

Maria Cecília Santos Cavalcanti Melo



**DANO CEREBRAL E CATARATA CONGÊNITA EM CONCEPTOS
DE RATAS WISTAR SUBMETIDAS À PERITONITE FECAL
AUTÓGENA E RESPOSTA TERAPÊUTICA A
ANTIMICROBIANOS**

**RECIFE/PE
2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

Maria Cecília Santos Cavalcanti Melo

**DANO CEREBRAL E CATARATA CONGÊNITA EM CONCEPTOS
DE RATAS WISTAR SUBMETIDAS À PERITONITE FECAL
AUTÓGENA E RESPOSTA TERAPÊUTICA A
ANTIMICROBIANOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador

Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt

Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, CCS-UFPE

Área de concentração: Cirurgia clínica e experimental

Linha de Pesquisa: Infecção em cirurgia

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

M528d Melo, Maria Cecília Santos Cavalcanti.
 Dano cerebral e catarata congênita em conceptos de ratas wistar submetidas à peritonite fecal autógena e resposta terapêutica a antimicrobianos / Maria Cecília Santos Cavalcanti Melo. – Recife: O autor, 2015.
 82 f.: il.; tab.; 30 cm.

 Orientador: Carlos Teixeira Brandt.
 Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, 2015.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Peritonite. 2. Quinolonas. 3. Carbapenem. 4. Catarata. 5. Ratos. I. Brandt, Carlos Teixeira (Orientador). II. Título.

617.91

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2016-014)

**RECIFE/PE
2015**

Maria Cecília Santos Cavalcanti Melo

**DANO CEREBRAL E CATARATA CONGÊNITA EM CONCEPTOS
DE RATAS WISTAR SUBMETIDAS À PERITONITE FECAL
AUTÓGENA E RESPOSTA TERAPÊUTICA A
ANTIMICROBIANOS**

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco, para a obtenção do grau de Doutor.

Defendida e aprovada em: 23 / 12 / 2015

BANCA EXAMINADORA

1ª Examinador Prof. Dr. Salvador Vilar Correia Lima (Presidente)

2ª Examinador Prof. Dr. Eptácio Leite Rolim Filho

3ª Examinador Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

4ª Examinador Profª Drª Maria Cecília de Aguiar Remígio

5ª Examinador Prof. Dr. Diego Nery Benevides Gadelha

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA



REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profa. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Dr. Frederico Jorge Ribeiro

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

CHEFE

Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

VICE-COORDENADOR

Prof. Josemberg Marins Campos

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Euclides Dias Martins Filho

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. Flávio Kreimer

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Josemberg Marins Campos

Profa. Lilian Ferreira Muniz

Prof. Lucio Vilar Rabelo Filho

Profa. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto

*A todos que, assim como Aristóteles, acreditam na premissa:
“Tudo que depende da ação da natureza é, por natureza, tão bom quanto pode ser” e,
por conseguinte, dedicam a existência ao alerta do contrário.*

A Deus: força que me faz prosseguir entendendo a essência do conhecimento.

*A minha família, Flávio, Camila e Isadora, núcleo do mais leal amor e
de infinita compreensão e confiança naquilo que chamo de ausências.
Neles, saio pensando todo dia e, por eles, sigo.*

*Aos meus pais, Eraldo e Cláudia Carvalho, por acreditarem que
posso desde sempre, erguendo bandeiras a meu favor.*

*Aos irmãos e filhos Heitor, Aninha, Bruna e Vitor, pelo carinho
dedicado e admiração constante.*

AGRADECIMENTOS

Ao mestre, querido e admirado, Professor Doutor Carlos Teixeira Brandt, que, despretensiosamente, me mostrou os caminhos da liberdade e da busca dos sonhos, sobremaneira, se estivesse disposta a pagar o preço para isso, me fazendo uma pessoa melhor e feliz.

Ao núcleo de Investigação Experimental da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, nas pessoas de Thárcia Kiara Beserra Oliveira, Diego Nery Benevides Gadelha e aos alunos da Liga de Cirurgia Experimental, pela importante colaboração neste trabalho.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco.

OLHARES

*Nenhum olhar é à toa
na terra que a tudo excede,
de mineral a pessoa,
pois é o olho que mede
terra em que até o boi voa.*

*O olho de tiro preciso,
a cada palmo do metro,
faz do olhar um juízo,
de cada osso um espectro.*

*Na terra que a tudo excede,
nenhum olhar é à toa;
terra em que rio tem sede,
não é só o boi que voa.*

Aldísio Filgueiras

RESUMO

Objetivo: Investigar as alterações dos encéfalos e olhos de conceitos recém-nascidos de ratas que se submeteram a peritonite fecal autógena e avaliar as respostas com a intervenção de dois esquemas terapêuticos com moxifloxacino-dexametasona e meropenem realizados durante a prenhez. **Métodos:** Foram incluídas, de forma aleatória, 30 ratas Wistar para acasalamento. Dessas, 15 ratas tiveram esfregaço vaginal positivo para prenhez. O experimento foi realizado em duas fases:

1. Desenvolvimento do modelo experimental: As ratas foram distribuídas em : A- Grupo estudo com cinco ratas após peritonite fecal autógena com suspensão de fezes a 10 %, na dose de três ml/Kg no nono dia de prenhez, B- Grupo estudo com cinco ratas após peritonite fecal autógena com suspensão de fezes a 10 %, na dose de quatro ml/Kg no nono dia de prenhez e C- grupo de cinco ratas prenhes sem peritonite fecal autógena (controle). Após o parto, foi realizada a eutanásia e o inventário das cavidades abdominal e torácica das ratas dos grupos estudo A e B e os dados de seus conceitos.

2. Intervenção com esquemas terapêuticos: Grupo1: Duas ratas prenhes após peritonite fecal autógena com suspensão de fezes a 10 %, na dose de quatro ml/Kg no nono dia de prenhez que receberam moxifloxacino - dexametasona intraperitoneal em 48 e 72 horas e Grupo 2: Duas ratas prenhes após peritonite fecal autógena com suspensão de fezes a 10 %, na dose de quatro ml/Kg no nono dia de prenhez que receberam meropenem intravenoso em 48 e 72 horas. Após o parto, foi realizada a eutanásia e o inventário das cavidades abdominal e torácica destas e a decapitação com inspeção do crânio, da consistência dos cérebros e os olhos de todos os conceitos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-Paraíba. $P \leq 0.05$ foi usado para rejeição da hipótese de nulidade. **Resultados:** O modelo de peritonite fecal autógena selecionado foi o que utilizou a dose de quatro ml/Kg da suspensão de fezes a 10%. Das 15 ratas com esfregaço vaginal positivo dez estavam prenhas, sendo três no grupo A, quatro no grupo B e três no grupo C. Os cérebros dos conceitos das ratas que receberam quatro ml/kg da suspensão de fezes a 10% se mostraram, significativamente, menores e com consistência menos firme que aqueles do grupo controle, assim como, comparados com os das intervenções terapêuticas. Cataratas congênitas foram observadas em nove de 26 (34,6%) conceitos das ratas que receberam quatro ml/Kg da suspensão de fezes a 10% e não receberam intervenção terapêutica, sendo sete bilateral e dois unilateral. Nenhuma catarata congênita foi observada nos 20 recém-nascidos das ratas que receberam a combinação de moxifloxacino - dexametasona intraperitoneal. Catarata congênita foi observada em três (13.6%) dos 22 recém-nascidos das ratas que receberam meropenem intravenoso.

Conclusões: Septicemia gestacional em ratas pode produzir alteração cerebral e catarata congênita nos conceitos. Com a utilização dos esquemas terapêuticos, nas ratas prenhas submetidas à peritonite fecal autógena com a dose de quatro ml/Kg da suspensão de fezes a 10%, houve menor número de casos de conceitos com alterações encefálicas e oculares.

Palavras-chave: Peritonite. Quinolonas. Carbapenem. Catarata. Ratos.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the abnormalities of brains and eyes of newborn fetuses of rats that underwent autologous fecal peritonitis and evaluate the responses with the intervention of two treatment regimens with moxifloxacin and meropenem - dexamethasone performed during pregnancy. **Methods:** Randomly, 30 Wistar rats for mating. Of these, 15 rats had a positive vaginal smear for pregnancy. The experiment was conducted in two phases:

1. Development the experimental model: The rats were divided into: Group A- study with five rats after fecal peritonitis autogenous with faeces of a 10% suspension at a dose of three ml/kg on the ninth day of pregnancy, group B study with five rats after fecal peritonitis autogenous with faeces of a 10% suspension at a dose four ml/kg on the ninth day of pregnancy and C-group of five pregnant rats without autologous fecal peritonitis (control). After delivery, euthanasia and inventory of abdominal and thoracic cavities of study groups A and B and the data of their fetuses.

2. Intervention with therapeutic regimens : Group 1 : Two pregnant rats after fecal peritonitis autogenous suspension of faeces to 10 % at a dose four ml / kg on the ninth day of pregnancy who received moxifloxacin - intraperitoneal dexamethasone at 48 and 72 hours and Group 2 : Two pregnant rats, autogenous after peritonitis with stool suspension at 10 % in doses four ml / kg on the ninth day of pregnancy who received intravenous meropenem in 48 and 72 hours. After delivery, euthanasia and inventory of abdominal and chest cavities of these and the beheading with skull inspection was carried, the consistency of the brain and the eyes of all fetuses . The project was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences of Campina Grande - Paraíba. $P \leq 0.05$ was used to reject the null hypothesis. **Results:** The fecal peritonitis autogenous model selected was that using 10% faeces suspension at a dose four ml/kg. Of the 15 rats with positive vaginal smear ten were pregnant, three in group A, four in group B and three in group C. The brains of fetuse of rats given four ml/kg of 10% faeces suspension is shown, significantly, smaller and less firm consistency than those of the control group, as compared with the therapeutic interventions. Congenital cataract was observed in nine of 26 (34.6%) fetuses of rats given four ml/kg of 10% faeces suspension received no therapeutic intervention, seven bilateral and two unilateral. No congenital cataract was observed in 20 newborns of rats given the combination of intraperitoneal moxifloxacin - dexamethasone. Congenital cataract was observed in three (13.6%) of 22 infants of rats given intravenous meropenem.

Conclusions: Gestational septicemia in rats can produce brain abnormalities and congenital cataracts in fetuses. With the use of treatment regimens, in pregnant rats submitted autologous fecal peritonitis with a dose of four ml/kg of 10% faeces suspension, there were few cases of fetuses with brain and eye abnormalities.

Keywords: Peritonitis. Quinolones. Carbapenems. Cataract. Rats.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados das ratas dos grupos estudo A (PFA com dose de três ml/Kg), B (PFA com dose de quatro ml/Kg) e C (sem PFA) com relação à positividade do esfregaço vaginal e o número de conceptos por rata em cada grupo	31
Tabela 2	Descrição do inventário intracavitário quanto à presença ou ausência de abscessos nas cavidades abdominais e torácicas nas ratas dos grupos estudo A (PFA com dose de três ml/Kg) e B (PFA com dose de quatro ml/Kg).	32
Tabela 3	Descrição das ratas dos grupos 1 e 2 (PFA com dose de quatro ml/Kg), do esquema de inoculação terapêutica, do tempo de inoculação pós-PFA, das vias de administração e presença ou ausência de abscessos nas cavidades abdominais e torácicas.	37

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Abscesso retroperitoneal residual na parede abdominal lateral esquerda fechada pelo rim esquerdo. A rata tinha recebido quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%	32
Figura 2	A) Abscesso residual em rata pós PFA quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes a 10%; B) Visão detalhada do mesmo abscesso aberto mostrando uma massa amarelada sem odor em rata pós PFA com quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes a 10%.	33
Figura 3	A) Abscesso. A rata tinha recebido quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%; Visão detalhada do mesmo abscesso. A rata tinha recebido quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%.	33
Figura 4	Abscesso residual ou cicatrizes dentro do pulmão esquerdo. A rata tinha recebido quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%.	33
Figura 5	A) Recém-nascido do grupo controle. Pele encobrindo o crânio; B) Após a remoção da pele que cobria o crânio, os cristalinos estavam transparentes.	34
Figura 6	A) Cérebro isolado após a dissecação. Medida do cérebro de recém-nascido de rata controle. Tamanho normal; B) Cérebro isolado após a dissecação. Disposição em superfície sólida da estrutura cerebral de recém-nascido de rata controle. Sem anormalidades aparentes.	34
Figura 7	A) Remoção da pele do crânio de recém-nascido de rata que recebeu quatro ml/kg de suspensão fecal a 10%. B) Visão detalhada da opacificação do cristalino em recém-nascido da rata que recebeu quatro ml/kg de suspensão fecal a 10%.	35

Figura 8	Visão detalhada de ambos os olhos com opacificação nos cristalinos em recém-nascido de rata que recebeu quatro ml/kg de suspensão fecal a 10 %.	35
Figura 9	Visão detalhada do olho esquerdo com opacificação na lente de recém-nascido de rata que recebeu quatro ml/kg de suspensão fecal a 10%.	35
Figura 10	Visão durante cuidadosa dissecação. Cérebro com consistência amolecida de recém-nascidos de rata que recebeu quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%.	36
Figura 11	Cérebro isolado após a dissecação. Alteração na disposição em superfície sólida da estrutura cerebral de recém-nascido de rata que recebeu quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%. Cérebro com consistência amolecida.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIM: Ativação imune materna

CC: Catarata congênita

CI: Citocinas

CO: Corioamnionite

CS: Choque séptico

ETA: Esquemas terapêuticos antimicrobianos

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IAA: Inseminação artificial assistida

IL 1: Interleucina 1

IL 6: Interleucina 6

ITU: Infecção do trato urinário

LCP: Ligadura cecal com perfuração puntata

LPS: Lipopolissacarídeos

M IV: Meropenem intravenoso

M-D IP: Moxifloxacino e dexametasona intraperitoneal

PCT: Procalcitonina

PFA: Peritonite fecal autógena

poly I: C: Ácido polinosínico-policitidílico

RNA: Ácido ribonucleico

RSII: Resposta sistêmica inflamatória inicial

S: Septicemia

SG: Septicemia na gestação

SNC: Sistema nervoso central

SRC: Síndrome da rubéola congênita

TNF- alpha: Fator de necrose tumoral alpha

TORCH: Síndrome da Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Apresentação do problema	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2 Objetivos específicos	18
3 LITERATURA	19
3.1 Septicemia na gestação e neurodesenvolvimento fetal	19
3.2 Modelos experimentais de septicemia na gestação secundária a foco abdominal	21
3.3 Consequências imunorreativas encefálicas e oculares fetais	22
3.4 A cegueira infantil por catarata congênita	24
3.5 Tratamento da septicemia na gestação	25
4 METÓDOS	26
4.1 Local do estudo	26
4.2 Tipo do estudo	26
4.3. Seleção	26
4.4 Procedimentos	26
4.4.1 Técnicos:	26
Fase I: Desenvolvimento do modelo experimental	26
4.4.1.1 Acasalamento	26
4.4.1.2 Acompanhamento da prenhez pré-indução da peritonite fecal autógena	27
4.4.1.3 Preparo da solução de fezes autógenas a 10 %	27
4.4.1.4 Indução de peritonite fecal autógena em ratas Wistar prenhes	27
4.4.1.5 Acompanhamento pós-indução da peritonite fecal autógena	28
4.4.1.6 Inventário das cavidades abdominal e torácica das ratas puérperas e avaliação dos conceitos: Seleção do modelo de peritonite fecal	28
Fase II: Intervenção com esquemas terapêuticos	28
4.4.1.7 Intervenção terapêutica	28
4.4.1.8 Inventário das cavidades abdominais e torácicas das ratas pós-intervenção terapêutica e pós-parto	29

4.4.1.9 Avaliação fenotípica dos conceptos ao nascimento	29
4.4.2 Procedimentos analíticos	29
4.4.3 Procedimentos éticos	30
5 RESULTADOS	31
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICES	66
APÊNDICE A – Artigo publicado	66
APÊNDICE B – Dados dos parâmetros dos animais	74
ANEXOS	82
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética	82

1. INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do problema

Microrganismos e a liberação de endotoxinas circulantes, com possibilidade de septicemia na gestação, podem afetar o desenvolvimento embrionário, levando às consequências morfofuncionais para os conceitos. O sistema nervoso central, com alta exigência metabólica e maior complexidade na diferenciação e maturação celular, é um dos mais acometidos pela inflamação. Entretanto, esse desfecho está intimamente associado à idade gestacional na qual o insulto infeccioso se apresenta e, quando se desenvolve na fase inicial da gestação, as anomalias congênicas ou de desenvolvimento são mais observadas¹⁻⁴.

O conhecimento estabelecido à cerca da associação de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas com alterações encefálicas secundárias à infecção bacteriana gestacional e à ativação imune materna (AIM)⁵⁻⁷ levanta a hipótese que outros órgãos com características bioquímicas e fisiológicas semelhantes, como o globo ocular e nervo óptico, podem ser igualmente afetados, embora isto ainda não tenha evidência científica clara³. No estado gravídico inicial, a exacerbação da AIM pelo insulto infeccioso pode resultar em alterações morfológicas fetais. Estratégias de diagnóstico precoce e adequado manuseio da infecção, como a busca de agentes antimicrobianos e de substâncias que possam minimizar o dano da neuroinflamação, têm despertado o interesse de pesquisadores⁸.

Dentre diversas alterações oculares, a catarata congênita (CC) é uma das causas de cegueira infantil mais comum, responsável por 5 a 20% dos casos, podendo ser evidenciada ao nascimento ou se desenvolverem nos primeiros dois anos de vida⁹⁻¹⁵. A associação de deficiência visual ao nascimento, incluindo a CC, com infecções virais e parasitárias na gravidez, como a síndrome TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e outros vírus) ou a síndrome da rubéola congênita (SRC) estão bem descritas^{16, 17}. Isso é particularmente visível em países em desenvolvimento como o Brasil¹⁸.

A etiologia genética, responsável por cerca de 30% do desenvolvimento da CC, é hoje a mais investigada, havendo evidências, em modelos experimentais, de mutações em diversos genes¹⁹⁻²³. Em consonância com essa epidemiologia, a doença também tem

sido chamada de CC dominante autossômica²⁴. Outras causas, como baixo peso ao nascimento, infecção do trato urinário materno por patógenos gram-negativos e abuso de substâncias, como aspirina, têm sido aventadas²⁵. Em estudos experimentais, o aparecimento de opacidades do cristalino esteve associado à indução de diabetes ou hipercolesterolemia, além da exposição excessiva à cafeína durante a gestação²⁶⁻²⁸. A etiologia idiopática²⁹, para número significativo de casos de CC, traz a lacuna do conhecimento e, a observação de variáveis da cascata inflamatória, vem permitindo associações ou correlações para este desfecho.

A abordagem terapêutica da CC em humanos deve ser logo ao nascimento, no intuito de prevenção do impacto no desenvolvimento do sistema visual³⁰⁻³³, contudo, ações preventivas ao seu aparecimento devem ser imperiosas, assim como para outros efeitos sobre o globo ocular. Por outro lado, ainda existem países em desenvolvimento onde o diagnóstico e as indicações cirúrgicas persistem tardias e com maus resultados anatômicos e funcionais³⁴. Adicionalmente, os casos de CC que se associam a persistência anormal de vasos intraoculares fetais, má formação não incomum, dificultam o manuseio desta doença³⁵.

Desfecho de mulheres grávidas com infecção supurativa abdominal como apendicite aguda tem sido relatado³⁶. Buscando a translação para seres humanos, modelos experimentais de septicemia gestacional (SG) são utilizados no intuito de avaliação das consequências fetais em diversos órgãos, principalmente, cérebro, rins e sistema cardiovascular³⁷⁻⁴². Todavia, utilizando-se as diversas fontes de busca, não foi encontrado nenhum outro estudo experimental em ratos com indução de SG e associação com alterações embriológicas ou metabólicas ocular tal como a CC.

A proposta deste estudo é testar a hipótese de que a septicemia, a partir de peritonite fecal autógena (PFA) em fase precoce da prenhez, pode levar à ocorrência de anomalias congênitas encefálicas e oculares em conceptos de ratas e avaliar duas abordagens terapêuticas para o tratamento da SG e seus efeitos na prevenção destas alterações.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Testar a hipótese de que a septicemia, a partir de peritonite fecal autógena em ratas Wistar prenhas, induza alterações nas estruturas encefálicas ou oculares de seus conceptos e avaliar as respostas com a intervenção de dois esquemas terapêuticos com moxifloxacino-dexametasona e meropenem.

2.2. Objetivos específicos

- Induzir septicemia em ratas Wistar prenhas através de modelo experimental de sepse por inoculação intraperitoneal com duas diferentes doses de suspensão de fezes autógenas a 10%, selecionando-as por avaliação das alterações intracavitárias abdominais e torácicas das ratas, assim como, pelas alterações em seus conceptos.
- Avaliar as alterações intracavitárias abdominais e torácicas nas ratas Wistar infectadas num modelo experimental de sepse por inoculação intraperitoneal de suspensão de fezes autógenas a 10% pós-intervenção com dois esquemas terapêuticos.
- Identificar as alterações macroscópicas dos conceptos de ratas Wistar, após a fase de indução de peritonite pelo modelo selecionado e pós-intervenção terapêutica, através da inspeção morfológica e mensuração de peso corporal, forma e consistência dos encéfalos, além da inspeção dos globos oculares, comparando-os com os conceptos do grupo controle.

3 LITERATURA

3.1 Septicemia na gestação (SG) e neurodesenvolvimento fetal

Condições clínicas, com estresse orgânico, associadas à infecção^{15-17,42} podem ser de difícil interpretação e abordagem no estado gravídico, com consequências materno-fetais em diversos níveis. No entanto, quando ocorridas no primeiro trimestre, são de gravidade maior para os recém-nascidos, com riscos de alterações de bases embriológicas, manifestadas ao nascimento ou durante a vida desses conceitos. Na circunstância em que a SG se associa a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e corioamnionite (CO), esses danos podem ainda ter maior relevância, incluindo o desfecho de óbito⁴³.

A incidência de septicemia vem crescendo 9% ao ano em dados mundiais, sendo a principal causa de internamento em unidades de terapia intensiva (UTI) e com mortalidade variando de 25% a 30%, podendo chegar, quando associada a choque séptico (CS), entre 40% e 50%⁴⁴⁻⁴⁶. No Brasil, a frequência de morte por septicemia vem aumentando, tendo sido de 9,77% em 2002 e de 16,46% em 2010⁴⁶. Acrescente-se que 30,5%, 17,4% e 14,7% das admissões em UTI se devem a quadro de septicemia, septicemia grave e CS, com mortalidade de 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente⁴⁷.

A SG é relativamente comum, com dados refletindo uma tendência crescente devido ao maior número de mulheres grávidas com idade acima de 40 anos, maior taxa de comorbidades, principalmente obesidade, diabetes tipo II e HAS, além de novas tecnologias de medicina fetal e de inseminação artificial assistida (IAA) induzirem cada vez mais à gravidez de alto risco⁴⁶.

As modificações fisiológicas da gestação podem mimetizar o estágio de resposta sistêmica inflamatória inicial (RSII), um mecanismo indicador de inflamação aguda não complicada, com modificações em biomarcadores essenciais, dificultando o diagnóstico da doença. Os parâmetros hemodinâmicos avaliados em escores validados de prognóstico, não podem ser transpostos para o estado gravídico, todavia, estudos vêm sendo desenvolvidos no intuito de minimizar essa dificuldade, com adequação dos níveis entre o fisiológico e o patológico⁴⁶⁻⁵⁰. A função fisiológica vascular materna é essencial para a saúde cardiovascular, que por sua vez depende do controle adequado de mecanismos moleculares que são eliminados pelas células endoteliais em resposta a

estímulos mecânicos e químicos induzidos pelo fluxo hemodinâmico. A disfunção endotelial é um dos principais fatores de risco de distúrbio cardiovascular, onde a falta de equilíbrio entre a síntese de moléculas vasoconstrictoras e vasodilatadoras é frequente no desenvolvimento de desordens vasculares na circulação sistêmica e da placenta com modificações importantes para o conceito, sobretudo na fase de organogênese⁵¹.

O sítio de infecção mais comum durante a gestação é o urogenital, com bactérias Gram-negativas ou flora polimicrobiana⁴⁶, com possibilidade de desenvolvimento infecção do trato urinário (ITU) e, posterior, CO clínica ou subclínica. Outras causas de SG são descritas na literatura, como aquelas de origem abdominal, tais como, apendicite complicada com perfuração, úlcera duodenal perfurada, endometriose apendicular perfurada, diverticulite perfurada e volvo⁵²⁻⁵⁸.

A injúria infecciosa materna, durante o período crítico da organogênese, pode resultar em anormalidades encefálicas fetais, nas quais doenças neurológicas ou comportamentais podem desenvolver-se em fases precoces ou na idade adulta^{5, 59,60}. A formação, migração e propriedades sinápticas neuronais ocorrem, predominantemente, no período pré-natal e sua adequação deve-se à integridade da barreira uteroplacentária sendo comprometida em situações de stress, gerando conceitos com graves alterações neurológicas⁶⁰⁻⁶². A SG é de alto risco para o dano encefálico durante a fase inicial da gestação, no entanto, CO ocorrida em fase avançada da gravidez está associada à baixa probabilidade de injúria cerebral⁶⁰.

Por meio de vias bioquímicas e moleculares, com produção de anticorpos, ativação do sistema imune inato com liberação de citocinas (CI) pró-inflamatórias, tais como, Interleucina (IL) 1, IL 6, Fator de necrose tumoral alpha (TNF- alpha), aumento de glicocorticóides maternos, redução do fluxo sanguíneo placentário com hipóxia e estresse oxidativo onde, em conjunto, se associam ao fator suscetibilidade genética, o insulto infeccioso induz a AIM. Esses eventos se traduzem por inflamação e podem resultar em alterações neuroanatômicas fetais, tais como, hipoplasia cerebral, alterações hipocampais, ventriculomegalia, injúria na substância branca cerebral, bases das teorias etiopatogênicas para doenças como o retardo mental, a depressão, a esquizofrenia, o autismo e a dislexia⁶¹⁻⁷⁰.

3.2 Modelos experimentais de SG secundária a foco abdominal

A indução experimental de septicemia, a partir de patógenos de origem abdominal, há décadas vem sendo realizada na tentativa de compreensão dos fenômenos decorrentes desta doença⁷¹⁻⁷⁴.

Utilizando-se diversos modelos experimentais de indução de peritonite, tais como, ligadura cecal com perfuração puntata (LCP)⁷⁵⁻⁷⁷, stent ascendente de cólon⁷⁷, inoculação de lipopolissacarídeos (LPS) intraperitoneais^{78, 79}, inoculação de soluções de fezes autógenas ou não^{80,81}, inoculação intraperitoneal de cápsulas contendo unidades formadoras de colônias de bactérias⁸¹, podem-se averiguar características desta afecção, porém com limitada translação para seres humanos. Todavia, a precisa avaliação da translocação bacteriana para a corrente sanguínea é de difícil averiguação, tanto em termos de quantidade de bactérias como o tempo transcorrido entre a contaminação da cavidade abdominal e circulação sistêmica destas.

Embora infrequentes, a septicemia, nos estados gravídicos precoces, pode produzir alterações graves no desenvolvimento dos conceitos. Na busca da compreensão dos efeitos de infecções maternas sobre os fetos, estudos experimentais vêm sendo realizados induzindo a AIM⁸³⁻⁸⁶. Esses modelos de SG são semelhantes aos de sepse não gravídica e utilizam a inoculação intraperitoneal de diferentes agentes imunogênicos, tais como, endotoxinas bacterianas do tipo LPS, estreptococos do grupo β inativados ou aos agentes virais - ácido poliosínico-policidílico (poly I: C), no entanto, todos têm por finalidade, induzir resposta inflamatória materna, com aumento dos níveis de IL 1, IL 6 e TNF- α nos tecidos fetais, tentando mimetizar a cadeia de eventos que podem resultar em alterações do desenvolvimento embrionário. As LPS são moléculas lipídicas encontradas nas membranas externas de bactérias Gram-negativas e o poly I: C, uma molécula sintética de ácido ribonucleico (RNA) viral, que ativam as células imunes através da eliminação de mediadores inflamatórios, principalmente macrófagos⁸⁴⁻⁹⁰.

Outros modelos, como o desenvolvimento experimental de corioamionite^{91,95} permitem a compreensão de processos infecciosos materno-fetais. Nestes, um estado crônico infeccioso de baixa virulência é induzido, com características subclínicas de infecção e que muito se assemelham aos estados gravídicos de risco por infecção em seres humanos. Os efeitos destas interações levam às alterações fetais em diversos

compartimentos, desde cardiovascular, renal, cerebral e retiniano, com consequentes distúrbios como retardo do crescimento intrauterino, obesidade, insuficiência insulínica, anormalidades cardiorrespiratórias, autismo, esquizofrenia e retinopatias^{83-90,96-98}.

Modelos de SG e observações do binômio proinflamatório e antinflamatório, com ou sem intervenções⁹⁹⁻¹⁰⁹, estão permitindo um maior conhecimento das conseqüências embriológicas fetais, principalmente, nos sistemas de alto consumo energético como o SNC, resultando em apoptose neuronal e alteração na diferenciação celular e morfologia cerebral.

3.3 Consequências imunorreativas encefálicas e oculares fetais

Em estados de AIM, diversos estudos vêm demonstrando os aspectos principais envolvidos na alteração do neurodesenvolvimento, tais como, os sítios de produção das CI, o inadequado balanço entre a liberação de CI anti e pró- inflamatórias, a transferência destas pela barreira placentária para os tecidos fetais com consequentes alterações anatômicas e funcionais cerebrais¹¹⁰⁻¹¹². Em seres humanos não é fácil precisar com acurácia a relação entre a carga parasitária e as diversas respostas do organismo, porém, em modelos experimentais, está descrita a associação entre doses e tempo de exposição de endotoxinas e efeitos nos órgãos. A exposição aguda e em altas doses às endotoxinas LPS é mais agressiva que a exposição crônica às mesmas e com diferentes níveis de repercussões¹¹³⁻¹¹⁴.

Através dos modelos de AIM, dependendo do tempo gestacional ou carga parasitária, podem-se demonstrar desordens neuronais variáveis nas substâncias branca e cinzenta cerebrais, apoptose neuronal hipocampal, degeneração cerebelar, bem como a dificuldade de neurogênese nos animais adultos e suas respostas aos medicamentos, servindo como bases de estudos translacionais das doenças neurológicas e psiquiátricas¹¹⁵⁻¹²⁵.

Modelos experimentais, através da inoculação de poly (I: C) ou vírus da influenza, demonstram alterações histopatológicas nas células cerebelares de Purkinje nos conceitos semelhantes às alterações encontradas em portadores de autismo e esquizofrenia. Para o mesmo raciocínio, modelos que utilizam LPS, concentração de bactérias ou injeções de IL-6 pode levar às estas alterações. Infecções podem expor os conceitos aos glicocorticoides maternos em situações de estresse por inibição da enzima 11-beta-hidroxisteróide dehidrogenase tipo 2 que pode levar ao aumento de

níveis basais de cortisol na vida adulta e este achado é encontrado em casos de esquizofrenia¹²⁶⁻¹²⁸.

As principais citocinas envolvidas em distúrbios neurológicos resultantes de processos inflamatórios durante a gravidez são as CI IL 1, IL 6 e o TNF-alpha, no entanto, diversas outras estão envolvidas e requerem maiores investigações¹²⁹. Outro dado considerável se associa com a quantidade de LPS injetada em modelos experimentais de SG, onde baixas doses ou infusões crônicas, simulando uma infecção subclínica, pode comprometer mais ou menos o feto por alterar mecanismos de proteção deste contra patógenos circulantes¹³⁰⁻¹³¹.

A etiopatogenia do espectro autista em crianças, ao nascimento ou em seu desenvolvimento, além de paralisia cerebral e deficiências cognitivas, tem fundamento embasado na ativação do sistema imune materno pós-insulto infeccioso, através da translocação transplacentária de imunoglobulinas, podendo alterar o sistema imune fetal, induzindo à resistência a microrganismos, sequencialmente grave para os conceitos¹³²⁻¹³³.

Em estudos atuais, a resposta imune materna e, consequências fetais, dependem do balanço existente entre sistema mielóide e células T efectoras e regulatórias, de importância na evolução de uma gravidez patológica ou não¹³⁴. Associado a isso, em estudos *in vitro* a procalcitonina (PCT), marcador importante na evolução de infecções bacterianas, parece interferir na regulação de atividade macrofágica, o que se traduz na tentativa de homeostase imunológica materno-fetal durante a gravidez¹³⁵.

Biomarcadores não invasivos estão sendo estudados para a detecção precoce de danos cerebrais neonatais, tais como, neuroproteínas, proteínas ligadas ao cálcio, marcadores de estresse oxidativo, agentes vasoativos e mediadores inflamatórios, antes mesmo de alterações clínicas ou radiológicas se manifestarem¹³⁶.

Associado a defeitos do tubo neural e do cérebro, as malformações congênitas oculares podem ser secundárias a imunorreações inflamatórias. Ocorridas no primeiro trimestre do período gestacional, a infecção toxoplásmica¹³⁷⁻¹³⁹ e a rubéola¹⁴⁰⁻¹⁴¹ podem provocar CC e retinocoroidites com diversos níveis de impedimento visual no recém-nascido. Em modelo experimental com vírus da influenza B, inoculados no período de organogênese, houve associação com microftalmia e anoftalmia¹⁴². Todavia, a associação de infecções gestacionais bacterianas disseminadas com anormalidades oculares, especialmente, a CC ainda não foi descrita.

3.4 A cegueira infantil por CC

No conhecimento atual, a maioria das causas de cegueira infantil deve-se a causas preveníveis, onde a CC, a qual pode desenvolver-se até o primeiro ano de vida, ou de desenvolvimento, após o primeiro ano de vida¹⁴³, tem alta prevalência ao redor do mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima cerca de 1.4 milhões de crianças cegas, com repercussões importantes na rotina diária, além do impacto econômico trazido por esta realidade¹⁴⁴⁻¹⁴⁹. Diversos países do mundo em desenvolvimento como China, Índia e África, têm alta frequência de CC e a preocupação quanto à catarata infantil, não diagnosticada e tratada adequadamente, são desafios a serem enfrentados¹⁴⁵⁻¹⁵⁰ com a perspectiva de atingir o propósito lançado pela iniciativa global com o programa VISION 2020: The Right to Sight¹⁵¹.

Além do atraso na detecção precoce, um fator crucial se deve à dificuldade do entendimento etiopatogênico. O desenvolvimento da CC pode estar associado aos fatores genéticos, traumáticos, infecciosos intrauterinos ou perinatais, metabólicos, defeitos enzimáticos, prematuridade e idiopáticos. A SRC é uma das principais e já bem estabelecida como associação infecciosa materna e CC¹⁵²⁻¹⁵³. Em adição, o olho infantil tem características diferenciadas quanto às respostas ao tratamento cirúrgico e particularidades pós-operatórias associadas ao alto risco de insucessos¹⁴⁵. Pensar de forma preventiva em cegueira infantil requer estratégias em saúde pública, com uma sistematização em todos os níveis do atendimento, enfatizando-se a importância na multidisciplinaridade devido às particularidades imunológicas e de maturidade funcional inerente a essa faixa etária¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

A transparência do cristalino é dependente das interações metabólicas e catabólicas através de glicólise anaeróbica, havendo energia suficiente para a manutenção do estado redox inativo das proteínas alfa, beta e gama cristalina e dos canais de conexina existentes no cristalino. Algumas alterações como mudanças no estado de oxidação destas proteínas ou mudanças de osmolaridade pode produzir distorção ou perda de estado nativo de proteínas e agregação molecular com redução de solubilidade na lente resultando em catarata¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Estados de indução AIM, levando a estresse oxidativo em diversos órgãos fetais, estão envolvidos com o desenvolvimento de alterações oculares, nas quais se destaca a catarata.

3.5 Tratamento da SG

Sabe-se que o conhecimento à cerca da imunopatologia da septicemia evolui mais rápido que a sua fisiopatologia e, por conseguinte, a terapêutica direcionada torna-se mais desafiadora¹⁵⁷. A SG é considerada um evento raro, no entanto, com alta morbidade materno-fetal pela situação de vulnerabilidade imunológica e, muitas vezes, com desfecho fatal¹⁵⁸.

Na SG, o reconhecimento e a instituição terapêutica muitas vezes acontecem tardiamente devido às modificações fisiológicas, com imprecisão ao se utilizar diretrizes já estabelecidas na literatura. Os níveis das consequências materno-fetais vão depender da rápida e adequada tomada de decisão, onde a prioridade deve ser o equilíbrio homeostático materno. A fase de manutenção da perfusão tecidual com reposição volêmica e drogas vasoativas (ressuscitação inicial) segue-se de oxigenação adequada, controle do foco infeccioso e antibioticoterapia precoce¹⁵. O controle glicêmico e, se bem indicadas, a infusão de corticoide e transfusão sanguínea podem ser necessários. Em condições de viabilidade, a vigilância e manutenção da vitalidade do feto são cruciais.

Nos casos de suspeita de CO, a amniocentese está indicada para detecção do foco infeccioso. Se este for de origem uterina, está indicada a interrupção da gestação, independente da idade gestacional. Em situações de focos não obstétricos, devem-se realizar intervenções menos invasivas possíveis. A associação de SG e parto espontâneo é quatro vezes maior que na gravidez não infectada¹⁵⁹.

4 MÉTODOS

4.1 Local do estudo

Realizado no biotério do Núcleo de Investigação Experimental da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, no período de dezembro de 2013 a julho de 2014.

4.2 Tipo do estudo

Estudo prospectivo, experimental, analítico e de intervenção.

4.3 Seleção

Foram incluídas de forma não probabilística, no entanto, aleatória 30 ratas Wistar (*Rattus norvegicus, rodentia mammalia*), com idades aproximadas de 90 dias, e pesos entre 270 e 300 mg, provenientes do biotério do Núcleo de Investigação Experimental da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande- Paraíba. Confinadas em gaiolas de polipropileno e mantidas em temperatura e iluminação controladas em esquema claro/escuro (07:00 *light* / 19:00 *dark*), com oferta de ração e água *ad libitum*. Foram excluídos os animais que apresentaram qualquer sinal de infecção ou trauma desde o momento da seleção, acasalamento, acompanhamento da prenhez até a indução do modelo de PFA.

4.4 Procedimentos

4.4.1 Técnicos:

O experimento foi conduzido em duas fases:

Fase I: Desenvolvimento do modelo experimental

4.4.1.1 Acasalamento

Foram randomizados, para o acasalamento, dez ratos machos Wistar, com idade de 90 dias e peso corporal entre 300 e 350g, hígidos e mantidos sob mesmas condições das ratas selecionadas. Utilizou-se o método poligâmico de acasalamento (harém), no

qual, ao final da tarde, três fêmeas para um macho foram postos em gaiola única. Na manhã seguinte foi realizado o esfregaço vaginal, com auxílio de haste de algodão umedecido com água destilada, introduzido na vagina das fêmeas, em movimento giratório e, em seguida, o material coletado foi transferido para lâminas histológicas e observados em microscópio óptico. Considerou-se diagnóstico de acasalamento positivo a presença de espermatozóide ou tampão vaginal mucoso, o que ocorreu em 15 ratas, sendo este método recomendado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal para provável positividade e consideração como dia zero da prenhez.

4.4.1.2 Acompanhamento da prenhez pré-indução da PFA

Quinze ratas que tiveram resultado de esfregaço vaginal positivo foram acondicionadas em gaiolas isoladas, com as condições ambientais adequadas. Dessas, cinco ratas foram alocadas como grupo estudo A, cinco como grupo estudo B e cinco como grupo controle (C).

4.4.1.3 Preparo da solução de fezes autógenas a 10 %

As fezes autógenas recém-defecadas das 15 ratas foram coletadas individualmente, por método de ordenha, sem alterações macroscópicas (sangue, muco ou pus). Dois gramas de fezes foram diluídos em 20 ml de soro fisiológico a 0,9%. Essa solução a 10% foi homogeneizada e filtrada com gaze no intuito de retirada de grandes partículas, minutos antes da indução da PFA.

4.4.1.4 Indução do modelo de PFA em ratas Wistar prenhes

No intuito de produção de peritonite e, consequente SG foi injetado três ml/Kg e quatro ml/Kg da suspensão filtrada de fezes a 10%, nos grupos A e B, respectivamente, no nono dia pós-esfregaço vaginal positivo, por via intraperitoneal, na fossa ilíaca esquerda, com agulha 30 x 12 milímetros.

4.4.1.5 Acompanhamento pós-indução da PFA

Foi realizado o controle periódico das dez ratas dos grupos estudo A e B, após a indução da PFA, através da análise clínica do peso, temperatura corporal, eriçamento piloso, comportamento ou outros sinais de estresse infeccioso.

4.4.1.6 Inventário das cavidades abdominal e torácica das ratas puérperas e avaliação dos conceitos ao nascimento: Seleção do modelo de peritonite fecal

As ratas puérperas submetidas à PFA foram eutanasiadas através da inalação de dose letal de anestésico do tipo halotano a 100% e se submeteram à incisão tóraco-abdominal mediana com inventário das cavidades abdominal e torácica para avaliação dos achados associados à peritonite induzida.

Os animais recém-nascidos dos três grupos foram inspecionados e pesados em balança de precisão. Os aspectos morfológicos das estruturas do crânio foram descritos, com especial atenção aos olhos. Após a eutanásia por decapitação, os pesos dos crânios foram aferidos e os encéfalos foram cuidadosamente removidos, ambos pesados em balança de precisão e postos em base sólida para observação da manutenção da forma e percepção tátil da consistência.

Fase II: Intervenção com esquemas terapêuticos

4.4.1.7 Intervenção terapêutica

O modelo de PFA utilizando-se quatro ml/Kg da solução de fezes autógenas a 10% foi selecionado após os achados resultantes da infecção induzida nas ratas e em seus conceitos. Em outras quatro ratas selecionadas, sob mesmas condições das da fase de desenvolvimento do modelo (fase 1), foram induzidas a PFA pelo modelo estabelecido e foram alocadas em dois grupos para a fase de intervenção:

Grupo 1: Inoculação de moxifloxacino-dexametasona intraperitoneal: Duas ratas com PFA com dose de quatro ml/Kg da suspensão filtrada de fezes a 10%, no nono dia de prenhez, foram tratadas com a combinação de moxifloxacino-dexametasona em doses de 15mg/kg e 2,5mg/kg, respectivamente, por via intraperitoneal. O esquema foi inoculado em 48 e 72 horas após a indução da peritonite.

Grupo 2: Inoculação de meropenem intravenoso: Duas ratas submetidas ao protocolo de indução de PFA acima mencionado, receberam meropenem intravenoso, em dose de 40mg/kg/dia. O esquema foi inoculado em 48 e 72 horas após a indução da peritonite.

4.4.1.8 Inventário das cavidades abdominais e torácicas das ratas pós- intervenção terapêutica e pós-parto

Após o nascimento dos conceptos, procedeu-se a eutanásia das ratas com inalação de dose letal de anestésico do tipo halotano a 100%. Foi realizada incisão tóraco-abdominal mediana e análise das estruturas intracavitárias abdominais e torácicas. Foram realizadas fotodocumentações dos achados com máquina de fotografia digital modelo Canon EOS 1000 D - 10 megapixels e classificados como presença ou ausência de abscessos nessas cavidades.

4.4.1.9 Avaliação fenotípica dos conceptos ao nascimento

- Foram realizadas fotodocumentações dos conceptos logo após o nascimento, com máquina de fotografia digital modelo Canon EOS 1000 D - 10 megapixels.
- Foram realizadas as medidas do peso corporal com balança de precisão.
- Foram avaliados os globos oculares por inspeção e realizadas fotodocumentações.
- Foi realizada a eutanásia dos conceptos logo após o nascimento, sob anestesia com halotano a 100%, onde foram decapitados na linha imaginária infra-auricular. Os pesos dos crânios foram feitos em balança de precisão. Realizou-se a craniotomia, com remoção cuidadosa do encéfalo, sendo mensurados os pesos destes, usando balança de precisão. Os encéfalos foram postos em base sólida para observação da manutenção da forma e percepção tátil da consistência, sendo considerados amolecidos quando da não manutenção da estrutura quando comparados aos encéfalos do grupo controle.

4.4.2 Procedimentos analíticos

As variáveis qualitativas foram expressas por suas frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram expressas por suas médias e desvio-padrões. Para os dados que passaram no teste da normalidade, foi utilizado o teste *t* de Student para diferenças entre médias. Para os parâmetros que não passaram no teste da

normalidade, foram utilizadas análises estatísticas através do teste de Mann-Witney para diferenças entre médias de amostras, teste de Kruskal-Wallis e o pós-teste de Dunn para comparações múltiplas entre médias. $P \leq 0.05$ foi usado para rejeição da hipótese de nulidade.

4.4.3 Procedimentos éticos

Foi conduzido de acordo com as leis nacionais para o uso de animais em pesquisas, assegurando-se as normas éticas de Russel e Burch, e aprovado pelo comitê de ética em experimentação animal da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande - Paraíba - Brasil, número do Projeto: 0036/20112013. CIACEP/CONCEA número 01.001.2012. Aprovado em: 20 de novembro de 2013 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

Os dados dos parâmetros de todos os animais do experimento estão tabelados no APÊNDICE A.

Resultados da FASE I: Desenvolvimento do modelo experimental

Das 30 ratas selecionadas, 15 apresentaram resultado positivo ao esfregaço vaginal, sendo alocadas nos grupos estudo A e B e controle C. Das cinco ratas do grupo A, três estavam prenhas, das do grupo B, quatro e do grupo C, três, havendo 33% de falsos positivos com o método do esfregaço vaginal. A tabela 1 evidencia a positividade do esfregaço vaginal e o número de conceitos nascidos em cada grupo, sendo 26 no grupo A, 26 no grupo B e 39 no grupo C, num total de 91 conceitos nascidos vivos.

Tabela 1: Dados das ratas dos grupos estudo A (PFA com dose de três ml/Kg), B (PFA com dose de quatro ml/Kg) e C (sem PFA) com relação à positividade do esfregaço vaginal e o número de conceitos por rata em cada grupo.

Ratas	Grupo	Positividade (esfregaço vaginal)	Número de conceitos/rata
01	A	+	11
02	A	+	00
03	A	+	11
04	A	+	04
05	A	+	00
06	B	+	00
07	B	+	06
08	B	+	09
09	B	+	04
10	B	+	07
11	C	+	15
12	C	+	13
13	C	+	11
14	C	+	00
15	C	+	00
Total: 15	15	15	91

Após o parto, eutanásia e tóraco-abdominotomia mediana, o inventário intracavitário das ratas dos grupos A e B foram realizados e demonstrou abscessos abdominais e/ou torácicos.

A tabela 2 demonstra a presença ou não de acometimento intracavitário abdominal e/ou torácico das ratas onde se induziu PFA. Foi considerada maior gravidade a presença de abscessos em ambas as cavidades.

No grupo A, houve abscessos abdominais exclusivos em duas ratas (40%) e não houve o acometimento abdominal ou torácico em três (60%). No grupo B, houve uma rata (20%) com abscessos torácicos exclusivos, três ratas (60%) com abscesso em ambas as cavidades e uma rata sem este acometimento abdominal ou torácico (20%).

Tabela 2: Descrição dos inventários intracavitários quanto à presença ou ausência de abscessos nas cavidades abdominais e torácicas nas ratas dos grupos estudo A (PFA com dose de três ml/Kg) e B (PFA com dose de quatro ml/Kg).

Ratas	Grupo	Cavidade abdominal (Abscessos)	Cavidade torácica (Abscessos)
01	A	presente	ausente
02	A	ausente	ausente
03	A	ausente	ausente
04	A	presente	ausente
05	A	ausente	ausente
06	B	ausente	presente
07	B	presente	presente
08	B	presente	presente
09	B	presente	presente
10	B	ausente	ausente

Os abscessos das cavidades abdominais e torácicas foram documentados como demonstram as figuras 1-4.



Figura 1. Abscesso retroperitoneal residual na parede abdominal lateral esquerda fechada pelo rim esquerdo. A rata tinha recebido quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%.



Figura 2. A) Abscesso residual em rata pós PFA quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes a 10%; B) Visão detalhada do mesmo abscesso aberto mostrando uma massa amarelada sem odor em rata pós PFA com quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes a 10%.



Figure 3. A) Abscesso. A rata tinha recebido quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%; Visão detalhada do mesmo abscesso. A rata tinha recebido quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%.



Figura 4: Abscesso residual ou cicatrizes dentro do pulmão esquerdo. A rata tinha recebido quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%.

Os dados dos conceitos das ratas do grupo C (controle) estão demonstrados nas figuras 5A, 5B, 6A e 6B.

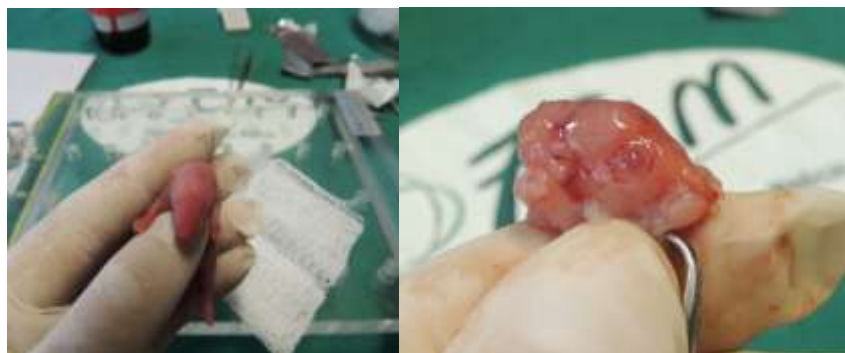


Figura 5: A) Recém-nascido do grupo controle. Pele encobrindo o crânio; B) Após a remoção da pele que cobria o crânio, os cristalinos estavam transparentes

A média da medida do cérebro dos ratos recém-nascidos do grupo C-controle foi de 1.2 cm em sua maior extensão (da cabeça em direção à cauda). A disposição estrutural quanto à forma estava preservada e a consistência era firme (parenquimatosa). (Figuras: 6A e 6B).

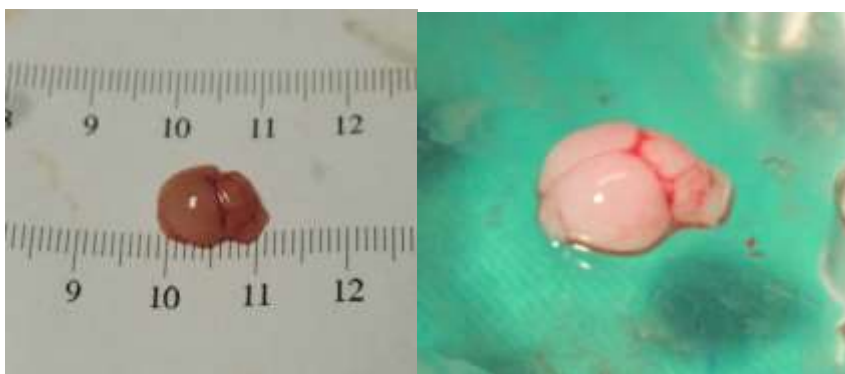


Figura 6: A) Cérebro isolado após a dissecação. Medida do cérebro de recém-nascido de rata controle. Tamanho normal; B) Cérebro isolado após a dissecação. Disposição em superfície sólida da estrutura cerebral de recém-nascido de rata controle. Sem anormalidades aparentes.

Em 26 conceitos das ratas do grupo A, três (11.5%) dos recém-nascidos não mantinham intacta a forma e estavam com consistência amolecida e em quatro (15.3%) destes puderam ser observadas cataratas congênitas, sendo dois bilaterais e dois unilaterais. Dos 26 conceitos das ratas do grupo B, cinco (19.2%) dos recém-nascidos não mantinham intacta a forma e estavam com consistência gelatinosa e em nove (34.6%) destes puderam ser observadas cataratas congênitas, sendo sete bilaterais e dois unilaterais. Figuras 7-11.

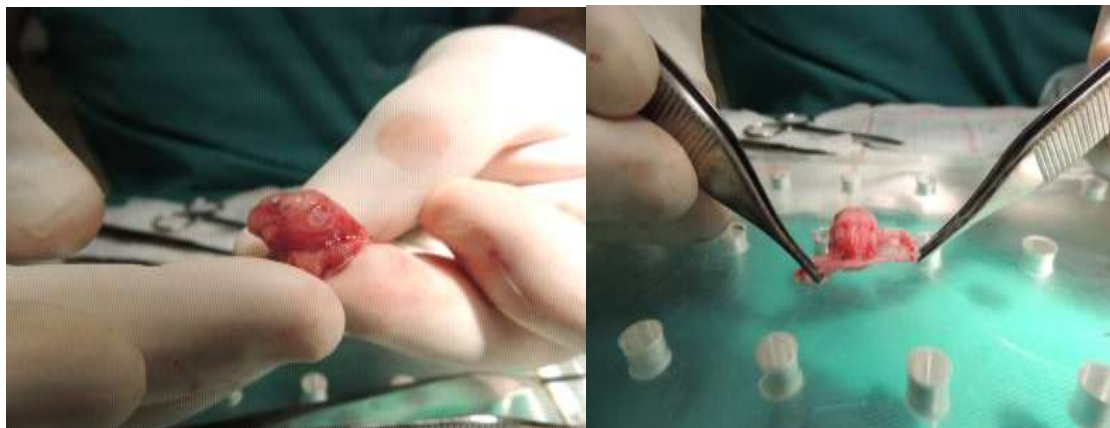


Figura 7: A) Remoção da pele do crânio de recém-nascido de rata que recebeu quatro ml/kg de suspensão fecal a 10%. B) Visão detalhada da opacificação do cristalino em recém-nascido da rata que recebeu quatro ml/kg de suspensão fecal a 10%.



Figura 8: Visão detalhada de ambos os olhos com opacificação nos cristalinos em recém-nascido de rata que recebeu quatro ml/kg de suspensão fecal a 10 %.



Figura 9: Visão detalhada do olho esquerdo com opacificação na lente de recém-nascido de rata que recebeu quatro ml/kg de suspensão fecal a 10%.

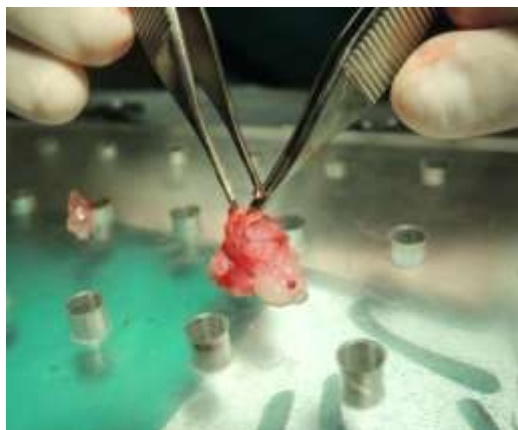


Figura 10: Visão durante cuidadosa dissecação. Cérebro com consistência amolecida de recém-nascidos de rata que recebeu quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%.

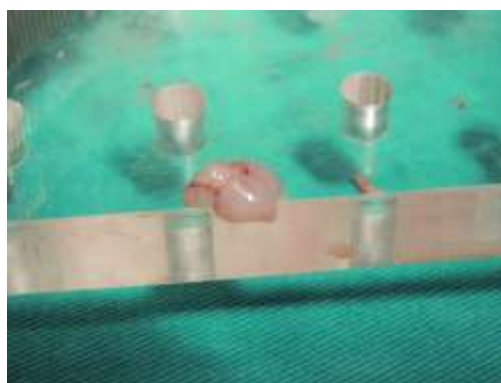


Figura 11: Cérebro isolado após a dissecação. Alteração na disposição em superfície sólida da estrutura cerebral de recém-nascido de rata que recebeu quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%. Cérebro com consistência amolecida.

A média dos pesos dos recém-nascidos das ratas que receberam quatro ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10% foi significativamente menor que daqueles cujas ratas tinham recebido três ml/kg da suspensão filtrada de fezes autógenas a 10%:

{XB (quatro ml/Kg): 5.56 g $\pm$ 0.5g versus XA (três ml/Kg): 5.80 g $\pm$ 0.97g – p = 0.0194}.

Entretanto, as médias do peso dos encéfalos não mostraram nenhuma diferença estatística: {XB (quatro ml/Kg): 1.18g $\pm$ 0,29g versus XA (três ml/Kg):1.19 g $\pm$ 0,03g – p = 0.3770}, mas ambas as médias foram significativamente menores que as médias do grupo controle {XC (controle):1.21g $\pm$ 0.08g – p=0.0004}.

Resultados da FASE II: Intervenções terapêuticas

A seleção das quatro ratas que constituíram os grupos 1 (Duas ratas com moxifloxacino-dexametasona) e 2 (Duas ratas com meropenem) na fase de PFA com intervenção terapêutica foi de forma aleatória.

Na tabela 3 encontram-se os dados intracavitários das ratas dos grupos 1 e 2. Após a eutanásia e inventário das cavidades abdominais e torácicas foram observados abscessos em ambas as cavidades nas ratas do grupo 2 e ausência de abscessos nas do grupo 1.

Tabela 3: Descrição das ratas dos grupos estudo 1 e 2 (PFA com dose de quatro ml/Kg), do esquema de inoculação terapêutica, do tempo de inoculação pós-PFA, das vias de administração e presença ou ausência de abscessos nas cavidades abdominais e torácicas.

Ratas	Grupo	Inoculação terapêutica	Tempo de inoculação pós PFA	Via de administração	Cavidade abdominal (Abscessos)	Cavidade torácica (Abscessos)
01	1	Moxifloxacino -dexametasona	48 e 72h	IP	ausente	ausente
02	1	Moxifloxacino -dexametasona	48 e 72h	IP	ausente	ausente
03	2	Meropenem	48 e 72h	IV	presente	presente
04	2	Meropenem	48 e 72h	IV	presente	presente

As médias dos pesos corpóreos dos recém-nascidos e de seus encéfalos das ratas que receberam quatro ml/Kg da suspensão de fezes a 10% e a intervenção com moxifloxacino-dexametasona foram significativamente menores do que os similares nascidos das ratas do grupo controle ($X_1 = 5,563 \pm 0,514$ g versus $X_C = 5,618 \pm 0,326$ g – $p = 0,0416$ e $X_1 = 0,170 \pm 0,029$ g versus $X_C = 0,201 \pm 0,016$ g – $p = 0,001$), respectivamente.

Os cérebros dos ratos recém-nascidos, nos quais as ratas receberam a combinação de moxifloxacino - dexametosa intraperitoneal em 48 e 72 horas foram morfológicamente normais e com consistência firme e nenhuma CC foi observada em todos os 20 conceitos desse grupo.

Os cérebros de 22 ratos recém-nascidos, os quais as ratas receberam meropenem intravenoso em 48 e 72 horas, foram considerados normais em morfologia e consistência, entretanto, em três casos (13,6%), opacificação do cristalino pode ser observada, onde duas eram bilaterais e uma, unilateral.

6 DISCUSSÃO

A percepção, racional e lógica, dos fenômenos que cercam os indivíduos estimula a propagação da Ciência. O pesquisador engaja-se na busca da compreensão científica daquilo que o chama atenção e, por lacunas nesse conhecimento, desenvolve experimentos que se transformam epistemologicamente.

O Núcleo de Investigação Experimental da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande vem desenvolvendo linhas de pesquisa em infecção experimental, abrangendo duas vertentes – infecção e envelhecimento e infecção e gravidez, períodos de maior susceptibilidade e desfechos clínicos desfavoráveis. O presente estudo faz parte da vertente infecção e gravidez, permitindo investigações e intervenções terapêuticas que possam evitar esses danos. (Anexo II)

As enfermidades que se manifestam em momentos de vulnerabilidade imunológica, tanto inata quanto adquirida, tais como, infância, gravidez, envelhecimento, depressão, infecções são de difícil condução e carecem de maior entendimento devido aos altos índices de internamentos hospitalares e morbimortalidade, com grave impacto socioeconômico⁴⁴⁻⁴⁷. Diversos fatores acrescem esses dados à causa imunológica de per si, dentre eles, o maior arsenal das ações de sobrevivência neonatal, a maior expectativa de vida, a resistência biológica entre microrganismos e o uso inadequado de antimicrobianos.

A evolução da engenharia genética, com mudanças comportamentais entre as mulheres, como a opção da primiparidade tardia com ou sem uso dos métodos de fertilização assistida, também veio contribuir para um maior número de casos de gestações complicadas e de maior risco para processos infecciosos. Modificações do estado hemodinâmico gravídico pode implicar em uma maior dificuldade no reconhecimento e condução dos casos de infecções localizadas ou generalizadas. A propedêutica existente, invasiva ou não, deve ser prontamente instituída na vigência de um estado infeccioso materno⁴⁶⁻⁵¹. Distúrbios infecciosos abdominais na gestação⁵²⁻⁵⁸ são mais dificilmente detectados e, por isso, o quadro clínico insidioso favorece a rápida disseminação de microorganismo. A hipótese da translocação dos agentes infecciosos e suas enterotoxinas, decorrentes da inoculação da suspensão de fezes autógenas intraperitoneal para a corrente sanguínea em ratas prenhas, tem suporte em outros experimentos recentemente publicados¹⁸¹, e, embora a realização de hemocultura para

esta comprovação não tenha sido objetivo desse estudo, os danos cerebrais e oculares encontrados podem ter relação etiofisiopatogênica com esta disseminação.

Infecção grave gestacional é um fator de risco importante para o conceito no desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, incluindo esquizofrenia⁵²⁻⁷⁰. Uma hipótese, com relevante suporte científico, sugere que uma SG ocorrida nas fases do desenvolvimento inicial do cérebro predispõe o recém-nascido a anomalias precoces ou tardias, possibilitando alterações funcionais graves, como por exemplo, a emergência de alterações psicopatológicas do comportamento na vida adulta. Essa hipótese de associação desses fenômenos tem recebido considerável apoio de investigações realizadas em vários modelos experimentais bem estabelecidos incluindo ratos e camundongos¹⁶⁰. Novas possibilidades de intervenções precoces, inclusive em fases sem manifestações da doença, vêm sendo desenvolvidas para a prevenção e tratamento da esquizofrenia, baseados nos aspectos etiopatogênicos prenatais^{15-17, 42, 43,161}.

Numa situação clínica real, uma paciente grávida desenvolveu quadro de choque séptico a partir de um foco abdominal por apendicite perforada detectada em fase tardia da doença, e seu conceito nasceu com alterações congênicas encefálicas e oculares¹⁶². A hipótese de que uma infecção grave materna, num período crítico do desenvolvimento fetal, possa alterar a morfofuncionalidade de diversos órgãos, estimulou o desenvolvimento dessa investigação experimental e pôde ser testada em ratas Wistar.

Os órgãos com alto nível de diferenciação, em se tratando de desenvolvimento, tais como, o SNC e olhos, enseja a maior possibilidade de malformações congênicas secundárias a um insulto infeccioso grave materno, a depender do estágio da organogênese fetal.

A partir da concepção, as células imunológicas inatas e adquiridas maternas tendem às modificações fisiológicas balanceadas, no intuito de proteção ao feto, garantindo seu adequado desenvolvimento, onde a barreira uteroplacentária serve de filtro nesta cadeia. Um desequilíbrio neste sistema, decorrente de diversas etiologias onde a septicemia é uma das mais graves, faz romper esta dinâmica, sendo o cerne para inúmeras doenças do desenvolvimento infantil.

Em modelos experimentais de endotoxemia materna, na fase tardia da gestação, não houve comprometimento do sistema nervoso central⁶⁰. Todavia, com o uso de endotoxinas de *Escherichia coli* em ratas com tenra idade gestacional, necrose neuronal pode ser identificada em seus conceitos ao nascimento. A literatura sobre infecção em mulheres grávidas como fonte de alterações cerebrais vem crescendo^{1,2,5-8,39,61-71,85-}

91,98,99,111-13,115-29,132-33,136,160-62, no entanto, ainda não fora demonstrado a associação de peritonite e catarata congênita. Na mais vasta busca do conhecimento estabelecido, o efeito deste mesmo insulto, no período crítico de organogênese, quanto aos danos nas estruturas oculares, ainda requer maiores investigações. Na elaboração do modelo experimental desta investigação, se considerou o período de maior complexidade da formação dos conceitos da espécie animal selecionado, ou seja, o nono dia de gestação, e, portanto, passível de maior susceptibilidade aos estímulos infecciosos.

Diversos modelos de indução de peritonite⁷¹⁻⁹⁸ já foram estudados, com relação ao tipo da substância inoculada, técnica empregada e carga microbiológica translocada. A escolha do modelo de inoculação intraperitoneal de uma solução de fezes autógenas neste estudo foi amparada por aspectos de viabilidade e pela inferência de maior possibilidade de aproximação de uma situação clínica real.

Outro aspecto relevante é a dose de soluções contendo enterobactérias inoculadas dentro da cavidade abdominal e, conseqüentemente, a presença e gravidade da endotoxemia. A dose eficaz, no que concerne a produção de um modelo de peritonite e sepse capaz de provocar as alterações em órgãos à distância sem, no entanto, provocar o óbito, ainda é um desafio. Em investigações experimentais anteriores¹⁶³, inoculando-se a dose de cinco ml/Kg de suspensão de fezes intraperitoneal em ratos, a taxa de sobrevivência foi baixa, mesmo da utilização de várias opções terapêuticas. A partir de estudos piloto, doses crescentes dessas suspensões foram avaliadas, supondo-se que doses de dois ml/Kg não trazem repercussões importantes e que de 10 ml/kg são potencialmente letais¹⁶⁴. A partir dessas considerações, o presente estudo hipotetizou a criação de um modelo no estado gravídico e a avaliação de suas conseqüências fetais, considerando-se as respostas imunológicas inerentes. Foi selecionada, inicialmente, a dose de três ml/Kg da solução de suspensão fecal a 10% inoculada por via intraperitoneal. As alterações observadas, após o parto e eutanásia seguida por inventário das cavidades abdominal e torácica das ratas aliadas aos dados dos cérebros e olhos de seus conceitos não foram relevantes. Concomitantemente, com uma dose de quatro ml/Kg da mesma solução, se pode obter um modelo reprodutível de infecções residuais graves no abdômen e no tórax das ratas, sem aumentar a mortalidade destas, o que permitiu a elegibilidade da dose do modelo e o seguimento desta investigação com as intervenções terapêuticas e os desfechos nos recém-nascidos de nova amostra. Estas etapas serviram como fator norteador na seleção da dose mencionada, pois a ideia era produzir insulto infeccioso grave, sem, entretanto, colocar em risco a vida da rata ou dos

fetos. Assim sendo, a investigação mimetizou septicemia e permitiu intervenções com diferentes ações terapêuticas.

Estudos de indução de septicemia em ratos machos de diferentes idades já foram realizados no tocante à dose de inoculação pernicioso, potencialmente não letal, chegando-se à dose de seis ml/Kg de suspensão de fezes. Nos ratos jovens (entre seis e 12 meses) essa carga infecciosa produziu resíduos graves de infecção no tórax e no abdômen desses animais, entretanto ela foi devastadora nos animais idosos (com 18 meses de idade cronológica)¹⁶⁵, demonstrando que a idade é um fator preditor de vulnerabilidade, tal como a gravidez. No estudo, a escolha da dose inicial de três ml/Kg se baseou nessas investigações anteriores e a seleção da dose de quatro ml/Kg demonstrou ausência de mortalidade das ratas prenhas e desfechos compatíveis com septicemia e danos nos conceptos.

A compreensão dos fenômenos que envolvem o sistema imunológico materno e suas consequências em recém-nascidos, após uma infecção sistêmica em seres humanos, traz inúmeras dificuldades, desde a obscura interface da intimidade materno-fetal aos aspectos éticos diversos envolvidos¹⁶¹. Além do mais, a translação dos achados experimentais para seres humanos permanece induzindo as mudanças em conceitos consagrados na literatura¹⁸², corroborando para a interrogação se os mecanismos decorrentes da infecção induzida em ratas prenhas e os resultantes em seus conceptos têm similaridade com aqueles em mulheres grávidas.

Estudos de bases moleculares detectam vários marcadores envolvidos na AIM e consequências fetais¹¹⁰⁻³⁷, servindo para o íntimo entendimento de fatores na cascata inflamatória e desordens celulares em vários sistemas, especialmente o neurológico. Nesta investigação, utilizando-se dados clínicos, tais como, a aferição dos pesos encefálicos dos ratos, bem como, a avaliação macroscópica destes demonstrou-se alterações em tamanho, forma e consistência quando comparadas ao grupo controle. Com base nestes dados, se podem aventar alterações microestruturais, o que servirá para verticalização do conhecimento em outras investigações posteriores, no que concerne a histopatologia encefálica e estudos neurofuncionais de conceptos.

Em seres humanos, o período crítico da organogênese ocorre da quarta à oitava semana do desenvolvimento embrionário e em roedores, ocorre entre o oitavo e décimo segundo dia do período gestacional de vinte e um dias. Em ambas as espécies, todos os órgãos e tecidos se originam dos folhetos primitivos ectoderma, mesoderma e endoderma. O sistema nervoso central, bem como, os epitélios sensoriais do olho

deriva-se do ectoderma; este se subdivide em ectoderma superficial e neuroectoderma, os quais dão origem ao cristalino ocular e ao cérebro e retina, respectivamente. A origem matriz embrionária semelhante entre estes tecidos permite a suposição de que, nestes, podem ocorrer similaridades das respostas aos agravos inflamatórios ou infecciosos. Assim sendo, levanta-se a hipótese indutiva de que os olhos dos conceptos deste experimento apresentaram opacidades do cristalino, concomitantes às alterações encefálicas.

Outras infecções e associação com doenças neurológicas e oculares já estão bem estabelecidas¹³⁷⁻¹⁴², no entanto, a possibilidade de septicemia e CC ainda não tinham sido demonstrada no estado da arte, o que permite, pela relevância do tema, a aprofundamentos em relação ao estudo de doenças ainda consideradas idiopáticas.

As atuais investigações sobre etiologia genética da CC¹⁹⁻²⁴ podem vir a direcionar práticas preventivas de aconselhamento genético, mas abrangerá uma pequena parcela da população por questões de acesso limitado a essas tecnologias. Sem dúvida, a aplicação dos princípios do programa VISION 2020¹⁵¹, reforçando a necessidade do diagnóstico precoce e possibilidade de eliminação de uma das maiores causas de cegueira infantil como a catarata, tornar-se-á mais fácil em países desenvolvidos, onde programa de cobertura vacinal contra infecção viral da rubéola tem extrema eficácia, além de adequada atenção à saúde materno infantil pré-natal. A atenção à possibilidade da associação de infecções bacterianas sistêmicas secundárias aos agravos decorrentes de baixas condições sanitárias e inadequadas ações dirigidas à saúde pública de ordem primária, com doenças neurológicas, psiquiátricas e oftalmológicas, deve ser alvo de medidas profiláticas em todos os níveis.

Independentemente da etiologia, o tratamento da CC é eminentemente cirúrgico associado aos recursos de estimulação visual precoce, no entanto, os resultados funcionais não são satisfatórios¹⁴⁵⁻⁴⁹, mesmo com o emprego de avançadas tecnologias¹⁷⁷⁻⁸⁰, requerendo maior entendimento etiopatogênico, base de ações preventivas. Neste experimento, a associação de septicemia gestacional e catarata congênita unilateral e bilateral permite ampliar as possibilidades etiológicas para esta doença, oferecendo recursos à medicina fetal de diagnóstico e tratamento mais precoces.

A prática clínica preconiza antimicrobiano de amplo espectro, em situações de peritonite secundária a foco abdominal, e a opção por moxifloxacino, como monoterapia ou em associações, é largamente utilizada, sendo comparada com outras opções medicamentosas¹⁶⁶⁻⁷⁷. As condutas profiláticas e/ou terapêuticas em situações de

vulnerabilidade, tais como, infância, gravidez, envelhecimento, imunodepressão, obesidade mórbida, são mais desafiadoras pelas questões inerentes a essas situações. Ainda não estão completamente elucidados os melhores ETA como visto em diversos trabalhos na literatura^{178,179}.

O emprego de quinolonas isoladas¹⁸⁰ ou em combinação com corticosteróides, tais como, moxifloxacino e dexametasona, uma associação terapêutica amplamente utilizada no tratamento de doenças infecciosas oculares, por ter adequada penetração e absorção pelo tecido conjuntival com eficácia comprovada, trouxe a suposição que seu uso, por via intraperitoneal, também respondesse adequadamente em peritonite infecciosa. A conjuntiva é uma membrana com alta vascularização assim como o peritônio, portanto, com alto poder de absorção, o que impulsionou o uso dessas drogas por similaridade entre as vias de administração, tendo a abordagem local como uma possível opção de controle do foco infeccioso. Comparando os resultados maternos e fetais entre o grupo de animais que recebeu essa associação com o grupo que recebeu meropenem intravenoso, os resultados, no que concerne às sequelas infecciosas nas ratas e no desenvolvimento das alterações encefálicas e oculares nos conceptos, foram estatisticamente melhores no primeiro grupo. A utilização da via sistêmica de inoculação dos ETA em septicemia é a preconizada e já bem estabelecida, no entanto, dentre os recursos de controle do foco infeccioso, estão as ações locais e, nesta investigação, optou-se por utilizar também a via intraperitoneal.

A condução de SG permanece um desafio, onde o atraso no reconhecimento da doença, a escolha inadequada do antimicrobiano e a dificuldade de escalonamento de etapas de suporte são os maiores fatores para o óbito materno e as sequelas fetais^{48,180,181}. A escolha do antimicrobiano deve ser considerada com relação aos efeitos teratogênicos assim como o uso de corticosteróides na gravidez, que é dose-dependente, considerando os riscos e benefícios desta droga¹⁸⁸. Nesta investigação, foi observado que o uso da associação de moxifloxacino- dexametasona intraperitoneal, nas doses de 40 mg/kg e 0.2 mg/kg, respectivamente, com 48 e 72 horas após a indução da peritonite foi aparentemente mais efetiva na ação protetora contra lesões oculares nos conceptos oriundos da ratas com peritonite grave, quando comparados com o uso de meropenem intravenoso, na dose de 60 mg/kg/dia, em 48 e 72 horas nas mesmas condições. Sabe-se que o uso de antibióticos via intraperitoneal em peritonites em humanos não faz parte da prática rotineira, no entanto, em mulheres grávidas com infecção abdominal grave, o uso de moxifloxacino- dexametasona intraperitoneal pode prover uma alternativa de

tratamento, o que foi demonstrado neste modelo experimental. Vale ressaltar que os tempos de intervenção terapêutica são exageradamente elevados quando comparados à correspondência temporal de seres humanos, o qual seria de aproximadamente de 60 a 90 dias entre o insulto e a intervenção. Para efeito de futuros estudos será importante que esse tempo seja reduzido para 6 horas ou no máximo 12 horas.

Em seres humanos é discutível a instituição do antimicrobiano em situações de bacteriúria assintomática pelos baixos índices de alterações maternas e baixa associação com prematuridade ou baixo peso ao nascimento grávidas¹⁸⁹⁻⁹⁰. Já na septicemia de foco abdominal, o início do antimicrobiano deve ser realizado na primeira hora após a detecção do estado séptico, com amplo espectro de ação, com uma ou mais drogas, porém assim que detectado o foco infeccioso, deve-se limitar o espectro para fins de minimizar efeitos adversos teratogênicos, salvo em infecção urinária sintomática em que se deve manter terapia polimicrobiana^{157-58, 191-97}. Na pesquisa vigente, a intenção de criar um modelo reprodutível para melhor compreensão de um insulto infeccioso grave em ratas prenhas permitiu trazer a resposta à pergunta condutora no objetivo geral, porém a dificuldade para translação desse conhecimento para seres humanos é a maior limitação. Além do mais, é imprevisível a resposta de esquemas terapêuticos testados em animais de experimentação e sua adequação para pacientes na prática clínica.

A possibilidade de um estudo de base populacional, do tipo caso-controle em mulheres grávidas que tenham sido expostas a septicemia, pode vir contribuir na hipótese desta associação com distúrbios cerebrais e oculares congênitos ou de desenvolvimento. Esses achados permitem a suposição de que infecções abdominais em mulheres grávidas podem estar associadas às alterações nas estruturas cerebrais e oculares de seus conceitos, servindo de advertência para ações diagnósticas e terapêuticas precoces. Esses danos podem ser evitados se a escolha do tratamento for adequada, como enfatizado nessa investigação.

7 CONCLUSÃO

O modelo de peritonite fecal autógena com suspensão de fezes a 10% inoculada por via intraperitoneal em ratas Wistar prenhas foi eficaz em reproduzir alterações encefálicas e oculares em seus conceptos.

Os conceptos de ratas que se submeteram à peritonite fecal autógena, com a dose de quatro ml/kg da solução de suspensão fecal autógena a 10% mostraram cérebros com forma e consistência alteradas quando comparadas aos do grupo controle, além do desenvolvimento de catarata congênita.

Com a utilização dos esquemas terapêuticos, nas ratas prenhas submetidas à peritonite fecal autógena com a dose de quatro ml/Kg da suspensão de fezes a 10%, houve menor número de casos de conceptos com alterações encefálicas e oculares.

REFERÊNCIAS

1. Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. Ann Neurol. 2012; 71(4):444-57. doi: 10.1002/ana.22620.
2. Malaeb S, Dammann O. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn. J Child Neurol. 2009;24(9):1119-26.doi: 10.1177/0883073809338066.
3. Renato L, Pedroso JL, Pinto JEM, Gois AFT. Sepsis durante a gestação: relato de caso. Rev. Bras. Ter. Intensiva. 2007; 19 (2):242-44. doi.org/10.1590/S0103-507X2007000200018.
4. Goto M1, Yoshioka T, Ravindranath T, Battelino T, Young RI, Zeller WP. LPS injected into the pregnant rat late in gestation does not induce fetal endotoxemia. Res Commun Mol Pathol Pharmacol.1994;85(1):109-12.
5. Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior:a review of findings from animal models. Brain Behav Immun. 2010; 24: 881–97.
6. Romero E, Guaza C, Castellano B, Borrell J. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. Mol Psychiatry. 2010; 15: 372–83.
7. Canetta SE, Brown AS. Prenatal infection, maternal immune activation and risk for schizophrenia. TranslNeurosci. 2012; 3(4): 320–27. doi:10.2478/s13380-012-0045-6.
8. Del Angel-Meza AR, Dávalos-Marín AJ, Ontiveros-Martinez LL, Ortiz GG, Beas-Zarate C, Chaparro-Huerta V, Torres-Mendoza BM, Bitzer-Quintero OK. Protective effects of tryptophan on neuro-inflammation in rats after administering lipopolysaccharide. Biomed Pharmacother. 2011; 65(3): 215-9. doi: 10.1016/j.biopha.2011.02.008.
9. Ilechie AA, Essuman VA, Enyionam S. Prevalence of congenital eye anomalies in a paediatric clinic in Ghana. East Mediterr Health J. 2014; 19 Suppl 3:S76-80.
10. Foster A, Gilbert C, Johnson G. Changing patterns in global blindness: 1988-2008. Community Eye Health. 2008; 21(67): 37-9.

11. Ono K, Hiratsuka Y, Murakami A. Global inequality in eye health: country-level analysis from the Global Burden of Disease Study. Am J Public Health. 2010; 100(9):1784-8. doi: 10.2105/AJPH.2009.187930.
12. Churchill A, Graw J. Clinical and experimental advances in congenital and pediatrics cataracts. Phil. Trans. R. Soc. 2011; 366: 1234–49. doi: 10.1098/rstb.2010.0227.
13. Yorston D, Wood M, Foster A. Results of cataract surgery in young children in east Africa. Br J Ophthalmol. 2001; 85:267-71. doi: [10.1136/bjo.85.3.267](https://doi.org/10.1136/bjo.85.3.267).
14. Mwende J, Bronsard A, Mosha M, Bowman R, Geneau R, Courtright P. Delay in presentation to hospital for surgery for congenital and developmental cataract in Tanzania. Br J Ophthalmol. 2005; 89(11): 1478-82. doi: [10.1136/bjo.2005.074146](https://doi.org/10.1136/bjo.2005.074146).
15. Randrianotahina HC, Nkumbe HE. Pediatric cataract surgery in Madagascar. Niger J ClinPract. 2014; 17(1):14-7. doi: [10.4103/1119-3077.122824](https://doi.org/10.4103/1119-3077.122824).
16. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: Global update. Rev Panam Salud Publica. 2003; 14: 306-15. doi.org/[10.1590/S1020-49892003001000005](https://doi.org/10.1590/S1020-49892003001000005).
17. Dewan P, Gupta P. Burden of Congenital Rubella Syndrome (CRS) in India: a systematic review. Indian Pediatr. 2012; 49(5):377-99. doi: [10.1007/s13312-012-0087-4](https://doi.org/10.1007/s13312-012-0087-4).
18. Haddad MA, Sei M, Sampaio MW, Kara-José N. Causes of visual impairment in children: a study of 3,210 cases. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2007; 44(4):232-40.
19. Shiels A, Bennett TM, Knopf HL, Maraini G, Li A. The EPHA2 gene is associated with cataracts linked to chromosome 1p. Mol Vis. 2008; 14: 2042–55. PubMed PMCID: PMC2582197.
20. Zhang T, Hua R, Xiao W, Burdon KP, Bhattacharya SS. Mutations of the EPHA2 receptor tyrosine kinase gene cause autosomal dominant congenital cataract. HumMutat. 2009; 30: E603–11. doi: [10.1002/humu.20995](https://doi.org/10.1002/humu.20995).
21. Dave A, Laurie K, Staffieri SE, Taranath D, Mackey DA, Mitchell P, Wang JJ, Craig JE, Burdon KP, Sharma S. Mutations in the EPHA2 gene are a major contributor to inherited cataracts in South-Eastern Australia.PLoSOne. 2013;8(8):e72518. doi: [10.1371/journal.pone.0072518](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072518).

22. Graw J. Mouse models of cataract. *J. Genet.* 2009; 88(4):469-86. doi.org/10.1007/s12041-010-0004-3.
23. Puk O, Ahmad N, Wagner S, de Angelis MH, Graw J. Microphakia and congenital cataract formation in a novel Lim2 (C51R) mutant mouse. *Mol Vis.* 2011; 17:1164-71.
24. Xia XY, Li N, Cao X, Wu QY, Li TF, Zhang C, Li WW, Cui YX, Li XJ, Xue CY. A novel COL4A1 gene mutation results in autosomal dominant non-syndromic congenital cataract in a Chinese family. *BMC Med Genet.* 2014; 15: 97. doi: 10.1186/s12881-014-0097-2.
25. Prakalapakorn SG, Rasmussen SA, Lambert SR, Honein MA. *National Birth Defects Prevention Study.* Assessment of risk factors for infantile cataracts using a case-control study: National Birth Defects Prevention Study, 2000-2004. *Ophthalmology.* 2010; 117(8): 1500-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.12.026.
26. Simán CM, Naeser P, Eriksson UJ. Increased lenticular aldose reductase activity and high incidence of congenital cataract in the offspring of diabetic rats. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1993; 71(5): 629-36. doi: 10.1111/j.1755-3768.1993.tb04652.x
27. El-Sayyad HI, El-Sherbiny MA, Sobh MA, Abou-El-Naga AM, Ibrahim MA, Mousa SA. Protective effects of Morus alba leaves extract on ocular functions of pups from diabetic and hypercholesterolemic mother rats. *Int J Biol Sci.* 2011; 7(6): 715-28.
28. Evereklioglu C, Güldar E, Alasehirli B, Cengiz B, Sari I, Pirbudak L. Excessive maternal caffeine exposure during pregnancy is cataractogenic for neonatal crystalline lenses in rats: a biomicroscopic and histopathologic study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82(5):552-6. doi: 10.1111/j.1600-0420.2004.00331.x
29. Tartarella MB, Britez-Colombi GF, Milhomem S, Lopes MC, Fortes Filho JB. Pediatric cataracts: clinical aspects, frequency of strabismus and chronological, etiological, and morphological features. *Arq Bras Oftalmol.* 2014 ; 77(3):143-7.
30. Zegarra M, Burga GH, Lansingh V, Samudio M, Duarte E, Ferreira R, Dorantes Y, Ginés JC, Zepeda L. Late diagnosis and surgical treatment of patients diagnosed with unilateral congenital cataract at Fundación Visión, in Asuncion, Paraguay. *Arq Bras Oftalmol.* 2014; 77(5): 297-99.
31. Shah SK, Praveen MR, Vasavada AR, Vasavada VA, Carelli R, Trivedi RH, Rasoebala V. Long-term longitudinal assessment of postoperative outcomes after

- congenital cataract surgery in children with congenital rubella syndrome. J Cataract Refract Surg. 2014; 40(12):2091-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.028.
32. Almodin J, Almodin F, Almodin E, Amigo MHL, Furon MB, Cvintal T. Sistema de treinamento para melhora visual: Revital Vision. Ver Bras Oftalmol. 2013; 72(6): 406-10.
 33. Ventura MC, Sampaio VV, Ventura BV, Ventura LO, Nosé W. Congenital cataract surgery with intraocular lens implantation in microphthalmic eyes: visual outcomes and complications. Arq Bras Oftalmol. 2013; 76(4), 240-43
 34. Randrianotahina HC1, Nkumbe HE. Pediatric cataract surgery in Madagascar. Niger J Clin Pract. 2014; 17(1):14-7. doi: 10.4103/1119-3077.122824.
 35. Tartarella MB, Takahagi RU, Braga AP, Fortes Filho JB Persistent fetal vasculature: ocular features, management of cataract and outcomes. Arq Bras Oftalmol. 2013; 76(3):185-8.
 36. Silva E, Pedro M de A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care. 2004; 8(4): R251-60.
 37. Abbasi N, Patenaude V, Abenhaim HA. Management and outcomes of acute appendicitis in pregnancy-population-based study of over 7000 cases. BJOG. 2014;121(12):1509-14. doi: 10.1111/1471-0528.12736..
 38. Beller FK, Schmidt EH, Holzgreve W, Hauss J. Septicemia during pregnancy: a study in different species of experimental animals. Am J Obstet Gynecol. 1985-1; 151 (7): 967-75.
 39. Ornoy A, Altshuler G. Maternal endotoxemia, fetal anomalies, and central nervous system damage: a rat model of a human problem. Am J Obstet Gynecol. 1976-15; 124(2):196-204.
 40. Wang H, Yang LL, Hu YF, Wang BW, Huang YY, Zhang C, Chen Y, Xu D. Maternal LPS Exposure during Pregnancy Impairs Testicular Development, Steroidogenesis and Spermatogenesis in Male Offspring. PLoS One. 2014; 25; 9(9):e106786. doi: 10.1371/journal.pone.0106786.
 41. Zhao S, Zhang H, Cao D, Liu Y, Li X. Lipopolysaccharide exposure during pregnancy leads to aortic dysfunction in offspring rats. PLoS One. 2014-15;9(7):e102273. doi: 10.1371/journal.pone.0102273.

42. Zhao S, Liu Y, Li X. Effect of maternal lipopolysaccharides exposure during pregnancy on vascular structure in neonatal offspring rats. Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi. 2014; 42(6):498-503.
43. Hong HK, Lee HJ, Ko JH, Park JH, Park JY, Choi CW, Yoon CH, Ahn SJ, Park KH, Woo SJ, Oh JY. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity. J Neuroinflammation. 2014-15;11:87. doi: 10.1186/1742-2094-11-87.
44. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, Jaton K, Giulieri S, Delaloye J, Opal S, Tracey K, van der Poll T, Pelfrene E. Sepsis: a roadmap for future research. Lancet Infect Dis. 2015; 15(5):581-614. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70112-X.
45. Valeiro DF, Silva RSU. Diagnóstico da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse. Ver Bras Clin Med. 2012; 10(1):5-10.
46. Gagliardi L, Rusconi F, Bellù R, Zanini R; Italian Neonatal Network Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. Pediatrics. 2014; 134(1):e154-61. doi: 10.1542/peds.2013-3898.
47. Leandro U Taniguchi, Ana Luiza Bierrenbach, Cristiana M Toscano, Guilherme PP Schettino, and Luciano CP Azevedo. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. Crit Care. 2014; 18(6): 608, doi: 10.1186/s13054-014-0608-8 PMCID: PMC4240892.
48. Cordioli RL Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepse e gravidez: sabemos tratar? Rev Bras Ter Intensiva. 2013; 25(4): 334-344.
49. Acosta CD, Marian Knight M, Lee HC, Kurinczuk JJ, Gould JB, Lyndon A .The Continuum of Maternal Sepsis Severity: Incidence and Risk Factors in a Population-Based Cohort Study. PLOS ONE. 2013; 8 (7).
50. Bauer ME, Bauer ST, Rajala B, MacEachern MP, Polley LS, Childers D, Aronoff DM. Maternal physiologic parameters in relationship to systemic inflammatory response syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2014; 124(3):535-41. doi: 10.1097/AOG.0000000000000423.
51. Albright CM, Ali TN, Lopes V, Rouse DJ, Anderson BL. The Sepsis in Obstetrics Score: a model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211(1): 39.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.010.
52. Rodríguez I, González M. Physiological mechanisms of vascular response induced by shear stress and effect of exercise in systemic and placental

- circulation. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 209. doi: [10.3389/fphar.2014.00209](https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00209) PMID: PMC4165280.
53. Goel B, Rani J, Huria A, Gupta P, Dalal U. Perforated Duodenal Ulcer –A Rare Cause of Acute Abdomen in Pregnancy. *Journall of Clinical and Diagnostic Research.* 2014; 8(9): OD03-OD04. doi: 10.7860/JCDR/2014/9130.4846.
 54. Giorgakis E, Karydakis V, Farghaly A. Perforated endometrial appendicitis in pregnancy. *Hippokratia.* 2012; 16(2): 181-83.
 55. Abbasi N, Patenaude V, Abenhaim HA. Evaluation of obstetrical and fetal outcomes in pregnancies complicated by acute appendicitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 290(4):661-7. doi: 10.1007/s00404-014-3276-7.
 56. Huerta S, Barleben A, Peck MA, Gordon IL. Meckel's diverticulitis: a rare etiology of an acute abdomen during pregnancy. *Curr Surg.* 2006; 63(4):290-3.
 57. Gali BM, Ibrahim AG, Chama CM, Mshelia HB, Abubakar A, Takai IU, Bwala S. Perforated peptic ulcer (PPU) in pregnancy during Ramadan fasting. *Niger J Med.* 2011 ; 20(2):292-3.
 58. Ou KY, Lee YM, Shen CR, Chen HS, Tsai EM .Volvulus in pregnancy: a diagnostic dilemma. *Kaohsiung J Med Sci.* 2007; 23(3):147-50.
 59. Lebeau R, Diané B, Koffi E, Bohoussou E, Kouamé A, Doumbia Y. Appendicitis and pregnancy: 21 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2005; 34(6):600-5.
 60. Fortier ME, Luheshi GN, Boksa P. Effects of prenatal infection on prepulse inhibition in the rat depend on the nature of the infectious agent and the stage of pregnancy. *Behav Brain Res.* 2007- 6;181(2):270-7.
 61. Jenster M, Bonifacio SL, Ruel T, Rogers EE, Tam EW, Partridge JC, Barkovich AJ, Ferriero DM, Glass HC. Maternal or neonatal infection: association with neonatal encephalopathy outcomes. *Pediatr Res.* 2014;76(1):93-9. doi: 10.1038/pr.2014.47.
 62. Markham JA, Koenig JI. Prenatal stress: Role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology (Berl).* 2011; 214(1): 89–106. doi:10.1007/s00213-010-2035-0.
 63. Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE. Primary microcephaly in two children born to mothers with complicated appendicitis or late appendectomy during pregnancy. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.* 2009; 85(7): 655–656.

64. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013; 43(2): 239–57. doi:10.1017/S0033291712000736.
65. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *Am J Psychiatry.* 2010; 167(3): 261–80. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030361.
66. Deng MY, Lam S, Meyer U, Feldon J, Li Q, Wei R, Luk L, Chua SE, Sham P, Wang Y, McAlonan GM. Frontal-Subcortical Protein Expression following Prenatal Exposure to Maternal Inflammation. *PLoS ONE.* 2011; 6 (2).
67. Ito HT, Smith SEP, Hsiao E, Patterson PH. Maternal Immune Activation Alters Nonspatial Information Processing in the Hippocampus of the Adult Offspring. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(6): 930–941. doi:10.1016/j.bbi.2010.03.004.
68. Limin Shi L, Smith SEP, Malkova N, Tse D, Su Y, Patterson PH. Activation of the Maternal Immune System Alters Cerebellar Development in the Offspring. *Brain Behav Immun.* 2009; 23(1): 116–123. doi:10.1016/j.bbi.2008.07.012.
69. Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *J Neurosci.* 2007 - 3; 27(40): 10695–702.
70. Girard S, Tremblay L, Lepage M, Sébire G. IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation. J Immunol. 2010- 1;184(7):3997-4005. doi: 10.4049/jimmunol.0903349.
71. Kuypers E, Ophelders D, Jellema RK, Kunzmann S, Gavilanes AW, Kramer BW. White matter injury following fetal inflammatory response syndrome induced by chorioamnionitis and fetal sepsis: lessons from experimental ovine models. *Early Hum Dev.* 2012; 88(12):931-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.09.011.
72. Buyne OR, Bleichrodt RP, Verweij PE, Groenewoud HM, van Goor H, Hendriks T. A peritonitis model with low mortality and persisting intra-abdominal abscesses. *Int J ExpPathol.* 2006;87(5):361-8.
73. Kreimer F, Aguiar JLA, Castro CMMB, Lacerda CM, Reis T, Lisboa Junior F. Respostaterapêutica e inflamatória de ratos com peritonite secundária submetidos ao uso tópico de ampicilina/sulbactam. *Acta Cir Bras.* 2005; 20:31-9.

74. Gonnert FA, Recknagel P, Seidel M, Jbeily N, Dahlke K, Bockmeyer CL, Winning J, Lösche W, Claus RA, Bauer M. Characteristics of clinical sepsis reflected in a reliable and reproducible rodent sepsis model. *J Surg Res.* 2011; 170:e123-34.
75. Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, Gorbach SL. Experimental intra-abdominal abscesses in rats: development of an experimental model. *Infect Immun.* 1974;10(6):1250-5.
76. Berguer R, Alarcon A, Feng S, Gutt C. Laparoscopic cecal ligation and puncture in the rat. Surgical technique and preliminary results. *SurgEndosc.* 1997; 11(12):1206-8.
77. Zou L, Feng Y, Li Y, Zhang M, Chen C, Cai J, Gong Y, Wang L, Thurman JM, Wu X, Atkinson JP, Chao W. Complement factor B is the downstream effector of TLRs and plays an important role in a mouse model of severe sepsis. *J Immunol.* 2013- 1;191(11):5625-35. doi: 10.4049/jimmunol.1301903.
78. Sikkink CJ, Reijnen MM, Laverman P, Oyen WJ, van Goor H. Tc-99m-PEG-liposomes target both adhesions and abscesses and their reduction by hyaluronate in rats with fecal peritonitis. *J Surg Res.* 2009-15;154(2):246-51. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.018.
79. Lustig MK, Bac VH, Pavlovic D, Maier S, Gründling M, Grisk O, Wendt M, Heidecke CD, Lehmann C. Colon ascendens stent peritonitis-a model of sepsis adopted to the rat: physiological, microcirculatory and laboratory changes. *Shock.* 2007; 28(1):59-64
80. Hendriks T, Bleichrodt RP, Lomme RM, De Man BM, van Goor H, Buyne OR. Peritoneal cytokines predict mortality after surgical treatment of secondary peritonitis in the rat. *J Am Coll Surg.* 2010; 211(2):263-70. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.038.
81. Rodrigues FH, Carneiro BG, Rocha RF, Petroianu A. Inhibition of abdominal abscess formation in rat: mortality by sepsis. *Arq Gastroenterol.* 2005; 42(1):50-4.
82. Buyne OR, Bleichrodt RP, van Goor H, Verweij PE, Hendriks T. Tissue-type plasminogen activator prevents formation of intra-abdominal abscesses after surgical treatment of secondary peritonitis in a rat model. *Int J ColorectalDis.* 2007; 22(7): 819-25.

83. Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, Gorbach SL. Experimental intra-abdominal abscesses in rats: development of an experimental model. Infect Immun. 1974; 10(6):1250-5.
84. Kirsten TB, Lippi LL, Bevilacqua E, Bernard MM. LPS Exposure Increases Maternal Corticosterone Levels, Causes Placental Injury and Increases IL-1B Levels in Adult Rat Offspring: Relevance to Autism. PLoS ONE. 2013; 8 (12).
85. Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. Am J Reprod Immunol. 2012; 67(4):287-94. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01110.x.
86. Beller FK, Schmidt EH, Holzgreve W, Hauss J. Septicemia during pregnancy: a study in different species of experimental animals. Am J Obstet Gynecol. 1985; 151(7):967-75.
87. Hao LY, Hao XQ, Li SH, Li XH. Prenatal exposure to lipopolysaccharide results in cognitive deficits in age-increasing offspring rats. Neuroscience. 2010-31;166(3):763-70. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.006.
88. Baharnoor M, Bhardwaj SK, Srivastava LK. Effect of Maternal Lipopolysaccharide Administration on the Development of Dopaminergic Receptors and Transporter in the Rat Offspring. PLOS ONE. 2013; 8(1)
89. Deng MY, Lam S, Meyer U, Feldon J, Li Q, Wei R, Luk L, Eng S, Chua SE, Sham P, Wang Y, McAlonan GM. Frontal-Subcortical Protein Expression following Prenatal Exposure to Maternal Inflammation. PLoS ONE. 2011; 6 (2).
90. Baharnoori M, BhardwajSKSrivastava LK. Neonatal Behavioral Changes in Rats With Gestational Exposure to Lipopolysaccharide: A Prenatal Infection Model for Developmental Neuropsychiatric Disorders. Schizophrenia Bulletin. 2012; 38 (3) :444–56. doi:10.1093/schbul/sbq098.
91. Bergeron JD, Deslauriers J, Grignon S, Fortier LC, Lepage M, Stroh T, Poyart C, Sébire G. White matter injury and autistic-like behavior predominantly affecting male rat offspring exposed to group B streptococcal maternal inflammation. DevNeurosci. 2013; 35(6): 504-15. doi: 10.1159/000355656.
92. Kallapur SG, Presicce P, Rueda CM, Jobe AH, Chougnet CA. Fetal immune response to chorioamnionitis. SeminReprod Med. 2014; 32(1): 56-67. doi: 10.1055/s-0033-1361823.

93. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. J Pregnancy. 2013; 412831. doi: 10.1155/2013/412831.
94. Martinez-Lopez DG, Funderburg NT, Cerissi A, Rifaie R, Aviles-Medina L, Llorens-Bonilla BJ, Sleasman J, Luciano AA. Lipopolysaccharide and soluble CD14 in cord blood plasma are associated with prematurity and chorioamnionitis. Pediatr Res. 2014; 75(1-1):67-74. doi: 10.1038/pr.2013.182.
95. Kramer BW. Chorioamnionitis - new ideas from experimental models. Neonatology. 2011; 99(4): 320-5. doi: 10.1159/000326620.
96. Burd I, Brown A, Gonzalez JM, Chai J, Elovitz MA. A mouse model of term chorioamnionitis: unraveling causes of adverse neurological outcomes. ReprodSci. 2011; 18(9): 900-7. doi: 10.1177/1933719111398498.
97. Nilsson C, Larsson BM, Jennische E, Eriksson E, Björntorp P, York DA, Holmång A. Maternal endotoxemia results in obesity and insulin resistance in adult male offspring. Endocrinology. 2001; 142(6):2622-30.
98. Fisher RE, Karrow NA, Quinton M, Finegan EJ, Miller SP, Atkinson JL, Boermans HJ. Endotoxin exposure during late pregnancy alters ovine offspring febrile and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness later in life. Stress. 2010; 13(4):334-42. doi: 10.3109/10253891003663762.
99. Lee I, Neil JJ, Huettner PC, Smyser CD, Rogers CE, Shimony JS, Kidokoro H, Mysorekar IU, Inder TE. The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. J Perinatol. 2014; 34(10):741-7. doi: 10.1038/jp.2014.79.
100. Terlikowski S, Sulkowska M, Południewski G, Dziecioł J, Sobaniec-Lotowska M, Musiatowicz B, Kulikowski M. A comparison of the peritoneal cell population of pregnant rabbits after LPS or TNF-alpha induced septic shock. RoczAkad Med Bialymst. 1997; 42 (2): 115-23.
101. Er A. Azithromycin prevents pregnancy loss: reducing the level of tumor necrosis factor-alpha and raising the level of interleukin-10 in rats. Mediators Inflamm. 2013; 2013:928137. doi: 10.1155/2013/928137.
102. Lanté F, Meunier J, Guiramand J, De Jesus Ferreira MC, Cambonie G, Aimar R, Cohen-Solal C, Maurice T, Vignes M, Barbanel G. Late N-acetylcysteine treatment prevents the deficits induced in the offspring of dams exposed to an

- immune stress during gestation. Hippocampus. 2008;18 (6):602-9. doi: 10.1002/hipo.20421.
103. Bitzer-Quintero OK, Dávalos-Marín AJ, Ortiz GG, Meza AR, Torres-Mendoza BM, Robles RG, Huerta VC, Beas-Zárate C. Antioxidant activity of tryptophan in rats under experimental endotoxic shock. Biomed Pharmacother. 2010; 64(1):77-81. doi: 10.1016/j.biopha.2009.07.002.
 104. Kuypers E, Jellema RK, Ophelders DR, Dudink J, Nikiforou M, Wolfs TG, Nitsos I, Pillow JJ, Polglase GR, Kemp MW, Saito M, Newnham JP, Jobe AH, Kallapur SG, Kramer BW. Effects of intra-amniotic lipopolysaccharide and maternal betamethasone on brain inflammation in fetal sheep. PLoS One. 2013-17; 8(12):e81644. doi: 10.1371/journal.pone.0081644.
 105. Ben Amara A, Gorvel L, Baulan K, Derain-Court J, Buffat C, Vérollet C, Textoris J, Ghigo E, Bretelle F, Maridonneau-Parini I, Mege JL. Placental macrophages are impaired in chorioamnionitis, an infectious pathology of the placenta. J Immunol. 2013- 1; 191(11):5501-14. doi: 10.4049/jimmunol.1300988.
 106. Ouellet J, Berthiaume M, Corriveau S, Rola-Pleszczynski M, Pasquier JC. Effect of interleukin-6 receptor blockade on feto-maternal outcomes in a rat model of intrauterine inflammation. J Obstet Gynaecol Res. 2013; 39(10):1456-64. doi: 10.1111/jog.12089.
 107. Wakabayashi A, Sawada K, Nakayama M, Toda A, Kimoto A, Mabuchi S, Kinose Y, Nakamura K, Takahashi K, Kurachi H, Kimura T. Targeting interleukin-6 receptor inhibits preterm delivery induced by inflammation. Mol Hum Reprod. 2013; 19(11): 718-26. doi: 10.1093/molehr/gat057.
 108. Wolfe KB, Snyder CC, Gisslen T, Kemp MW, Newnham JP, Kramer BW, Jobe AH, Kallapur S. Modulation of lipopolysaccharide-induced chorioamnionitis in fetal sheep by maternal betamethasone. Reprod Sci. 2013; 20(12): 1447-54. doi: 10.1177/1933719113488445.
 109. Yawno T, Schuilwerve J, Moss TJ, Vosdoganes P, Westover AJ, Afandi E, Jenkin G, Wallace EM, Miller SL. Human amnion epithelial cells reduce fetal brain injury in response to intrauterine inflammation. Dev Neurosci. 2013; 35(2-3): 272-82. doi: 10.1159/000346683.
 110. Roy-Lacroix MÈ, Guérard M, Berthiaume M, Rola-Pleszczynski M, Crous-Tsanaclis AM, Pasquier JC. Time-dependent effect of in utero inflammation: a

- longitudinal study in rats. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26(8): 789-94. doi: 10.3109/14767058.2012.755164.
111. Ratnayake U, Quinn T, Walker DW, Dickinson H. Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness. Front Neurosci. 2013; 17;7:180. doi: 10.3389/fnins.2013.00180.
 112. Meyer U, Feldon J, Yee BK. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. Schizophr Bull. 2009; 35(5): 959-72. doi: 10.1093/schbul/sbn022.
 113. Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS development. Neuron. 2009; 64(1):61-78. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.002.
 114. Mathai S, Booth LC, Davidson JO, Drury PP, Fraser M, Jensen EC, George S, Naylor A, Gunn AJ, Bennet L. Acute on chronic exposure to endotoxin in preterm fetal sheep. Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol. 2013; 304(3): R189-97. doi: 10.1152/ajpregu.00388.2012.
 115. Keogh MJ, Bennet L, Drury PP, Booth LC, Mathai S, Naylor AS, Fraser M, Gunn AJ. Subclinical exposure to low-dose endotoxin impairs EEG maturation in preterm fetal sheep. Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol. 2012-1; 303(3): R270-8. doi: 10.1152/ajpregu.00216.2012.
 116. Lin YL, Wang S. Prenatal lipopolysaccharide exposure increases depression-like behaviors and reduces hippocampal neurogenesis in adult rats. Behav Brain Res. 2014-1; 259: 24-34. doi: 10.1016/j.bbr.2013.10.034.
 117. Meyer U. Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. Biol Psychiatry. 2014- 15;75(4): 307-15. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.07.011.
 118. Jiang PF, Zhu T, Gao JD, Gao F, Mao SS, Zhao WT, Gu WZ, Yu HM. The effect of maternal infection on cognitive development and hippocampus neuronal apoptosis, proliferation and differentiation in the neonatal rats. Neuroscience. 2013-29; 246: 422-34. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.04.021.
 119. Xu M, Sulkowski ZL, Parekh P, Khan A, Chen T, Midha S, Iwasaki T, Shimokawa N, Koibuchi N, Zavacki AM, Sajdel-Sulkowska EM. Effects of perinatal lipopolysaccharide (LPS) exposure on the developing rat brain; modeling the effect of maternal infection on the developing human CNS. Cerebellum. 2013; 12(4): 572-86. doi: 10.1007/s12311-013-0465-z.

120. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Huang H, Oishi K, Mori S, Smee DF, Pearce DA, Winter C, Sohr R, Juckel G. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders. Schizophr Res. 2008; 99(1-3): 56-70. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.018.
121. 121. Makinodan M, Tatsumi K, Manabe T, Yamauchi T, Makinodan E, Matsuyoshi H, Shimoda S, Noriyama Y, Kishimoto T, Wanaka A. Maternal immune activation in mice delays myelination and axonal development in the hippocampus of the offspring. J Neurosci Res. 2008-1;86(10):2190-200. doi: 10.1002/jnr.21673.
122. Meyer U, Engler A, Weber L, Schedlowski M, Feldon J. Preliminary evidence for a modulation of fetal dopaminergic development by maternal immune activation during pregnancy. Neuroscience. 2008- 23; 154(2):701-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.031.
123. Dean JM, van de Looij Y, Sizonenko SV, Lodygensky GA, Lazeyras F, Bolouri H, Kjellmer I, Huppi PS, Hagberg H, Mallard C. Delayed cortical impairment following lipopolysaccharide exposure in preterm fetal sheep. Ann Neurol. 2011; 70(5): 846-56. doi: 10.1002/ana.22480.
124. Saadani-Makki F, Kannan S, Makki M, Muzik O, Janisse J, Romero R, Chugani D. Intrauterine endotoxin administration leads to white matter diffusivity changes in newborn rabbits. J Child Neurol. 2009; 24(9): 1179-89. doi: 10.1177/0883073809338213.
125. Strackx E, Sparnaaij MA, Vlassaks E, Jellema R, Kuypers E, Vles JS, Kramer BW, Gavilanes AW. Lipopolysaccharide-induced chorioamnionitis causes acute inflammatory changes in the ovine central nervous system. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2015; 14(1): 77-84.
126. Kirsten TB, Taricano M, Maiorka PC, Palermo-Neto J, Bernardi MM. Prenatal lipopolysaccharide reduces social behavior in male offspring. Neuroimmunomodulation. 2010; 17(4): 240-51. doi: 10.1159/000290040.
127. Shi L, Smith SEP, Malkova N, Tse D, Su Y, Patterson PH. Activation of the Maternal Immune System Alters Cerebellar Development in the Offspring. Brain Behav Immun. 2009; 23(1): 116–123. doi:10.1016/j.bbi.2008.07.012.
128. Khandaker G M, Jimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-

- based studies, *Psychol. Med.* 2013; 43(2): 239–257. doi:10.1017/S0033291712000736.
129. Pickler R, Brown L, McGrath J, Lyon D, Rattican D, Cheng CY, Howland L, Jallo N. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part II-- associations with early infection and increased risk of neurologic damage in preterm infants. *Biol Res Nurs.* 2010; 11(4): 377-86. doi: 10.1177/1099800409344619.
 130. Bloise E, Bhuiyan M, Audette MC, Petropoulos S, Javam M, Gibb W, Matthews SG. Prenatal endotoxemia and placental drug transport in the mouse: placental size-specific effects. *PLoS One.* 2013 -10;8(6):e65728. doi: 10.1371/journal.pone.0065728.
 131. Mathai S, Booth LC, Davidson JO, Drury PP, Fraser M, Jensen EC, George S, Naylor A, Gunn AJ, Bennet L. Acute on chronic exposure to endotoxin in preterm fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2012; 304: R189–R197, 2013. doi:10.1152/ajpregu.00388.
 132. Poletaev AB, Poletaeva AA, Pukhalenko AI, Zamaleeva RS, Cherepanova NA, Frizin DV. Adaptive maternal immune deviations as a ground for autism spectrum disorders development in children. *Folia Med (Plovdiv).* 2014; 56(2): 73-80.
 133. Kuypers E, Ophelders D, Jellema RK, Kunzmann S, Gavilanes AW, Kramer BW. White matter injury following fetal inflammatory response syndrome induced by chorioamnionitis and fetal sepsis: lessons from experimental ovine models. *Early Hum Dev.* 2012; 88(12):931-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.09.011.
 134. Ozen M, Zhao H, Lewis DB, Wong RJ, Stevenson DK. Heme oxygenase and the immune system in normal and pathological pregnancies. *Front Pharmacol.* 2015; 24 (6):84. doi: 10.3389/fphar.2015.00084.
 135. Rami D, La Bianca M, Agostinis C, Zauli G, Radillo O, Bulla R. The first trimester gravid serum regulates procalcitonin expression in human macrophages skewing their phenotype in vitro. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:248963. doi: 10.1155/2014/248963
 136. Bersani I, Auriti C, Ronchetti MP, Prencipe G, Gazzolo D, Dotta A. Use of early biomarkers in neonatal brain damage and sepsis: state of the art and future perspectives. *Biomed Res Int.* 2015; 253520. doi: 10.1155/2015/253520.
 137. Campos FA, Andrade GM, Lanna Ade P, Lage BF, Assumpção MV, Pinto JA. Incidence of congenital toxoplasmosis among infants born to HIV-coinfected

- mothers: case series and literature review. Braz J Infect Dis. 2014; 18(6): 609-17. doi:10.1016/j.bjid.2014.05.008.
138. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, Castro AM. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. BMC Infect Dis. 2014- 18;14:33. doi: 10.1186/1471-2334-14-33.
 139. Paquet C, Yudin MH; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. JObstetGynaecol Can. 2013; 35(1): 78-81.
 140. Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, Lathière M, Cassaing S, Minville V, Ayoubi JM. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(6):552.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.002.
 141. Merdassi A, Limaïem R, Turki F, Chaker N, Falfoul Y, Mghaieth F, Korchane N, Matri LE. Ophthalmologic manifestations of congenital rubella. Arch Pediatr. 2011; 18(8):870-3. doi: 10.1016/j.arcped.2011.05.009
 142. Chen BY, Chang HH, Chen ST, Tsao ZJ, Yeh SM, Wu CY, Lin DP. Congenital eye malformations associated with extensive periocular neural crest apoptosis after influenza B virus infection during early embryogenesis. Mol Vis. 2009-19; 15:2821-8.
 143. Courtright P. Childhood cataract in sub-Saharan Africa. Saudi Journal of Ophthalmology. 2012; 26: 3–6.
 144. Open Database: World Health Organization. Visual impairment and blindness. Factsheet N°282 updated August 2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>, accessed on October 8, 2014.
 145. Ram J, Agarwal A. The challenge of childhood cataract blindness. Indian J Med Res. 2014; 140: 472-74.
 146. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Prevention of Childhood Blindness: Strengthening Primary Health Care. Journal of Ophthalmic and Vision Research. 2014; 9 (2): 287-88.
 147. Adhikari S, Mohan Krishna Shrestha MK, Adhikari K, Maharjan N, Shrestha UD Factors associated with childhood ocular morbidity and blindness in three ecological regions of Nepal: Nepal pediatric ocular disease study. BMC Ophthalmology. 2014; 14:125. doi:10.1186/1471-2415-14-125.

148. Lin H., Yang Y, Chen J, Zhong X, Liu Z, Lin Z, Chen W. Congenital cataract: prevalence and surgery age at Zhongshan Ophthalmic Center (ZOC). 2014. PloS one, 9(7), e101781. doi:10.1371/journal.pone.0101781.
149. Nkumbe HE, Randrianotahina HCL. Meeting the need for childhood cataract surgical services in Madagascar. African Journal of Paediatric Surgery. 2011; 8 (2): 182-84.
150. Patel DK, Tajunisah I , Gilbert C, Subrayan V. Childhood blindness and severe visual impairment in Malaysia: a nationwide study. Eye 2011; 25 (4): 436–42.
151. Gogate P, Kalua K, Courtright P. Blindness in childhood in developing countries: time for a reassessment? PLoS medicine. 2009; 6(12), e1000177. doi:10.1371/journal.pmed.1000177.
152. Vijayalakshmi P, Rajasundari TA, Prasad NM, Prakash SK, Kalpana Narendran K, Ravindran M, Muthukkaruppan VR, Lalitha P, DWG Brow. Prevalence of eye signs in congenital rubella syndrome in South India: A role for population screening. The British journal of Ophthalmology, 91(11), 1467–70. doi:10.1136/bjo.2007.114629.
153. Fakhoury O, Aziz A, Matonti F, Benso C, Belahda K, Denis D. Epidemiologic and etiological characteristics of congenital cataract: Study of 59 cases over 10 years. J Fr Ophtalmol. 2015 Apr;38(4):295-300. doi: 10.1016/j.jfo.2014.10.012.
154. Rodríguez CM, Céspedes LV, Arias DL, Duanis IL. Cataract and oxidative stress. 2009; Revista Misión Milagro. 2009; 3(2).
155. See comment in PubMed Commons below Miric DJ, Kisic BM, Zoric LD, Miric BM, Mirkovic M, Mitic R. Influence of cataract maturity on aqueous humor lipid peroxidation markers and antioxidant enzymes. Eye (Lond). 2014; 28(1):72-7. doi: 10.1038/eye.2013.207.
156. Ren Q, Riquelme MA, Xu J, Yan X, Nicholson BJ, Gu S, Jiang JX. Cataract-causing mutation of human connexin 46 impairs gap junction, but increases hemichannel function and cell death. PLoS One. 2013-3; 8(9):e74732. doi: 10.1371/journal.pone.0074732.
157. Castro EO, Bortolloto MRFL, Zugaib M. Sepsis e choque séptico na gestação : manejo clínico. Rev. Bras. Ginecol. Obstetr. 2008; 30(12): 631-8.
158. Laks, R, Pedrosa JL, Pinto JEM, Góis AFT. Sepsis durante a Gestação. Relato de Caso. 2008; 19: 243–44.

159. Abbasi N, Patenaude V, Abenhaim HA. Evaluation of obstetrical and fetal outcomes in pregnancies complicated by acute appendicitis. Arch Gynecol Obstet. 2014; 290(4): 661-7. doi: 10.1007/s00404-014-3276-7.
160. Meyer U, Feldon J. Neural basis of psychosis-related behaviour in the infection model of schizophrenia. Behav Brain Res. 2009; 204(2): 322-34. doi: 10.1016/j.bbr.2008.12.022.
161. Seidman LJ, Nordentoft M. New Targets for Prevention of Schizophrenia: Is It Time for Interventions in the Premorbid Phase? Schizophr Bull. 2015; 41(4):795-800. doi: 10.1093/schbul/sbv050.
162. Melo MCSC, Franca Neto AH, Gadelha DNB, Costa da Silva LA. Alterações Congênitas Encefálicas e Oculares após Gravidez Complicada por Septicemia: Relato de Caso. Revista Tema 2014; 15 (22/23). Disponível em : <http://revistatema.facisa.edu.br/index.php/revistatema/issue/view/13>. ISSN 2175-9553.
163. Carvalho e Carneiro BGM, Petroianu A, Rodrigues FHOC, Figueiredo RR. Estudo comparativo entre diversos tipos de tratamento para peritonite fecal em rato. Rev. Col. Bras. Cir. 2002; 29 (1): 43-48. doi.org/10.1590/S0100-69912002000100009.
164. Alberti LR, Petroianu A. Evaluation of peritoneal reinfection after fecal peritonitis. Acta Cirúrgica Brasileira. 2012; 27 (9): 630-33.
165. Mascena GV, Melo MCSC, Gadelha DNB, Oliveira TKB, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in ageing Wistar rats. Response to intravenous meropenem. Acta Cir. Bras. 2014; 29 (9): 615-21.
166. Mu YP, Liu RL, Wang LQ, Deng X, Zhu N, Wei MD, Wang Y. Moxifloxacin monotherapy for treatment of complicated intra-abdominal infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Pract. 2012; 66(2): 210-17.
167. Solomkin J, Zhao YP, Ma EL, Chen MJ, Hampel B; DRAGON Study Team. Moxifloxacin is non-inferior to combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole in patients with community-origin complicated intra-abdominal infections. Int J Antimicrob Agents. 2009; 34(5): 439-45.
168. Stass H, Rink AD, Delesen H, Kubitz D, Vestweber KH. Pharmacokinetics and peritoneal penetration of moxifloxacin in peritonitis. J Antimicrob Chemother. 2006; 58(3): 693-6

169. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs*. 2012; 72 (6):17-32
170. Weiss G, Reimnitz P, Hampel B, Muehlhofer E, Lippert H. AIDA Study Group. Moxifloxacin for the treatment of patients with complicated intra-abdominal infections (the AIDA Study). *J Chemother*. 2009; 21(2): 170-80
171. Rink AD, Stass H, Delesen H, Kubitza D, Vestweber KH. Pharmacokinetics and tissue penetration of moxifloxacin in intervention therapy for intra-abdominal abscess. *Clin Drug Investig*. 2008; 28(2):71-9.
172. Cisneros R, Onderdonk AB. Antimicrobial efficacy testing of moxifloxacin during the peritonitis and abscess formation stages of intra-abdominal sepsis: a controlled trial in the rat model. *Curr Ther Res*. 2002; 63(12):821-7.
173. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludewig K, Putensen C, Nierhaus A, Jaschinski U, Meier-Hellmann A, Weyland A, Gründling M, Moerer O, Riessen R, Seibel A, Ragaller M, Büchler MW, John S, Bach F, Spies C, Reill L, Fritz H, Kiehntopf M, Kuhnt E, Bogatsch H, Engel C, Loeffler M, Kollef MH, Reinhart K, Welte T; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307(22):2390-9
174. Gogate P, Patil S, Kulkarni A, Sahasrabudhe M, Shah M, Mahadik A, Sane S, Bhasa D. Unilateral Congenital and Developmental Cataracts in Children in India: How Useful Were Long-term Outcomes of Surgery? Miraj Pediatric Cataract Study 4. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015; 23.
175. De Waele JJ, Tellado JM, Weiss G, Alder J, Kruesmann F, Arvis P, Hussain T, Solomkin JS. Efficacy and safety of moxifloxacin in hospitalized patients with secondary peritonitis: pooled analysis of four randomized phase III trials. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014; 15(5):567-75. doi: 10.1089/sur.2013.045.
176. Rink AD, Stass H, Delesen H, Kubitza D, Vestweber KH. Pharmacokinetics and tissue penetration of moxifloxacin in intervention therapy for intra-abdominal abscess. *Clin Drug Investig*. 2008; 28(2):71-9.
177. Solomkin J, Zhao YP, Ma EL, Chen MJ, Hampel B; DRAGON Study Team. Moxifloxacin is non-inferior to combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole in patients with community-origin complicated intra-abdominal

- infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34 (5):439-45. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.06.022
178. Ferraz AAB, Siqueira LT, Campos JM, Araújo Júnior GC, Martins Filho ED, Ferraz EM . Antibiotic Prophylaxis in Bariatric Surgery: a continuous infusion of cefazolin versus ampicillin/sulbactam and ertapenem. *Arquivos de Gastroenterologia (Online)*. 2015; 52: 83-87.
 179. Anlicoara R, Ferraz AAB, Coelho KP, De Lima Filho JL, Siqueira LT, De Araújo JGC, Campos JM, Ferraz EM. Antibiotic Prophylaxis in Bariatric Surgery with Continuous Infusion of Cefazolin: Determination of Concentration in Adipose Tissue. *Obesity Surgery*. 2014; 24: 1487-91.
 180. Santiago VC , Lira RPC. Gatifloxacin and Iodopovidine preoperatively of phacectomy: Influence on counting bacterial colonies. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2015; 74:16-19.
 181. Bauer ME, Lorenz RP, Bauer ST, Rao K, Anderson FW. Maternal Deaths Due to Sepsis in the State of Michigan, 1999-2006. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):747-52. doi: 10.1097/AOG.0000000000001028.
 182. Orbegoza Cortes D, Santacruz C, Donadello K, Nobile L, Taccone FS. Colloids for fluid resuscitation: what is their role in patients with shock? *Minerva Anesthesiol*. 2014; 80(8):963-9.
 183. Wang M, Xiao W. Congenital Cataract: Progress in Surgical Treatment and Postoperative Recovery of Visual Function.*Eye Sci*. 2015; 30(1):38-47
 184. Donnadieu B, Gascon P, Amouyal F, Aziz A, Matonti F, Denis D. [Unilateral congenital cataract with persistence of Cloquet's canal].*J Fr Ophtalmol*. 2015; 7. pii: S0181-5512(15)00240-5. doi: 10.1016/j.jfo.2015.01.017
 185. Khan SY, Hackett SF, Lee MC, Pourmand N, Talbot CC Jr, Riazuddin SA. Transcriptome Profiling of Developing Murine Lens Through RNA Sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(8): 4919-26. doi: 10.1167/iovs.14-16253
 186. Haargaard B, Nyström A, Rosensvärd A, Tornqvist K, Magnusson G. The Pediatric Cataract Register (PECARE): analysis of age at detection of congenital cataract. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93(1): 24-6. doi: 10.1111/aos.12445.
 187. Melo MCSC, Gadelha DNB, Oliveira TKB, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion. Response to intra peritoneal moxifloxacin combined with dexamethasone. *Acta Cir. Bras*. 2014; 29 (2): 76-81.

188. Vilaça-Junior PEA, Soares AF, Wanderley-Teixeira V, Araújo ACC, Teixeira AAC. Efeito da administração pré-natal da dexametasona em ratas sobre os perfis glicídicos e hematológicos materno e da prole. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 64(3), 606-14. doi.org/10.1590/S0102-09352012000300012
189. Melo MCSC, Gadelha DNB, Mascena GV, Oliveira TKB, Brandt CT. Translational realistic expectations of chronic cerebral hypoxemia in rat model after bilateral common carotid artery ligation. Neurocognitive aspects. *Acta Cir. Bras.* 2014; 29 (1): 53-58
190. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015-7; 8:CD000490
191. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger , Ott, A, Bossuyt PM, Miranda E, Vogelvang TE, Verhoeven CJM, Langenveld J, Woiski M , Oudijk MA, E M van der Ven J, Vlegels MTW, Kuiper PN, Feiertag N, Pajkrt E, J M de Groot C, Mol BWJ, Geerlings SE. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Disease.* 2015. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5.
192. Barton JR, Sibai BM. Severe Sepsis and Septic Shock in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2012; 120(3): 689-706. doi: 10.1097/AOG.0b013e318263a52d.
193. Banfo JEAK. Managing the risks of sepsis in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2013; 27 (4): 583–95.
194. Snyder CC, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Severe sepsis and septic shock in pregnancy: indications for delivery and maternal and perinatal outcomes *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2013.; 26 (5):503-506. doi: 10.3109/14767058.2012.739221.
195. Acosta CD, Kurinczuk JJ, Lucas DN, Tuffnell DJ, Sellers S, Knight M. Severe Maternal Sepsis in the UK, 2011–2012: A National Case-Control Study. *PLOS.* 2014; doi: 10.1371/journal.pmed.1001672.
196. Morgan J, Roberts S. Maternal Sepsis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2013; 40 (1): 69-87.
197. Martinez de Tejada B. Antibiotic Use and Misuse during Pregnancy and Delivery: Benefits and Risks. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014; 11(8): 79.93-8009. doi:[10.3390/ijerph110807993](https://doi.org/10.3390/ijerph110807993)

APÊNDICES

APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO

Acta Cir. Bras. vol.29 no.10 São Paulo Oct. 2014

<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-8650201400160009>

ORIGINAL ARTICLES

Brain damage and congenital cataract due to autogenously fecal peritonitis in pregnant Wistar rats^I

Carlos Teixeira Brandt^I, Maria Cecília Santos Cavalcanti Melo^{II}, Diego Nery Benevides Gadelha^{III}, Neylane Nyeria Coelho Batista Gadelha^{IV}, Thárcia Kiara Beserra Oliveira^V, Maria Priscila Mendes Muniz Falcão^{VI}

^IPhD, Head, Scientific Methodology and Pediatric Surgery, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife-PE. Scientific director of FCM, Campina Grande-PB, Brazil. Interpretation of data, English language, critical revision

^{II}Fellow PhD degree, Postgraduate Program in Surgery, Health Sciences Center, UFPE. Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Campina Grande Faculty of Medicine (FCM), Campina Grande-PB, Brazil. Acquisition and interpretation of data

^{III}PhD, Postgraduate Program in Surgery, Health Sciences Center, UFPE, Recife-PE. Associate Professor, Department of Ophthalmology, FCM, Campina Grande-PB, Brazil. Manuscript writing, critical revision

^{IV}Fellow MSc degree, Postgraduate Program in Surgery, Health Sciences Center, UFPE, Recife-PE. Assistant Professor, Department of Ophthalmology, FCM, Campina Grande-PB, Brazil. Acquisition and interpretation of data

^VFellow Master degree, Agricultural Engineering, Federal Campina Grande University (UFCG)-PB, Campina Grande-PB, Brazil. Acquisition and interpretation of data

^{VI}Graduate student, FCM, Campina Grande-PB, Brazil. League of experimental surgery, acquisition of data

ABSTRACT

PURPOSE:

To investigate the morphological aspects of brain and eyes in newborn rats whose mother underwent autogenously fecal peritonitis.

METHODS:

Four pregnant rats that underwent fecal peritonitis, with a 10% fecal suspension in dose of 4 ml per kilogram received two antimicrobial treatments: 1. intraperitoneal moxifloxacin and dexamethazone; and 2. Intravenous meropenem. After head inspection, the brain consistencies and the eyes belonging to all offspring were analyzed.

RESULTS:

The brains of newborn from rats that received 4 ml/kg of 10% suspension of feces showed, significantly smaller and less than the firm consistency of those in the control group. Congenital cataract was observed in 9 (34.6%). No cataract was observed in the 20 newborn rats from the mothers that received the combination of moxifloxacin and dexamethasone. Cataract could be observed in three (13.6%) offspring from mothers that received meropenem.

CONCLUSIONS:

Peritonitis can produce brain damage and congenital cataract in rats. The translation to humans is that intra abdominal infection in pregnant women may be associated with damage in brain and eye structures of their concepts. This can be averting using the adequate early therapeutically approach.

Key words: Peritonitis; Quinolones; Carbapenems; Cataract; Rats

INTRODUCTION

The most important treatable cause of childhood remains untreated or poorly treated cataract, which is responsible for 5-20% of all cases, although corneal scarring can present similar or even higher prevalence in some countries^{1 - 3}. It can be diagnosing at birth or shortly thereafter, or even it develops during the first two years of life^{4 - 6}.

Among the causes of human congenital cataract are intrauterine infections (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes, varicella and syphilis). Worldwide, it is estimated that more than 100 000 infants are born with congenital rubella syndrome (CRS) each year, and the burden in developing countries is very high. Congenital cataract is one of the corn stone of this syndrome^{7 , 8}. However, the majority of cataracts in newborns are genetically caused^{9 - 11}. The mutations in structurally and functionally important genes such as EPHA2 in the lens may contribute to a significant proportion of the congenital cataract burden¹². There have been other suggestions of a possible association between pregnancy events and congenital cataracts, including: very low birth weight; maternal substance abuse; urinary tract infection; and aspirin ingestion¹².

As regard to experimental model of this disease, it is well recognized that congenital cataract is present in over 45% of the offspring of diabetic rats¹³. Pregnant rats with hypercholesterolemia can also have pups with congenital cataract¹⁴. Additionally, excessive maternal caffeine exposure during pregnancy can be cataractogenic for neonatal crystalline lenses in these animals¹⁵.

Several mouse models of congenital cataract have genetic basis as exemplified by the following: (i) the most frequent mutations in congenital cataracts affect genes coding for γ -crystallins (gene symbol: Cryg); (ii) some postnatal, progressive cataracts have been characterized by mutations in the β -crystallin encoding genes (Cryb); (iii) mutations in genes coding for membrane proteins like MIP or connexins lead to congenital cataracts; (iv) mutations in genes coding for transcription factors such as FoxE3, Maf, Sox1, and Six5 cause cataracts; (v) mouse models suffering from hereditary age-related cataracts have not yet been characterized genetically¹⁶. It has also been described a mouse mutant Aca47 that carries a missense mutation in the Lim2 gene (c.T151C; p.C51R) that leads to decreased sizes of eye axis and lens. Since homozygous mutants further develop congenital lens opacities, Aca47 might be used as a model for congenital cataract formation in humans¹⁷.

Gram-negative urinary tract infections can complicate human pregnancies. However, the effects of maternal endotoxemia from these microorganisms have rarely been evaluated by animal experiments or by human investigations. The main affected area from this aggression is the central nervous system¹⁸. Neuroinflammation can sensitize the brain to injurious insults in the embryonic development and produces several anomalies in this system, however not specifically in the eye embryology this injury has been described¹⁹. On the other hand, autoimmune optic neuritis is a common early manifestation of multiple sclerosis, yet early therapeutic interventions for this disease often have high ocular toxicity associated with increased risks for glaucoma, cataract, or retinopathy. This phenomenon can be studied in rat model²⁰.

To the best of our knowledge there is no experimental rat model associating bacterial peritonitis and congenital cataract. Thus, the purpose of this study is to report the occurrence of this congenital anomaly in newborn rats from mothers that underwent autogenously fecal peritonitis early in pregnancy; and also to show two antimicrobial treatments for sepsis and their effects in the prevention of this condition.

METHODS

This was a prospective and interventional study and all experiments were conducted in accordance with the national laws for the use of animals in research and approved by the local Ethical Committee at Medical School from Campina Grande - Paraiba, Brazil.

The study design was threefold: 1st: To develop a model of autogenously fecal peritonitis in pregnant rats in a way to produce significant brain damage in the offspring. With this aim it was injected into the abdominal cavity 3ml/kg and 4ml/kg of autogenously filtered 10% fecal suspensions in two groups of 10 animals each at the 9th day of proved pregnancy. After pup birth the female adult rats underwent abdominal and thorax inventory for assessing the findings associate with the peritonitis. The weights of the offspring and their brain were recorded. The morphological aspects of the newborn animals were also described, with special attention to the head structures and the central neural system. Ten animals without any intervention were used as a control group.

2nd: After concluding that the most damaging model for the central nervous system was the injection into the peritoneal cavity of 4ml/kg of filtered 10% fecal suspension at the 9th day of proved pregnancy, two rats with autogenously peritonitis were treated with the combination of moxifloxacin and dexamethasone at the single intra-peritoneal doses of 40mg/kg and 0.2mg/kg, respectively. Both drugs were given at 48 h and 72 h after peritonitis induction.

3rd: Using the same model two pregnant rats as the above mentioned protocol received a single doses of meropenem 60 mg/kg/d i.v at 48 h and 72 h after peritonitis induction.

Since after birth the offspring were separated from their mothers and inspected for any congenital malformation and weighed in a precise scale. They were euthanized by halothane and decapitated. After close morphological inspection, the brains were carefully removed and equally weighed.

The quantitative parameters were expressed by their mean and standard deviation. As the parameters did not pass the normality test, the following statistical analyses were used: the Mann-Witney test for unpaired mean differences, the Kruskal-Wallis test and the post-test of Dunn for multi comparisons among means. $p \leq 0.05$ was used for rejecting the null hypothesis.

RESULTS

After delivery the two groups of rats were euthanized and the abdomen and thorax were widely open for inspection, and pictures were taken for recording the lesions. The multiple infected lesions, inside both cavities, were more frequent and evident in their aggressiveness appearance into the pregnant rats that received 4ml/kg of autogenously filtered 10% fecal suspensions when compared with those that received 3ml/kg ([Figures 1-4](#))

FIGURE 1 -Residual retroperitoneal abscess in the left lateral abdominal wall close by the left kidney could be observed. The pregnant rat had received 4ml/kg of autogenously filtered 10% fecal suspension.

FIGURE 2 A. Residual abscess opened showing a yellowish mass with no odor. Microbiological study revealed no bacteria.

FIGURE 2B. Closer view of the same abscess.

FIGURE 3A. Residual abscess close by the uterus could be observed. The pregnant rat had received 4ml/kg of autogenously filtered 10% fecal suspension.

FIGURE 3B. Closer view of the same abscess.

FIGURE 4 Residual abscesses or scars within the left lung. The pregnant rat had received 4ml/kg of autogenously filtered 10% fecal suspension.

The mean weight of newborn rats from the animals that received 4 ml/kg of 10% autogenously fecal suspension was significantly smaller than those from animals that received 3 ml/kg of 10% autogenously fecal suspension: {(4 ml/ Kg) - X_2 5.56 g $\pm$ 0.5g versus X_1 (3ml/ Kg): 5.80 g $\pm$ 0.97g - p = 0.0194}; however, the mean weight of the encephalic organs showed no significantly statistical difference: {(4 ml/ Kg) - X_2 1.18g $\pm$ 0,29g versus X_1 (3ml/ Kg) -1.19 g $\pm$ 0,03g - p = 0.3770}; but either means were significantly smaller than the mean weight of the control ones (X_{control} 1.21g $\pm$ 0.08g - p=0.0004).

The most striking observations in the newborn rats from mothers that received 4ml/kg (10% fecal suspension) were in encephalic and eye organs. The brains from these offspring were jelly like organs that could not maintain intact the morphology (shape) and in 9 (34.6%) from 26 puppies congenital cataracts could be observed; seven had bilateral and two unilateral ([Figures 5-14](#)).

FIGURE 5A. Normal offspring from control group. Thin membrane (blepharophimosis) over the normal eyes can be observed.

FIGURE 5B. After removal of the blepharofimosis and the skin of the skull, the lenses are transparent

FIGURE 6 Skin removed from skull of an offspring from a mother that eceived 4ml/kg of fecal suspension. Newborn with bilateral congenital cataract.

FIGURE 7 Offspring from a mother that received 4ml/kg of fecal suspension with congenital cataract. Close view of the eyes with lenses opacification.

FIGURE 8 Offspring from a mother that received 4ml/kg of fecal suspension with congenital cataract. Both eyes with lens opacification.

FIGURE 9 Offspring from a mother that received 4ml/kg of fecal suspension with congenital cataract. Both eyes with lens opacification. Closer view.

FIGURE 10 Offspring from a mother that received 4ml/kg of fecal suspension with congenital cataract. Close view of the left eye with lens opacification.

FIGURE 11 Offspring from a normal control mother. Normal brain.

FIGURE 12 Offspring from a normal control mother. Normal brain.

FIGURE 13 Like brain from an offspring from a rat that received 4 ml/kg of 10% fecal suspension inside the abdomen. View during careful dissection.

FIGURE 14 Jelly like brain from an offspring from a rat that received 4 ml/kg of 10% fecal suspension inside the abdomen. Isolated brain, after dissection.

The normal offspring rat encephalic area measured at an average of 1.2 cm for the largest extension (from head to tail direction). The normal consistency was parenchyma one ([Figures 11](#) and [12](#)).

The brains from the offspring of rats that received 4/ml/kg of 10% autogenously fecal suspension were jelly like consistency (brain melting) and could not be maintained in their normal position or appearance ([Figures 13](#) and [14](#)).

The brains from the newborn rats, which mothers had received the combination of moxifloxacin and dexamethasone at the single intraperitoneally doses of 40 mg/kg and 0.2 mg/kg, respectively were morphologically normal, the brains were also of gross normal morphology and consistency, and no single cataract was observed in all 20 offspring.

The brain morphology of the newborn rats, which mother have received intravenous meropenem were close to normal as regard to the consistency and shape; however in three (13.6%) out of 22 of these offspring, opacification of the normally transparent crystalline lens (cataract) could be observed; two were bilateral and one unilateral.

DISCUSSION

There is no doubt that the enforcement of the VISION 2020 principles may eliminate congenital cataract as the main cause of childhood blindness¹, however the lack of resources in the developing countries may impair the fundamental human right of child, which is to have the right to sight. Taking into account that rubella is one of viral infection that frequently can produce cataract in newborns in which the pregnant mothers had this infection early in the organogenesis phase, and less-than-optimal postoperative visual outcome for surgical treatment of this condition frequently occurs, one can suggest the need to look at primary prevention of rubella, especially in developing countries. Thus, rubella prevention is an urgent task in order to improve maternal and child health avoiding the rubella syndrome that includes congenital cataract. Thus, avert this disease based on genetics alteration^{7, 8}. To achieve this important goal is necessary that a high coverage immunization for this viral infection should be implemented before childbearing age.

As regard to offspring from experimental diabetic rats, the treatment with *Morus alba* extract can be ameliorated effect of mulberry leaves on retinal neurotransmitters, retinal neuronal cells and anti-cataract activity, attributed to its flavonoids content, which shows potential anti-oxidative activity and has potential hypoglycaemic and anti-hypercholesterolemic effects¹⁴.

The literature regarding bacterial infection in pregnant human beings as a source of brain damage is scarce and no reference was found linking peritonitis and congenital cataract.

Maternal endotoxemia, in rat late gestation, seems not to induce fetal rat endotoxemia from maternal endotoxemia, and consequently could not affect the central nervous system. Although neuronal necrosis can be identified in offspring from rats at appropriate gestational ages with *E. coli* endotoxin¹⁸, the effect of the same insult early in the organogenesis phase has not yet been studied. Thus, the present investigation is original and provides a newborn rat model for brain damage and congenital cataract from severe infected mothers.

It is relevant to stress the difference of the amount of enterobacteria and consequently the endotexemia injected into the abdominal cavity of pregnant rats regarding the effect on newborn brain and eye. Using 3ml/kg of 10% filtered fecal suspension no important features were observed inside the abdomen of rats after delivery and almost no gross damage was observed in the brain and eyes of the offspring. Thus, it was chosen to produce severe abdominal infection in pregnant rats with the dosage of 4ml/kg of 10% filtered fecal suspension for obtaining a reproducible model for severe brain damage and congenital cataract in the newborns.

As comparing the two therapeutically interventions it was observed that the use of moxifloxacin and dexamethasone at the single intra-peritoneal doses of 40mg/kg and 0.2mg/kg, respectively was more effective in protecting the brain and eye damage of the offspring from rats with severe peritonitis. Since the approach of using antibiotics via intra peritoneal cavity is not frequently done for peritonitis, in general, in pregnant woman with severe abdominal infection the use of moxifloxacin and dexamethasone could provide a new alternative treatment, since in rats with severe intra-abdominal infection it proved to be very effective²¹.

CONCLUSIONS

The newborns of rats whose mothers underwent autogenously fecal peritonitis, with a dose of 4 ml/kg showed: brains consistency more liquefied than the control group; and the development of congenital cataract. These findings allow translation to humans, in the sense that intra abdominal infection in pregnant women may be associated with changes in brain and eye structures of their concepts. This can be averting using the adequate early therapeutically approach.

REFERENCES

1. Foster A, Gilbert C, Johnson G. Changing patterns in global blindness: 1988-2008. *Community Eye Health*. 2008 Sep;21(67):37-9. PMID: 19030126. [[Links](#)]
2. Ono K, Hiratsuka Y, Murakami A. Global inequality in eye health: country-level analysis from the Global Burden of Disease Study. *Am J Public Health*. 2010 Sep;100(9):1784-8. doi: 10.2105/AJPH.2009.187930. [[Links](#)]
3. Churchill A, Graw J. Clinical and experimental advances in congenital and paediatrics cataracts. *Phil Trans R Soc*. 2011 Apr;366:1234-49. doi: 10.1098/rstb.2010.0227. [[Links](#)]

4. Yorston D, Wood M, Foster A. Results of cataract surgery in young children in east Africa. *Br J Ophthalmol*. 2001 Mar;85:267-71. doi: 10.1136/bjo.85.3.267. [[Links](#)]
5. Mwende J, Bronsard A, Mosha M, Bowman R, Geneau R, Courtright P. Delay in presentation to hospital for surgery for congenital and developmental cataract in Tanzania. *Br J Ophthalmol*. 2005 Nov;89(11):1478-82. doi: 10.1136/bjo.2005.074146. [[Links](#)]
6. Randrianotahina HC, Nkumbe HE. Pediatric cataract surgery in Madagascar. *Niger J Clin Pract*. 2014 Jan-Feb;17(1):14-7. doi: 10.4103/1119-3077.122824. [[Links](#)]
7. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica*. 2003 Nov;14:306-15. doi.org/10.1590/S1020-49892003001000005. [[Links](#)]
8. Dewan P, Gupta P. Burden of Congenital Rubella Syndrome (CRS) in India: a systematic review. *Indian Pediatr*. 2012 May;49(5):377-99. doi: 10.1007/s13312-012-0087-4. [[Links](#)]
9. Shiels A, Bennett TM, Knopf HL, Maraini G, Li A. The EPHA2 gene is associated with cataracts linked to chromosome 1p. *Mol Vis*. 2008 Nov;14:2042-55. PMID: PMC2582197. [[Links](#)]
10. Zhang T, Hua R, Xiao W, Burdon KP, Bhattacharya SS. Mutations of the EPHA2 receptor tyrosine kinase gene cause autosomal dominant congenital cataract. *Hum Mutat*. 2009 Mar;30:E603-11. doi: 10.1002/humu.20995. [[Links](#)]
11. Dave A, Laurie K, Staffieri SE, Taranath D, Mackey DA, Mitchell P, Wang JJ, Craig JE, Burdon KP, Sharma S. Mutations in the EPHA2 gene are a major contributor to inherited cataracts in South-Eastern Australia. *PLoS One*. 2013 Aug;8(8):e72518. doi: 10.1371/journal.pone.0072518. [[Links](#)]
12. Prakalapakorn SG, Rasmussen SA, Lambert SR, Honein MA. National Birth Defects Prevention Study Assessment of risk factors for infantile cataracts using a case-control study: National Birth Defects Prevention Study, 2000-2004. *Ophthalmology*. 2010 Aug;117(8):1500-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.12.026. [[Links](#)]
13. Simán CM, Naeser P, Eriksson UJ. Increased lenticular aldose reductase activity and high incidence of congenital cataract in the offspring of diabetic rats. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993 May;71(5):629-36. doi: 10.1111/j.1755-3768.1993.tb04652.x. [[Links](#)]
14. El-Sayyad HI, El-Sherbiny MA, Sobh MA, Abou-El-Naga AM, Ibrahim MA, Mousa SA. Protective effects of *Morus alba* leaves extract on ocular functions of pups from diabetic and hypercholesterolemic mother rats. *Int J Biol Sci*. 2011 Jun;7(6):715-28. PMID: PMC3119844. [[Links](#)]
15. Evereklioglu C, Güldar E, Alasehirli B, Cengiz B, Sari I, Pirbudak L. Excessive maternal caffeine exposure during pregnancy is cataractogenic for neonatal crystalline lenses in rats: a biomicroscopic and histopathologic study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004 Sep;82(5):552-6. doi: 10.1111/j.1600-0420.2004.00331.x. [[Links](#)]
16. Graw J. Mouse models of cataract. *J Genet*. 2009 Dec;88(4):469-86. doi: org/10.1007/s12041-010-0004-3. [[Links](#)]
17. Puk O, Ahmad N, Wagner S, de Angelis MH, Graw J. Microphakia and congenital cataract formation in a novel *Lim2*(C51R) mutant mouse. *Mol Vis*. 2011 May;17:1164-71. PMID: PMC3102026. [[Links](#)]

18. Ornoy A, Altshuler G. Maternal endotoxemia, fetal anomalies, and central nervous system damage: a rat model of a human problem. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124(2):196-204. PMID:1108657. [[Links](#)]
19. Malaeb S, Dammann O. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn. *J Child Neurol.* 2009 Sep;24(9):1119-26. doi: 10.1177/0883073809338066. [[Links](#)]
20. Stokely ME, Bhat MA, Koulen P. Microfluorimetry defines early axonal damage in a rat model of optic neuritis: a novel method targeting early CNS autoimmunity. *J Neurosci Methods.* 2007 Nov;166(2):217-28. doi: org/10.1016/j.jneumeth.2007.07.010. [[Links](#)]
21. Melo MC, Gadelha DN, Oliveira TK, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion. Response to intra peritoneal moxifloxacin combined with dexamethasone. *Acta Cir Bras.* 2014 Feb;29(2):76-81. doi: org/10.1590/S0102-86502014000200001. [[Links](#)]

Financial source: Medical Sciences, Faculty of Campina Grande

1 Research performed at Experimental Research Unit, Campina Grande Medical School (FCM), Campina Grande-PB, Brazil. Part of PhD degree thesis, Postgraduate Program in Surgery, Federal University of Pernambuco (UFPE). Tutor: Prof. Carlos Teixeira Brandt.

Received: May 19, 2014; Revised: July 18, 2014; Accepted: August 22, 2014

Correspondence: Carlos Teixeira Brandt Avenida Boa Viagem, 5030/1302 51011-000 Recife - PE Brasil Tel.: (55 81)3342-0830 carlosbrandt@bol.com.br

Conflict of interest: none

APÊNDICE B – DADOS DOS PARÂMETROS DOS ANIMAIS

Fase I - Seleção do modelo experimental

GRUPO ESTUDO A: RATAS PÓS-INDUÇÃO DE PFA NA DOSE DE TRÊS ML/KG DE SUSPENSÃO DE FEZES A 10% INTRAPERITONEAL

Total de conceitos: 26

RATA 1

- Nascimento: 24/04/2013
- Peso antes do acasalamento: 227,6 g
- Dia 0: 03/09/2013
- Dia da indução da peritonite: 12/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura (° C)	Pelo eriçado	Comportamento
12/09	240,2	-	-	-
13/09	227,3	37,6	SIM	NORMAL
14/09	-	-	SIM	NORMAL
16/09	-	-	SIM	NORMAL
17/09	229,4	37,8	SIM	NORMAL
18/09	-	-	SIM	NORMAL
19/09	-	-	SIM	NORMAL
20/09	-	-	NÃO	NORMAL
21/09	273,1	36,5	NÃO	NORMAL
23/09	-	-	SIM	NORMAL
24/09	-	-	NÃO	NORMAL
25/09	-	-	NÃO	NORMAL

Prole: 11 conceitos

Eutanásia: Abscessos na cavidade abdominal

RATA 2

- Nascimento: 21/03/2013
- Peso antes do acasalamento: 237,0 g
- Dia 0: 04/09/2013
- Dia da indução de peritonite: 13/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura ° C	Pelo eriçado	Comportamento
13/09	220,0			
14/09	210,0	38,3	SIM	NORMAL
16/09	-	-	SIM	NORMAL
17/09	-	-	SIM	ANORMAL
18/09	229,8	37,2	SIM	NORMAL
19/09	-	-	SIM	NORMAL
20/09	-	-	NÃO	NORMAL
21/09	-	-	NÃO	NORMAL
23/09	272,4	36,1	SIM	NORMAL
24/09	-	-	NÃO	NORMAL
25/09	-	-	NÃO	NORMAL
26/09	-	-	SIM	NORMAL
27/09	239,8	35,7	NÃO	NORMAL

Prole: Não teve conceito

Eutanásia: Ausência de abscessos nas cavidades abdominal e torácica

RATA 3

- Nascimento: 21/03/2013
- Peso antes do acasalamento: 244,0 g
- Dia 0: 04/09/2013
- Dia da indução da peritonite: 13/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura ° C	Pelo eriçado	Comportamento
--	------------------	--------------------	--------------	---------------

13/09	260.0			
14/09	260.1	38,4	SIM	NORMAL
16/09	-	-	SIM	NORMAL
17/09	-	-	SIM	ANORMAL
18/09	273.7	36,2	SIM	NORMAL
19/09	-	-	SIM	NORMAL
20/09	-	-	NÃO	NORMAL
21/09	-	-	NÃO	NORMAL
23/09	316.5	36,2	NÃO	NORMAL
24/09	-	-	NÃO	NORMAL

Prole: 11 conceptos

Eutanásia: Nenhum abscesso

RATA 4

- Nascimento: 21/03/2013
- Peso antes do acasalamento: 210.0 g
- Dia 0: 04/09/2013
- Dia da indução da peritonite: 13/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura °C	Pelo eriçado	Comportamento
13/09	245.9	-	-	-
14/09	218.5	37,9	SIM	NORMAL
16/09	-	-	SIM	NORMAL
17/09	-	-	SIM	ANORMAL
18/09	242.1	37,3	SIM	NORMAL
19/09	-	-	SIM	NORMAL
20/09	-	-	NÃO	NORMAL
21/09				
23/09	270.2	36,6	NÃO	NORMAL
24/09	-	-	NÃO	NORMAL

Prole: Quatro conceptos

Eutanásia: Abscesso na cavidade abdominal

RATA 5

- Nascimento: 21/03/2013
- Peso antes do acasalamento: 207.2 g
- Dia 0: 04/09/2013
- Dia da indução da peritonite: 13/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura °C	Pelo eriçado	Comportamento
13/09	220.0			
14/09	210.0	38,3	SIM	NORMAL
16/09	-	-	SIM	NORMAL
17/09	-	-	SIM	ANORMAL
18/09	229.8	37,2	SIM	NORMAL
19/09	-	-	SIM	NORMAL
20/09	-	-	NÃO	NORMAL
21/09	-	-	NÃO	NORMAL
23/09	272.4	36,1	SIM	NORMAL
24/09	-	-	NÃO	NORMAL

Prole: Não teve concepto

Eutanásia: Nenhum abscesso

DADOS DOS CONCEPTOS DE RATAS DO GRUPO ESTUDO A - PFA COM TRÊS ML/KG DE SUSPENSÃO DE FEZES A 10% INTRAPERITONEAL

RATO	PESO (gramas)	PESO DA CABEÇA(gramas)	PESO DO ENCÉFALO (gramas)	CRISTALINOS	CONSISTÊNCIA ENCEFÁLICA
01	5.704	1.331	0.195	N	F
02	5.550	1.304	0.180	N	F
03	6.236	1.400	0.221	N	F
04	6.954	1.304	0.170	N	F
05	6.779	1.290	0.220	N	F

06	5.910	1.208	0.174	N	F
07	5.926	1.111	0.150	N	F
08	6.745	1.274	0.200	N	F
09	5.196	1.092	0.148	CCB	A
10	5.623	1.334	0.236	CCB	A
11	6.308	1.316	0.238	N	F
12	6.080	1.267	0.203	N	F
13	5.715	1.118	0.158	N	F
14	5.675	0.765	0.183	N	F
15	5.449	1.237	0.155	N	F
16	5.612	1.119	0.175	N	F
17	5.958	1.227	0.177	N	F
18	5.848	1.265	0.207	N	A
19	5.939	0.780	0.192	N	F
20	5.932	0.915	0.134	N	F
21	5.429	1.208	0.200	N	F
22	6.240	1.302	0.157	CCU	F
23	7.352	1.384	0.241	N	F
24	7.168	1.445	0.239	N	F
25	7.564	1.442	0.168	N	F
26	7.206	1.387	0.226	CCU	F

Legenda: g: gramas; N: Normais; CCB: Catarata congênita bilateral; CCU: catarata congênita unilateral; F: firme; A: amolecido

**GRUPO ESTUDO B: RATAS PÓS-INDUÇÃO DE PFA NA DOSE DE QUATRO ML/KG DE
SUSPENSÃO DE FEZES A 10% INTRAPERITONEAL**

Total de conceptos: 26

RATA 1

- Nascimento: 20/03/2013
- Peso antes do acasalamento: 204.7 g
- Dia 0: 05/09/2013
- Dia da indução da peritonite: 14/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura °C	Pelo erigido	Comportamento
14/09	235.0	-	-	-
16/09	220.3	38,1	SIM	NORMAL
17/09	-	-	SIM	ANORMAL
18/09	-	-	SIM	NORMAL
19/09	-	-	SIM	NORMAL
20/09	230.7	38,2	NÃO	NORMAL
21/09	-	-	NÃO	NORMAL
23/09	-	-	NÃO	ANORMAL
24/09	224.5	35,1	SIM	NORMAL
25/09	-	-	SIM	NORMAL
26/09	-	-	SIM	ANORMAL
27/09	-	-	SIM	NORMAL
28/09	225.1		SIM	NORMAL

Prole: Não teve conceito

Eutanásia: Abscessos pulmonares

RATA 2

- Nascimento: 24/03/2013
- Peso antes do acasalamento: 200.3 g
- Dia 0: 07/09/2013
- Dia da indução da peritonite: 16/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura °C	Pelo erigido	Comportamento
16/09	245.0	-	-	-
17/09	227.4	36,9	SIM	NORMAL
18/09	-	-	SIM	NORMAL
19/09	-	-	NÃO	NORMAL
20/09	-	-	NÃO	NORMAL
21/09	224.8	36,5	NÃO	NORMAL
23/09	-	-	NÃO	NORMAL

24/09	-	-	NÃO	NORMAL
25/09	243.0	35,8	SIM	NORMAL
26/09	-	-	SIM	NORMAL
27/08	-	-	SIM	NORMAL
28/09	-	-	SIM	NORMAL

Prole: Seis conceitos

Eutanásia: Abscessos nas cavidades abdominal e torácica

RATA 3

- Nascimento: 24/03/2013
- Peso antes do acasalamento: 214.2 g
- Dia 0: 07/09/2013
- Dia da indução da peritonite: 16/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura °C	Pelo eriçado	Comportamento
16/09	245.0	-	-	-
17/09	227.4	36,9	SIM	NORMAL
18/09	-	-	SIM	NORMAL
19/09	-	-	SIM	NORMAL
20/09	-	-	NÃO	NORMAL
21/09	224.8	36,5	NÃO	NORMAL
23/09	-	-	NÃO	NORMAL
24/09	-	-	NÃO	NORMAL
25/09	260.3	35,8	SIM	NORMAL
26/09	-	-	SIM	NORMAL
27/08	-	-	SIM	NORMAL
28/09	-	-	SIM	NORMAL

Prole: Nove conceitos

Eutanásia: Abscessos nas cavidades abdominal e torácica

RATA 4

- Nascimento: 24/03/2013
- Peso antes do acasalamento: 206.0 g
- Dia 0: 09/09/2013
- Dia da indução da peritonite: 18/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura °C	Pelo eriçado	Comportamento
18/09	240.0	-	-	-
19/09	229.7	37	SIM	NORMAL
20/09	-	-	SIM	NORMAL
21/09	224.8	36,5	NÃO	NORMAL
23/09	251.1	36,7	NÃO	NORMAL
24/09	-	-	SIM	NORMAL
25/09	-	-	SIM	NORMAL
26/09	-	-	SIM	NORMAL
27/09	273.0	35,9	SIM	NORMAL
28/09	-	-	SIM	NORMAL
29/09	303.9	-	NÃO	NORMAL
30/09	-	-	NÃO	NORMAL

Prole: Quatro conceitos

Eutanásia: Abscessos nas cavidades abdominal e torácica

RATA 5

- Nascimento: 24/03/2013
- Peso antes do acasalamento: 236.0 g
- Dia 0: 09/09/2013
- Dia da indução da peritonite: 18/09/2013

	Peso (gramas)	Temperatura °C	Pelo eriçado	Comportamento
18/09	258.5	-	-	-
19/09	238.2	37,1	SIM	ANORMAL
20/09	-	-	SIM	NORMAL
21/09	-	-	SIM	ANORMAL
23/09	246.3	37,4	NÃO	NORMAL
24/09	-	-	SIM	NORMAL

25/09	-	-	SIM	NORMAL
26/09	-	-	SIM	NORMAL
27/09	255.6	35,7	NÃO	NORMAL
28/09	-	-	SIM	NORMAL
29/09	270.5	-	NÃO	NORMAL
30/09	261.3	35,7	NÃO	NORMAL

Prole: sete conceptos

Eutanásia: Não houve abscessos

**DADOS DOS CONCEPTOS DE RATAS DO GRUPO ESTUDO B - PFA COM QUATRO ML/KG DE
SUSPENSÃO DE FEZES A 10% INTRAPERITONEAL**

RATO	PESO (g)	PESO DA CABEÇA (g)	PESO DO ENCÉFALO (g)	CRISTALINOS	CONSISTÊNCIA ENCEFÁLICA
01	5.168	1.038	0.187	N	F
02	5.387	1.246	0.146	N	F
03	4.776	1.086	0.176	N	F
04	5.453	1.203	0.183	N	F
05	5.888	1.235	0.169	N	F
06	5.615	1.193	0.177	N	F
07	5.557	1.189	0.186	N	F
08	5.911	1.261	0.210	N	F
09	5.857	1.241	0.181	CCB	A
10	5.394	1.187	0.191	CCB	A
11	5.251	1.148	0.204	CCB	A
12	4.984	1.169	0.155	N	F
13	5.749	1.259	0.193	N	F
14	5.452	1.192	0.201	N	F
15	4.980	1.190	0.133	N	F
16	6.290	1.355	0.128	CCB	A
17	6.938	1.441	0.175	CCB	F
18	6.365	1.248	0.205	CCB	A
19	6.410	1.360	0.205	CCB	F
20	5.008	1.100	0.188	N	F
21	5.300	1.123	0.190	N	F
22	5.576	1.240	0.205	CCU	F
23	5.084	1.070	0.112	N	F
24	4.889	1.016	0.178	N	F
25	5.059	1.067	0.068	N	F
26	5.215	1.092	0.150	CCU	F

Legenda: g: gramas; N: Normais; CCB: Catarata congênita bilateral; CCU: catarata congênita unilateral; F: firme; A: amolecido

GRUPO CONTROLE C: RATAS SEM PFA

Total de conceptos: 39

RATA 1 : **Prole:** 15 conceptos

RATA 2 : **Prole:** 13 conceptos

RATA 3 : **Prole:** 11 conceptos

RATA 4 : **Prole:** Não teve conceito

RATA 5 : **Prole:** Não teve conceito

DADOS DOS CONCEPTOS DE RATAS DO GRUPO C - CONTROLE

RATO	PESO (g)	PESO DA CABEÇA (g)	PESO DO ENCÉFALO (g)	CRISTALINOS	CONSISTÊNCIA ENCEFÁLICA
01	5.902	1.122	0.216	N	F
02	5.735	1.249	0.207	N	F
03	5.995	1.156	0.214	N	F
04	5.794	1.169	0.206	N	F
05	5.952	1.138	0.209	N	F

06	6.785	1.228	0.221	N	F
07	5.732	1.409	0.200	N	F
08	6.293	1.201	0.211	N	F
09	6.245	1.151	0.192	N	F
10	6.084	1.240	0.216	N	F
11	5.957	1.189	0.212	N	F
12	5.936	1.188	0.201	N	F
13	5.768	1.154	0.210	N	F
14	5.997	1.052	0.218	N	F
15	6.134	1.131	0.224	N	F
16	5.501	1.126	0.198	N	F
17	5.428	1.177	0.216	N	F
18	5.713	1.134	0.218	N	F
19	5.463	1.160	0.213	N	F
20	5.475	1.060	0.200	N	F
21	4.932	1.035	0.200	N	F
22	5.390	1.059	0.211	N	F
23	6.017	1.178	0.214	N	F
24	5.242	1.114	0.198	N	F
25	5.630	1.243	0.203	N	F
26	5.722	1.204	0.211	N	F
27	5.727	1.208	0.220	N	F
28	5.724	1.208	0.211	N	F
29	5.227	1.072	0.158	N	F
30	6.310	1.233	0.222	N	F
31	6.427	1.011	0.172	N	F
32	6.017	1.132	0.205	N	F
33	4.888	1.954	0.180	N	F
34	5.808	0.980	0.187	N	F
35	5.394	1.004	0.186	N	F
36	5.694	1.086	0.210	N	F
37	5.738	1.090	0.209	N	F
38	5.695	0.981	0.191	N	F
39	6.054	1.003	0.180	N	F

Legenda: g: gramas; N: Normais; CCB: Catarata congênita bilateral; CCU: catarata congênita unilateral; F: firme; A: amolecido.

FASE II INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA:

GRUPO INTERVENÇÃO 1: RATAS PÓS INDUÇÃO DE PFA NA DOSE DE QUATRO ML/KG DE SUSPENSÃO DE FEZES A 10% INTRAPERITONEAL E INOCULAÇÃO DE MOXIFLOXACINO-DEXAMETASONA EM 48 E 72H

RATA 1: MOXIFLOXACINO-DEXAMETASONA EM 48 E 72 HORAS

- Nascimento: 24/07/2013
- Peso antes do acasalamento: 273.0 g
- Dia 0: 15/11/2013
- Dia da indução da peritonite: 24/11/2013

Prole: 11 conceitos

Eutanásia: Ausência de abscessos nas cavidades abdominal e torácica

DADOS DOS CONCEPTOS DE RATAS DO GRUPO INTERVENÇÃO 1- MOXIFLOXACINO-DEXAMETASONA EM 48 E 72 HORAS

RATO	PESO (g)	PESO DA CABEÇA (g)	PESO DO ENCÉFALO(g)	OLHOS	CONSISTÊNCIA ENCEFÁLICA
01	5.880	1.124	0.211	N	F
02	5.635	1.235	0.200	N	F
03	5.990	1.163	0.220	N	F
04	5.454	1.170	0.189	N	F
05	5.967	1.450	0.210	N	F

06	6.356	1.231	0.218	N	F
07	6.240	1.298	0.204	N	F
08	6.230	1.187	0.213	N	F
09	6.345	1.138	0.186	N	F
10	6.100	1.268	0.222	N	F
11	5.962	1.200	0.210	N	F

Legenda: g: gramas; N: Normais; CCB: Catarata congênita bilateral; CCU: catarata congênita unilateral; F: firme; A: amolecido.

RATA 2: MOXIFLOXACINO-DEXAMETASONA EM 48 E 72 HORAS

- Nascimento: 24/07/2013
- Peso antes do acasalamento: 284.0 g
- Dia 0: 20/11/2013
- Dia da indução da peritonite: 29/11/2013

Prole: 11 conceptos

Eutanásia: Ausência de abscessos nas cavidades abdominal e torácica

DADOS DOS CONCEPTOS DE RATAS DO GRUPO INTERVENÇÃO 1- MOXIFLOXACINO-DEXAMETASONA EM 48 E 72 HORAS

RATO	PESO (g)	PESO DA CABEÇA (g)	PESO DO ENCÉFALO (g)	OLHOS	CONSISTÊNCIA ENCEFÁLICA
01	5.675	1.179	0.200	N	F
02	5.598	1.234	0.197	N	F
03	6.008	1.178	0.216	N	F
04	5.367	1.166	0.187	N	F
05	5.957	1.439	0.231	N	F
06	6.361	1.243	0.248	N	F
07	6.232	1.302	0.237	N	F
08	6.260	1.189	0.229	N	F
09	6.332	1.129	0.178	N	F
10	6.176	1.275	0.216	N	F
11	5.980	1.197	0.223	N	F

Legenda: g: gramas; N: Normais; CCB: Catarata congênita bilateral; CCU: catarata congênita unilateral; F: firme; A: amolecido.

GRUPO INTERVENÇÃO 2: RATAS PÓS INDUÇÃO DE PFA NA DOSE DE QUATRO ML/KG DE SUSPENSÃO DE FEZES A 10% INTRAPERITONEAL E INOCULAÇÃO DE MEROPENEM EM 48 E 72H

RATA 1: MEROPENEM EM 48 E 72 HORAS

- Nascimento: 24/07/2013
- Peso antes do acasalamento: 273,0 g
- Dia 0: 15/11/2013
- Dia da indução da peritonite: 24/11/2013

Prole: 10 conceptos

Eutanásia: Abscessos nas cavidades abdominal e torácica

DADOS DOS CONCEPTOS DE RATAS DO GRUPO INTERVENÇÃO 2- MEROPENEM EM 48 E 72 HORAS

RATO	PESO (g)	PESO DA CABEÇA (g)	PESO DO ENCÉFALO (g)	OLHOS	CONSISTÊNCIA ENCEFÁLICA
01	5.954	1.353	0.142	N	F
02	6.598	1.449	0.223	N	F
03	4.700	1.175	0.223	CCB	F
04	6.700	1.491	0.245	N	F
05	4.022	1.083	0.223	CCB	F
06	6.036	1.384	0.236	N	F
07	4.703	1.204	0.223	N	F
08	5.993	1.334	0.258	CCU	F
09	6.200	1.446	0.255	N	F
10	6.280	1.497	0.246	N	F

Legenda: g: gramas; N: Normais; CCB: Catarata congênita bilateral; CCU: catarata congênita unilateral; F: firme; A: amolecido.

RATA 2: MEROPENEM EM 48 E 72 HORAS

- Nascimento: 24/07/2013
 - Peso antes do acasalamento: 284.0 g
 - Dia 0: 20/11/2013
 - Dia da indução da peritonite: 29/11/2013
- Prole:** 10 conceptos
- Eutanásia:** Abscessos nas cavidades abdominal e torácica

DADOS DOS CONCEPTOS DE RATAS DO GRUPO INTERVENÇÃO 2- MEROPENEM EM 48 E 72 HORAS

RATO	PESO (g)	PESO DA CABEÇA (g)	PESO DO ENCÉFALO (g)	OLHOS	CONSISTÊNCIA ENCEFÁLICA
01	6.127	1.368	0.233	N	F
02	6.765	1.475	0.223	N	F
03	6.495	1.436	0.218	N	F
04	6.585	1.482	0.256	N	F
05	6.220	1.431	0.238	N	F
06	5.956	1.373	0.185	N	F
07	6.265	1.402	0.240	N	F
08	6.075	1.406	0.233	N	F
09	6.287	1.443	0.249	N	F
10	5.755	1.272	0.222	N	F

Legenda: g: gramas; N: Normais; CCB: Catarata congênita bilateral; CCU: catarata congênita unilateral; F: firme; A: amolecido.

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



CENTRO DE ENSINO SUPERIOR E DESENVOLVIMENTO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CAMPINA GRANDE
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA/CESED

PARECER

CEUA: n °11
NÚMERO DO PROJETO: 0036/20112013
CIAEP/CONCEA N°: 01.001.2012
APROVADO EM: 20.11.2013

1. Pesquisador Responsável:
PROF.^a Maria Cecília Santos Cavalcanti

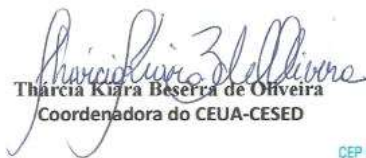
Título do Projeto:
EFEITO PROTETOR DE ANTIBIOTICOTERAPIA EM RECÉM NASCIDOS DE RATAS WISTAR SOBREVIVENTES DE SEPTICEMIA POR PERITONITE FECAL AUTÓGENA INDUZIDA.

3. Objetivo:
Comparar o peso e características morfológicas dos encéfalos dos conceitos de ratas Wistar sobreviventes de peritonite fecal autógena após inoculação da associação de moxifloxacino-dexametasona intraperitoneal.

4. Considerações:
O projeto apresentado está bem discriminado e coerente com as normas de utilização de animais. Cumprindo os requisitos da Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, e as demais normas aplicáveis à utilização de animais para o ensino e pesquisa, especialmente as resoluções do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA. O protocolo de pesquisa está devidamente preenchido, com todos os itens solicitados entregue a CEUA/CESED, porém o colegiado sugere que seja feito um grupo controle com animais que recebessem apenas a medicação estudada.

5. Parecer Final:

APROVADO


Thárcia Kiara Bezerra de Oliveira
Coordenadora do CEUA-CESED


Av. Senador Argemiro de Figueiredo, 1901 - Itararé
CEP 58411-020 | Campina Grande - PB | (83) 2101.8800