prática cirúrgica. Geralmente a contaminação bacteriana e química da cavidade peritoneal, segue-se a uma perfuração do tubo digestivo. Sua fisiopatologia envolve a ativação de mecanismos inflamatórios locais e sistêmicos em presença de um foco infeccioso intra-abdominal. Componentes celulares e humorais como as citocinas e proteínas de fase aguda atuam conjuntamente no sentido de conter a infecção, mas essa resposta inflamatória exacerbada, com ativação de elementos celulares como macrófagos e mastócitos, liberação sistêmica de oxigênio ativo e mediadores celulares da inflamação comprometem a economia do organismo, levando-o a falência <sup>1,2</sup>. Em função dessa resposta inflamatória exacerbada, a mortalidade é alta.

O tratamento da peritonite secundária envolve a abordagem sistêmica e da cavidade peritoneal. O tratamento sistêmico é feito com a administração de antimicrobianos, ressuscitação com fluidos e suporte intensivo ao paciente. Na abordagem da cavidade peritoneal, são importantes o controle do foco infeccioso e a remoção mecânica da contaminação grosseira. Essa remoção dos contaminantes se fundamenta na lavagem da cavidade peritoneal com ou sem substâncias adicionais. Seu objetivo é aumentar o índice de debridamento mecânico de partículas como fibrina e coágulos sépticos <sup>3</sup>.

A lavagem da cavidade, entretanto, encontra ainda opositores devido seus resultados serem questionados por diversos trabalhos<sup>1,2,4,5</sup>. Alguns cirurgiões mostraram que a vasodilatação causada pela solução

salina aquecida promoveria esfoliação celular, aumento da resposta inflamatória, aumento do número de macrófagos ativados na área de lesão, perda de sua capacidade funcional e aumento do índice de absorção de bactérias pelo peritônio <sup>6-9</sup>. Entretanto, ao se investigar junto a uma amostra de cirurgiões gerais, 97% desses utilizavam a lavagem da cavidade, sendo que a maioria opta pelo uso da solução salina em quantidade suficiente para que essa solução se apresente limpa <sup>4</sup>.

O uso de substâncias como antissépticos ou antimicrobianos é controverso quanto a sua aplicabilidade e eficácia, pois aparentemente não apresentaria benefícios <sup>4</sup>. Diversos estudos têm demonstrado que houve redução da mortalidade, em ratos, após a instituição da terapêutica de lavagem da cavidade com soluções iônicas ou contendo agentes antissépticos e antimicrobianos, como a noxitiolina e a polivinilpirrolidona-iodo (PVPI) <sup>10</sup>. Entretanto, outros autores não verificaram melhora da sobrevivência de ratos após limpeza da cavidade com o PVPI <sup>11</sup>.

Quando ocorre a peritonite secundária, a irritação peritoneal provocada pela contaminação grosseira associada à rápida proliferação bacteriana é um fator capaz de afetar a resposta do peritônio, fazendo com que ocorra abertura do endotélio com possibilidade da passagem das bactérias presentes na cavidade peritoneal para a circulação sistêmica. Nesse caso, a integridade do sistema mononuclear fagocitário torna-se necessária no sentido de não somente fagocitar como também inativar, através da lise, as bactérias que chegam aos principais órgãos providos com células do sistema mononuclear fagocitário (SMF), o fígado, o pulmão e o baço.

Diante das controvérsias relacionadas ao tratamento da peritonite com antissépticos e ausência de trabalhos relacionados à função

dos macrófagos após esta modalidade terapêutica, foi realizado este estudo.

## **2. Objetivos**

1. Avaliar o índice de permeabilidade do peritônio a bactérias infundidas na cavidade abdominal após tratamento dessa cavidade com solução salina acrescida ou não do PVPI;
2. Avaliar o percentual de bactérias não fagocitadas na circulação sistêmica após tratamento da cavidade com solução salina acrescida ou não do PVPI;
3. Avaliar alterações da fagocitose hepática, esplênica e pulmonar após tratamento da cavidade peritoneal com solução salina acrescida ou não do PVPI.

### **3. Relevância**

Apesar do tratamento da cavidade peritoneal com antissépticos ter caído em desuso, acredita-se que, com algumas modificações, esta pode se tornar uma opção terapêutica nas peritonites secundárias, justificando, portanto, a avaliação do comportamento das células fagocitárias com a adoção dessa modalidade terapêutica.

## **4. Materiais e métodos**

### **4.1 Animais utilizados e cuidados dispensados**

Foram estudados 34 ratos Wistar fêmeas, com idade entre 2 e 3 meses e peso entre 200 e 250 g, provenientes do Biotério Central do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Os animais foram acondicionados em caixas de polipropileno providas com forração de maravalha trocada a cada 48 horas, com tampa gradeada de aço inoxidável e capacidade para 5 animais, permanecendo em período de quarentena de uma semana. Durante o período de quarentena e de realização do estudo, os animais foram alojados no Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, em ambiente com climatização natural, com exaustão mecânica e ventilação natural, e ciclos naturais dia/noite. Foram fornecidos água e ração para ratos (Labina ®, Purina®) à vontade.

Este trabalho foi realizado de acordo com as normas do comitê brasileiro de experimentação animal (COBEA).

## 4.2 Delineamento experimental

Os animais foram aleatoriamente divididos em três grupos experimentais:

1. GRUPO CONTROLE (n=10), infusão de suspensão bacteriana na cavidade peritoneal, sem tratamento posterior;
2. GRUPO PVPI (n=9), infusão de suspensão bacteriana na cavidade peritoneal seguida da lavagem com solução salina aquecida acrescida de polivinilpirrolidona-iodo à 1%;
3. GRUPO SALINA (n=15), infusão de suspensão bacteriana na cavidade peritoneal seguida da lavagem da cavidade peritoneal com solução salina aquecida.

## 4.3 Preparo da suspensão bacteriana

Uma amostra de *Escherichia coli* padrão foi cultivada em agar sangue e, após crescimento, ressuspensa em solução salina, obtendo-se a suspensão bacteriana inicial. Essa suspensão foi marcada com  $^{99m}\text{Tc}$  conforme técnica descrita por DINIZ (1999)<sup>12</sup>. Resumidamente, alíquotas de 2ml da suspensão bacteriana foram incubadas a 37°C com 580Mmol de cloreto estanhoso com pH 7,0 por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se 26,0 milibequerels (MBq) de  $^{99m}\text{Tc}$  a cada tubo, mantendo-se a incubação por 10 minutos a 37°C. Após centrifugação, alíquotas de 100 microlitros do sobrenadante e do precipitado foram retirados para determinação do índice de marcação. Depois, por nefelometria, fez-se o cálculo do número de unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/ml), acrescentando-se solução salina a 0,9% até se obter uma suspensão contendo  $10^{11}$  UFC/ml. Após esta etapa, foram preparados os inóculos através da aspiração para uma

seringa, com capacidade de 1ml, de 0,25ml da suspensão. Foi feita a leitura radioativa de cada seringa, antes e depois de cada infusão, tornando, portanto conhecida a quantidade total de radioatividade infundida em cada animal.

#### **4.4 Infusão da suspensão bacteriana**

Os animais foram anestesiados através de injeção intramuscular de uma mistura de Quetamina (40mg/Kg) associada a Xilazina (8mg/Kg). Em seguida, através de uma punção parietal, foi infundido na cavidade abdominal 0,25ml da suspensão de *Escherichia coli* preparada conforme descrito acima. Após um período de 40 minutos, os animais foram novamente anestesiados com Quetamina mais Xilazina, e feita abertura da cavidade abdominal para realização dos tratamentos.

#### **4.5 Tratamentos**

Os animais foram anestesiados através de injeção intramuscular de uma mistura de Quetamina (40mg/Kg) associada a Xilazina (8mg/Kg). Nos animais do grupo controle, realizamos laparotomia, inspeção da cavidade, manipulação das alças seguido de laparorráfia com chuleio contínuo de poliglactina 4-0. Nos animais do grupo PVPI foi feita lavagem com PVPI. A solução de PVPI a 1% foi obtida através da mistura, em 8 partes de solução salina a 0,9%, de 2 partes de PVPI a 5%, tendo portanto como solução final a solução salina com PVPI na concentração de 1%. Esse líquido foi colocado em banho-maria regulado para 37,5°C e usado nos animais através da irrigação da cavidade por três vezes, enxugamento com gazes umedecidas em solução salina a 0,9%, seguido da laparorráfia com chuleio contínuo de poliglactina 4-0. No grupo salina, fizemos lavagem com solução salina a 0,9% mantida em banho-maria regulado para 37,5°C e irrigando-se a cavidade por três vezes, seguido do enxugamento com



gazes umedecidas em solução salina a 0,9%, com laparotomia com chuleio contínuo de poliglactina 4-0.

Após intervalo de 15 minutos, durante o qual o animal permaneceu sob efeito do agente anestésico parenteral, a cavidade foi novamente aberta e colheu-se 3ml de sangue através de punção da veia cava para contagem radioativa. Em seguida, procedeu-se a eutanásia por secção da aorta abdominal e exsanguinação, coleta das amostras, que foram lobo esquerdo do fígado, lobo inferior do pulmão direito e o baço íntegro. As amostras de tecido foram lavadas em solução salina a 0,9% através de agitação suave por oito vezes, fixadas em formol a 10% durante duas horas, pesadas e colocadas em tubos de um contador gama para contagem da radioatividade no fragmento. A amostra de sangue foi deixada em repouso por uma hora e retirado 1ml do soro para contagem radioativa, eliminando assim a leitura do tecnécio ligado a bactérias fagocitadas no interior dos neutrófilos.

#### **4.6 Fagocitose por fígado, baço e pulmão** <sup>13,14</sup>

O cálculo proporcional da radioatividade por grama de órgão foi obtido através do cálculo proporcional da radioatividade do fragmento multiplicado pelo peso padrão. Esse foi definido como 8,0 g para o fígado, o peso do baço como 0,9 g, o peso dos pulmões com 1,2 g e o volume de sangue como 5ml. Em seguida, fez-se o cálculo da participação de cada um desses órgãos na fagocitose, considerando-se como 100% a radioatividade obtida com a soma da radioatividade individual, por grama, do fígado, baço, pulmão e por ml de sangue. A radioatividade proporcional do fígado, foi, por exemplo, a radioatividade por grama de fígado multiplicada pelo peso padrão e por 100(%) e dividida pela soma da radioatividade por grama do fígado somada àquela do pulmão, baço e volume de sangue. Dessa fórmula, obteve-se o grau de participação

uniforme de cada um desses órgãos na fagocitose das bactérias presentes na via sistêmica. (vide fórmula abaixo)

$$\text{Fagocitose} = \frac{\text{cpm} \cdot \text{g} / \text{órgão} \cdot \text{ou} \cdot \text{ml} / \text{sangue}}{\sum \text{cpm} \cdot \text{g} / \text{órgão} + \text{cpm} \cdot \text{ml} / \text{sangue}}$$

Onde:

*cpm g/órgão ou ml/sangue* correspondeu à leitura radioativa do fragmento do fígado multiplicado pelo peso médio de 8 g, ou radioatividade do baço multiplicada por 0,9 ou radioatividade do fragmento do pulmão multiplicado por 1,2;

$\Sigma$  *cpm g/órgão + ml/sangue* correspondeu à leitura radioativa do fragmento do fígado multiplicado pelo peso médio de 8 g somado à radioatividade do baço multiplicada por 0,9 g, somado a radioatividade do fragmento do pulmão multiplicado por 1,2 g, somado a radioatividade na amostra de sangue multiplicado por 5 ml.

*Cpm* – contagem por minuto

#### **4.7 Absorção bacteriana** <sup>15,16</sup>

O cálculo da absorção bacteriana foi obtido pela subtração, da radioatividade total infundida previamente conhecida, da radioatividade total nos órgãos, segundo a fórmula abaixo:

$$\text{Absorção} = \text{cpm infundida} - \sum \text{cpm órgãos e ml de sangue}$$

Onde

$\sum \text{cpm g/órgão} + \text{ml/sangue}$  correspondeu à leitura radioativa do fragmento do fígado multiplicado pelo peso médio de 8g somado à radioatividade do baço multiplicada por 0,9g, somado a radioatividade do fragmento do pulmão multiplicado por 1,2g, somado a radioatividade na amostra de sangue multiplicado por 5ml.

A radioatividade total infundida foi previamente calculada, e a radioatividade total nos órgãos foi obtida através do somatório da radioatividade do fígado, baço, pulmão e sangue. Para isso, mensurou-se a radioatividade por grama de cada órgão, que foi multiplicada pelo peso padronizado do órgão.

#### **4.8 Análise estatística**

Os valores foram comparados no mesmo órgão entre os animais dos grupos controle, PVPI e salina através do teste de Kruskal-Wallis, considerando-se significativas diferenças para  $p < 0,05$ .

## 5. Resultado

A mediana do percentual de bactérias absorvidas pelo peritônio foi de 0,92% (0,14% a 2,13%) no animais do grupo controle, 0,80% (0,04% a 3,8%) no grupo tratado com solução salina e 0,49% (0,18% a 0,71%) nos animais tratados com PVPI. Houve diferença significativa quando comparou-se os animais controle e aqueles tratados com PVPI, com significância de 0,3% (figura 1).

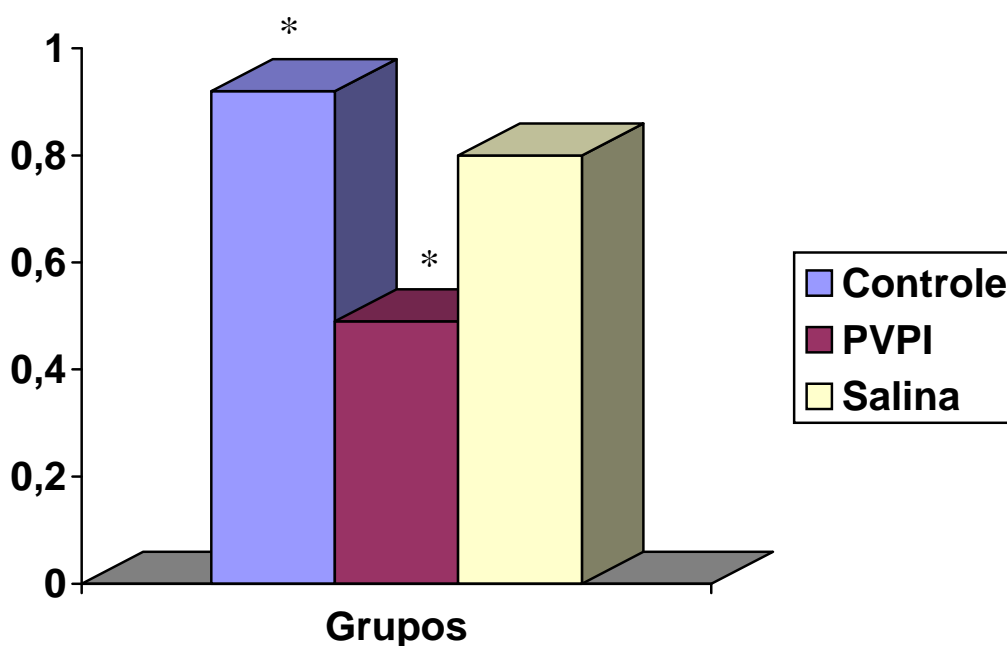
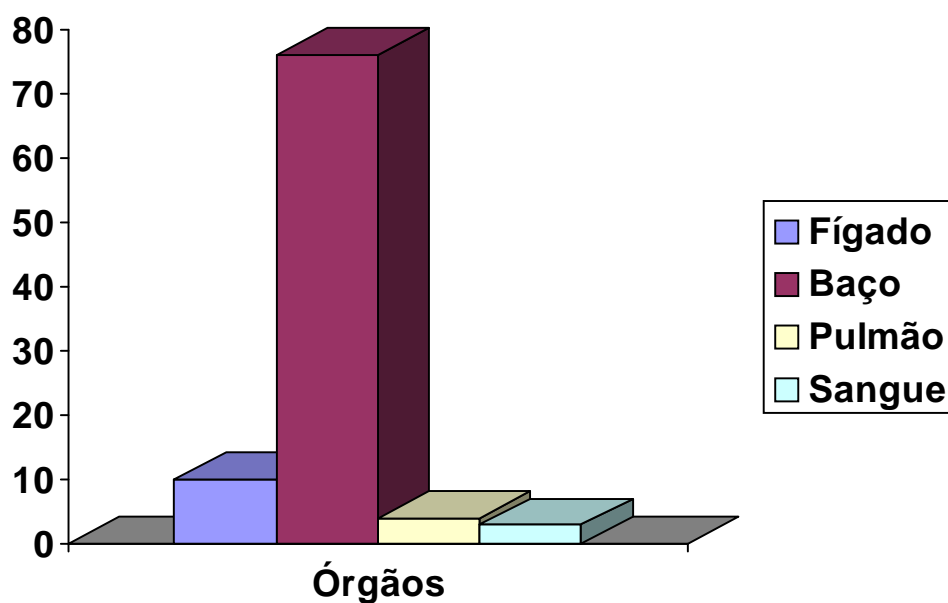


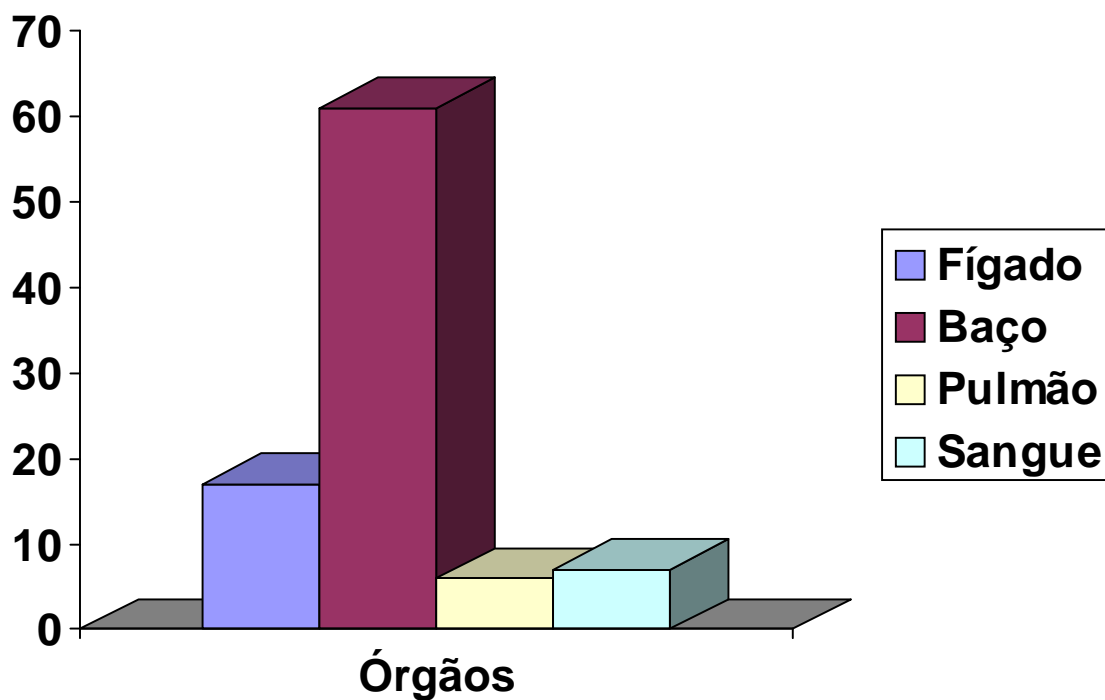
Figura 1 – Percentual de bactérias absorvidas pelo peritônio de ratos não tratados (CONTROLE) ou tratados com solução salina ou com PVPI à 1%. \* p=0,003

Considerando-se como 100% a radioatividade total presente no organismo, isto é, somando-se a quantidade em fígado, baço, pulmão e sangue, no grupo controle a fagocitose hepática foi de 9,6% (3,0% a 52,8%), a esplênica foi de 76,1% (12,9% a 91,1%), a pulmonar de 3,8% (1,3% a 70,3%) e o remanescente não fagocitado no sangue foi de 2,9% (1,1% a 17,7%). A maior radioatividade foi encontrada no baço, seguida do fígado, vindo depois o pulmão e por último o remanescente de bactérias não fagocitadas no sangue (figura 2)



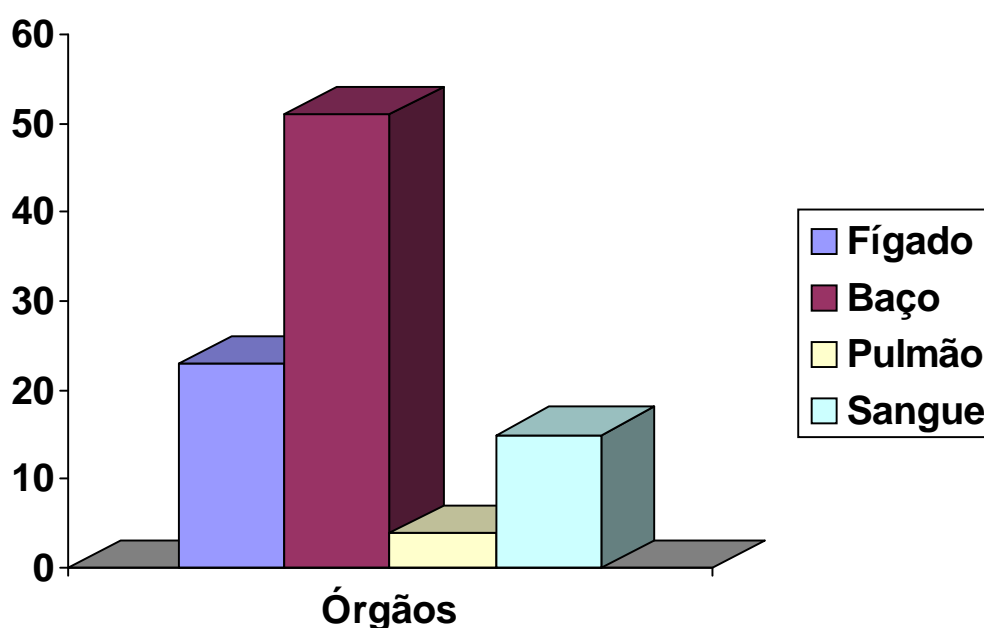
*Figura 2 - Percentual de bactérias fagocitadas pelo SMF hepático, esplênico, pulmonar e remanescente não fagocitado no sangue periférico de ratos não tratados (CONTROLE).*

No grupo tratado com solução salina, a fagocitose hepática foi de 16,7% (1,4% a 63,2%), a esplênica foi de 61,1% (23,2% a 87,3%), a pulmonar 6,4% (0,8% a 57,5%) e o remanescente não fagocitado no sangue 6,9% (0,8% a 29,7%). A distribuição, por ordem decrescente de fagocitose, foi a esplênica, seguida da hepática, vindo depois o remanescente não fagocitado no sangue periférico e, por fim, a fagocitose pulmonar (figura 3)



*Figura 3 – Percentual de bactérias fagocitadas pelo SMF hepático, esplênico, pulmonar e remanescente não fagocitado no sangue periférico de ratos tratados com solução salina.*

No grupo onde o tratamento foi a lavagem com o PVPI, a fagocitose hepática foi 22,9% (15,8% a 35,7%), a esplênica 51,3% (41,9% a 74,1%), a pulmonar 4,2% (1,8% a 10,6%) e o remanescente não fagocitado 15,2% (8,3% a 21,4%). Também nesse grupo foi mais importante a fagocitose esplênica, seguida da fagocitose hepática, vindo depois o remanescente não fagocitado em sangue periférico e, por fim, a fagocitose pulmonar (figura 4)



*Figura 4 – Percentual de bactérias fagocitadas pelo SMF hepático, esplênico, pulmonar e remanescente não fagocitado no sangue periférico de ratos tratados com solução de PVPI a 1%.*

Considerando-se que a distribuição do sistema mononuclear fagocitário é de 60% no fígado, 30% no baço, 5% no pulmão e 5% distribuídos em outros tecidos, incluindo o sangue, a proporção entre fígado e baço, em relação ao potencial de fagocitose, é de 2:1. No grupo controle, essa relação foi de 0,1:1, aumentando para 0,3:1 no grupo tratado com solução salina e 0,4:1 no grupo tratado com PVPI (Tabela 1).

A Proporção entre fígado e pulmão, com relação ao potencial fagocitário, em condições normais, seria de 12:1. No grupo controle, sem tratamento, essa proporção passou a 3:1, assim como no grupo tratado com solução salina. Já no grupo tratado com PVPI, a proporção aumentou para próximo aos valores fisiológicos, de 6:1 (Tabela 1)

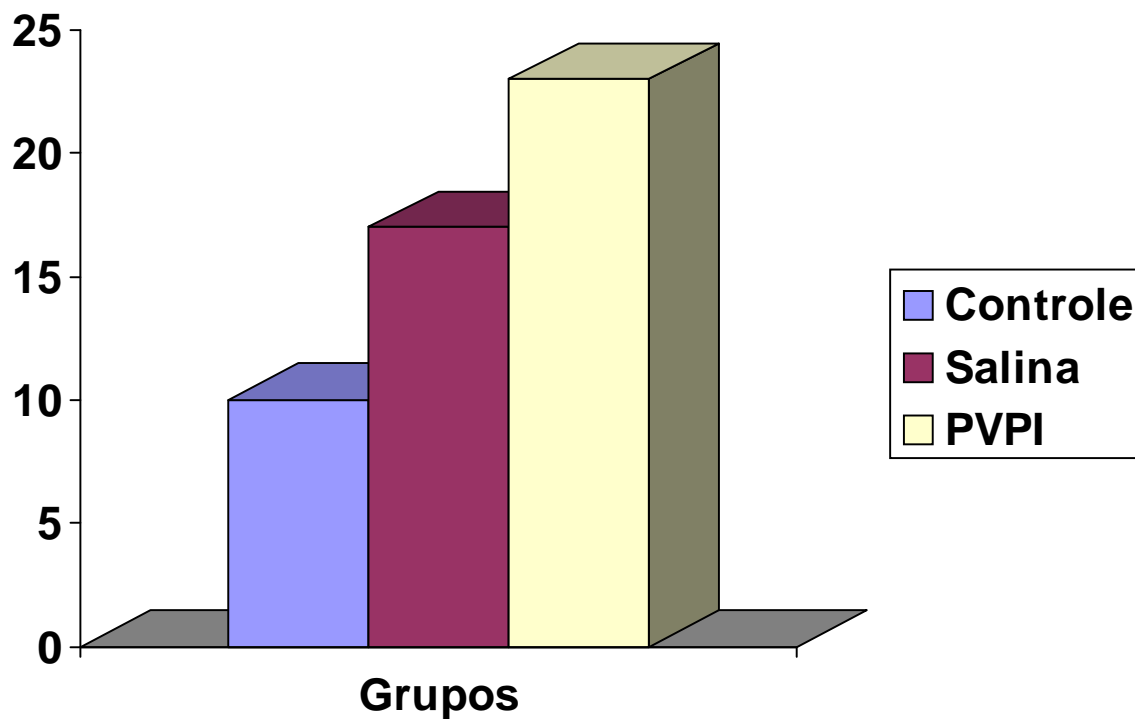
A relação de proporcionalidade entre a fagocitose esplênica e pulmonar nas condições fisiológicas é de 6:1. No grupo controle, essa proporção elevou-se para 20:1, manteve-se elevada em 10:1 no grupo tratado com solução salina e foi elevada, mas de forma menos acentuada, no grupo tratado com PVPI 8:1 (Tabela 1).



Tabela 1 - Fagocitose proporcional de bactérias entre os órgãos do SMF de ratos com peritonite induzida e não tratados (controle), tratados com PVPI a 1% ou tratados com solução salina

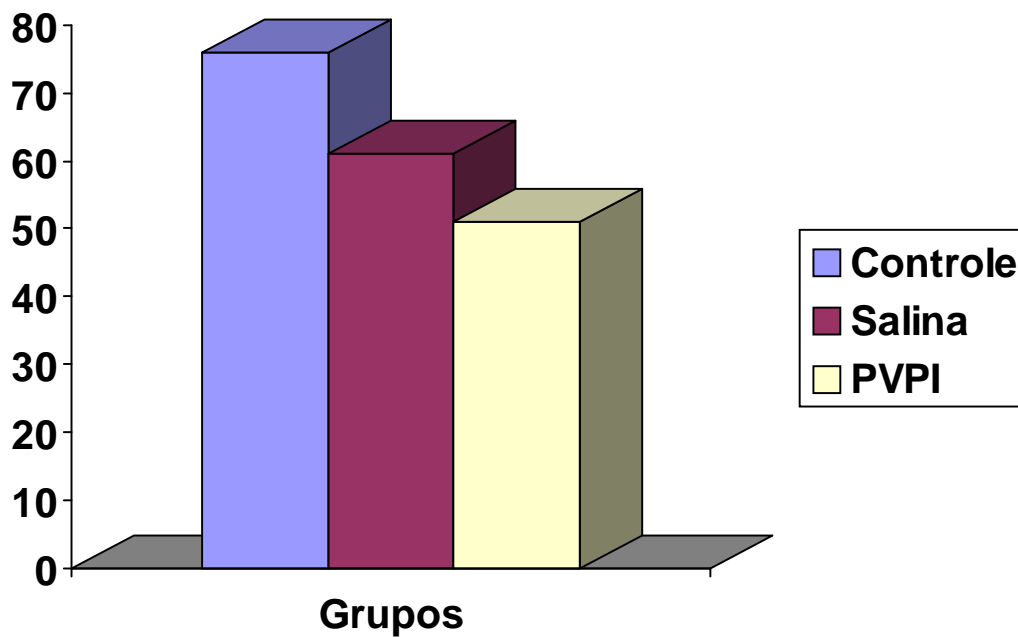
Proporção	FISIOLÓGICO	CONTROLE	PVPI	SALINA
Grupo				
Fígado:baço	2:1	0,1:1	0,4:1	0,3:1
Fígado:pulmão	12:1	3:1	6:1	3:1
Baço:pulmão	6:1	20:1	8:1	10:1

Comparando a fagocitose dos diferentes órgãos entre os grupos, a fagocitose hepática foi maior no grupo tratado com PVPI e menor no grupo não tratado (controle), porém não houve diferença estatística significativa quando comparados os três grupos (figura 5)



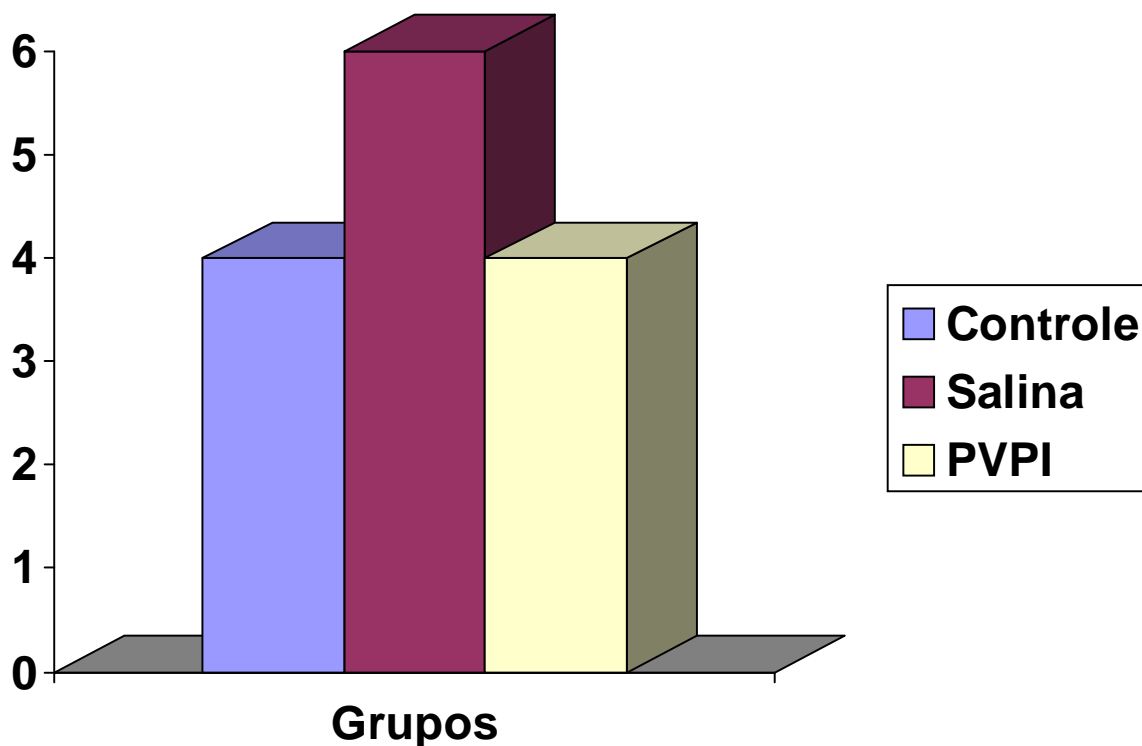
*Figura 5 – Fagocitose hepática de bactérias em animais com peritonite induzida sem tratamento (CONTROLE) ou tratados com solução salina ou solução contendo PVPI à 1%.*

Quando avaliada a fagocitose esplênica, esta foi maior no grupo controle e menor no grupo tratado com PVPI, porém sem diferença estatística significativa entre os grupos (figura 6).



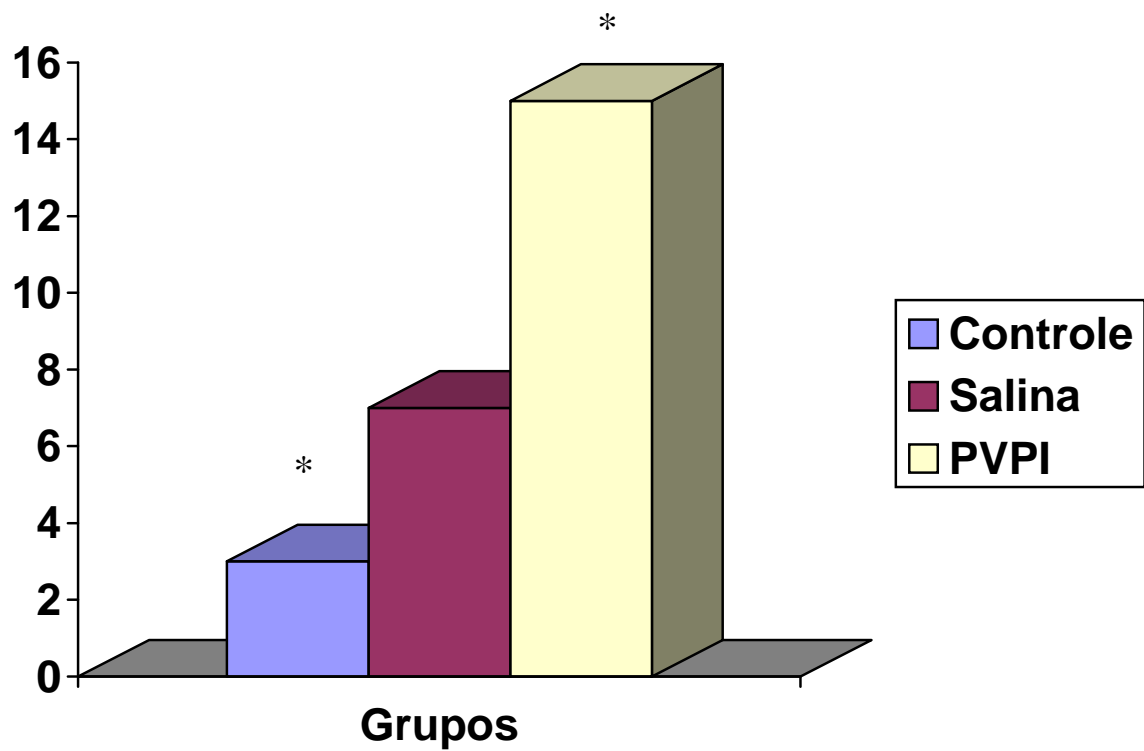
*Figura 6 – Fagocitose esplênica de bactérias em animais com peritonite induzida sem tratamento (CONTROLE) ou tratados com solução salina ou com solução contendo PVPI à 1%.*

A fagocitose pulmonar foi menor no grupo controle e maior no grupo tratado com solução salina, porém sem diferença estatística significativa (figura 7)



*Figura 7 – Fagocitose pulmonar de bactérias em animais com peritonite induzida sem tratamento (CONTROLE) ou tratados com solução salina ou com solução de PVPI à 1%.*

O remanescente bacteriano não fagocitado no sangue periférico foi menor no grupo controle e maior no grupo tratado com PVPI, com diferença estatística significativa quando comparados esses dois grupos  $p=0,01$  (figura 8).



*Figura 8 – Remanescente bacteriano, não fagocitado, no sangue periférico em animais com peritonite induzida sem tratamento (CONTROLE) ou tratados com solução salina ou com solução de PVPI à 1%.*

## 6. Discussão

As infecções peritoneais são importante causa de morte na prática cirúrgica e em unidades de tratamento intensivo <sup>1,2,17</sup>. Diversos aspectos, como a imunocompetência do indivíduo e a virulência da cepa bacteriana são importantes no aumento da gravidade nos pacientes.<sup>3</sup> Dentre os fatores relacionados à imunocompetência, a função intacta dos macrófagos peritoneais é indispensável no reconhecimento e na localização dos processos infecciosos intra-abdominais através da geração de uma resposta inflamatória adequada<sup>6</sup>; a variação nos índices de toxinas na superfície celular *versus* receptores de membrana está intimamente relacionadas com a capacidade de localização do processo e inibição da absorção de bactérias e toxinas <sup>7</sup>.

Para melhorar a compreensão da fisiopatologia da peritonite e avaliar a eficácia de novas terapêuticas, várias técnicas de indução experimental da peritonite foram desenvolvidas desde os estudos iniciais em camundongos <sup>18</sup>. O modelo mais amplamente utilizado é a ligadura e punção do ceco que tem como vantagem a fisiopatologia semelhante à da peritonite secundária em seres humanos, com irritação peritoneal, necrose, presença de grande quantidade de citocinas e derramamento contínuo de material fecal dentro do abdome <sup>19</sup>. Entretanto, pode apresentar grande variabilidade de respostas, uma vez que a resposta inflamatória e a mortalidade dependem do diâmetro da perfuração cecal <sup>19</sup>. Além disso, o modelo com ligadura e punção do ceco não permite que se faça a precisão da quantidade de bactérias presentes na cavidade peritoneal. É um bom modelo para avaliação da resposta inflamatória sistêmica e da mortalidade, entretanto, não é eficaz para estudo da

absorção de bactérias e seus produtos, ou da fagocitose por macrófagos e polimorfonucleares <sup>19</sup>

O uso de suspensões bacterianas ou de coágulos de gelatina, com tipo e quantidade de bactérias pré-definidos e inoculados dentro da cavidade peritoneal, têm como desvantagem não provocar reações peritoneal e sistêmica tão exuberantes <sup>19</sup>. Entretanto, para estudos onde a quantidade de bactérias deve ser monitorada, como neste trabalho, o modelo de infusão de suspensão bacteriana tem maior aplicabilidade, além de ter boa reprodutibilidade.

É claro que estudos feitos em roedores não podem ser livremente aplicados em seres humanos, devendo-se ter em mente as limitações óbvias. Roedores apresentam susceptibilidade diferente às infecções por gram-negativos e à endotoxemia sistêmica <sup>20</sup>, razão pela qual estudos da eficácia de tratamentos baseados na mortalidade não podem ser extrapolados para o ser humano. Entretanto, quando estudamos a resposta de tipos celulares específicos, podemos ter uma avaliação mais precisa da resposta à terapêutica, se a mesma fosse utilizada em seres humanos.

Neste estudo, realizou-se a indução da peritonite através da infusão de uma carga bacteriana por via intraperitoneal, na mesma concentração em todos os animais, seguida do tratamento com solução salina aquecida, procedimento mais difundido no tratamento da peritonite difusa, e avaliação do efeito sobre a absorção bacteriana e função dos macrófagos hepáticos, esplênicos e pulmonares, de uma solução anti-séptica acrescida a esse líquido de lavagem.

Em alguns estudos, observa-se que a inibição do sistema imunitário que ocorre na peritonite difusa é secundária ao aumento da

capacidade absorptiva do peritônio <sup>18</sup>. A reação inflamatória provocada pela carga bacteriana aumentaria a absorção do conteúdo intracavitário, rico em bactérias e endotoxinas, como visto em modelos experimentais, onde na peritonite aguda a absorção de produtos bacterianos pelo peritônio é seguida de seu rápido aparecimento na corrente circulatória <sup>21</sup>. O aumento da permeabilidade vascular pode ocorrer pela ação de prostaglandinas vasodilatadoras, como PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>, secretadas pelos macrófagos ativados <sup>9,22</sup>.

Os princípios básicos no tratamento local da peritonite bacteriana secundária são direcionamento do fluxo, reparo da lesão e limpeza de todas as coleções <sup>20</sup>. Para auxiliar a função imunitária na sepse abdominal, o método mais eficaz de tratar o foco infeccioso e reduzir a mortalidade nas peritonites difusas parece ser a lavagem exaustiva da cavidade peritoneal <sup>23</sup>, sendo essa uma prática bem aceita para melhorar a limpeza da cavidade, bem como facilitar a aspiração de contaminantes e reduzir a concentração de bactérias e outras substâncias <sup>24</sup>. Existem três procedimentos utilizados para essa limpeza, a lavagem com solução salina, a lavagem com solução salina acrescida de antimicrobianos e a solução salina acrescida de antissépticos.

A lavagem da cavidade peritoneal com solução salina é realizada rotineiramente pela maioria dos cirurgiões com o objetivo de reduzir a contaminação bacteriana e remover coágulos, fezes e tecido necrótico <sup>25</sup>. Seus resultados são controversos pois, aparentemente, a lavagem da cavidade não teria efeito sobre a mortalidade ou índice de complicações pós-operatórias <sup>24</sup>. Observa-se que após lavagem da cavidade com solução salina, há comprometimento da defesa celular do peritônio <sup>26</sup>, com redução das células inflamatórias peritoneais, e paralelo ao aumento do número de neutrófilos, houve redução dos macrófagos <sup>26</sup>. Também verificou-se que a solução salina funcionaria como uma substância coloidal, capaz de



bloquear a função dos macrófagos peritoneais. Segundo nossos dados, a lavagem com solução salina reduziu, mas não significativamente, a absorção de bactérias,

A lavagem da cavidade abdominal com soluções contendo antimicrobianos mostra resultados conflitantes. Embora em alguns estudos se mostre superior ao uso da solução salina, outros não evidenciaram benefícios relacionados ao seu uso.<sup>20,25,27,28</sup> Existem vários argumentos contra a utilização dos antimicrobianos no líquido de lavagem, como o fato dessa terapêutica não eliminar as bactérias da cavidade, ter toxicidade, ocorrer absorção não controlada da droga, favorecer a formação de aderências, aumentar a produção de endotoxinas e inibir a atividade microbicida dos neutrófilos<sup>24</sup>.

O uso de antissépticos adicionados ao líquido de lavagem da cavidade pode produzir efeitos tóxicos<sup>25</sup>. Foi demonstrado que o uso do clorexidine a 0,05% reduziu o número de bactérias e melhorou o curso da infecção intraperitoneal<sup>29</sup>. Já o uso do PVPI tem resultados controversos, havendo mais opositores do que defensores do seu uso.

Contra seu uso, argumenta-se que a lavagem da cavidade com PVPI aumentou significativamente a mortalidade de ratos após infusão de bactérias<sup>30</sup>, apesar de acreditar-se que qualquer efeito deletério do uso do PVPI se deve mais à toxicidade sistêmica, como a acidose metabólica observada em cães<sup>31</sup>, do que aos efeitos tóxicos locais<sup>32</sup>. Localmente, observou-se que o uso do PVPI reduziu o percentual de neutrófilos na população de células peritoneais<sup>11</sup>, sendo capaz de causar danos sérios ao peritônio, principalmente na presença de peritonite<sup>24</sup>. Além disso, o PVPI poderia estimular a liberação pelos macrófagos de grandes quantidades de fator de necrose tumoral e interleucina 6, citocinas que, além da

capacidade de induzir a fase catabólica <sup>7</sup> interferem com a função de células fagocitárias circulantes.

Outros autores não verificaram qualquer efeito bactericida <sup>30</sup> e nem efeito superior à lavagem com solução salina sobre a mortalidade de ratos quando utilizado o PVPI <sup>27,31,33</sup>. Já aqueles que defendem seu uso, mostram que o uso do PVPI no líquido de lavagem reduziu significativamente a mortalidade de camundongos e ratos com peritonite <sup>24</sup>, aumentando os mecanismos de defesa do peritônio <sup>32</sup>. Segundo nossos dados, houve redução mais importante da absorção de bactérias no grupo tratado com PVPI, provavelmente por maior atuação na lise de bactérias, ou por menor dano às células do peritônio. Entretanto, parece que algum dano sistêmico ocorreu após o uso do PVPI, uma vez que, apesar da menor absorção peritoneal de bactérias, houve maior quantidade de bactérias não fagocitadas no sangue periférico nesse grupo, o que poderia ser causa de sepse.

Os macrófagos, tanto os móveis quanto os fixos, são células de defesa que exercem papel fundamental na resposta imunitária específica e não específica<sup>35</sup>. A infusão intraperitoneal de bactérias induz a uma bacteremia lenta e constante, sendo que a contagem bacteriana sangüínea após uma infusão intraperitoneal representa o balanço entre a absorção contínua das bactérias presentes na cavidade peritoneal e a remoção desses microorganismos pelas células do SMF hepático, esplênico e pulmonar. Quando ocorre bacteremia persistente, como observamos no grupo tratado com PVPI, deve-se pensar na possibilidade de persistência de microorganismos na cavidade peritoneal, redução da capacidade depuradora do SMF ou incapacidade de lise por células fagocitárias móveis.

Sabe-se que a função intacta dos macrófagos peritoneais é indispensável no reconhecimento e localização dos processos infecciosos intra-abdominais, através da geração de uma resposta inflamatória adequada, e a capacidade dos receptores de membrana reconhecerem a presença de toxinas na superfície celular está intimamente relacionada com o bloqueio do processo infeccioso e com a redução da absorção de bactérias e toxinas. A incapacidade do sistema imune de prevenir adequadamente a falência orgânica após uma infecção peritoneal pode estar associada com a perda da função dos macrófagos, tanto em relação ao reconhecimento desses antígenos como através da superexpressão das citocinas de fase inflamatória <sup>36,37</sup>. Essas citocinas são responsáveis pela exsudação peritoneal, ativação das defesas locais, quimiotaxia para polimorfonucleares e estímulo à fagocitose <sup>38</sup>. O aumento na produção de TNF e interleucina pelos macrófagos peritoneais em presença de sepse parece ocorrer precocemente, provavelmente estimulada pelas endotoxinas presentes no líquido de exsudação peritoneal <sup>36</sup>.

A falência do SMF observada na persistência da bacteremia pode estar também relacionada com a disfunção das células de Küpffer devido a sua provável incapacidade de capturar e reter antígenos <sup>39</sup>. Sabe-se que os macrófagos do SMF têm papel fundamental na defesa mecânica inespecífica contra patógenos <sup>39</sup>, e a contenção do processo infeccioso intra-abdominal envolve a participação dos macrófagos peritoneais, células de Küpffer e polimorfonucleares <sup>39,40</sup>. Os macrófagos peritoneais superestimulados, além da incapacidade de produzir e/ou secretar o fator estimulador de colônias de macrófagos, responsável pela diferenciação de monócitos e quimiotaxia de macrófagos para a região acometida <sup>31,41</sup>, aumentam a lesão tecidual, por aumento dos níveis de óxido nítrico, reduzindo a opsonização bacteriana e aumentando o risco de falência orgânica <sup>42-44</sup>.

Neste estudo, a participação hepática na fagocitose foi reduzida em todos os grupos, sem diferença estatística significativa entre eles. Outro dado que chama a atenção é que cerca de 60% dos monócitos circulantes fixam residência no fígado, 30% no baço, 5% no pulmão e 5% distribuídos nos outros tecidos, mas, de acordo com os dados obtidos, apenas no grupo com uso do PVPI a fagocitose hepática foi próxima da relação fisiológica, guardando proporção de 0,4:1 quando comparado com o baço (fisiológico 2:1) e de 6:1 quando comparado com o pulmão (fisiológico 12:1). Essa redução da fagocitose hepática pode estar relacionada à função deficiente de polimorfonucleares, de macrófagos, ou da interação de ambos, ou por falência hepática provocada por citocinas.

Dentre as complicações da peritonite está o acometimento de órgãos terminais, sendo que o comprometimento pulmonar, que ocorre em cerca de 74% dos pacientes, é uma das principais causas de morte em pacientes com peritonite <sup>19,24,45</sup>. Como o pulmão é o órgão distante mais freqüentemente afetado nas peritonites bacterianas <sup>19</sup>, ocorrem com freqüência nesses pacientes pneumonia e pulmão de choque <sup>17,46,47</sup>, e vários estudos têm sido conduzidos com o objetivo de determinar as causas das alterações pulmonares vistas na sepse abdominal. Alguns autores sugerem que afecções inflamatórias, como a peritonite, podem causar aumento da atividade oxidativa no pulmão, resultando em peroxidação da membrana <sup>21,48</sup>, e que, na peritonite, há migração persistente de neutrófilos para o pulmão mediada pela ação de citocinas secretadas por macrófagos ativados, com conseqüente lesão alveolocapilar e liberação de compostos ativos do oxigênio <sup>19,49-51</sup>. O resultado clínico dessa peroxidação é o edema, que pode ter como fator adjuvante o aumento na permeabilidade microvascular <sup>51</sup>. O afluxo de neutrófilos para o pulmão, nos experimentos animais, está relacionado com a quantidade de bactérias infundidas na cavidade peritoneal.

Os dados aqui apresentados, indicando aumento da presença de bactérias no pulmão, podem sugerir, indiretamente, que há aumento da ativação macrofágica pulmonar, observado principalmente no grupo não tratado, e com resposta próxima à fisiológica nos grupos onde foi feito algum tratamento (salina ou PVPI), e o maior aporte de macrófagos com indução ao influxo de polimorfonucleares pode ser lesivo para o pulmão, já que essas células induzem dano tecidual pela produção de compostos tóxicos do oxigênio capazes de lesar a membrana alveolocapilar <sup>19,51,52</sup>.

A fagocitose esplênica, neste estudo, esteve aumentada em todos os grupos, principalmente quando avaliada a proporção fisiológica com os demais órgãos. Talvez esse aumento da fagocitose esplênica tenha ocorrido como uma resposta compensatória devido a menor fagocitose nos outros órgãos, ou talvez a fagocitose nos estados inflamatórios peritoneais ocorra preferentemente no baço, devido ao aumento na produção da tuftisina.

Quando se mensura a atividade fagocitária em um órgão, diversos índices de correção têm sido utilizados <sup>39,53</sup>, visando minimizar os efeitos decorrentes dos diferentes pesos dos órgãos dos animais, além do possível aumento de peso decorrente da condição patológica que se induziu experimentalmente. Desta forma, a expressão e comparação através da fagocitose por grama de órgão, e o uso de valores de peso constante, representados pelo valor médio do peso, podem permitir a expressão mais fiel da capacidade fagocitária, bem como possibilitam uma comparação mais eficaz do poder fagocitário do órgão. Neste estudo, optou-se pela realização do cálculo percentual, pela possibilidade da medida da capacidade fagocitária dos diferentes órgãos, e não da quantidade de material absorvido <sup>54</sup>.

Neste estudo, o PVPI não demonstrou ser uma terapêutica confiável no controle local da peritonite, uma vez que, paralelo à redução

da absorção bacteriana, houve uma bacteremia significativamente maior nesse grupo, talvez por liberação de citocinas que afetariam a capacidade fagocitária hepática e pulmonar, que poderiam ser causa de complicações pulmonares e disfunção hepática observadas na prática clínica em pacientes com sepse abdominal.

## **Conclusões**

1. A solução de PVPI reduziu a absorção de bactérias pelo peritônio de ratos.
2. O uso do PVPI adicionado à solução de lavagem da cavidade peritoneal associou-se a maior quantidade de bactérias no sangue periférico.
3. A solução de PVPI não alterou, estatisticamente, a resposta fagocitária hepática, esplênica e pulmonar quando comparados aos animais não tratados, tratados com solução salina ou com solução de PVPI à 1%.

## Referências bibliográficas

- 1 KREIMER F, AGUIAR JLA, CASTRO CMB, LACERDA CM, REIS T, LISBOA JR. Resposta terapêutica e inflamatória de ratos com peritonite secundária submetidos ao uso tópico de ampicilina/sulbactam. **Acta Cir Bras.** 2005; **20** (supl 1):31-39.
- 2 TELLADO JM, SITGES-SERRA A, BARCENILLA F, PALOMAR M, SERRANO R, BARBERÁN J, et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. **Rev Esp Quimioterap.** 2005; **18**:179-186.
- 3 NATHENS AB, ROTSTEIN OD. Therapeutic options in peritonitis. **Surg Clin North Am.** 1994; **74**:677-691.
- 4 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):225-228.
- 5 SUGIMOTO K, HIRATA M, KIKUNO T, et al. Large-volume intraoperative peritoneal lavage with an assistant device for treatment of peritonitis caused by blunt traumatic rupture of the small bowel. **J Trauma.** 1995; **39**:689-692.
- 6 RAO TS, SHAFFER AF, CURRIE JL, ISAKSON PC. Role of mast cells in calcium ionophore (A23187)-induced peritoneal inflammation in mice. **Inflammation.** 1994; **18**:187-192.
- 7 HART PH, JONES CA, FINLAY-JONES JJ. Peritoneal macrophages during peritonitis. Phenotypic studies. **Clin Exp Immunol.** 1992; **88**:484-491.



- 8 LEE HG, CHOI I, PYUN KH, PARK KW. Peritoneal lavage fluids stimulate NIH3T3 fibroblast proliferation and contains increased tumor necrosis factor and IL-6 in experimental silica-induced rat peritonitis. **Clin Exp Immunol.** 1995; **100**:139-144.
- 9 FIEREN MW, VAN DEN BEMD GJ, BEN-EFRAIN S, BONTA IL. Prostaglandin E2 inhibits the release of tumor necrosis factor-alpha, rather than interleukin 1 beta, from human macrophages. **Imunol Lett.** 1992; **31**:85-90.
- 10 NOMIKOS IN, KATSOUVANNI K, PAPAIOANNOU AN. Washing with or without chloramphenicol in the treatment of peritonitis: a prospective, clinical trial. **Surgery.** 1986; **99**:20-25.
- 11 CELDRAN A, INARREA P, FERNANDEZ J. Neutrophil dynamics in abdominal cavity of peritonitic rats treated with antiseptics. **Int Surg.** 1993; **78**:354-356.
- 12 DINIZ SO, RESENDE BM, NUNAN EA, SIMAL CJ, CARDOSO VN. <sup>99m</sup>Tc-labelled Escherichia coli. **Appl Radiat Isot.** 1999; **51**:33-36.
- 13 DINIZ SOF, Barbosa AJA, DUVAL-ARAUJO I, Nelson DL, MACHADO LAS, Bernardo FM, CARDOSO VN. Assessment of bacterial translocation in obstructive jaundice using <sup>99m</sup>Tc-Escherichia coli. **Brazilian Archives of Biology and Technology.** 2005; **48**: 43-48.
- 14 DINIZ SOF, DUVAL-ARAUJO I, MACHADO LAS, CARDOSO VN. Evaluation of the Phagocitary Capacity of the Mononuclear System in an Experimental Model of Obstructive Jaundice Employing Tc-<sup>99m</sup> Escherichia coli. **Brazilian Archives of Biology and Technology.** 2005; **48**:37-43.

- 15 DUVAL-ARAUJO I, GROSSI GCX, SARMIENTO MAG, CARDOSO VN, DINIZ SOF. Pulmonary phagocyte depression induced by an acid or alkaline solution in rats. **Surgical Infection**. 2006; No prelo.
- 16 DUVAL-ARAUJO I, SIMAL CJR, LAGE RP, HANRIOT RM, PETROIANU A. <sup>99m</sup>Tc sulphur uptake by rat liver, spleen and lungs in early biliary obstruction. **Med Sci Res**. 1996; **24**:245-246.
- 17 KUMAR PS, RAO CS. Prognosis in intra-abdominal sepsis. **Indian J Gastroenterol**. 1995; **14**:8-10.
- 18 GALLINARO RN, NAZIRI W, MCMASTER KM, PEYTON JC, CHEADLE WG. Alteration of mononuclear cell immune-associated antigen expression, interleukin-1 expression, and antigen presentation during intra-abdominal infection. **Shock**. 1994; **1**:130-134.
- 19 STAMME C, BUNDSCHUH DS, HARTUNG T, GEBERT V, WOLLIN L, NUSING R, et al. Temporal sequence of pulmonary and splenic inflammatory responses to graded polymicrobial peritonitis in mice. **Infect Immun**. 1999; **67**:5642-5650.
- 20 WHEELER AP. Bacterial peritonitis: innovative experimental treatment. **Crit Care Med**. 1999; **27**:1055-1056.
- 21 STEINMÜLLER M, SRIVASTAVA M, KUIEL WA, CHRISTMAN JW, SEEGER W, WELTE T, et al. Endotoxin-induced peritonitis elicits monocyte immigration into the lung: implications on alveolar space inflammatory responsiveness. **Resp Res**. 2006; **7**:30-37.
- 22 WANG T, CHENG HH, HEIMBURGER O, WANIEWSKI J, BERGSTRON J, LINDHOLM B. Effect of peritonitis on peritoneal transport characteristics: glucose solution versus polyglucose solution. **Kidney Int**. 2000; **57**:1704-1712.

- 23 SEILER CA, BRÜGGER L, FORSSMANN U, BAER HU, BÜCHLER MW. Conservative surgical treatment of diffuse peritonitis. **Surgery**. 2000; **127**:178-184.
- 24 ROSMAN C, WESTERVELD GJ, KOOI K, BLEICHRODT RP. Local treatment of generalized peritonitis in rats. Effects on bacteria, endotoxin and mortality. **Eur J Surg**. 1999; **165**:1072-1079.
- 25 BOSSCHA K, VAN VROONHAVEN TH, VAN DER WERKEN CH, Surgical management of severe secondary peritonitis. **Br J Surg**. 1999; **86**:1371-1377.
- 26 ABBASOGLU O, SAYEK I, HASCELIK G. The effect of peritoneal lavage on peritoneal cellular defence mechanism. **Acta Chir Belg**.1994; **94**:321-324.
- 27 LALLY KP, NICHOLS RL. Various intraperitoneal irrigation solutions in treating experimental fecal peritonitis. **South Med J**. 1981; **74**:789.
- 28 HAU T, NISHIKAUTA R, PHUANGSAB A. Irrigation of the peritoneal cavity and local antibiotics in the treatment of peritonitis. **Surg Clin Obstet**. 1983; **156**:25-30.
- 29 BONDAR VM, RAGO C, COTTONE FJ, WILKERSON DK, RIGGS J. Chlorhexidine lavage in the treatment of experimental intra-abdominal infection. **Arch Surg**. 2000; **135**:309-314.
- 30 CELDRAN UA, INARREA LP, MARIJUAN MJL, CASTILLA RC, PONTE MMC, MADERO JR, et al. Effect of povidone-iodine and chlorhexidine on the mortality and bacterial clearance in the abdominal cavity of peritonitis in rats. **Eur J Surg**. 1991; **157**:393-395.

- 31 LORES ME, ORTIZ JR, ROSSELLO PJ. Peritoneal lavage with povidone-iodine solution in experimentally induced peritonitis. **Surg Gynecol Obstet.** 1981; **153**:33-38.
- 32 ABBASOGLU O, SAYEK I, HASCELİK G. Effect of povidone-iodine lavage on peritoneal defence mechanism in rats. **Eur J Surg.** 1993; **159**:521-524.
- 33 OGUZ M, BEKTEMIOR M, DULGER M, YALINJ R. Treatment of experimental peritonitis with intraperitoneal povidine-iodine solution. **Can J Surg.** 1988; **31**:169-171.
- 34 BONACORSI C, RADDI MSG, CARLOS Z. Cytotoxicity of chlorhexidine digluconate to murine macrophages and its effect on hydrogen peroxide and nitric oxide induction. **Braz J Med Biol Res.** 2004; **37**:207-212.
- 35 McMASTERS KM, CHEADLE WG. Regulation of macrophage TNF alpha, IL-1 beta and IA (I-A alpha) mRNA expression during peritonitis is site dependent. **J Surg Res.** 1993; **54**:426-430.
- 36 MIYAZAKI S, ISHIKAWA F, FUJIKAWA T, NAGATA S, YAMAGUCHI K. Intraperitoneal injection of lipopolysaccharide induces dynamic migration of Gr-1<sup>high</sup> polymorphonuclear neutrophils in the murine abdominal cavity. **Clin Diag Lab Immunol.** 2004; **11**:452-457.
- 37 ZEMEL D, STRUIJK DG, DINKLA C, et al. Effects of intraperitoneal cyclooxygenase inhibition on inflammatory mediators in dialysate and peritoneal membrane characteristics during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. **J Lab Clin Med.** 1995; **126**:204-215.

- 38 BIOZZI G, BENACERRAF B, HALPERN BN. Quantitative study of the granulopoietic activity of the reticulo-endothelial system. **Br J Exp Pathol.** 1953; **34**:441-457.
- 39 SAHA SK. Efficacy of metronidazole lavage in treatment of intraperitoneal sepsis. **Dig Dis Sci.** 1996; **41**:1313-1318.
- 40 OGHISO Y, YAMADA Y, SHIBATA Y. Exsudation of proliferative macrophages in local inflammation in the peritoneum. **J Leuk Biol.** 1992; **52**:421-424.
- 41 HADJIMINAS DJ, McMASTERS KM, PEYTON JC. Tissue tumor necrosis factor mRNA expression following cecal ligation and puncture or intraperitoneal injection of endotoxin. **J Surg Res.** 1994; **56**:549-555.
- 42 TEALE DM, ATKINSON AM. Inhibition of nitric oxide synthesis improves survival in a murine peritonitis model of sepsis that is not cured by antibiotics alone. **J Antimicrob Chem.** 1992; **30**:839-842.
- 43 BILLING AG, FROHLICH D, KONECNY G. Local serum application: restoration of sufficient host defense in human peritonitis. **Eur J Clin Invest.** 1994; **24**:28-35.
- 44 VINCENT JL, PURI VK, CARLSON RW, WEIL MH. Acute respiratory failure in patients with generalized peritonitis. **Resuscitation.** 1983; **10**:283-290.
- 45 VON WICHERT P, WIEGERS U, STEPHAN W, HUCK A, ECKERT P, RIESNER K. Altered metabolism of phospholipids in the lung of rats with peritonitis. **Anesteziol Reanimatol.** 1978; **172**:223-229.

- 46 MASSON F, CHAMPAULT G. The lung in peritonitis. Contribution of data processing to the evaluation of pulmonary risk. **J Chir Paris**. 1984; **121**:229-236.
- 47 DEMLING R, LALONDE C, IKEGAMI K, PICARD L, NAYAK U. Alpha-tocopherol attenuates lung edema and lipid peroxidation caused by zimozan-induced peritonitis. **Surgery**. 1995; **117**:226-231.
- 48 MERCER-JONES MA, HEINZELMANN M, PEYTON JC, WICKEL DJ, COOK M, CHEADLE WG. The pulmonary inflammatory response to experimental fecal peritonitis: relative roles of tumor necrosis factor-alpha and endotoxin. **Inflammation**. 1997; **21**:401-417.
- 49 FUKATSU K, SAITO H, HAN I, INOUE T, FURUKAWA S, MATSUDA T, et al. Concomitant increase in neutrophil adhesion to inflammatory peritoneum and remote organs during peritonitis. **J Surg Res**. 1999; **81**:156-163.
- 50 PERALTA JG, BARNARD ML, TURRENS JF. Characteristics of neutrophil influx in rat lungs following fecal peritonitis. **Inflammation**. 1993; **17**:263-271.
- 51 JUDGES D, SHARKEY P, CHEUNG H, CRAIG I, DRIEDGER AA, SIBBALD WJ, et al. Pulmonary microvascular fluid flux in a large animal model of sepsis: evidence for increase pulmonary endothelial permeability accompanying surgically induced peritonitis in sheep. **Surgery**. 1986; **99**:222-234.
- 52 MALAVYIA R, ABRAHAM SN. Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. **J Leukoc Biol**. 2000; **67**:841-846.
- 53 GARDINALI M, BORRELLI E, CHIARA O, LUNDBERG C, PADALINO P, CONCIATO L, et al. Inhibition of CD11-CD18 complex prevents

acute lung injury and reduces mortality after peritonitis in rats. **Am J Respir Crit Care Med.** 2000, **161**:1022-1029.

54 TANAKA N, RYDEN S, BERGQVIST L, CHRISTENSEN P, BENGMARK S. Reticulo-endothelil function in rats with obstructive jaundice. **Br J Surg.**1985; **72**:946-949.

55 DUVAL-ARAUJO I, PETROIANU A, SIMAL CJR, SOUZA IKF, OLIVEIRA NJE, BRANDÃO JPS. Phagocyte inhibition in the rat liver, spleen and lung. **Acta Cirúrgica Brasileira.** 1994; **9**:169-171.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)



[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)