

**TARCISIO JOSÉ CYSNEIROS DA COSTA REIS**



**Ampicilina com sulbactam intraperitoneal no tratamento da  
sépse abdominal: estudo em ratos**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Orientador

**Prof. Dr. Cláudio Moura Lacerda**

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Abdominal – UPE

Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Abdominal, CCS – UFPE

**RECIFE**

**2007**

Reis, Tarcisio José Cysneiros da Costa

Ampicilina com sulbactam intraperitoneal no tratamento da sépsse abdominal: estudo em ratos / Tarcisio José Cysneiros da Costa Reis. – Recife: O Autor, 2007.

62 folhas; il., fig., gráf., tab.,

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Cirurgia, 2007.

Inclui bibliografia e anexos.

**1. Ampicilina. 2. Sulbactam intraperitoneal. 3. Sépsse abdominal. I. Título.**

616.288  
617.88

CDU (2.ed.)  
CDD (20.ed.)

UFPE  
CCS2007-131

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Relatório da Defesa de Tese do Dr. Tarcisio José Cysneiros da Costa Reis do Programa de Pós-graduação em Cirurgia, Área de Concentração: Cirurgia: Clínica e Experimental.

Às oito horas do dia vinte e um de dezembro do ano de dois mil e sete no Auditório do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, tiveram início os trabalhos de defesa de tese da Dr. Tarcisio José Cysneiros da Costa Reis, para obtenção do grau de Doutor em Cirurgia. A comissão Julgadora – eleita pelo Colegiado do Programa e homologada pela Câmara de Pesquisa e Pós-graduação – foi integrada pelos professores: Carlos Teixeira Brandt, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. Edmundo Machado Ferraz, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. Frederico Teixeira Brandt, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. Josemberg Marins Campos, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; e Dr. Carlos Roberto Carvalho Leite, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; e, para suplentes: interno: Álvaro Antônio Bandeira Ferraz, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE e, finalmente, externo, a Dr. Heloísa Ramos Lacerda de Melo, Doutora do Departamento de Medicina Tropical do CCS/UFPE; tendo, como orientador interno, o Dr. Cláudio Moura Lacerda de Melo, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. A tese apresentada pelo doutorando Tarcisio José Cysneiros da Costa Reis versou sobre: “*Ampicilina com sulbactam intraperitoneal pode melhorar a evolução da sépsse abdominal: estudo experimental em ratos*”. Após, a explanação de 30(trinta) minutos, pela candidata, justificando a escolha, o objetivo da pesquisa, a metodologia empregada e os resultados obtidos, baseados na análise estatística, ilustrados com datashow, foram realizadas as arguições na seguinte ordem: Prof. Dr. Carlos Roberto Carvalho Leite, Prof. Dr. Josemberg Marins Campos, Prof. Dr. Frederico Teixeira Brandt, Prof. Dr. Edmundo Machado Ferraz, e o Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt; todas as arguições foram feitas no tempo regulamentar, e respondidas pelo candidato. Ao término das mesmas, a Comissão Julgadora proferiu o seguinte resultado: Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt, menção “Aprovado”, Prof. Dr. Edmundo Machado Ferraz, menção “Aprovado”, Prof. Dr. Frederico Teixeira Brandt, menção “Aprovado”, Prof. Dr. Josemberg Marins Campos, menção “Aprovado”, e Prof. Dr. Carlos Roberto Carvalho Leite, menção “Aprovado”. Conclusão, o candidato, obteve a menção “Aprovado”. Nada mais havendo a registrar foram encerrados os trabalhos do que, para constar, elaborei o presente relatório que vai por mim, Niége Maria de Paiva Melo, Secretária, assinados depois do Senhor Presidente, e demais integrantes da Comissão Examinadora. Recife, 21 de dezembro de 2007.

Prof. Carlos Teixeira Brandt  
Prof. Edmundo Machado Ferraz  
Prof. Frederico Teixeira Brandt  
Prof. Josemberg Marins Campos  
Prof. Carlos Roberto Carvalho Leite  
Sra. Niége Maria de Paiva Melo (secretária)

Confere com o Documento  
Original em 05/05/08  
Niége Melo

Niége M. de Paiva Melo  
Sec. Executiva do Programa  
Pós-graduação em Cirurgia  
CCS/UFPE  
Nível Mestrado Doutorado  
Cad. 00112.000  
SIAPE 1134/000

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

**VICE-REITOR**

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DIRETOR**

Prof. José Thadeu Pinheiro

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

**DIRETOR SUPERINTENDENTE**

Prof. George da Silva Telles

**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**

Prof. Marcelo Salazar da Veiga Pessoa

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

**COORDENADOR**

Prof. Carlos Teixeira Brandt

**VICE-COORDENADOR**

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

**CORPO DOCENTE**

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Frederico Teixeira Brandt

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio Caldas Neto

# DEDICATÓRIA

*A minha **família**,  
pelo incentivo*

# AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Antônio Roberto de Barros Coelho*, e a todos os que fazem o Núcleo de Cirurgia Experimental (NCE) da UFPE, pela cooperação com os experimentos.

Ao meu orientador, *Prof. Dr. Cláudio Moura Lacerda*, pelos ensinamentos a mim conferidos e pela análise crítica do texto final.

Ao *Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt*, pela dedicação à pós-graduação de cirurgia da UFPE.

Ao microbiologista do laboratório do HC-UFPE, *Henrique de Moraes Coutinho*, pela realização dos exames microbiológicos.

Ao *Sr. José Natal Figueiroa*, pelas análises estatísticas da pesquisa.

À *Profa Célia Castro*, pela mensuração da IL-6.

À *Sra. Mércia Virgínio* e à *Srta. Márcia Virgínio*, pela digitação do texto.

Ao laboratório *Pfizer LTDA*, pela doação do Unasyn® e pela doação do *kit* para mensuração de IL-6.

Ao *Prof. Jorge Santana*, pela revisão do texto desta obra.

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>ix</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>x</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xi</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>2. LITERATURA.....</b>	<b>05</b>
2.1 O peritônio e suas defesas.....	06
2.2 O “Antimicrobiano tópico”.....	07
<b>3. MÉTODO.....</b>	<b>10</b>
3.1 Caracterização dos animais e da amostra.....	11
3.2 Formação dos grupos.....	11
3.3 Preparo pré-operatório.....	12
3.4 Anestesia.....	13
3.5 Técnica cirúrgica.....	13
3.5.1 Indução da peritonite bacteriana – Primeiro momento cirúrgico.....	13
3.5.2 Re-operação – Segundo momento cirúrgico.....	15
3.5.3 Necropsia – Terceiro momento cirúrgico.....	16
3.6 Cuidados pós-operatórios.....	17
3.7 Avaliação do peso.....	18
3.8 Exames laboratoriais e microbiológicos.....	18
3.9 Análise estatística.....	19
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
4.1 Comparação do peso dos quatro grupos – Primeiro momento cirúrgico.....	21



4.2	Comparações dos grupos com uso e sem uso de antimicrobiano por via IP – Primeiro dia do pós-operatório.....	21
4.3	Comparações dos grupos com uso e sem uso de antimicrobiano IP – Quinto dia de pós-operatório.....	23
4.4	Comparações das distribuições do número de colônias de bactérias do fluido peritoneal.....	25
4.5	Comparações das percentagens de hemoculturas positivas.....	26
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>27</b>
5.1	Método.....	28
5.2	Resultados.....	29
5.2.1	Distribuição do peso nos momentos iniciais do estudo.....	29
5.2.2	Análise dos parâmetros nutricionais, inflamatórios e metabólicos 24 horas, após o segundo momento cirúrgico.....	30
5.2.3	Análise dos parâmetros nutricionais, inflamatórios e metabólicos no quinto dia do pós-operatório, após o segundo momento cirúrgico.....	30
5.2.4	Avaliação da presença de bactérias na secreção peritoneal.....	31
5.2.5	Avaliação da presença de hemoculturas positivas.....	31
5.2.6	Análise crítica global dos resultados, frente a literatura e futuras diretrizes.....	32
5.3	Considerações finais.....	<b>33</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>47</b>
	Anexo 1. Comitê de Ética em Pesquisa em Animais.....	48
	Anexo 2. Normatização da Tese.....	49

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIP	antimicrobiano intraperitoneal
AS	ampicilina-sulbactam
AT	antimicrobiano tópico
BHI	<i>Brain Heart Infusion</i>
IL-6	interleucina 6
IP	intraperitoneal
LIKA	Laboratório de Imuno Patologia Keiso Asami
NCE	Núcleo de Cirurgia Experimental
PBS	peritonite bacteriana secundária
SA	sepsis abdominal

# LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Principais estatísticas descritivas do peso (g) dos animais, no primeiro momento cirúrgico.....	21
<b>Tabela 2</b>	Estimação e comparação de médias da variação do peso, IL-6, pH e bicarbonato dos animais mortos no primeiro dia do pós-operatório, nos grupos com e sem antimicrobiano IP.....	22
<b>Tabela 3</b>	Estimação e comparação de médias de variação de peso, IL-6, pH e bicarbonato dos animais mortos no quinto dia do pós-operatório, nos grupos com e sem antimicrobiano IP.....	24
<b>Tabela 4</b>	Estatísticas descritivas do número de colônias de bactérias, de acordo com o momento da morte e uso de antimicrobianos IP – Resultados do teste de Mann–Whitney, na comparação dos grupos com e sem uso de antimicrobianos IP.....	25
<b>Tabela 5</b>	Freqüência e percentagem de hemoculturas positivas e negativas nos grupos com e sem uso de antibiótico, de acordo com o momento da morte.....	26

# LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Desenho metodológico da pesquisa.....	12
<b>Figura 2</b>	Ligadura do cécum.....	14
<b>Figura 3</b>	Conclusão de ligadura e transfixação do cécum.....	14
<b>Figura 4</b>	Re-operação após 24h, para retirada do fio – Segundo momento cirúrgico.....	16
<b>Figura 5</b>	Coleta de secreções peritoneais para análise microbiológica – Terceiro momento cirúrgico.....	17

# RESUMO

A sepse abdominal permanece com elevado índice de morbi-mortalidade apesar dos avanços tecnológicos e terapêuticos. Com o objetivo de avaliar o efeito da ampicilina com sulbactam intraperitoneal, no tratamento da peritonite bacteriana secundária, empregou-se um modelo experimental de peritonite bacteriana. Quarenta ratos Wistar, estudados no período de janeiro e fevereiro de 2005, no Núcleo de Cirurgia Experimental da Universidade Federal de Pernambuco, foram submetidos à indução de peritonite por ligadura e transfixação do cécum, por 24 horas e, nesse tempo, divididos em quatro grupos de dez animais, assim distribuídos: grupo A1, ampicilina com sulbactam IP, mortos, completadas 24 horas após a colocação do antimicrobiano IP; grupo A2, mortos, completados cinco dias da colocação do antimicrobiano IP; grupo B1, mortos, completadas 24 horas após a relaparotomia para retirada do fio de ligadura do cécum, e/ sem a colocação do antimicrobiano IP; grupo B2, mortos, completados cinco dias após a relaparotomia para retirada do fio de ligadura do cécum, e/ sem a colocação do antimicrobiano IP. Os animais foram acompanhados por 24 horas (grupos A1 e B1) ou por cinco dias (grupos A2 e B2), avaliando-se, no momento da morte: peso, Interleucina-6, bicarbonato sérico, pH, análise semi-quantitativas de bactérias no fluido peritoneal e hemoculturas. Nos grupos A2 e B2, foi observada diferença estatisticamente significativa nas análises semi-quantitativas de bactérias, no fluido peritoneal, com vantagem para o grupo A2 ( $p < 0,05$ ) e vantagem do grupo A2 sobre B2 quanto à mensuração do bicarbonato sérico (menor nível de acidose metabólica) ( $p < 0,05$ ). A mensuração da IL-6 sugere menores valores médios no grupo A2 *versus* B2; todavia, não atingiu significância ao nível estatístico estabelecido ( $p = 0,07$ ). Não ocorreram diferenças estatisticamente significantes, entre todas as variáveis mensuradas, entre os grupos A1 *versus* B1. No modelo estudado, concluiu-se que a ampicilina com sulbactam IP pode conferir melhores resultados terapêuticos na peritonite bacteriana secundária. Esses resultados indicam a necessidade de mais e melhores estudos clínicos para a identificação dos possíveis benefícios com a terapêutica IP.

**Descritores:** Sepse abdominal; Ampicilina; Sulbactam; Peritonite.

# ABSTRACT

Despite crescent advances in therapy and technology, abdominal sepsis remains a severe infectious condition, both in developed and developing countries. Aiming to evaluate the effect of ampicillin and sulbactan) as an easier agent for clinical cure of secondary bacterial peritonitis it was used an experimental model of peritonitis infection. Forty Wistar rats were included in the investigation, during the period from January to February of 2005, in the animal house of the Federal University of Pernambuco, Brazil. The animal underwent experimental peritonitis using ligature and transfixation of the cecum, for 24 hours. They were stratified in four groups with ten rats; as follows: group A1 – ampicillin with sulbactan IP, which the animals were sacrificed after 24 hours of delivering these drugs into the IP; group A2 – which the rats were sacrificed after five days of the drugs into the IP; group B1 – which the animals, after 24 hours underwent secondary operation for removal of the cecum ligature, without adding drugs into the IP; and group B2 – after five days of secondary operation for removal of the cecum ligature; without adding drugs into the IP. The rats were followed-up for 24 hours (groups A1 and B1) or for five days (groups B1 and B2). It was evaluated, at the death moment, the following parameters: weight, interleukin-6, serum bicarbonate, pH, and semi quantitative bacterial analysis of peritonitis fluid, and also blood culture. Significant difference was observed in groups A2 and B2 regarding the bacteria concentration in the peritoneal fluid, with advantage for group A2 ( $p < 0.05$ ); and there was advantage for A2 over B2; when serum bicarbonate was measured (lower level of metabolic acidosis) ( $p < 0.05$ ). IL-6 measurements suggest lower mean values in group A2 as compared with B2; however, it did not reach statistical significance ( $p = 0.07$ ). There were no statistical differences among the measured parameters, between groups A1 and B1. From the results one can conclude that IP ampicillin and sulbactan provide better therapeutical results on secondary bacteria peritonitis, in the studied model. The results indicate the need for more and better clinical trials for identification of possible benefits with drugs into the peritoneal cavity.

**Keywords:** Abdominal sepsis; Ampicillin; Sulbactan; Peritonitis.



# 1. INTRODUÇÃO

As peritonites bacterianas secundárias (PBS) representam antigo e persistente desafio à prática médica. Comportam altos índices de morbi-mortalidade e elevados dispêndios financeiros das instituições, além de forte pressão sobre os recursos humanos, tanto da equipe médica, quanto dos demais profissionais envolvidos com o paciente cirúrgico<sup>1-12</sup>.

Até o presente, pouco tem sido acrescentado ao conjunto de ações terapêuticas cirúrgicas disponíveis para o controle efetivo das PBS<sup>1-12</sup>.

Sabe-se que as inovações na área médica, principalmente o progresso tecnológico no campo da terapia intensiva e suporte avançado à vida, têm representado importante contribuição ao tratamento das PBS. Todavia, as ações cirúrgicas carecem de maior avanço<sup>4,5,7,8,11</sup>.

A utilização de antimicrobianos<sup>13-42</sup> e de vários outros agentes, como a iodopirrolidona<sup>43-46</sup> e a clorexidina<sup>44,45,47</sup>, com a ação terapêutica tópica intraperitoneal (IP), em auxílio às medidas usuais de controle das PBS, já remonta a muitos anos. No entanto, nenhum estudo conseguiu definir, de forma conclusiva, qual a melhor alternativa terapêutica entre os agentes disponíveis. Apenas existe o consenso de que a iodopirrolidona e a clorexidina não devem ser utilizadas para terapêutica IP, em virtude da possibilidade de desenvolvimento da peritonite encapsulada, reconhecidamente induzida pela utilização IP desses agentes<sup>44,46</sup>.

Por outro lado, vários estudos experimentais<sup>23,24,27,28,31,35,36,38,40-42</sup> e clínicos<sup>13-22,25,26,29,30,32-34,37,39</sup>, com a utilização do “antimicrobiano tópico” (AT), foram realizados, embora não exista qualquer evidência de recomendação Classe I. Ademais, falhas na uniformização dos grupos pesquisados têm sido uma

constante<sup>29,30,32,33,39</sup>. Isso, provavelmente, é o fator mais importante para o não-esclarecimento do possível benefício dessa estratégia.

Alguns estudos<sup>35-42</sup>, principalmente clínicos<sup>37,39</sup>, têm-se direcionado para um possível “caminho no final do túnel” .

À margem dessa discussão, continua consagrada a utilização de antimicrobiano intraperitoneal (AIP) nas peritonites secundárias, em procedimentos de diálise peritoneal, com respaldo em literatura consistente<sup>48-50</sup>. Nesses casos, muitas vezes, a via IP é a única empregada, por apresentar índices de cura semelhantes aos sistêmicos<sup>48-50</sup>.

Em diversas outras especialidades, como a oftalmologia<sup>51</sup>, a ortopedia<sup>52</sup>, a otorrinolaringologia<sup>53</sup>, a pneumologia<sup>54-56</sup>, a terapia intensiva<sup>54-56</sup> e a cirurgia bariátrica<sup>57</sup>, tem-se utilizado, com êxito, o AT.

Dessa forma, ao contrário do que se afirma, no âmbito da cirurgia geral e do aparelho digestivo, o assunto não está definido, e carece de estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados.

Nos últimos anos, alguns marcadores inflamatórios e de infecção vêm sendo estudados e, aos poucos, estão sendo incorporados à prática médica<sup>58-73</sup>. Entre eles, parecem mais promissores: a mensuração da proteína C reativa<sup>61,65,70,73</sup>, a pró-calcitonina<sup>65,70,71</sup> e as interleucinas (principalmente a IL-6, IL-8 e IL-10)<sup>58-60,62-64,66-70,72</sup>. Todavia, tanto a pró-calcitonina, como as interleucinas ainda estão restritas ao campo experimental. Esses marcadores de inflamação podem orientar, no futuro, para o melhor caminho, ou ao re-direcionamento terapêutico, seja na mudança de esquemas antimicrobianos, seja na indicação precoce de re-abordagem cirúrgica<sup>58,59,61,62,65,67,69-71,73</sup>.

Tomando-se por princípio a inexistência de consenso acerca da utilização de antimicrobianos por via intraperitoneal, como adjuvante da terapêutica da sepse abdominal, o presente estudo procurou avaliar, a partir de modelo de peritonite experimental, a atuação da ampicilina com sulbactam na promoção de melhora na evolução da infecção.

Mais precisamente, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito desse antimicrobiano, por via intraperitoneal, sobre: (i) a variação ponderal; (ii) a melhora metabólica e inflamatória sistêmica; (iii) a capacidade de diminuição da população bacteriana intraperitoneal; (iv) a capacidade de inibição de crescimento bacteriano, no sangue.



## **2. LITERATURA**

## 2.1 O peritônio e suas defesas

A lesão direta do peritônio, induzida pela presença de bactérias e suas toxinas, acarreta resposta da célula mesotelial, com o desencadeamento de resposta inflamatória. Ocorre, de imediato, o afluxo de mediadores inflamatórios, como a serotonina, as bradicininas, a histamina, as prostaglandinas e os leucotrienos, entre outros. Esses mediadores aumentam a permeabilidade vascular, com a conseqüente formação de exsudato plasmático, na cavidade abdominal. A agregação plaquetária e a cascata da coagulação são ativadas pela tromboplastina tecidual, convertendo o fibrinogênio em fibrina e iniciando a formação da matriz fibrinosa. O exsudato fibrinoso logo estará formado, no local da lesão ou nas regiões em que ocorrem a presença de bactérias e as suas toxinas<sup>63,68,72,74</sup>.

Os “estomas peritoneais”, descritos por von Recklinhausen, em 1862, têm importante papel na depuração peritoneal, atuando como válvulas unidirecionais, promovendo a passagem do exsudato inflamatório do abdome ao tórax<sup>75,76</sup>.

Os efluentes peritoneais penetram pelos estomas e caem nos linfáticos torácicos. Dirigem-se, inicialmente, aos linfonodos subesternais e, daí, ao ducto torácico. Através desse sistema, o organismo, em condições normais, mantém o equilíbrio do líquido peritoneal, uma vez que 30% dele são mobilizados por essa via, e os 70% restantes, pelos linfáticos do peritônio anterior<sup>41</sup>.

Esses mecanismos, em condições normais, tendem a delimitar o dano, levando freqüentemente à formação de abscessos intraperitoneal (IP)<sup>41,77,78</sup>. Entretanto, essa tal resolução, poderá acarretar diversos inconvenientes, pois, em sua maioria, tais “coleções”, necessitam de abordagem cirúrgica percutânea, ou mesmo aberta, para o seu adequado controle<sup>1-3,33,78</sup>. Muito freqüentemente, ocorrem

casos de abscessos IP crônicos, em decorrência de resolução incompleta. Trata-se de importante fator de re-internações e de prolongamento de permanência hospitalar dos acometidos<sup>1,3,78</sup>.

É bem possível que os abscessos IP resultem do controle insuficiente da depuração, da contaminação peritoneal, ou como consequência de complicações cirúrgicas (ex: fístulas, deiscências anastomóticas, corpos-estranhos etc.) ou da limitada chegada do antimicrobiano, em níveis suficientemente terapêuticos, dentro do abdome e ao interior dos abscessos IP<sup>1-3,33,41,78</sup>. Tais limitações acontecem pela diminuição da passagem do antimicrobiano, através do peritônio inflamado, até à cavidade abdominal<sup>79</sup>. Essa dificuldade é a “pedra-angular” da sustentação da proposta de utilização de antimicrobianos IP, na fase em que os abscessos ainda não estão formados.

## 2.2 O “antimicrobiano tópico”

O insucesso da utilização de antibiótico terapia IP ocorreu no passado, valendo destacar os seguintes: aumento na formação de aderências IP<sup>29,31,32</sup>, efeito tóxico direto à célula mesotelial<sup>80</sup>, peritonite encapsulada<sup>43,46</sup> e ineficiência terapêutica<sup>32</sup>.

Contudo, quando se avaliam os fatores que levaram a tais complicações, observa-se que muito do ocorrido foram decorrentes da escolha do antimicrobiano<sup>29,31-33,39</sup>, por exemplos: a) tetraciclina por via IP<sup>31</sup> que apresenta elevada toxicidade direta ao mesotélio, induzindo intensa reação inflamatória. Frente ao seu efeito inflamatório é usado na pleurodese química; b) cefalotina, cefazolina e cloranfenicol utilizados AIP<sup>31,32</sup>. Estudos em cultura de tecidos demonstraram que as

cefalosporinas são intensamente agressivas ao mesotélio<sup>80</sup>. Além disso, tais agentes apresentam pouca ação contra a maioria dos patógenos intestinais, aeróbios e anaeróbios<sup>1,3,10-12</sup>.

Muitos estudos relacionados às peritonites de causas dialíticas vêm sendo feitos. Em geral, têm demonstrado benefícios no controle dessa entidade. Agentes, como a amicacina, a gentamicina, a vancomicina, a ciprofloxacina, entre outros, vêm sendo utilizados com sucesso e pouca toxicidade local<sup>48-50</sup>.

Quase sempre, nessas situações clínicas, o AIP é empregado nos banhos dialíticos, em associação com heparina não fracionada (alto peso molecular), com o objetivo de diminuir a formação da fibrina, que dificulta o controle local da infecção, por induzir a formação de aderências IP<sup>48-50</sup>.

Alguns estudos, em animais, referendam a capacidade de diminuição da formação de aderências IP, com a utilização das heparinas por via IP ou mesmo subcutânea<sup>81-84</sup>.

Estudos clínicos mais recentes têm demonstrado que alguns antimicrobianos podem ser benéficos no controle local das peritonites bacterianas secundárias e das dialíticas. Entre eles, tem sido estudado o imipenem<sup>38,42,85</sup>, a ciprofloxacina<sup>50</sup> e o metronidazol<sup>37</sup>, que apresentam baixa toxicidade mesotelial e excelente ação no controle dos anaeróbios intestinais (imipenem e metronidazol, ambos com boa atividade anti-anaeróbios) presentes, em geral, em 70-80% das peritonites secundárias<sup>86,87</sup>. Acresce que os anaeróbios parecem ser os principais responsáveis pela formação de abscessos IP secundários às peritonites<sup>86,87</sup>.

Em estudo experimental, com ratos, observou-se evidente benefício com o uso da ampicilina com sulbactam IP, associada à terapêutica parenteral, nas peritonites secundárias por ligadura e transfixação do ceco dos animais tratados<sup>41</sup>.

Neste estudo, foi demonstrado melhor evolução ponderal, menor índice de aderências IP e menor resposta inflamatória local, mesotelial, e à distância (pulmonar). Além disso, observou-se que a mais rápida resolução da peritonite influenciou, favoravelmente, a evolução inflamatória pulmonar decorrente da sepse abdominal <sup>41</sup>.

### **3. MÉTODOS**

### 3.1 Caracterização dos animais e da amostra

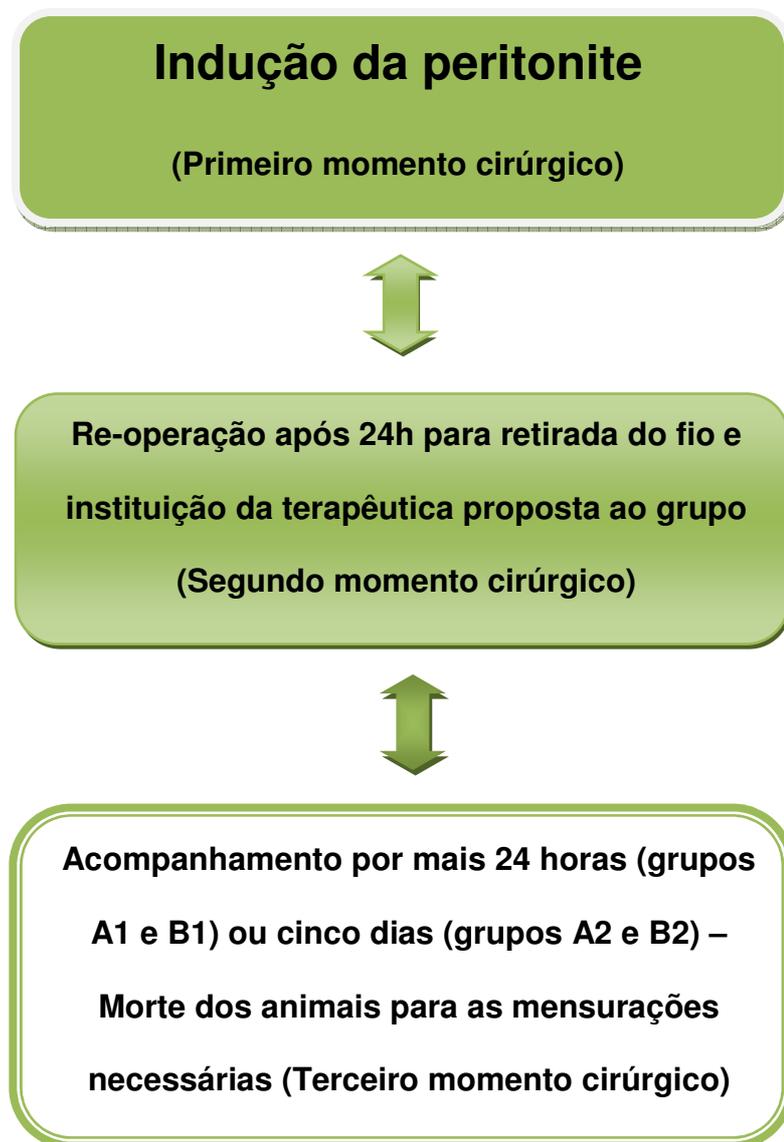
Foram estudados quarenta ratos Wistar machos, com peso entre 190 e 420g, todos procedentes do biotério do Departamento de Nutrição, e aclimatados por 15 dias no biotério do Núcleo de Cirurgia Experimental do Hospital da Universidade Federal de Pernambuco (NCE/UFPE). Receberam alimentação padrão tipo Labina<sup>®</sup> e água “*ad libitum*”, até o início dos experimentos.

Todos os animais foram operados conforme técnica descrita por Reis<sup>41</sup>, em 2001. Induzida a peritonite pela técnica de ligadura e transfixação do cécum, os animais foram alocados, aleatoriamente, em quatro grupos de 10 animais.

### 3.2 Formação dos grupos

Para a realização da pesquisa, que previa três momentos (o de indução da peritonite bacteriana, o de re-operação com instituição terapêutica e o de acompanhamento e morte dos animais para mensurações, conforme a figura 1), os espécimes compuseram, aleatoriamente, os seguintes grupos:

- **Grupo Teste A1** – Antimicrobiano intraperitoneal e morte induzida, após 24 horas do segundo momento cirúrgico;
- **Grupo Controle B1** – Antimicrobiano intramuscular e morte induzida, após 24 horas do segundo momento cirúrgico;
- **Grupo Teste A2** – Antimicrobiano Intraperitoneal e morte induzida, no quinto dia do pós-operatório, do segundo momento cirúrgico;
- **Grupo Controle B2** – Antimicrobiano intramuscular e morte induzida, no quinto dia do pós-operatório, do segundo momento cirúrgico.



**Fig. 1.** Desenho metodológico da pesquisa

### 3.3 Preparo pré-operatório

O preparo pré-operatório consistiu na suspensão da dieta, imediatamente antes do procedimento cirúrgico, pesagem e tricotomia abdominal, após a indução anestésica.

### 3.4 Anestesia

Todos os animais foram anestesiados com ketamina, na dose de 15mg/kg, associada ao hypnomidate, na dose de 0,3mg/kg, e a atropina, na dose de 0,025mg/kg, aplicados em conjunto, por via intramuscular, após pesagem inicial.

### 3.5 Técnica Cirúrgica

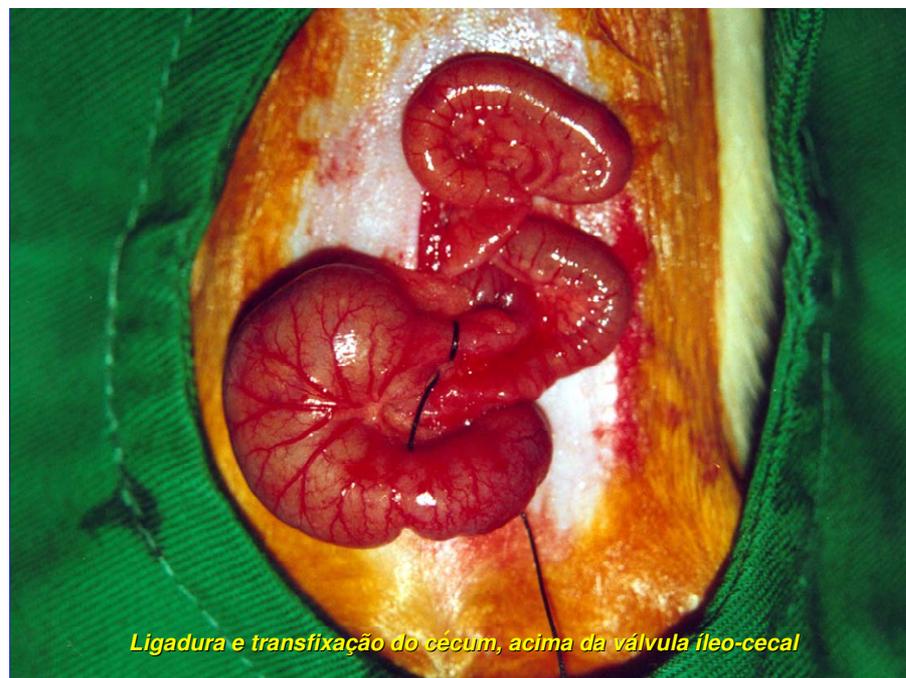
#### 3.5.1 Indução da peritonite bacteriana – Primeiro momento cirúrgico

A técnica cirúrgica empregada para a indução da peritonite bacteriana foi a ligadura e transfixação do cécum com fio de seda 2-0, acima da válvula ileocecal (figura 2), seguida de transfixação com a própria agulha, exteriorizando-se o fio na extremidade do cécum e seccionando-se esse fio, 3cm, após a exteriorização (figura 3). Fechou-se a parede abdominal com fio de polipropileno 3-0, em sutura contínua, em dois planos. Os animais foram re-hidratados com 10mL de soro Ringer com lactato, administrado por via subcutânea.

Os animais mortos, logo após esse procedimento, foram substituídos por outros, de modo a preservar-se o número programado para cada grupo.



**Fig. 2.** Ligadura do cécum



**Fig. 3.** Conclusão de ligadura e transfixação do cécum

### 3.5.2 Re-operação – Segundo momento cirúrgico

Esse procedimento foi realizado 24 horas após a primeira intervenção. Realizou-se a retirada do fio de seda e desfez-se a obstrução intestinal (figura 4).

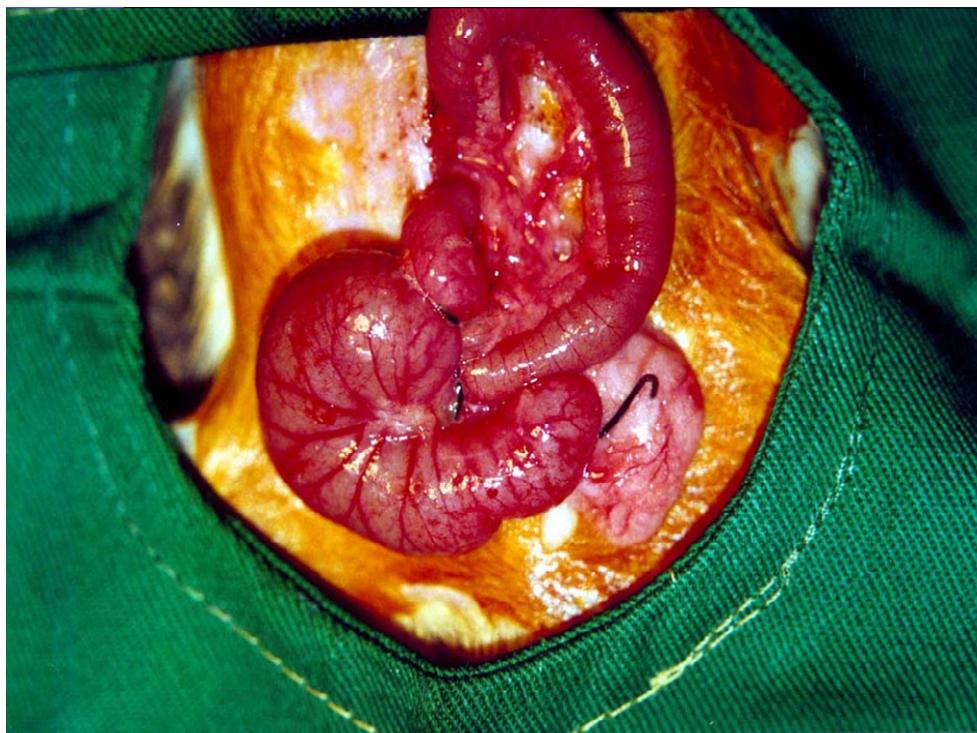
De acordo com o grupo em estudo, os espécimes recebiam, por via IP, nesse momento, 8mL de solução salina a 0,9% em associação a heparina não-fracionada (2500ui para cada litro de solução salina) e acrescida por ampicilina com sulbactam (UNASYN<sup>®</sup>, Pfizer–Brasil), na dose de 300mg por animal (grupos A1 e A2).

Após a colocação do fluido padrão para os grupos A1 e A2, procedeu-se ao fechamento da cavidade abdominal, sem a aspiração do fluido (conforme descrito no item 3.5.1). Procedia-se à re-hidratação do animal com 10mL de soro Ringer com lactato, por via subcutânea.

O grupo A1 era acompanhado por mais 24 horas e o grupo A2, por cinco dias (até o quinto dia do pós-operatório), quando os animais eram mortos e submetidos à necropsia.

Os espécimes dos grupos B1 e B2 recebiam a solução salina a 0,9% em associação a heparina não-fracionada (2500ui para cada litro de solução salina), sem o acréscimo da ampicilina com sulbactam, por via intraperitoneal. O antimicrobiano era aplicado, ao final do procedimento, por via intramuscular. Todos também eram re-hidratados com 10mL de soro Ringer com lactato, por via subcutânea.

À semelhança dos grupos anteriores, os espécimes eram acompanhados por mais 24 horas (grupo B1) e por mais cinco dias (grupo B2), após o fechamento do abdome.

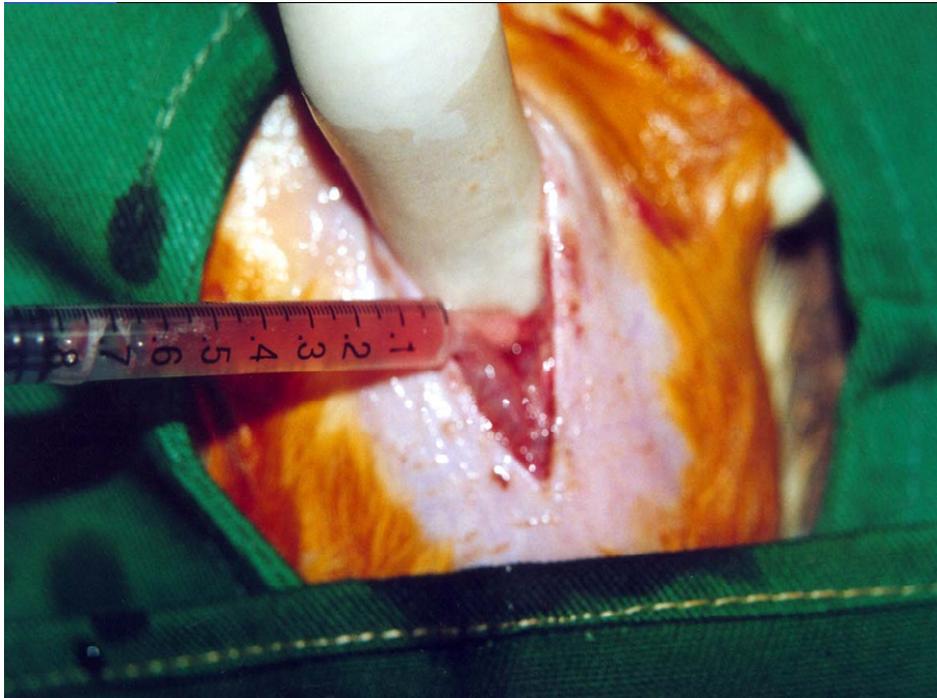


**Fig. 4.** Re-operação após 24h, para retirada do fio (segundo momento cirúrgico)

### 3.5.3 Necropsia – Terceiro momento cirúrgico

O óbito era induzido por dose letal dos mesmos anestésicos utilizados nas etapas anteriores e por hipovolemia induzida, pela retirada de sangue da veia cava inferior para a realização de medição do potencial hidrogênio-iônico (pH), bicarbonato, interleucina-6 e hemoculturas. Colheram-se, então, amostras do fluido peritoneal para a realização de culturas semi-quantitativas (figura 5).

Nessa etapa, os animais dos grupos A1 e B1 eram mortos, após 24 horas do segundo momento cirúrgico. Já os dos grupos A2 e B2 eram mortos após cinco dias do segundo momento cirúrgico.



**Fig. 5.** Coleta de secreções peritoneais para análise microbiológica (terceiro momento cirúrgico)

### 3.6 Cuidados pós-operatórios

Os cuidados pós-operatórios, para o primeiro e o segundo momento cirúrgico, consistiam na manutenção dos animais em gaiolas individuais e no fornecimento livre de ração e água, logo à recuperação anestésica. Diariamente, os animais operados eram avaliados, quanto à vitalidade, e as gaiolas, higienizadas. Após o óbito, os espécimes eram acondicionados em recipientes adequados, congelados e recolhidos pelo Serviço Municipal de Lixo de Biotério.

### 3.7 Avaliação do peso

O peso era obtido em todos os três momentos cirúrgicos e serviu para análise do equilíbrio ponderal entre os grupos (primeiro momento cirúrgico) e evolução nutricional (no terceiro momento cirúrgico).

### 3.8 Exames laboratoriais e microbiológicos

A medição do pH e do bicarbonato venoso era realizada de imediato no gasômetro disponível no próprio laboratório do Núcleo de Cirurgia Experimental. Já a IL-6 era mensurada no laboratório de imunologia do Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami (LIKA).

As culturas para aeróbios foram realizadas, após coleta inicial, com seringas de 1mL, seguida de incubação em tubos de ensaio, contendo 3mL da substância de enriquecimento denominada “Brain Heart Infusion” (BHI) (Merck-Darmstadt, Alemanha), e mantida em estufa a 37 graus, por seis horas. O material assim tratado era, depois, semeado em Agar Sangue, Agar McConkey (Britania-Argentina) e Eosine-Metileno-Blue, Comumente denominado Teague (Merck-Alemanha), e mantido em estufa por 24 a 48 horas.

As colônias em crescimento eram contadas e medidas, calculando-se, o número de bactérias por mililitro, através de método semi-quantitativo.

As hemoculturas eram realizadas, após a inoculação em meio de cultura tioglicolato + SPS + CO<sub>2</sub> + vácuo (Hemoprov III, Newprov, Curitiba - Brasil), em semeio em Agar Sangue, Agar McConkey e Teague, mantidos em semeio em Placas de Petri por até 72 horas.

Todas as mensurações laboratoriais e análises microbiológicas eram obtidas de modo cego, porquanto os encarregados para as análises não conheciam os esquemas terapêuticos para os grupos em questão.

### 3.9 Análise estatística

Para a análise estatística dos dados, utilizou-se a análise de variância, a fim de comparar as médias de peso dos quatro grupos, no primeiro momento cirúrgico, tanto nos grupos que fizeram uso do antimicrobiano IP, quanto nos que não o fizeram.

Utilizou-se o teste t de Student para comparar as variações das médias das variáveis bioquímicas (pH, bicarbonato e IL-6).

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as médias dos números de colônias de bactérias.

Empregou-se o teste exato de Fisher para comparar as proporções de hemoculturas positivas.

## 4. RESULTADOS

#### 4.1 Comparação do peso dos quatro grupos – primeiro momento cirúrgico

Na tabela 1 observa-se as principais estatísticas descritivas do peso dos animais pesquisados, no primeiro momento cirúrgico.

**Tabela 1.** Estatísticas descritivas do peso (g) dos animais, no primeiro momento cirúrgico

Grupos	Estatísticas Descritivas do Peso						
	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
A1	10	346,0	35,3	290	340	400	=0,358
B1	10	331,0	29,2	270	330	380	
A2	10	299,0	89,9	190	340	410	
B2	10	306,0	84,0	210	315	420	
Total	40	320,5	65,9	190	340	420	

A1: Morte com um dia de pós-operatório (após o Segundo Momento Cirúrgico) e uso de antibiótico IP; B1: Morte com um dia de pós-operatório (após o Segundo Momento Cirúrgico) e sem uso de antibiótico IP; A2: Morte com cinco dias de pós-operatório (após o Segundo Momento Cirúrgico) e uso de antibiótico IP; B2: Morte com cinco dias de pós-operatório (após o Segundo Momento Cirúrgico) e sem uso de antibiótico I.P.

#### 4.2 Comparações dos grupos com uso e sem uso de antimicrobiano por via IP – primeiro dia do pós-operatório

Os resultados do teste t de Student demonstram que **não** foram estatisticamente significantes as diferenças entre as médias de variação de peso, IL-6, pH e bicarbonato dos animais mortos no primeiro dia do pós-operatório (após o segundo momento cirúrgico), nos grupos com e sem o antimicrobiano IP (tabela 2).

**Tabela 2.** Estimação e comparação de médias da variação do peso, IL-6, pH e bicarbonato dos animais mortos no primeiro dia do pós-operatório, nos grupos com e sem antimicrobiano IP

Variáveis	Grupos	Estatísticas				
		n	Média	Erro padrão	IC95% <sup>1</sup>	
<b>Variação de peso(g)</b>						
Grupo A1	Com uso de antibiótico IP	10	15,0	5,6	2,3	27,7
Grupo B1	Sem uso de antibiótico IP	10	23,0	10,3	-0,4	46,4
	Total	20	19,0	5,8	6,9	31,1
	Diferença de médias <sup>*</sup>		-8,0	11,8	-32,7	16,7 0,505 <sup>**</sup>
<b>IL-6</b>						
Grupo A1	Com uso de antibiótico IP	10	10,2	1,8	6,2	14,2
Grupo B1	Sem uso de antibiótico IP	10	17,6	6,3	3,3	31,9
	Total	20	13,9	3,3	7,0	20,8
	Diferença de médias <sup>*</sup>		-7,4	6,6	-21,2	6,4 0,274 <sup>**</sup>
<b>pH</b>						
Grupo A1	Com uso de antibiótico IP	9	7,36	0,02	7,3	7,4
Grupo B1	Sem uso de antibiótico IP	10	7,43	0,03	7,4	7,5
	Total	19	7,40	0,02	7,4	7,4
	Diferença de médias <sup>*</sup>		-0,07	0,04	-0,2	0,0 0,059 <sup>**</sup>
<b>Bicarbonato</b>						
Grupo A1	Com uso de antibiótico IP	9	28,5	0,7	26,9	30,1
Grupo B1	Sem uso de antibiótico IP	10	28,7	1,2	26,0	31,3
	Total	19	28,6	0,7	27,2	30,0
	Diferença de médias <sup>*</sup>		-0,2	1,4	-3,1	2,8 0,910 <sup>**</sup>

<sup>1</sup> IC95%=Intervalo de 95% de confiança; <sup>\*</sup> Com uso de antibiótico – Sem uso de antibiótico; <sup>\*\*</sup> Valor p (teste t de Student).

#### **4.3 Comparações dos grupos com uso e sem uso de antimicrobiano IP – quinto dia de pós-operatório.**

Os resultados do teste t de Student demonstram que não foram estatisticamente significantes as diferenças entre as médias da variação do peso, IL-6 e pH dos animais mortos no quinto dia do pós-operatório (após o segundo momento cirúrgico), nos grupos com e sem antimicrobiano IP. Entretanto, a diferença entre as médias de bicarbonato dos dois grupos foi estatisticamente significativa (tabela 3).

**Tabela 3.** Estimação e comparação de médias de variação de peso, IL-6, pH e bicarbonato dos animais mortos no quinto dia do pós-operatório, nos grupos com e sem antimicrobiano IP

Variáveis	Grupos	Estatísticas				
		n	Média	Erro padrão	IC95% <sup>1</sup>	
<b>Varição de peso</b>						
Grupo A2	Com uso de antibiótico IP	10	52,0	14,8	18,5	85,5
Grupo B2	Sem uso de antibiótico IP	9	53,3	10,4	29,3	77,3
	Total	19	52,6	9,0	33,8	71,5
	Diferença de médias <sup>*</sup>		-1,3	18,5	-40,4	37,7 0,943 <sup>**</sup>
<b>IL-6</b>						
Grupo A2	Com uso de antibiótico IP	10	10,7	2,2	5,7	15,7
Grupo B2	Sem uso de antibiótico IP	9	19,3	4,1	9,8	28,9
	Total	19	14,8	2,4	9,7	19,9
	Diferença de médias <sup>*</sup>		-8,6	4,5	-18,2	1,0 0,075 <sup>**</sup>
<b>pH</b>						
Grupo A2	Com uso de antibiótico IP	10	7,3	0,02	7,2	7,3
Grupo B2	Sem uso de antibiótico IP	8	7,3	0,04	7,2	7,4
	Total	18	7,3	0,02	7,2	7,3
	Diferença de médias <sup>*</sup>		0,0	0,04	-0,1	0,0 0,293 <sup>**</sup>
<b>Bicarbonato</b>						
Grupo A2	Com uso de antibiótico IP	10	26,3	0,9	24,3	28,2
Grupo B2	Sem uso de antibiótico IP	8	22,2	1,8	17,9	26,4
	Total	18	24,4	1,0	22,3	26,6
	Diferença de médias <sup>*</sup>		4,1	1,9	0,1	8,1 0,044 <sup>**</sup>

<sup>1</sup>IC95%=Intervalo de 95% de confiança; <sup>\*</sup> Com uso de antibiótico – Sem uso de antibiótico; <sup>\*\*</sup>Valor p (teste t de Student).

#### 4.4 Comparações das distribuições do número de colônias de bactérias do fluido peritoneal.

Os resultados do teste de Mann-Whitney demonstram que a diferença entre as distribuições do número de colônias de bactérias nos grupos com antimicrobiano IP e sem ele alcançou significância estatística apenas nos animais que foram mortos no quinto dia do pós-operatório (tabela 4).

**Tabela 4.** Estatísticas descritivas do número de colônias de bactérias, de acordo com o momento da morte e uso de antimicrobianos IP – Resultados do Teste de Mann–Whitney, na comparação dos grupos com e sem uso de antimicrobianos IP

Momento da morte	Antibiótico (IP)	Estatísticas descritivas						
		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor p
<b>Primeiro dia do pós-operatório</b>								0,193
Grupo A1	Sim	7	12000	13964	1000	8000	40000	
Grupo B1	Não	5	110800	217637	5000	15000	500000	
<b>Quinto dia do pós-operatório</b>								0,022
Grupo A2	Sim	6	18167	40097	1000	2000	100000	
Grupo B2	Não	5	90000	78102	10000	100000	200000	

#### 4.5 Comparações das percentagens de hemoculturas positivas

Os resultados do Teste Exato de Fisher demonstram que as diferenças entre as proporções de hemoculturas positivas, dos grupos com e sem o uso de antimicrobianos IP, não foram estatisticamente significantes, nem nos animais mortos no primeiro dia, nem nos mortos no quinto dia de pós-operatório (Tabela 5).

**Tabela 5.** Frequência e percentagem de hemoculturas positivas e negativas nos grupos com e sem uso de antibiótico, de acordo com o momento da morte.

Momento da morte	Grupo	Hemocultura		Total	Valor p
		Positiva	Negativa		
<b>Primeiro dia</b>					1,000
<b>pós-operatório</b>					
Grupo	A1	Com antibiótico IP	7 (70,0%)	3 (30,0%)	10 (100,0%)
Grupo	B1	Sem antibiótico IP	8 (80,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)
<b>Quinto dia</b>					0,303
<b>pós-operatório</b>					
Grupo	A2	Com antibiótico IP	6 (60,0%)	4 (40,0%)	10 (100,0%)
Grupo	B2	Sem antibiótico IP	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)



## 5. DISCUSSÃO

## 5.1 Método

A escolha da técnica de ligadura e transfixação do cécum, modificada em 2001<sup>41</sup>, é comprovadamente eficaz na indução de PBS, em todos os animais submetidos ao procedimento padrão. Ela permitiu a viabilidade clínica dos espécimes (manutenção da vida), mesmo após induzida a peritonite, para que as aferições do método pudessem ser realizadas a contento.

A escolha dos agentes anestésicos e do modo de re-hidratação pós-cirúrgico, utilizados, também permitiu que os procedimentos pudessem ser realizados com bom suporte clínico aos espécimes, diminuindo o risco de morte por causas anestésicas e hipovolemia, induzidas pelo trauma cirúrgico e anestésico<sup>41</sup>.

A opção pela ampicilina com sulbactam, como agente antimicrobiano, deveu-se à possibilidade de utilização de agente terapêutico único para aeróbios e anaeróbios entéricos, à existência de estudos anteriores com esse agente, na PBS, e ao relativo baixo custo<sup>15,17,20,24,41</sup>.

A utilização da heparina IP deveu-se à necessidade de uniformização, em todos os grupos em estudo, e à proposição da diminuição das aderências peritoneais dos animais pesquisados, facilitando a coleta de secreções de modo mais uniforme no abdome, em todos os espécimes analisados<sup>81-84</sup>.

As variáveis escolhidas para mensuração (peso, bicarbonato venoso, pH, IL-6, cultura semi-quantitativa das secreções peritoneais e hemoculturas), possibilitaram a análise da evolução dos animais, do ponto de vista nutricional (peso), metabólico (pH e bicarbonato venoso), inflamatório (IL-6) e infeccioso (cultura semi-quantitativa das secreções peritoneais e hemoculturas).

A utilização da análise da variação ponderal é reconhecida como importante parâmetro de avaliação de recuperação ou perda nutricional<sup>1-5,8,9,11</sup>.

O pH e o bicarbonato sérico podem refletir o grau de instabilidade metabólica, espelhando o desequilíbrio micro-circulatório da sepse<sup>58-73</sup>.

Já a IL-6 é sugerida como importante marcador de gravidade inflamatória. Seus níveis em elevação sugerem aumento de atividade inflamatória e aumento da gravidade clínica<sup>58-60,62-64,66-70,72</sup>.

As culturas semi-quantitativas das secreções peritoneais e as hemoculturas refletem, com boa confiabilidade, a presença de bactérias nos compartimentos em estudo. Propiciam a avaliação confiável da resposta à terapêutica instituída<sup>58,59,61,62,65,67,69-71,73</sup>.

## 5.2 Resultados

### 5.2.1 Distribuição do peso nos momentos iniciais do estudo

Na tabela 1, ficou demonstrado que ocorreu adequada distribuição dos animais, quanto ao critério peso inicial, nos quatro grupos em estudo. O resultado da análise da variância atestou que as diferenças de médias entre os quatro grupos não foram estatisticamente significantes ( $p = 0,358$ ).

### **5.2.2 Análise dos parâmetros nutricionais, inflamatórios e metabólicos 24 horas, após o segundo momento cirúrgico**

A análise da variação ponderal, de IL-6, pH e bicarbonato, nos grupos com ou sem a utilização de antimicrobianos, até 24 horas do segundo momento cirúrgico (grupos A1 e B1), revela que tais diferenças não foram estatisticamente significantes para os grupos em questão. Estes resultados sugerem que, em até 24 horas de terapêutica, possivelmente, não ocorreu tempo suficiente para se observar algum impacto favorável, na evolução clínica dos animais, quanto à utilização ou não do antimicrobiano IP (tabela 2).

### **5.2.3 Análise dos parâmetros nutricionais, inflamatórios e metabólicos no quinto dia de pós-operatório, após o segundo momento Cirúrgico**

Também nos espécimes acompanhados até o quinto dia do pós-operatório (tabela 3), não ocorreram diferenças estatisticamente significantes, nas mensurações de peso, IL-6 e pH. Todavia, nessa fase evolutiva da peritonite, ficou demonstrada diferença estatisticamente significativa nas médias de bicarbonato, revelando maior tendência à acidose metabólica, nos animais que não receberam antimicrobiano IP ( $p=0,04$ ).

A despeito da não-significância estatística ( $p=0,07$ ), quanto às diferenças nas médias de IL-6 dos grupos A2 versus B2 (quinto dia do pós-operatório), existe possivelmente, tendência a menor atividade inflamatória no grupo que recebeu antimicrobiano IP e foi acompanhado até o quinto dia do pós-operatório.

#### 5.2.4 Avaliação da presença de bactérias na secreção peritoneal

A análise das diferenças entre as distribuições do número de colônias de bactérias na secreção peritoneal, nos grupos com ou sem antimicrobianos IP, demonstrou-se que ocorreram diferenças estatisticamente significantes (tabela 4) apenas nos espécimes acompanhados até o quinto dia do pós-operatório ( $p=0,02$ ).

Corroborando o achado de maior tendência à acidose (*item 5.2.3*) nessa fase, a menor presença de bactérias no peritônio, por ocasião do quinto dia do pós-operatório, reforça a idéia de que o antimicrobiano IP modifica favoravelmente a evolução da PBS.

#### 5.2.5 Avaliação da presença de hemoculturas positivas

Conforme se observa na Tabela 5, a análise das freqüências de hemoculturas positivas, no cruzamento dos grupos A1 versus B1 (primeiro dia do pós-operatório) e A2 versus B2 (quinto dia do pós-operatório) não revelou diferenças estatísticas significantes ( $p=1,000$  e  $p=0,303$ , respectivamente).

Esse achado vem reforçar a idéia de que o isolamento de bactérias, no sangue, não reflete necessariamente a maior ou menor quantidade delas no compartimento abdominal<sup>1-3,41,78</sup>.

### 5.2.6 Análise crítica global dos resultados, frente a literatura e futuras diretrizes

A avaliação global dos resultados alcançados no presente estudo, demonstra que, aparentemente, nas primeiras 24 horas de instituição do tratamento antimicrobiano por via IP, não há evidências de favorecimento à cura clínica. Por outro lado, no quinto dia do pós-operatório, as evidências são de melhora evolutiva da sepse abdominal experimental. Tais achados são coincidentes com alguns estudos<sup>37,41,48,50,85-87</sup>.

Tratando-se de estudo experimental, sabe-se de suas limitações e, portanto, que nem sempre é possível a aplicação dos seus resultados aos seres humanos<sup>23,29,31,32</sup>.

À luz dos dados favoráveis encontrados neste estudo, e, em conjunto com as publicações de resultados positivos (favoráveis)<sup>13-18,20-22,25,26</sup>, entende-se: que estudos clínicos bem desenhados e, portanto, comparando pacientes com gravidade similar, possam empregar o antimicrobiano adequado, por IP, e, conseqüentemente, oferecer importante contribuição adjuvante à cura clínica.

O “antimicrobiano adequado” é o não lesivo ao peritônio, o que apresente efeito pós-antibiótico (efeito residual prolongado após aplicação), alto peso molecular, dificultando sua passagem do peritônio ao sangue, e atue com segurança contra a maioria dos patógenos entéricos<sup>37,41,48,50,85-87</sup>. Com essas características, podem-se citar: a amicacina, a gentamicina, a ciprofloxacina, a vancomicina, o metronidazol, o imipenem e a ampicilina com sulbactam. Alguns desses são utilizados em associação, de modo a atuar contra aeróbios e anaeróbios (os aminoglicosídeos ou a ciprofloxacina ou a vancomicina em associação ao

metronidazol). Já outros podem ser utilizados em monoterapia (ampicilina com sulbactam ou o imipenem).

É certo que a terapêutica antimicrobiana IP não substitui a sistêmica, de uso convencional. Entretanto, ela tende a oferecer elevadas concentrações antimicrobianas no peritônio, após a irrigação inicial com a solução salina convencional. Entende-se que, em seguida à redução da população bacteriana, promovida pela irrigação peritoneal com solução salina<sup>79</sup>, a presença local do antimicrobiano ajudará na inibição do crescimento da população bacteriana.

Valem, aqui, duas observações finais. Em primeiro lugar, do total de animais estudados, ocorreu um óbito de causa não-definida, após o segundo momento cirúrgico (um animal do grupo B2). Em segundo lugar, ocorreu a coagulação da amostra de sangue para realização da mensuração do pH e do bicarbonato sérico de um animal do grupo A1 e um do B2, o que impediu a mensuração desses parâmetros nos animais em questão.

### 5.3 Considerações finais

A avaliação cumulativa, adquirida com os resultados do estudo, reforça a assertiva de que a não-utilização de antimicrobianos IP deve ser repensada pelos cirurgiões. A inexistência de estudos clínicos, bem conduzidos, impele à idéia da necessidade deles, para que maiores informações venham a ser obtidas.

A experiência com a utilização de “antimicrobianos tópicos” por outras especialidades (cirurgia bariátrica e metabólica, pneumologia, nefrologia, otorrinolaringologia e terapia intensiva), conforme demonstrado na segunda seção desta obra (literatura), obriga-nos, como cirurgiões, ter uma postura, no mínimo, investigativa e aberta às novas informações que nos chegam.

## 6. CONCLUSÕES

Com base nos resultados do presente estudo, pode-se concluir, com probabilidade de acerto de 95%, que:

- (i) A diferença das médias de peso, do pH, e das hemoculturas, não permite afirmar que tenha ocorrido melhora desses parâmetros com a utilização da ampicilina com sulbactam IP, ao quinto dia do pós-operatório;
- (ii) A utilização da ampicilina com sulbactam conferiu menor nível de acidose metabólica, ao quinto dia do pós-operatório, quando comparado ao controle sem antimicrobiano IP. A terapêutica em análise não possibilitou menor atividade inflamatória sistêmica, mediante a utilização da IL-6, como marcador de inflamação, embora exista tendência à positividade;
- (iii) A utilização da ampicilina com sulbactam permitiu a obtenção de melhor controle local da Sepse Abdominal, ao quinto dia do pós-operatório, quando comparado ao controle sem antimicrobiano IP;
- (iv) A diferença das médias de todos os parâmetros utilizados na comparação dos grupos, no primeiro dia do pós-operatório (peso, IL-6, pH, bicarbonato, culturas de secreção peritoneal e hemoculturas), não permitiu atribuir qualquer benefício à terapêutica em questão.



## REFERÊNCIAS

1. McClean KL, Sheehan GJ, Harding GK. Intraabdominal infection: a review. *Clin Infect Dis.* 1994 Jul; 19(1):100-16
2. Christou NV, Turgeon P, Wassef R, Rotstein O, Bohnen J, Potvin M. Management of intra-abdominal infections. The case for intraoperative cultures and comprehensive broad-spectrum antibiotic coverage. The Canadian Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg.* 1996 Nov;131(11):1193-201
3. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg.* 1996 Jul;224(1):10-8.
4. Wickel DJ, Cheadle WG, Mercer-Jones MA, Garrison RN. Poor outcome from peritonitis is caused by disease acuity and organ failure, not recurrent peritoneal infection. *Ann Surg.* 1997 Jun;225(6):744-53.
5. Wittmann DH, Wittmann-Taylor A. Scope and limitations of antimicrobial therapy of sepsis in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 1998 Mar;383(1):15-25
6. Comitê de Infecções da Federação Latinoamericana de Cirurgia. *Antibióticos Tópicos.* Bogotá: Legis SA; 2001. p.301-11.
7. Ferraz AAB, Ferraz EMF. Programa de atualização em uso de antibióticos em cirurgia: sépsis abdominal. *CBC.* 2002 Jan;3(1); 4-20.
8. Anaya DA, Nathens AB. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2003 Winter;4(4):355-62.
9. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg.* 2003 Apr;27(4):379-84
10. Solomkin JS, Mazuski, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, Dipiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis.* 2003 Oct;37(8):997-1005.

11. Lacerda CM, Reis T. Peritonites. In: Lacerda HR, Antur CA, Miranda DB, Silva SG, Helena APC, Silva OB, editores. *Conduas em Doenças infecciosas*. Rio de Janeiro: MEDSI; 2004. p.247-52.
12. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane library* 2005; 2: 1-56.
13. Noon GP, Beall AC, Jordan GL, Riggs S, De Bakey ME. Clinical evaluation of peritoneal irrigation with antibiotic solution. *Surgery*. 1967 Sep; 62(3):73-8.
14. Brockenbrough EC, Moylan JA. Treatment of contaminated surgical wounds with a topical antibiotic: a double-blind study of 240 patients. *Am Surg*. 1969 Nov;35(11):789-92.
15. Andersen B, Bendtsen A, Holbraad L, Schantz A. Wound infections after appendectomy. *Acta Chir Scand*. 1972 Mai;138(5):531-6.
16. Hunt JA, Rivlin ME, Clarebout HJ. Antibiotic peritoneal lavage in severe peritonitis. A preliminary assessment. *S Afr Med J*. 1975 Feb;49(7):233-8.
17. Haffner JF, Eng J, Lotveit T, Aune S. Peritoneal lavage with doxycycline in acute diffuse peritonitis. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 1976 Jan;65(1):22-6.
18. Atkins RC, Scott DF, Holdsworth SR, Davidson AJ. Prolonged antibiotic peritoneal lavage in the management of gross generalized peritonitis. *Med J Aust*. 1976 Jun;1(25):954-6.
19. Ericsson CD, Duke JH Jr, Pickering LK. Clinical pharmacology of intravenous and intraperitoneal aminoglycoside antibiotics in the prevention of wound infections. *Ann Surg*. 1978 Jul;188(1):66-70.

20. Moukhtar M, Romney S. Continuous intraperitoneal antibiotic lavage in the management of purulent sepsis of the pelvis. *Surg Gynecol Obstet.* 1980 Apr;150(4):548-50.
21. Lord JW Jr. Intraoperative antibiotic wound irrigation. *Surg Gynecol Obstet.* 1983 Oct;15(4):357-61.
22. Lord JW Jr, LaRaja RD, Daliana M, Gordon MT. Prophylactic antibiotic wound irrigation in gastric, biliary, and colonic surgery. *Am J Surg.* 1983 Feb;145(2):209-12.
23. Hau T, Nishikawa R, Phuangsab A. Irrigation of the peritoneal cavity and local antibiotics in the treatment of peritonitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1983 Jan;156(1):25-30.
24. Nyström PO, Johansson L, Skau T, Lennquist S. Intra-operative irrigation of the peritoneal cavity with ampicillin in experimental posttraumatic peritonitis. *Acta Chir Scand.* 1984 Aug;150(1):45-9.
25. Freischlag J, McGrattan M, Busuttil RW. Topical versus systemic cephalosporin administration in elective biliary operations. *Surgery.* 1984 Oct;96(4):686-93
26. Orr JD. Antibiotic peritoneal lavage in childhood appendicitis. *JR Coll Surg Edinb.* 1984 Sep;29(5):307-9.
27. Lally KP, Shorr LD, Nichols RL. Aminoglycoside peritoneal lavage: lack of efficacy in experimental fecal peritonitis. *J Pediatr Surg.* 1985 Oct;20(5):541-2.
28. Da Rocha JJR, Aprilli F, Santos Jr. JCM, Guimarães AS. Tratamento da peritonite generalizada grave: trabalho experimental em cobaias. *Rev Col Bras Cir.* 1986 Mai;13(5):218-23.

29. Leiboff AR, Soroff HS. The treatment of generalized peritonitis by closed postoperative peritoneal lavage. A critical review of the literature. *Arch Surg.* 1987 Sep;122(9):1005-10.
30. Larson E. Guideline for use of topical antimicrobial agents. *Am J Infect Control.* 1988 Dec;16(6):253-66.
31. Rappaport WD, Holcomb M, Valente J, Chvapil M. Antibiotic irrigation and the formation of intraabdominal adhesions. *Am J Surg.* 1989 Nov;158(5):435-7.
32. Schein M, Gecelter G, Freinkel W, Gerding H, Becker PJ. Peritoneal lavage in abdominal sepsis. A controlled clinical study. *Arch Surg.* 1990 Sep;125(9):1132-5.
33. Birolini C, Lisboa LAF, Silva RA. Peritonites agudas: abordagem da cavidade peritoneal. *AMHFCMSCSP.* 1990; 9(37/38):117-22.
34. Hansbrough JF, Zapata-Sirvent RL, Cooper ML. Effects of topical antimicrobial agents on the human neutrophil respiratory burst. *Arch Surg.* 1991 May;126(5):603-8.
35. Ablan CJ, Olen RN, Dobrin PB, O'Keefe P, Tatarowicz W, Freeark RJ. Efficacy of intraperitoneal antibiotics in the treatment of severe fecal peritonitis. *Am J Surg.* 1991 Nov;162(5):453-6.
36. Perdue PW, Kazarian KK, Nevola J, Law WR, Williams T. The use of local and systemic antibiotics in rat fecal peritonitis. *J Surg Res.* 1994 Sep;57(3):360-5.
37. Saha SK. Efficacy of metronidazole lavage in treatment of intraperitoneal sepsis. A prospective study. *Dig Dis Sci.* 1996 Jul;41(7):1313-8.
38. Rosman C, Westerveld GJ, Kooi K, Bleichrodt RP. Local treatment of generalised peritonitis in rats; effects on bacteria, endotoxin and mortality. *Eur J Surg.* 1999 Nov;165(11):1072-9.

39. Platell C, Papadimitriou JM, Hall JC. The influence of lavage on peritonitis. *J Am Coll Surg*. 2000 Dec;191(6):672-80.
40. Saldivia CM, Alejos R, Haddad GR. Peritonitis experimental en ratas y evaluación preliminar del tratamiento con lavado peritoneal y antibióticoterapia tópica. *Rev Venez Cir*. 2000 Fev; 53(2):48-51.
41. Reis TJCC. Ácido hialurônico e ampicilina associada ao sulbactam na prevenção de aderências peritoneais. Estudo em modelo de peritonite bacteriana em ratos. [Dissertação]. Recife. Universidade Federal de Pernambuco; 2001.
42. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Orlando F, Kamysz W, Rocchi M, et al. Effects of pexiganan alone and combined with betalactams in experimental endotoxic shock. *Peptides*. 2005 Feb;26(2):207-16.
43. Kuijpers HC. Is prophylactic abdominal irrigation with polyvinylpyrrolidone iodine (PVPI) safe? *Dis Colon Rectum*. 1985 Jul;28(7):481-3.
44. Mackow RC, Argy WP, Winchester JF, Rakowski TA, Fields PA, Rotellar C, et al. Sclerosing encapsulating peritonitis in rats induced by long-term intraperitoneal administration of antiseptics. *J Lab Clin Med*. 1988 Sep;112(3):363-71
45. Keating JP, Neill M, Hill GL. Sclerosing encapsulating peritonitis after intraperitoneal use of povidone iodine. *Aust N Z J Surg*. 1997 Oct;67(10):742-4.
46. Uriart AC, Lasheras PI, Martin JLM, Reparaz CC, Miramont MCP, Jarabo RM, et al. Effect of polvidone iodine and chlorhexidine on the mortality and bacterial clearance in the abdominal cavity of peritonitic rats. *Eur J Surg* 1991; 157: 393-5.
47. van Westreenen M, Mul FJ, Pronk A, Hoyneck van Papendrecht AA, Diepersloot RJ, Roos D, et al. Influence of peroperative lavage solutions on peritoneal defence mechanisms in vitro. *Eur J Surg*. 1999 Nov;165(11):1066-71.

48. Mars RL, Moles K, Pope K, Hargrove P. Use of bolus intraperitoneal aminoglycosides for treating peritonitis in end-stage renal disease patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis and continuous cycling peritoneal dialysis.. *Adv Perit Dial*. 2000;16:280-4.
49. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int*. 2000 Jul-Aug;20(4):396-411.
50. de Fijter CWH, ter Wee PM, Oe LP, Verbrugh HA. Intraperitoneal ciprofloxacin and rifampicin versus cephradine as initial treatment of (C) APD-related peritonitis: a prospective randomized multicenter comparison (cipper trial). *Perit Dial Int* 2001; 21:480-6.
51. Moreira Jr CA, Moreira AT, Bonomo PP, Liggett PE, Trousdale MD. Hialuronato de sódio como veículo para gentamicina intraocular: estudo "in vivo" – parte II. *Rev Bras Oftal*. 1990 Mar; 49 (3):51-57.
52. Holtom PD, Patzakis MJ. Newer methods of antimicrobial delivery for bone and joint infections. *Instr Course Lect*. 2003; 52:745-9.
53. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2002 Sep;81(9):648-52.
54. Conway SP. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2002 Sep;81(9):648-52.
55. Mubareka S, Rubinstein E. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care*. 2005 Feb;9(1):29-30.

56. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros*. 2005 Aug;4 Suppl 2:49-54.
57. Alexander JW, Rahn R. Prevention of deep wound infection in morbidly obese patients by infusion of an antibiotic into the subcutaneous space at the time of wound closure. *Obes Surg*. 2004 Aug;14(7):970-4.
58. Michie HR. Metabolism of sepsis and multiple organ failure. *World J Surg*. 1996 May;20(4):460-4.
59. Haga Y, Beppu T, Doi K, Nozawa F, Mugita N, Ikei S, et al. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med*. 1997 Dec;25(12):1994-2000.
60. Tompkins RG. The role of proinflammatory cytokines in inflammatory and metabolic responses. *Annals of Surgery* 1997 Mar; 225(3):243-5.
61. Pinilla JC, Hayes P, Laverty W, Arnold C, Laxdal V. The C-reactive protein to prealbumin ratio correlates with the severity of multiple organ dysfunction. *Surgery*. 1998 May; 124(4):1-10.
62. Riché FC, Cholley BP, Panis YH, Laisné MJ, Briard CG, Graulet AM, et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med*. 2000 Feb;28(2):433-7.
63. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000 Feb;127(2):117-26.
64. Matsumoto T, Tsuboi S, Dolgor B, Bando T, Yoshida T, Kitano S. The effect of gases in the intraperitoneal space on cytokine response and bacterial translocation in a rat model. *Surg Endosc*. 2001 Jan;15(1):80-4.

65. Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold HE, et al. Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002 Mar;62(3):189-94.
66. Yahara N, Abe T, Morita K, Tangoku A, Oka M. Comparison of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor production by the peritoneum in laparoscopic and open surgery. *Surg Endosc*. 2002 Nov;16(11):1615-9
67. Zügel N, Siebeck M, Geifler B, Lichtwark-Aschoff M, Gippner-Steppert C, Witte J, et al. Circulating mediators and organ function in patients undergoing planned relaparotomy vs conventional surgical therapy in severe secondary peritonitis. *Arch Surg* 2002 Aug; 137(8):590 -99.
68. Riese J, Schoolmann S, Denzel C, Herrmann O, Hohenberger W, Haupt W. Effect of abdominal infections on peritoneal and systemic production of interleukin 6 and monocyte chemoattractant protein-1. *Shock*. 2002 May;17(5):361-4.
69. Herwig R, Glodny B, Kühle C, Schlüter B, Brinkmann OA, Strasser H, et al. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum*. 2002 Apr;45(4):514-21
70. Riché FC, Cholley BP, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2003 Mar;133(3):257-62.
71. Rau B, Krüger CM, Schilling MK. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Apr;389(2):134-44.

72. Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Büchler MW. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004 Sep;18(3):439-54.
73. Karamarkovic A, Radenkovic D, Milic N, Bumbasirevic V, Stefanovic B. Protein C as an early marker of severe septic complications in diffuse secondary peritonitis. *World J Surg.* 2005 Jun;29(6):759-65.
74. Broche F, Tellado JM. Defense mechanisms of the peritoneal cavity. *Curr Opin Crit Care.* 2001 Apr;7(2):105-16.
75. Allen L, autor. The peritoneal stomata. Anatomical laboratories. Georgia: Georgetown University; 1936. p.89-99.
76. Recklinghausen FV. Fettresorption. *Arch F Path;* 1863. p.172-208.
77. Dunn DL, Simmons RL. Mechanisms of clearance from the peritoneal cavity. *Am J Surg.* 1986 Apr;151(4):446-7.
78. Marshall JC, Spencer Netto F. Secondary bacterial peritonitis. *Probl Gen Surg* 2002 Jan; 19 (1): 53 -64.
79. Wittman DH, Schassan HH. Penetration of eight beta-lactam antibiotics into the peritoneal fluid. A pharmacokinetic investigation. *Arch Surg.* 1983 Feb;118(2):205-13.
80. Tsai TJ, Yen CJ, Fang CC, Yang CC, Lee PH, Yen TS. Effect of intraperitoneally administered agents on human peritoneal mesothelial cell growth. *Nephron.* 1995 Jan;71(1):23-8
81. Lehman EP, Boys F. The prevention of peritoneal adhesions with heparin: an experimental study. *Ann Surg.* 1940 Mar;111(3):427-35.
82. Al-Chalabi HA, Otubo JA. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation: an experimental evaluation in rats. *Int J Fertil.* 1987 Jul-Aug;32(4):332-5.

83. Türkçapar AG, Ozarslan C, Erdem E, Bumin C, Erverdi N, Kutlay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg.* 1995 Jan-Mar;80(1):92-4.
84. Vela AR, Littleton JC, O'Leary JP. The effects of minidose heparin and low molecular weight heparin on peritonitis in the rat. *Am Surg.* 1999 May;65(5):473-7.
85. Anwar N, Merchant M, Were T, Tooth A, Uttley L, Gokal R. A prospective, randomized study of the comparative safety and efficacy of intraperitoneal imipenem versus vancomycin and netilmicin in the treatment of peritonitis on CAPD. *Perit Dial Int.* 1995;15(2):167-71.
86. Aldridge KE. Anaerobes in polymicrobial surgical infections: incidence, pathogenicity, and antimicrobial resistance. *Eur J Surg Suppl.* 1994;(573):31-7.
87. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology in intra-abdominal infections associated with diverticulitis. *J Med Microbiol.* 2000 Sep;49(9):827-30.



**ANEXOS**

## ANEXO 1

### Comitê de Ética

Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências Biológicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n  
50670-420 / Recife – PE – Brasil  
fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351  
fax: (55 81) 2126 8350  
www.ccb.ufpe.br



Ofício nº 166/04

Recife, 20 de agosto de 2004

Da Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da UFPE  
Para: Senhor Tarcisio José Cysneiro da Costa Reis  
Departamento de Medicina Tropical - CCS/UFPE

Os membros da Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEEA-UFPE) avaliaram a resposta de V. Sa. referente aos pareceres da CEEA sobre o projeto de pesquisa intitulado "Ampicilina Associada ao Sulbactam e a Heparina, Intraperitoneal, Pode Modificar o Curso das Peritonites Secundárias – Estudo Experimental".

Concluímos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEEA-UFPE.

De acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 9.605 – art. 32 e Decreto 3.179-art 17, de 21/09/1999, que trata da questão do uso de animais para fins científicos.

Diante do exposto, emitimos um **parecer favorável** aos protocolos experimentais.

Atenciosamente,

  
Prof. Silene Carneiro de Nascimento  
Presidente CEEA  


## Anexo 2

# Normatização da Tese

Esta tese está de acordo com:

*International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

### **International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References** *Updated February 2006*

**Last reviewed:** 22 May 2007

**Last updated:** 25 April 2007

**First published:** 09 July 2003

**Metadata | Permanence level:** Permanent: Dynamic Content

Copyright, Privacy, Accessibility

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD  
20894

National Institutes of Health, Health & Human Services

[www.icmje.org/](http://www.icmje.org/)

[www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)