

**ORLANDO JORGE MARTINS TORRES**

**TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA: EFEITO DE DIETA  
IMUNOESTIMULADORA EM RATOS SUBMETIDOS A  
OCLUSÃO INTESTINAL**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em  
Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da  
Universidade Federal do Paraná, como requisito  
parcial para a obtenção do grau acadêmico de  
Doutor.

Coordenador: Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

CURITIBA  
1997

**ORLANDO JORGE MARTINS TORRES**

**TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA: EFEITO DE DIETA  
IMUNOESTIMULADORA EM RATOS SUPMETIDOS A  
OCLUSÃO INTESTINAL**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em  
Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da  
Universidade Federal do Paraná, como requisito  
parcial para a obtenção do grau acadêmico de  
Doutor.

Coordenador: Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

CURITIBA  
1997

**Orientador:**

**Prof. Dr. ANTONIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS**

À Camila, Rose e Cristina,  
mulheres fundamentais em minha  
vida; pela compreensão, carinho  
e apoio.

Bem-aventurado o homem que acha sabedoria,  
e o homem que adquire conhecimento.

Provérbios 3:13

## AGRADECIMENTOS

O que a gentileza livremente oferece,  
agradecimentos não podem pagá-la.

**John Masefiled**

É com grande satisfação que exteriorizo o meu **muito obrigado** aos amigos que mais uma vez estiveram comigo e àqueles que se revelaram nesta caminhada:

A Deus, por tudo que me tem proporcionado.

À Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade da Pós-Graduação.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos, meu orientador, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade Federal do Paraná, meu agradecimento pela orientação recebida, constante e criteriosa, na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Malafaia, Professor Titular e Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pela confiança em mim depositada e pela constante porta aberta, amiga e conselheira, meu sincero e profundo agradecimento.

Ao Prof. Dr. Ulrich Andreas Dietz, Professor Adjunto da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, pelo estímulo constante, pelas sugestões, pelo perfeccionismo, pela amizade e pelo aprendizado que pude obter neste rico convívio.

À Profª. Sônia Maria de Farias Freire, por todo apoio que me foi dado, no Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Maranhão, para a realização deste trabalho.

À minha equipe de trabalho em Cirurgia Experimental, Tereza Cristina Monteiro de Melo, Jean Carlos Antunes Cintra, Clelma Pires Pereira, Walquíria Lemos Ribeiro da Silva, Kenya Mara Veras Santos, Cristiany Barbosa Castro, Aline Vasconcelos Guimarães, Eliane Lopes Macedo, Jeannie Valéria Gonçalves Costa e Paulo Márcio Sousa Nunes, a participação de vocês foi fundamental e indispensável por todo o desenvolvimento deste trabalho; meu sincero muito obrigado.

Ao Dr. José Arimatéa Gomes de Lima, pelo zeloso critério e disponibilidade constante na realização dos exames hematológicos e bioquímicos.

À Prof. Dra. Rosane Penha Macau, meu reconhecimento pelo dinamismo e competência com que conduziu os estudos de anatomia patológica deste trabalho.

Ao Dr. Elie Georges Hachem, do Laboratório CEDRO, por sua visão científica e por ter viabilizado, de forma prestativa, a realização de todos os exames microbiológicos.

Às Dras. Sirlei Garcia Marques e Geusa Felipa Barros Bezerra, meu agradecimento e reconhecimento pela maneira com que conduziram todos os exames microbiológicos, de forma competente e dedicada, com critério e responsabilidade.

À Dra. Isabela Leal Calado, nutricionista do Hospital Universitário Presidente Dutra, meu agradecimento por me fornecer todo o material de suporte nutricional.

Ao Prof. José Aparecido Valadão, minha gratidão pela amizade, colaboração e incentivo em nosso convívio na Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário Presidente Dutra.

À Dra. Cláudia Regina Saldanha Nunes, pela amizade e apoio constante durante a realização deste trabalho

Ao Profs. Drs. Júlio Cezar Uili Coelho, João Batista Marchesini, Júlio Cesar Wiederkehr e Clementino Zeni Neto, da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de aprender, pela amizade e apoio constante durante estes anos de convívio.

Ao Prof. Dr. Nicolau Gregori Czezko, pelos preciosos ensinamentos, pelo estímulo de amigo e aprendizado no Hospital Evangélico de Curitiba.

Ao Profs. Drs. João Carlos Simões, Sérgio Brenner, Jurandir Marcondes Ribas Filho, Paulo Afonso Nunes Nassif, Ricardo Rydygier de Ruediger pelo apoio constante e amigo, durante minha permanência no Hospital Evangélico de Curitiba.

Aos Profs. Silvio Pardal de Aragão e Alcione Miranda dos Santos, do Departamento de Matemática da Universidade Federal do Maranhão, pela competência e dedicação com que conduziram os estudos estatísticos.

Às bibliotecárias Àurea Maria Costin, Vera Lúcia Belo Chagas e Selma Regina Ramalho Conte, da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, meu agradecimento pela orientação e auxílio nas pesquisas bibliográficas.

Ao Prof. Ubiratan de Mattos, pela revisão do vernáculo e pelas sugestões na correção do texto.



## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURAS .....	xi
<b>RESUMO</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	2
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	9
<b>3 MATERIAL E MÉTODO</b> .....	19
3.1 Modelo Animal .....	19
3.2 Definição de Oferta .....	22
3.3 Oclusão Intestinal .....	26
3.4 Coleta dos Dados .....	28
3.5 Estudo Anatomopatológico .....	30
3.6 Estudo Microbiológico .....	30
3.7 Análise Estatística .....	31
<b>4 RESULTADOS</b> .....	33

4.1 Peso Corporal dos Ratos.....	33
4.2 Ingesta Calórica .....	34
4.3 Exames Laboratoriais .....	36
4.4 Cultura dos Órgãos.....	37
4.5 Estudo Microbiológico .....	39
4.6 Estudo Histológico do Jejunó .....	41
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
5.1 Modelo Animal .....	48
5.2 Preparo Pré-operatório .....	48
5.3 Dieta Oral <i>Versus</i> Enteral.....	49
5.4 Oclusão Intestinal como Modelo.....	51
5.5 Suporte Nutricional .....	52
5.6 Período de Observação .....	58
5.7 Avaliação Bioquímica .....	58
5.8 Alterações Histológicas .....	59
5.9 Avaliação da Translocação Bacteriana.....	61
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>65</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>80</b>

## LISTA DE TABELAS

1	Composição da ração utilizada nos grupos C e D do experimento	21
2	Composição da nutrição enteral imunoestimuladora utilizada no experimento.....	25
3	Peso corporal inicial e final, em gramas, dos ratos submetidos a oclusão intestinal .....	34
4	Resultado dos exames laboratoriais dos ratos do estudo .....	36
5	Resultado da cultura do baço nos animais do estudo .....	37
6	Resultado da cultura do fígado nos animais do estudo .....	37
7	Resultado da cultura do linfonodo mesentérico nos animais do estudo .....	38
8	Resultado das culturas do baço, fígado e linfonodo mesentérico nos animais do estudo .....	38
9	Bactérias mais freqüentes nas culturas do baço nos diferentes grupos.....	39
10	Bactérias mais freqüentes nas culturas do fígado, nos diferentes grupos.....	40
11	Bactérias mais freqüentes nas culturas do linfonodo mesentérico nos diferentes grupos.....	40

## LISTA DE FIGURAS

1	Identificação do segmento do íleo terminal onde era realizada a oclusão intestinal .....	27
2	Oclusão intestinal por meio de ligadura do íleo terminal a 1 cm de sua implantação no ceco. ....	27
3	Ingesta calórica dos grupos de animais do estudo .....	35
4	Ingesta de água dos grupos de animais do estudo .....	35
5	Fotomicrografia do jejuno normal de ratos. Relação cripta - vilosidade de 2,5 a 3:1( hematoxilina - eosina - 100 x ).....	42
6	Fotomicrografia de jejuno dos animais do grupo I. Observa-se alteração na relação cripta-vilosidade (leve alargamento das vilosidades) e discreto aumento do conteúdo celular mononuclear. ( hematoxilina -eosina - 100 x ).....	43
7	Fotomicrografia de jejuno dos animais do grupo I. Observa-se leve diminuição da relação cripta-vilosidade, edema, ectasia vascular e hiper celularidade discreta ( hematoxilina - eosina - 100 x).....	43
8	Fotomicrografia de jejuno dos animais do grupo C. Observa-se vilosidades digitiformes e relação cripta - vilosidade normal (hematoxilina-eosina- 40 x) .....	44
9	Fotomicrografia de jejuno dos animais do grupo D. Observa-se alterações mais intensas com alargamento das vilosidades e reação inflamatória ( hematoxilina - eosina - 100x).....	45

## RESUMO

Este estudo tem por objetivo avaliar a ocorrência de translocação bacteriana em ratos submetidos a oclusão intestinal e verificar a capacidade de uma dieta imunoestimuladora em reduzir a incidência de translocação bacteriana nestes animais. Foram utilizados 24 ratos da linhagem Wistar, adultos, machos, pesando entre 180 e 240g, que foram divididos em 3 grupos, contendo 8 animais cada. Ao grupo I (Imunomodulação) foi oferecida uma dieta imunoestimuladora, ao grupo C (Controle) uma ração padrão para ratos e ao grupo D (Desnutrição), esta mesma ração, na metade da oferta. Após 7 dias todos os animais foram submetidos a oclusão intestinal por ligadura do íleo terminal. Após 18 horas da operação, com técnica asséptica, o abdomen foi aberto e foram retirados 6 ml de sangue da veia cava inferior, para determinação da glicemia, albumina e contagem de leucócitos. O baço, fígado e linfonodo mesentérico foram removidos separadamente, para estudo microbiológico, e segmento do jejuno proximal, para estudo histológico. A ingesta calórica foi semelhante nos grupos I e C e a metade no grupo D. A média de glicemia foi inferior no grupo D. As culturas do baço, fígado e linfonodo mesentérico foram positivas em todos os animais do grupo D, em 58,3% dos ratos do grupo I e em 62,5% dos ratos do grupo C. As alterações histológicas foram mínimas quando comparados os 3 grupos. Conclui-se que a translocação bacteriana ocorre em ratos submetidos a oclusão intestinal e que o suporte nutricional com dieta imunoestimuladora é capaz de reduzir a incidência de translocação bacteriana em ratos com oclusão intestinal.

## ABSTRACT

The aim of this study was to analyze the occurrence of bacterial translocation following intestinal occlusion in rats and to verify the importance of an immune-enhancing diet in reducing the rate of bacterial translocation in these animals. Twenty-four adult, male Wistar rats were used, weighing 180 to 240g, divided into three groups of eight rats each. Group I (Immunomodulation) received an immune-enhancing diet, group C (Control) a rat chow and group D (Malnutrition) received the half of the same rat chow as group C. After 7 days all rats were subjected to intestinal occlusion by ligation of the terminal ileum. After 18 hours, under strictly aseptic technique the abdomen was opened and 6 ml of blood was withdrawn from the inferior vena cava for the determination of the blood glucose, albumin and leukocyte count. The spleen, liver and mesenteric lymph node were removed separately to microbiologic study and a segment of the proximal jejunum for histologic study. Caloric intake was similar in groups I and C and half in group D. Blood glucose levels were lower in group D. The microbiologic culture of the spleen, liver and mesenteric lymph nodes were positive in all animals of group D, in 58.3% of group I and in 62.5% of the rats of the group C. Histological changes were minimal when the three groups were compared. It is concluded that bacterial translocation occurs in rats subjected to intestinal occlusion and that nutritional support with an immune-enhancing diet is able to reduce the rate of bacterial translocation in rats with intestinal occlusion.

# **1 Introdução**

# 1 INTRODUÇÃO

A função primária da mucosa intestinal é a digestão e absorção de nutrientes. Entretanto a mucosa também funciona como importante barreira mecânica que impede a absorção de microorganismos e de seus produtos, que estão normalmente dentro da luz intestinal (MARSHALL, CHRISTOU e MEAKINS, 1993). Dois métodos têm sido utilizados para avaliar a integridade da barreira mucosa intestinal: mediante a quantificação da translocação bacteriana ou mediante avaliação da permeabilidade da mucosa ( WILMORE, SMITH, O'DWYER, JACOBS, ZIEGLER, e WANG, 1988; DEITCH, 1989; DEITCH, 1990; THOMPSON, 1994).

Translocação bacteriana é definida como a passagem de bactérias viáveis ou de seus produtos através do epitélio intacto da luz do intestino para linfonodos mesentéricos, fígado, baço, pulmão e/ou sangue (ALEXANDER, McCLELLAN, OGLE e OGLE, 1976; ALEXANDER,



BOYCE, BABCOCK, GIANOTTI, PECK, DUNN, PYLES, CHILDRESS e ASH, 1990; DEITCH, XU, QI e BERG, 1991; EDMISTON e CONDON, 1991). Sob condições normais, três fatores impedem a translocação bacteriana: a) a barreira mecânica representada pela camada epitelial do intestino; b) as defesas imunes humoral e celular, proporcionadas pela rede de células denominada tecido linfóide associado ao intestino e c) a grande flora anaeróbica normalmente presente no intestino, que impede o supercrescimento de mais organismos patogênicos e limita a aderência destes à mucosa (FINK, 1991).

Apesar de a translocação bacteriana ser induzida mediante inúmeros modelos experimentais, parece que pelo menos um dos três fatores fisiológicos básicos deve estar alterados para que ocorra a translocação: o comprometimento da barreira mucosa pode ocorrer devido a endotoxinas, choque hemorrágico, isquemia mesentérica e nutrição parenteral (MAEJIMA, DEITCH e BERG, 1984a; MAEJIMA DEITCH e BERG, 1984 b; DEITCH, WINTERTON e BERG, 1986; DEITCH, BERG e SPECIAN, 1987; ALVERDY, AOYS e MOSS, 1988; INOUE, WIRMAN, ALEXANDER, TROCKI e CARDELL, 1988; CAMPOS, 1992); o comprometimento das defesas orgânicas, pode ser devido a quimioterapia, lesão térmica ou icterícia obstrutiva (WELLS, MADDAUS e SIMMONS, 1988); e o supercrescimento bacteriano, que pode ser provocado por uso de antibióticos por via oral, infecção intra-abdominal ou obstrução intestinal (DEITCH, MAEJIMA e BERG, 1985; DEITCH, BRIDGES, MA, MA, BERG e SPECIAN, 1990; WELLS, ROTSTEIN, PREVET e SIMMONS,

1986; KELLER, WEST, CERRA e SIMMONS, 1985; GOOR, ROSMAN, GROND, KOOI, WUBBELS e BLEICHRODT, 1994).

Na obstrução intestinal a motilidade, a absorção e a secreção estão alteradas. Entre os mecanismos responsáveis pela translocação bacteriana após a obstrução intestinal, é importante destacar que o hospedeiro desenvolve diferentes mecanismos de defesa para impedir a colonização bacteriana da mucosa para órgãos sistêmicos ( ROSCHER, OETTINGER e BEGER, 1988). O primeiro passo para que ocorra translocação bacteriana é a íntima relação e a aderência da bactéria à superfície mucosa (KELLER, WEST, CERRA e SIMMONS, 1985). No intestino delgado normal, a peristalse impede a estase de bactérias e, portanto, reduz as chances de a bactéria penetrar na camada mucosa e atingir o epitélio. Portanto, os movimentos peristálticos funcionam como clareamento contínuo de bactérias no trato gastrointestinal. Se este movimento for alterado por obstáculo mecânico, ocorrerá estase bacteriana, predispondo à ocorrência de translocação bacteriana ( DEITCH, BRIDGES, MA, MA, BERG e SPECIAN, 1990; ZENI NETO, 1994).

A importância da camada de muco intestinal em evitar a aderência intestinal tem sido documentada pois a eliminação da camada de muco está associada ao aumento do número de bactérias diretamente aderidas ao enterócito. Portanto, em condições normais, a combinação de ondas peristálticas e a camada de muco são importantes mecanismos que limitam o contato da bactéria com a mucosa intestinal e subsequente translocação. DEITCH, BRIDGES, MA, MA, BERG e SPECIAN (1990),

em estudos animais, observaram translocação de bactérias do intestino para 60% dos linfonodos mesentéricos em ratos submetidos a ligadura ileal e em 40% dos ratos submetidos a ligadura intestinal distal ao ceco. A oclusão intestinal está associada ao aumento da população bacteriana intraluminal, diretamente relacionada ao tempo de oclusão.

Entre as estratégias terapêuticas para reduzir a translocação bacteriana está o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, manutenção da função de barreira intestinal, alteração da resposta metabólica e suporte nutricional (MOCHIZUKI, TROCKI, DOMINIONI, BRACKETT, JOFFE e ALEXANDER, 1984; CERRA, 1987; MARSHALL, CHRISTOU, HORN e MEAKINS, 1988; MARSHALL, CHRISTOU e MEAKINS, 1988; DEITCH, 1990; GASTINNE, WOLFF, DELATOUR, FAURISSON e CHEURET, 1992). Existe um consenso de que suporte nutricional beneficia os pacientes cirúrgicos de alto risco pela diminuição da morbidade séptica, manutenção da imunocompetência e melhora na cicatrização da ferida (CHANDRA, 1983; MEGUID, CAMPOS e HAMMOND, 1990a; MEGUID, CAMPOS e HAMMOND, 1990b). Recentes estudos sugerem que a via de administração do nutriente é capaz de modular a resposta metabólica e imunológica à agressão. A segurança, a conveniência e os custos têm sido argumentos tradicionais em favor da via enteral (MOORE, FELICIANO, ANDRASSY, McARDLE, BOOTH, MORGENSTEIN- WAGNER, KELLUM, WELLING e MOORE, 1992; SANTOS, RODRICK, JACOBS, DINARELLO, WOLFF, MANNICK e WILMORE, 1994). Diferentes pesquisas têm demonstrado que a administração de nutrição parenteral como

única forma de nutrição, em estudos experimentais, está associada à atrofia intestinal progressiva bem como perda imunidade do trato respiratório superior (KUDSKY e RENEGAR, 1996). Esta é caracterizada por redução do peso da mucosa, altura das vilosidades, espessura da parede mucosa e conteúdo de DNA e RNA (LEVINE, DEREN, STEIGER e ZINNO, 1974; JOHNSON, COPELAND, DUDRICK, LICHTENBERGER e CASTRO, 1975; PIERRO, VAN SAENTE, DONNEL, HUGHES, EWAN, NUNN e COYD, 1996).

Importantes questões relacionadas à composição e administração de nutrição enteral em resposta a diferentes padrões de estresse têm merecido atenção. Estudos clínicos prospectivos, randomizados, que empregaram fórmulas enterais enriquecidas com os chamados nutrientes imunoestimuladores, demonstraram redução significativa nos índices de infecções e complicações da ferida, bem como no tempo de permanência hospitalar naqueles pacientes recebendo essas fórmulas suplementadas (O'RIORDAIN, FEARON, ROSS, ROGERS, FALCONER, BARTOLO, GARDEN e CARTER, 1994). A glutamina tem-se mostrado importante na manutenção da função e estrutura intestinal; a glutamina administrada enteralmente ou por via parenteral impede a atrofia da mucosa durante a inanição em estudos experimentais. Este nutriente diminui a translocação bacteriana e estimula o sistema imune na sepse e estresse (KULKARNI, KUMAR, PIZZINI, RUDOLPH e VAN BUREN, 1990; SOUBA, KLIMBERG, PLUMLEY, SOLLOUM, FLYNN, BLAND e COPELAND, 1990; WELLS, JECHEREK, ERLANDSEN, LAVIN e CERRA, 1990; VANDER HULST, MEYENFELDT, ARENDS, KREEL,

BRUMMER, DEUTZ e SOETERS, 1993 ). A arginina é um outro nutriente específico que apresenta efeitos sobre o intestino, melhora a cicatrização das feridas e é secretagogo de vários hormônios, incluindo hormônio do crescimento e insulina. Este aminoácido estimula a função imune local e sistêmica após desnutrição protéico-calórica, operações e queimaduras (SAITO, TROCKI, WANG, GONCE, JOFFE e ALEXANDER, 1987; DALY, REYNOLDS, THOM, KINSLEY, DIETRICK-GALLAGHER, SHOU e RUGGIERI, 1988).

BOWER, CERRA, BERSHADSKY, LICARI, HOYT, JENSEN, VAN BUREN, ROTHKOPF, DALY e ADELSBERG (1995), utilizando fórmula de nutrição enteral (IMPACT®), suplementada com arginina, nucleotídeos e óleo de peixe, em pacientes em unidade de terapia intensiva, observaram ser uma fórmula segura, bem tolerada e, nos pacientes sépticos, registrou-se uma redução no tempo de permanência hospitalar e na incidência de infecções adquiridas.

KUDSK, MINARD, CROCE, BROWN, LOWREY, PRITCHARD, DICKERSON e FABIAN (1996), em estudo randomizado, observaram que pacientes com dieta enteral imunoestimuladora (IMMUN-AID® ) apresentavam redução das complicações infecciosas em comparação com aqueles que receberam dieta isonitrogenada convencional.

O objetivo deste estudo é avaliar a ocorrência de translocação bacteriana em ratos submetidos a obstrução intestinal com ou sem desnutrição e verificar a eficácia de dieta enteral imunoestimuladora para reduzir a incidência de translocação bacteriana em ratos.

## **2 Revisão da Literatura**

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

Diferentes estudos clínicos e experimentais, abordam aspectos importantes sobre translocação bacteriana. Destacam-se, nesta revisão, trabalhos que avaliaram a influência da falta de ingesta oral na translocação bacteriana, efeitos das alterações da mucosa do trato gastrointestinal, resposta à alimentação precoce e o efeito da oclusão intestinal no supercrescimento bacteriano.

LEVINE, DEREN, STEIGER e ZINNO(1974) realizaram estudo experimental em ratos para diferenciar entre a falta de ingesta oral e o balanço nitrogenado negativo como causa de atrofia intestinal, usando alimentação intravenosa para manter um grupo de ratos em balanço nitrogenado positivo sem alimentação oral. Um segundo grupo de ratos recebia alimentação oral idêntica e servia como grupo-controle para o grupo de nutrição venosa. Posteriormente foi determinado se o padrão de

distribuição de massa intestinal e de atividade da dissacaridase diferia com o comprimento do intestino delgado nos dois grupos de animais . As alturas das vilosidades e das criptas foram medidas com micrômetro e expressadas em unidades arbitrárias. O peso final dos animais foi semelhante para ambos os grupos. O peso intestinal por centímetro nos ratos submetidos a alimentação intravenosa foi significativamente menor que nos animais alimentados por via oral. O peso da mucosa de todo o intestino delgado foi 28% menor e a proteína mucosa total foi 35% menor no grupo de alimentação intravenosa. A altura da mucosa (vilosidades e criptas) foi significativamente menor no intestino delgado dos ratos alimentados por via intravenosa e a atividade da dissacaridase foi 62% menor no grupo com nutrição intravenosa do que no grupo com alimentação oral. Estes dados demonstraram que a supressão da ingesta oral em ratos, mantendo o balanço nitrogenado positivo por meio de nutrição parenteral, leva a significativa diminuição da massa intestinal, proteína, DNA e atividade da dissacaridase.

JOHNSON, COPELAND, DUDRICK, LICHTENBERGER e CASTRO (1975) realizaram estudo experimental para examinar o efeito da ausência prolongada da ingesta alimentar oral nos parâmetros estruturais do trato gastrointestinal em ratos mantidos nutricionalmente por nutrição intravenosa por até 3 semanas. Durante este período o peso corporal dos animais aumentou em 22%. O grupo-controle recebeu dieta oral isocalórica e foi submetido ao mesmo procedimento do grupo parenteral. A nutrição parenteral resultou em significativo decréscimo no peso do estômago, intestino delgado e pâncreas. O peso de outros órgãos como baço, rim e região antral do estômago permaneceu inalterado. No intestino delgado



havia significativa perda de DNA e quase duplicou a relação RNA: DNA nos animais do grupo parenteral. Houve queda dos níveis de gastrina na ausência de dieta oral. Os autores concluíram que a ingesta oral e/ou a presença física do alimento dentro do trato gastrointestinal são necessários para a manutenção do trofismo intestinal. A manutenção das reservas teciduais normais da gastrina é dependente do estímulo produzido pela ingesta oral e a presença do alimento no trato gastrointestinal.

MOCHIZUKI, TROCKI, DOMINIONI, BRACKETT, JOFFE e ALEXANDER (1984), com o objetivo de avaliar se a administração de nutrição enteral precoce, após lesão térmica, reduz o hipermetabolismo e hipercatabolismo pós-queimadura, realizaram estudo experimental em cobaias submetidas a gastrostomia com cateter de silastic. Cinquenta e sete animais foram submetidos a queimadura de 30% da superfície corporal total, com espessura completa, depois colocados em gaiolas individuais. Sete animais-controle não foram submetidos a queimadura. Os animais com queimadura foram divididos em três grupos de acordo com a dieta. Grupo I recebeu 175 kcal/Kg/dia, 2 horas após a queimadura, grupo II o mesmo volume após 72 horas e o grupo III recebeu 200 kcal/Kg/dia após 72 horas. Os resultados mostraram que após duas semanas do período pós-queimadura, os animais do grupo I mantiveram 95% do peso pré-queimadura durante todo o experimento. Nos grupos II e III foi observada perda de peso de aproximadamente 15% do peso pré-queimadura em 72 horas após a queimadura e os animais não recuperaram o peso durante o período de estudo. Os autores observaram que, em modelos animais, o início de alimentação intragástrica por meio de uma dieta suficiente,

imediatamente após queimadura severa, está associada com a preservação da massa mucosa do intestino delgado, inibição da resposta esperada de hormônios catabólicos, inibição do aumento esperado de consumo metabólico de repouso e melhora do estado nutricional.

DEITCH, WINTERTON e BERG (1987), após o conhecimento de que os fatores que promovem translocação bacteriana incluem a ruptura da flora endógena do trato gastrointestinal, comprometimento das defesas do sistema imune e ruptura física da barreira mucosa, realizaram estudo experimental para determinar se a desnutrição protéica ou inanição promoveriam translocação bacteriana do trato gastrointestinal para outros órgãos, foi realizado experimento em ratos, no qual o controle recebia 17% de proteína e 11% de gordura. A flora endógena foi eliminada usando-se 4 mg de sulfato de estreptomicina e 4 mg de bacitracina. A depleção protéica foi induzida mediante dieta que continha elementos traços e minerais, 20% de gordura, 67% de carboidratos e 0,03% de proteína. Foi realizada lesão térmica de 25 a 30% da superfície corporal total. Os resultados mostraram que 45 animais, privados de alimentação por até 72 horas, perderam 22% da sua superfície corporal total. Para determinar se a translocação bacteriana ocorreu nestes animais, foi realizada cultura do baço, fígado e linfonodos mesentéricos. Não foi cultivada bactéria nestes órgãos. Dentre os animais submetidos a lesão térmica, translocação bacteriana ocorreu apenas naqueles do grupo-controle, onde, foi associada à *Escherichia coli* C-25. A conclusão dos autores foi de que a desnutrição proteica e a inanição rompem a microflora do trato gastrointestinal pela diminuição da população de lactobacilos e

anaeróbios, permitindo supercrescimento de bactérias aeróbias. Entretanto a translocação bacteriana não ocorre nestes animais, mesmo após lesão térmica.

ALVERDY, AOYS e MOSS (1988), com a finalidade de avaliar o efeito da via de administração de nutriente na translocação bacteriana do intestino, realizaram estudo experimental em ratos submetidos a cateterização venosa central e dividida em três grupos. O grupo I (controle) recebeu ração para ratos (Purina<sup>®</sup>) e água *ad libitum*; o grupo II recebeu a solução de nutrição parenteral convencional, porém por via oral e água *ad libitum* e o grupo III recebeu a solução de nutrição parenteral através de cateter venoso central. Ao final de duas semanas os animais foram sacrificados. Todos os animais ganharam peso ao final do estudo. Dois terços dos animais nutridos por via parenteral tiveram cultura positiva do linfonodo mesentérico comparados com um terço do grupo alimentado por via enteral. A cultura da ponta do cateter foi negativa em todos os grupos. A cultura bacteriana no ceco demonstrou aumento estatisticamente significativo nos grupos alimentados por via enteral e parenteral quando comparados com o grupo controle. Os autores concluíram que a nutrição parenteral promove translocação bacteriana do trato gastrointestinal pelo aumento da contagem bacteriana no ceco e comprometimento da defesa intestinal.

ROSCHE, OETTINGER e BEGER (1988) realizaram estudo experimental para avaliar alterações bacterianas quantitativas e qualitativas na luz intestinal e avaliar endotoxinas endógenas e prostaglandinas

endógenas no sangue venoso portal e central em obstrução do intestino delgado. Foram utilizados 18 cobaias com obstrução do intestino delgado e 11 para controle, investigados por 7 dias. A determinação bacteriana foi realizada na operação e no sacrifício. Os níveis de endotoxina e de prostaglandinas, foram determinados diariamente no sangue venoso portal e central. As cobaias com obstrução do intestino delgado apresentaram grande aumento na microflora, com predominância de *Escherichia coli*, que foi observada no intestino obstruído. Houve grande liberação de endotoxinas na circulação, com níveis potencialmente tóxicos na circulação sistêmica, aumentando relativamente no quarto dia do pós-operatório. No início do primeiro dia após a obstrução, o estímulo do sistema da prostaglandina era inicialmente limitado ao trato gastrointestinal, porém aumentou sistematicamente quando a obstrução persistiu por mais de cinco dias. Os eicosanóides vasoativos estavam predominantemente envolvidos. Os animais do grupo-controle não mostraram nenhuma das alterações observadas nas cobaias com obstrução do intestino delgado.

DEITCH, BRIDGES, MA, MA, BERG e SPECIAN (1990) desenvolveram estudo para avaliar translocação bacteriana em ratos com oclusão intestinal aguda. O experimento foi dividido em três grupos. No primeiro grupo o intestino não era submetido a ligadura, apenas os segmentos proximal e distal eram isolados e exteriorizados, sendo realizada abertura ao longo da borda antimesentérica do segmento intestinal. O intestino era exteriorizado por 3 a 5 minutos e comprimido mecanicamente. No segundo grupo o intestino era obstruído com ligadura única, com fio de seda 4.0 colocado a 1 cm proximal da válvula ileocecal. O terceiro grupo foi

submetido a obstrução intestinal com fio de seda 4.0 colocado 1cm distal à junção do ceco com o cólon ascendente. Os animais foram sacrificados após 4, 6, 12, 24 e 48h do período pós-operatório. Foram retiradas amostras do sangue, linfonodos, baço e fígado para estudo microbiológico. Segmentos do íleo, ceco e cólon ascendente foram utilizados para determinação da população bacteriana. Os autores observaram que houve translocação bacteriana do trato gastrointestinal para órgãos sistêmicos já após 4 horas da ligadura proximal e distal à válvula ileocecal. A princípio a translocação ocorreu para o linfonodo. Esta translocação foi maior no grupo com obstrução intestinal e principalmente naqueles com oclusão proximal (antes do ceco). O número de bactérias viáveis foi maior após 48 horas de oclusão intestinal. Metade dos ratos com oclusão antes do ceco morreu até o quarto dia de pós-operatório e todos os animais morreram até o sexto dia após a cirurgia. Os ratos com ligadura distal ao ceco sobreviveram por tempo mais prolongado. Quanto à população bacteriana intraluminal, os ratos com oclusão proximal ao ceco apresentavam grande aumento da população bacteriana no íleo terminal após 24 horas de oclusão.

SPAETH, BERG, SPECIAN e DEITCH (1990), pretendendo avaliar a função da mucosa intestinal e se a via e/ou a composição do suporte nutricional altera a função da barreira intestinal, medida através de translocação bacteriana, realizaram estudo experimental em ratos. Estes foram divididos em três grupos. O grupo I, com alimentação *ad libitum* por 7 dias, o grupo II, que recebeu solução de nutrição parenteral convencional intravenosa e o grupo III, recebeu solução de nutrição parenteral convencional porém administrada por via oral. Translocação bacteriana não

ocorreu nos ratos alimentados normalmente, porém ocorreu em 60% dos ratos alimentados por via enteral ou parenteral. Todos os grupos de animais ganharam peso após os 7 dias de experimento, porém os grupos com solução parenteral e enteral ganharam menos peso e os níveis de proteína na mucosa estavam diminuídos quando comparados com os do grupo com dieta oral. Foram adicionados dois grupos alimentados por via oral com celulose, o que resultou em diminuição da incidência de translocação bacteriana para 8% no grupo enteral e para 0% no grupo parenteral. A celulose melhorou a função da barreira intestinal, embora não tenha impedido o crescimento bacteriano ou a perda da massa mucosa dos ratos alimentados com nutrição enteral ou parenteral. A celulose parece impedir translocação bacteriana por evitar as alterações induzidas na estrutura da mucosa pela alimentação enteral ou parenteral. Portanto a administração oral de fibras mantém a barreira intestinal em sua função, impedindo translocação bacteriana, mesmo na ausência de nutrientes por via oral.

CAMPOS (1992) realizou estudo experimental, com a finalidade de avaliar translocação bacteriana em ratos submetidos a nutrição parenteral. Utilizou 32 ratos Wistar adultos divididos em dois grupos de dezesseis, sendo que o grupo-controle recebeu ração oral para ratos e os demais receberam nutrição parenteral. A metade dos animais de cada grupo foi submetida a oclusão intestinal após 7 dias de nutrição parenteral ou ração padrão para ratos. Histologicamente os animais que receberam nutrição parenteral apresentaram alterações atróficas do jejuno. As contagens bacterianas do jejuno não se modificaram de modo significativo pela nutrição parenteral total ou pela oclusão intestinal. Nos ratos do grupo-

controle, com ou sem oclusão intestinal, não houve evidência de translocação bacteriana para o baço, fígado ou linfonodo mesentérico. No grupo de ratos que recebeu nutrição parenteral, três animais apresentaram cultura positiva do baço, sendo um rato sem oclusão intestinal e os outros dois com oclusão intestinal. O autor concluiu que ocorrem alterações atróficas intestinais nos ratos após nutrição parenteral por 7 dias e que não ocorre translocação bacteriana em ratos espontaneamente ou após oclusão intestinal de 12 horas. Entretanto ocorre translocação bacteriana em ratos recebendo nutrição parenteral com ou sem oclusão intestinal.

### **3 Material e Método**



### 3 MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Pesquisas do Departamento de Fisiologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Utilizou-se a *Nomina Anatomica Veterinária* de 1993. Aplicaram-se as normas para referências bibliográficas e abreviaturas de títulos e periódicos da Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR - 6023) de 1989 e as Normas para Apresentação de Trabalhos da Universidade Federal do Paraná (1994).

#### 3.1 Modelo Animal

Utilizaram-se 24 ratos machos da linhagem Wistar, adultos, pesando entre 180 e 240g, provenientes do Biotério da Universidade Federal

do Maranhão. Toda a manipulação dos ratos foi realizada nas dependências do Laboratório de Pesquisas do Departamento de Fisiologia da UFMA. Os ratos foram mantidos à temperatura estável de 29 a 31°C e em condições ambientais constantes.

Os ratos foram aclimatizados desta maneira por um período de 14 dias para adaptação, em gaiolas coletivas plásticas, contendo 4 ratos cada gaiola. Durante este período, tiveram livre acesso a água e ração para ratos (Purina<sup>®</sup> - Labina, São Paulo-SP) *ad libitum*. A ração utilizada (Purina<sup>®</sup>) fornece 4 kcal/g e sua composição está representada na Tabela 1. Durante todo o estudo, foram observados os Princípios Internacionais para Pesquisa Envolvendo Animais, conforme orientação do Conselho da Organização Internacional de Ciências Médicas (1985).

**Tabela 1** - Composição da ração utilizada nos grupos C e D do experimento.

<b>RAÇÃO</b>	<b>* Purina<sup>®</sup> - Labina</b>
PROTEÍNA	23,0%
EXTRATO ETÉREO	2,5%
MATÉRIA FIBROSA	9,0%
MATÉRIA MINERAL	8,0%
CÁLCIO	1,4%
FÓSFORO	0,8%

### **ENRIQUECIMENTO (por quilograma do produto)**

VITAMINA A	20.000 UI
VITAMINA D <sub>3</sub>	6.600 UI
VITAMINA K	6 mg
VITAMINA B <sub>12</sub>	10 mg
VITAMINA B <sub>2</sub>	8 mg
PANTOTENATO DE CÁLCIO	24 mg
NIACINA	95 mg
TIAMINA	4 mg
COFINA	2.000 mg
PIRIDOXINA	6 mg
BIOTINA	0,1mg
ÁCIDO FÓLICO	0,5 mg
MANGANÊS	50 mg
IODO	2 mg
FERRO	65 mg
ZINCO	35 mg
COBRE	26 mg
ANTIOXIDANTE	100 mg

### **COMPOSIÇÃO BÁSICA DO PRODUTO**

Milho, farelo de trigo, farelo de soja, farinha de carne, farelo de arroz cru, carbonato de cálcio, fosfato bicálcio, sal, pré-mix.

### 3.2 Definição de Oferta

Para avaliar a necessidade média diária de ração por rato, foi oferecida aos 24 ratos uma quantidade de ração padrão para ratos (Purina<sup>®</sup>-Labina, São Paulo-SP), que era pesada anteriormente e distribuída em gaiolas individuais. Após 24 horas o excesso de ração era retirado e pesado novamente. Este procedimento foi realizado por 8 dias. Após este período a necessidade diária de ração por rato ficou definida em 14g, o que corresponde a 56 calorias/rato/dia. Em seguida os animais foram colocados em gaiolas individuais identificadas.

A nutrição imunoestimuladora utilizada no presente estudo foi o Imunonutril Diet<sup>®</sup> ( Support, Petrópolis - Rio de Janeiro - RJ ), em cuja composição observam-se proteínas, carboidratos, lipídios, vitaminas e minerais. Destaca-se em sua composição alto teor de glutamina, arginina e extrato de ácidos graxos poliinsaturados marinhos ( $\omega$ -3). Apresenta osmolaridade de 340mOsm/kg e 4,26 kcal/g em sua composição básica. Cada envelope contém 98g (417,48 kcal), que foram diluídos em 350 ml de água. Os ratos do estudo deveriam receber 56 kcal/dia da dieta, que correspondia a 13,14g do produto, diluído em água bidestilada. O volume e a necessidade calórica de cada rato foram aumentados em 30% e, ao final de 24 horas, todo o excesso de nutrição foi retirado e medido. Após a subtração das perdas, foram realizados os cálculos da ingesta calórica de cada rato. Perdas inferiores a 5% do volume oferecido foram consideradas

desprezíveis. Por se tratar de animais com hábitos alimentares noturnos, a nutrição foi oferecida das 18 às 08 horas do dia seguinte; no período diurno esta nutrição foi substituída por água *ad libitum*. O volume de água excedente era medido para avaliar a ingesta diária de água por rato.

Após a definição de oferta diária de calorias, os ratos foram transferidos para gaiolas individuais, recebendo ração padrão para ratos por mais quatro dias e, a seguir, divididos em 3 grupos, contendo 8 animais cada, que foram pesados e distribuídos da seguinte forma:

Grupo I (Imunomodulação - Nutrição com dieta imunoestimuladora) - Constituído por oito animais aos quais foi oferecida dieta imunoestimuladora (Imunonutril Diet<sup>®</sup>), com oferta calórica média por animal de 56 kcal/ dia. A composição da dieta imunoestimuladora (Imunonutril Diet<sup>®</sup> - Support, Petrópolis-Rio de Janeiro-RJ) está apresentada na Tabela 2. A nutrição enteral foi preparada diariamente, em condições assépticas, com água bidestilada, no Laboratório de Pesquisas do Departamento de Fisiologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, e foi oferecida por via oral a todos os ratos deste grupo.

Grupo C (Controle - Nutrição com ração: oferta normal)- Constituído por 8 ratos que receberam dieta oral à base de ração padrão para ratos ( Purina<sup>®</sup> Labina), com oferta média de 14g ( 56 cal / dia). Neste grupo foram acrescentados 30% de ração acima do valor estipulado. Posteriormente, as sobras foram pesadas novamente e estimado o consumo em calorias.

Grupo D (Desnutrição - Nutrição com ração: metade da oferta)

- Constituído por 8 ratos que foram submetidos a dieta oral à base de ração padrão para ratos ( Purina<sup>®</sup> Labina), com oferta de 7g ( 28 cal / dia), que correspondia à metade da oferta padrão dos grupos anteriores em calorias.

Todos os animais receberam a dieta anteriormente descrita por período de 7 dias. Todos os ratos receberam água *ad libitum* durante todo o experimento.

**Tabela 2** - Composição da nutrição enteral imunoestimuladora utilizada no experimento.

---

**IMUNONUTRIL DIET® - COMPOSIÇÃO\* (Para 100g)**

---

Calorias totais	426
Proteínas	Lactoalbumina (31%) Caseinatos Na e Ca(34,78%) N-Acetil I- Cisteína (0,867%) L - Arginina (21,7%) L - Glutamina (9,5%) RNA (2,25%)
Carboidratos	Maltodextrina(100%)
Lipídios	Triglicerídeos de cadeia média. (18,8%) Óleo de milho (62,4%) Extrato de ácidos graxos poliinsaturados marinhos ômega -3 ( 18,8%)
Proteínas (g)	18,827
Carboidratos (g)	65,100
Lipídios (g)	9,012
Mineiras	Sódio-345mg Potássio- 347mg Cálcio - 204 mg Magnésio - 68 mg Cloro - 231 mg Fósforo - 203 mg Ferro - 3 mg Cobre - 0,4mg Manganês - 0,7 mg Zinco - 3,8 mg Iodo - 25 mcg Cromo - 25,5 mcg Selênio - 34,0 mcg Molibdênio - 51 mcg
Vitaminas : A, D <sub>3</sub> , B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , C, K <sub>1</sub> , E, Pantotenato de Cálcio, Biotina, Ácido Fólico, Nicotinamida.	
% kcal	Proteínas - 18% Carboidratos - 63% Lipídios - 19%
* Calorias - 4,26 Kcal/g Osmolaridade 340 mOsm/kg	

---

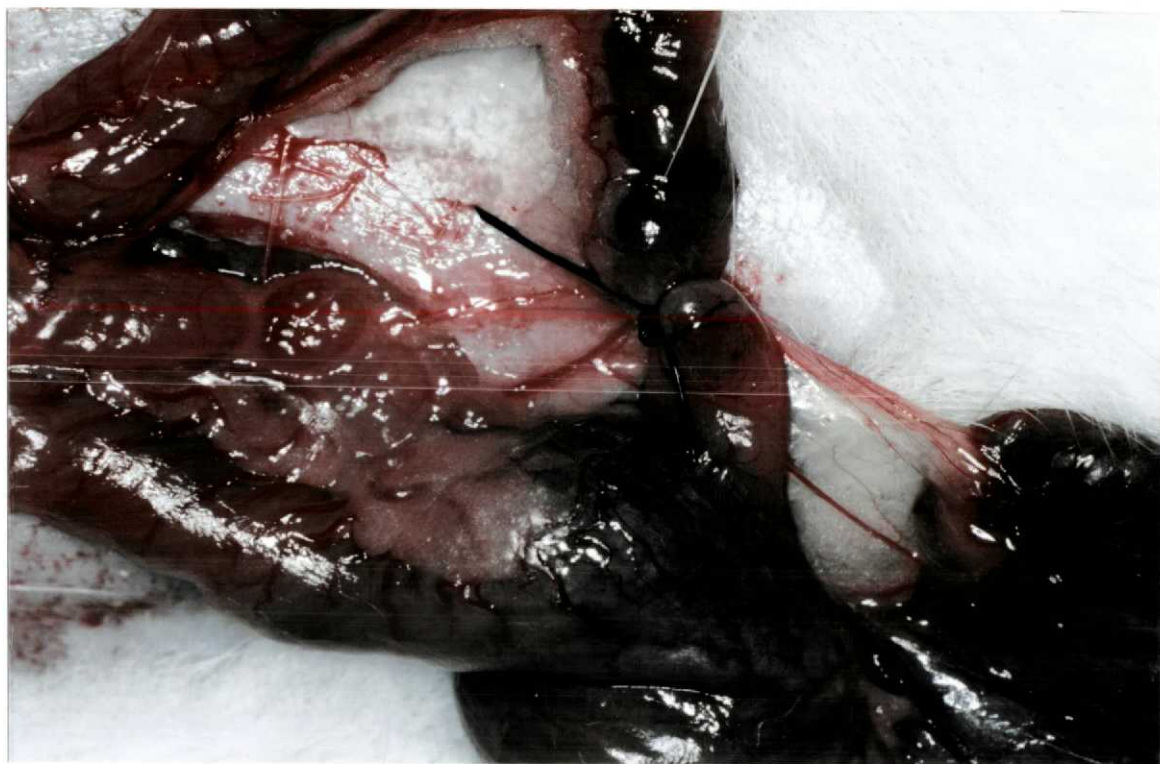
### 3.3 Oclusão Intestinal

Após 7 dias de dieta imunoestimuladora por via oral (Imunonutril Diet<sup>®</sup>) ou de ração padrão para ratos, com água *ad libitum*, todos os animais foram submetidos a oclusão intestinal. Estes animais foram novamente pesados e, sob anestesia geral inalatória com éter sulfúrico comercial, foi realizada tricotomia na face ventral do abdome e antissepsia com polivinil-pirrolidona-iodo (Povidine Tintura<sup>®</sup> - Darrow ). Através de laparotomia mediana, foi identificado o ceco e íleo terminal e realizada a oclusão deste, a 1 cm de sua implantação no ceco, com fio monofilamentar (mononylon 4.0), de forma a evitar lesão dos vasos mesentéricos e, conseqüentemente, interferir na vascularização do intestino (figuras 1 e 2). A ferida abdominal foi fechada com plano peritôneo-aponeurótico, com fio monofilamentar 4.0. A pele foi fechada com sutura contínua, usando fio monofilamentar 4.0. Após a ligadura do íleo terminal, foram suspensas a nutrição e alimentação oral aos animais. Água foi oferecida *ad libitum* a todos os grupos. A aferição de todos os ratos foi realizada 18 horas após a oclusão intestinal.





**Fig. 1** - Identificação do segmento do íleo terminal onde era realizada a oclusão intestinal.



**Fig.2**-Oclusão intestinal por meio de ligadura do íleo terminal a 1 cm de sua implantação no ceco.

### 3.4 Coleta dos Dados

O dados referentes à ingesta calórica e hídrica de todos os animais dos grupos do estudo foram coletados diariamente, no período da manhã (07 - 09 horas ), do primeiro ao 7º dia do experimento. No oitavo dia, quando foi realizada a oclusão intestinal, estes dados não foram coletados.

No nono dia do estudo, após 18 horas de oclusão intestinal, os ratos foram submetidos a anestesia geral inalatória com éter sulfúrico comercial, com a equipe cirúrgica sempre usando luvas, gorros e máscaras cirúrgicas. Realizou-se tricotomia ampla da parede anterior do abdome e antisepsia com polivinil-pirrolidona-iodo. Através de ampla incisão abdominal, realizou-se exposição adequada da veia cava caudal e puncionou-se esta, aspirando-se 6 ml de sangue, que foi dividido em 2 tubos de ensaio, contendo 3 ml cada, sendo um deles (com anticoagulante) para análise hematológica e o outro (sem anticoagulante) para estudo bioquímico. Este sangue foi enviado para o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, onde foram realizados os seguintes exames: na análise bioquímica, dosagem de albumina sérica pelo método do verde de Bromocresol (Labtest, Belo Horizonte, MG) e glicemia pelo método da glicose oxidase (Labtest, Belo Horizonte, MG); na hematologia foi realizado o hemograma completo através de contagem eletrônica (Coulter Eletronics Indústria e Comércio Ltda, Rio de Janeiro, RJ).

Após a coleta do sangue foram retirados o fígado, baço, linfonodo mesentérico e intestino delgado. Procedeu-se à exposição da arcada mesentérica, da qual o linfonodo mesentérico era identificado e removido. Após a retirada do linfonodo, era realizada a retirada do baço e do fígado. Estes órgãos foram retirados sob estritas condições de assepsia e foram utilizados jogos de pinças e tesouras esterilizados para cada órgão. Os órgãos retirados eram colocados imediatamente em placas de Petri esterilizadas, sendo o fígado e o baço colocados em fragmentos. Em seguida, retiraram-se amostras do intestino delgado que foram preservadas em formalina a 10%. A amostra retirada correspondia ao jejuno, com 2 cm de extensão, localizado a 2 cm do ângulo duodenojejunal. A retirada do segmento do intestino delgado foi sempre realizada ao final do procedimento. O material acondicionado desta forma foi encaminhado ao Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão. Os órgãos retirados para exame microbiológico foram enviados aos Laboratórios de Microbiologia da Clínica Maranhense e Laboratório Cedro (São Luís-MA).

### 3.5 Estudo Anatomopatológico

As amostras histológicas foram fixadas em solução de formalina a 10% e foram processadas no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). As peças foram recortadas e incluídas em parafina após banhos sucessivos em xilol, obedecendo a metodologia histológica padronizada. Os blocos de parafina foram, a seguir, colocados em micrótomo convencional e realizados cortes de 5 micra de espessura. Os cortes obtidos foram corados com hematoxilina-eosina (H.E.) e examinados ao microscópio óptico. Quatro ratos Wistar, adultos, pesando entre 180 e 240 gramas, alimentados com ração padrão para ratos (Purina<sup>®</sup>), sem qualquer procedimento, foram sacrificados com éter sulfúrico. Um segmento intestinal de 2 centímetros retirado do jejuno proximal foi preparado histologicamente e enviado para estudo histológico, com a finalidade de definir as características normais do intestino do rato.

### 3.6 Estudo Microbiológico

Os órgãos relacionados para o estudo foram acondicionados individualmente em solução de cloreto de sódio a 0,9%. Como preparo, os órgãos foram macerados em gral e pistilo esterilizados e, sob fluxo laminar, diluídos progressivamente até diluição de  $10^{-6}$ . As amostras foram semeadas sobre placas de Agar Mac Conkey e Agar Sangue ( 5% de sangue de

carneiro), incubadas a 35-37° C até ocorrer crescimento suficiente (normalmente entre 18 e 24 horas). A identificação dos microorganismos foi realizada com o cartão VITEK® GNI, para uso diagnóstico *IN VITRO* (Produto nº V 1306 - BIO MERIEUX SA - 69280- Marcy - l'Etoile - França). A cultura para anaeróbios foi efetuada adicionando-se agar-sangue enriquecido de vitamina K-hemina e penicilina em ambiente anaeróbico com jarra Gas Pack e gerador de anaerobiose (Merck).

### 3.7 - Análise Estatística

Os resultados obtidos foram tabulados e analisados estaticamente através de programa Epi Info 5.0, para análise da média do peso corporal dos animais e ingesta calórica e de água. A comparação destes dados entre si foi realizada através do teste Kruskal-Wallis ( não-paramétrico). Para a localização das diferenças entre os grupos, foi utilizado o programa *S-plus for Windows*. Foram consideradas significativas as diferenças com níveis de significância de 5%.

## **4 Resultados**

## **4 RESULTADOS**

Os ratos dos três grupos do experimento permaneceram ativos durante todo o período de observação. Não foram observados sinais clínicos de infecção ou complicações infecciosas na ferida operatória. Todos os ratos sobreviveram ao período de oclusão intestinal de 18 horas.

### **4.1 Peso Corporal dos Ratos**

Os pesos corporais médios dos ratos no início e ao final do experimento estão demonstrados na Tabela 3.

**Tabela 3** - Peso corporal inicial e final, em gramas, dos ratos submetidos a oclusão intestinal.

Grupo	Peso Inicial (Média ± EP)	Peso Final (Média ± EP)
Grupo I	222,75 (± 14,89)	237,12 (± 16,65)
Grupo C	216,12( ± 16,43)	234,12( ± 15,11)
Grupo D	216,00( ± 22,90)	194,62( ± 23,40)

EP - erro padrão

Não houve diferença significativa em relação ao peso inicial entre os grupos I e C, C e D e entre I e D ( $p= 0,4942$ ,  $0,0362$  e  $0,7921$ , respectivamente). Em relação ao peso final, não houve diferença significativa quando foram comparados os grupos I e C ( $p = 0,4005$ ). Entretanto a diferença foi estatisticamente significativa quando foram comparados os grupos I e D ( $p = 0,0045$ ) e C e D ( $p= 0,0063$ ).

#### 4.2 - Ingesta Calórica

A ingestá calórica média foi semelhante nos grupos I e C, e a metade no grupo D. A ingestá de água *ad libitum* foi ligeiramente menor nos ratos do grupo I, porém sem diferença significativa em relação aos outros dois grupos ( $p = 0,5832$ ) (figuras 3 e 4).



Fig. 3- Ingesta calórica dos grupos de animais do estudo.

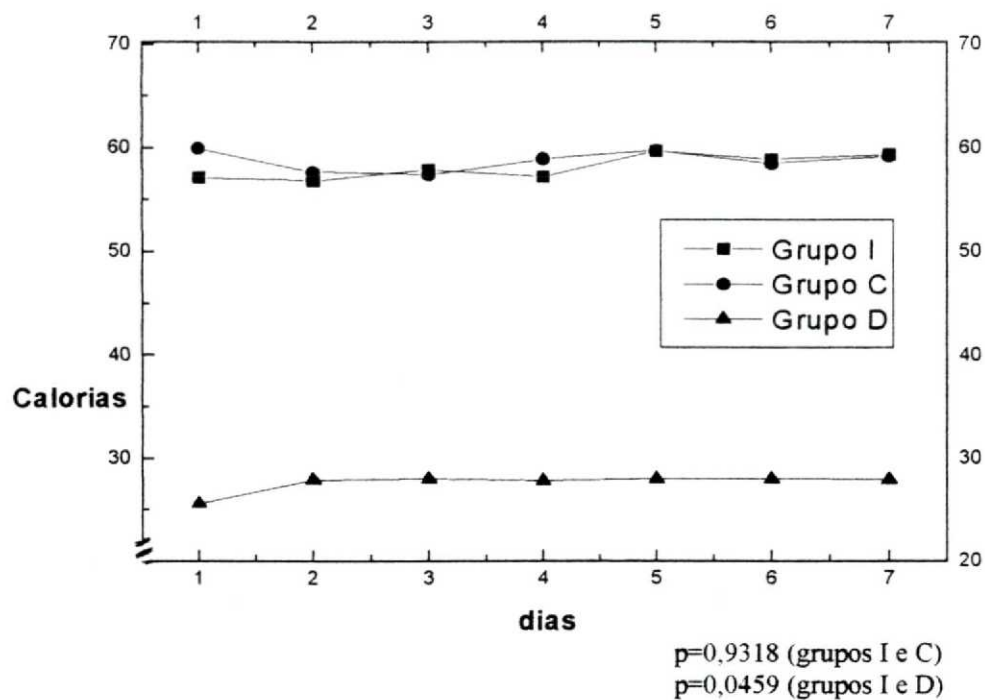
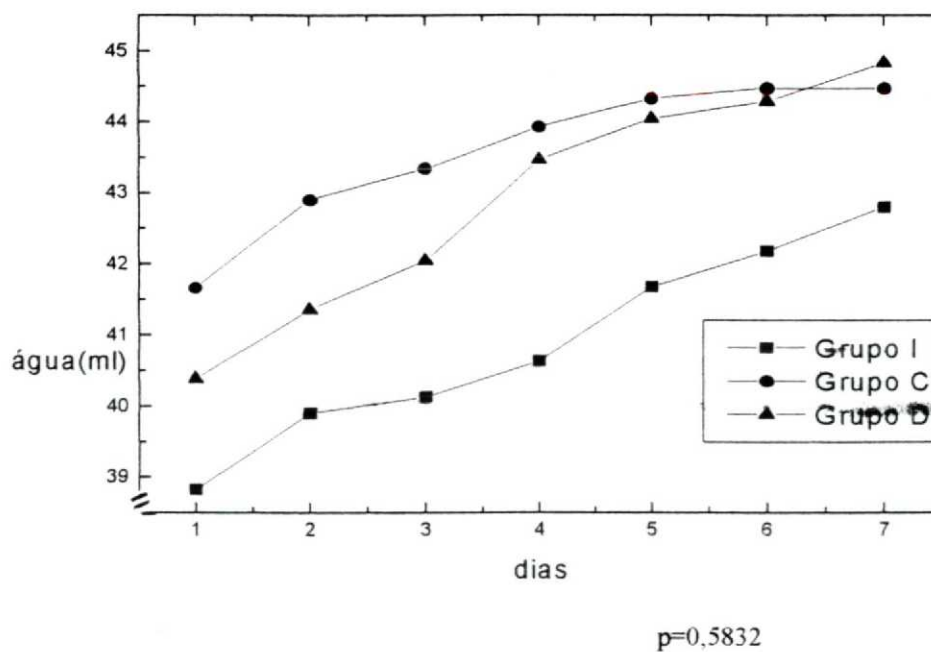


Fig. 4- Ingesta de água dos grupos de animais do estudo



### 4.3 Exames Laboratoriais

Os resultados dos exames bioquímicos e hematológicos estão representados na Tabela 4.

**Tabela 4** - Resultados dos exames laboratoriais dos ratos do estudo.

EXAME	Grupo I (média ± EP)	Grupo C (média ± EP)	Grupo D (média ± EP)
Albumina (g/dl)	3,01(±0,26)	2,56(±0,50)	2,08(±0,34)
Glicemia(mg/dl)	102,85(±5,38)	133,62(±2,28)	50,12(±3,70)
Leucócitos (N/dl)	17174(±917)	14309(±458)	12263(±616)
Linfócitos (N/dl)	8651(±356)	6091(±579)	4685(±494)
Hemoglobina (g/dl)	13,92(±0,83)	15,97(±0,91)	13,52(±1,07)

EP = erro padrão

N= contagem absoluta

A média da glicemia dos animais do grupo C (133,62 mg/dl) foi superior à dos animais dos grupos I e D ( $p = 0,0023$  e  $p = 0,0008$ , respectivamente). Os ratos do grupo D apresentavam a média de glicemia baixa (50,12 mg/dl) quando comparados com os do grupo I ( $p = 0,0008$ ).

A contagem linfocítica dos ratos do grupo I foi superior à dos animais dos grupos C e D ( $p < 0,05$ ). Aqueles do grupo C se apresentaram elevados quando comparados aos do grupo D ( $p = 0,0016$ ).

Os níveis de hemoglobina não apresentaram diferenças significativas quando comparados entre os grupos. Os leucócitos

apresentaram níveis elevados quando foram comparados os grupos I com C e C com D ( $p = 0,0016$  e  $p = 0,0022$ ).

Os valores da albumina sérica nos animais do grupo I foram superiores àqueles dos grupos C e D ( $p < 0,05$ ). Os valores observados nos ratos do grupo D apresentavam-se inferiores aos do grupo C ( $p = 0,0011$ ).

#### 4.4 Cultura dos Órgãos

Os resultados das culturas dos órgãos estão representados nas Tabelas 5, 6 e 7 em cada grupo de ratos .

**Tabela 5** - Resultado positivo da cultura do baço nos animais do estudo.

Grupo	N	% (positividade)
Grupo I	5/8	62,5
Grupo C	5/8	62,5
Grupo D	8/8	100

**Tabela 6** - Resultado da cultura do fígado nos animais do estudo.

Grupo	N	% (positividade)
Grupo I	4/8	50,0
Grupo C	5/8	62,5
Grupo D	8/8	100

**Tabela 7** - Resultado da cultura do linfonodo mesentérico nos animais do estudo.

Grupo	N	%(positividade)
Grupo I	5/8	62,5
Grupo C	6/8	75,0
Grupo D	8/8	100

**Tabela 8** - Resultado das culturas do baço, fígado e linfonodo mesentérico nos animais do estudo.

Grupo	N	%(positividade)
Grupo I	14/24	58,3
Grupo C	15/24	62,5
Grupo D	24/24	100

As culturas do baço , fígado e linfonodo mesentérico foram positivas em todos os animais do grupo D. A cultura do baço foi positiva em 62,5% dos animais dos grupos I e C , diferença estatisticamente significativa quando comparada aos animais do grupo D ( $p=0,0011$  e  $p=0,0011$ ). No fígado a cultura foi positiva em 50,0% dos animais do grupo I e em 62,5% daqueles do grupo C, sem diferença significativa entre si ( $p=0,4505$ ) , porém diferente dos animais do grupo D ( $p < 0,05$ ). No caso do linfonodo mesentérico, a cultura foi positiva em 62,5% dos animais do grupo I e em

75,0% daqueles do grupo C, sem apresentar diferença entre si ( $p=0,4005$ ), porém significativa quando compara ao grupo D ( $p < 0,05$ ).

#### 4.5 Estudo Microbiológico

Os resultados dos exames microbiológicos estão representados por cada grupo de ratos nas Tabelas, 9, 10 e 11.

**Tabela 9** - Bactérias mais freqüentes nas culturas do baço nos diferentes grupos.

Grupo	Bactéria
Grupo I	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i>
Grupo C	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Grupo D	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterobacter cloacae</i>

**Tabela 10** -Bactérias mais freqüentes nas culturas do fígado, nos diferentes grupos.

Grupo	Bactéria
Grupo I	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Grupo C	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Grupo D	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Escherichia coli</i>

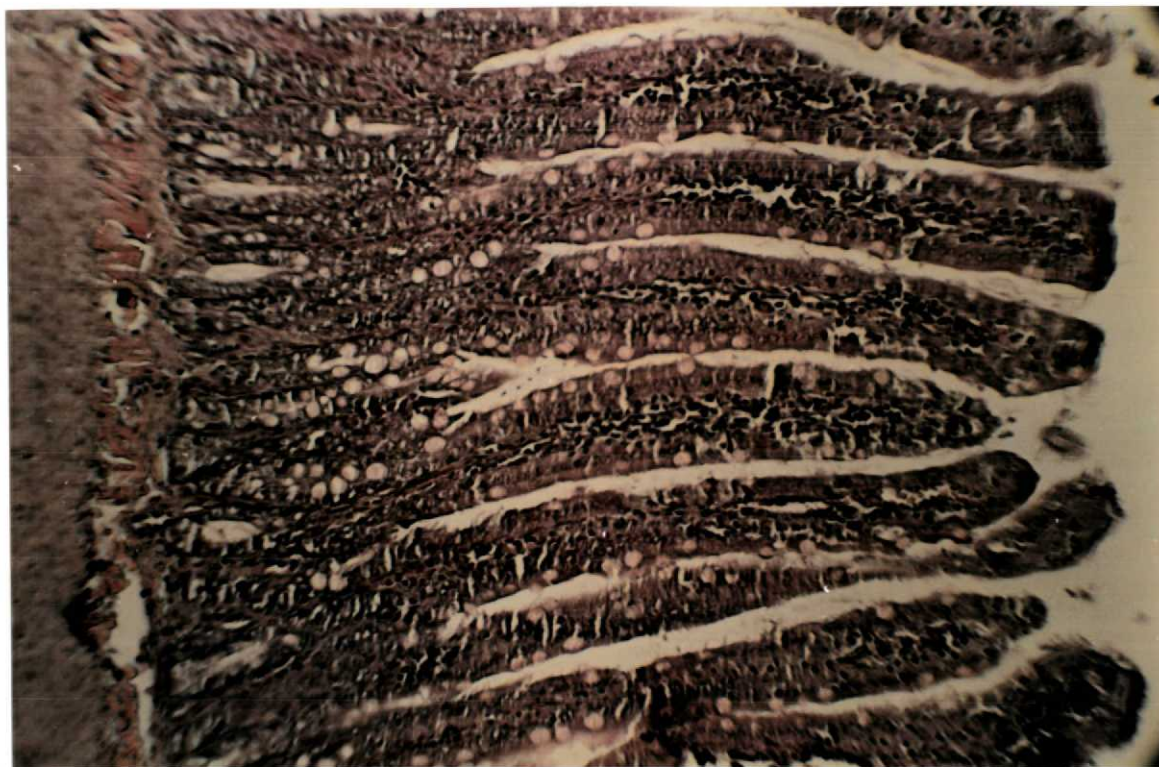
**Tabela 11** -Bactérias mais freqüentes nas culturas do linfonodo mesentérico nos diferentes grupos.

Grupo	Bactéria
Grupo I	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Grupo C	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Grupo D	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Providencia stuartii</i>

No espectro microbiológico, demonstrado nas tabelas 9, 10 e 11, observa-se que a *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* estiveram presentes em todos os grupos no baço, fígado e linfonodo mesentérico. A diversidade bacteriana foi maior nos animais do grupo D. Não houve crescimento bacteriano nos meios de cultura utilizados para anaeróbios.

#### 4.6 Estudo Histológico do Jejuno

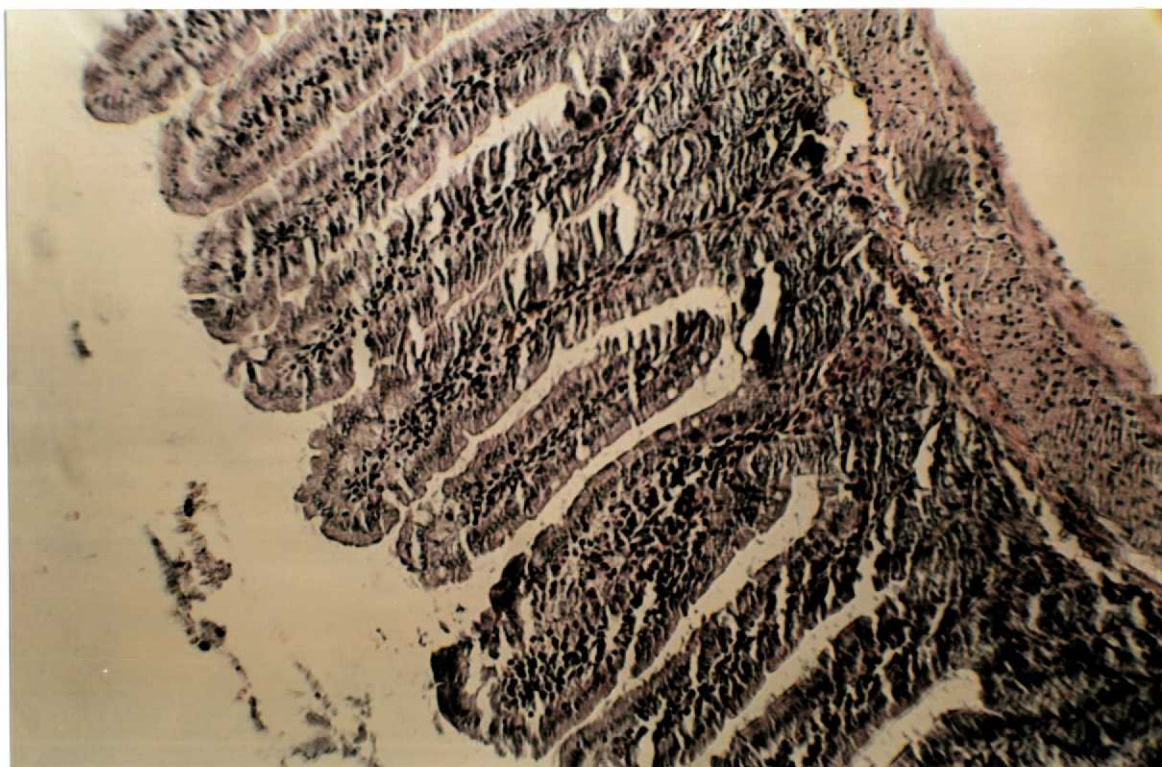
O aspecto histológico normal é representado por vilosidades digitiformes ou levemente claviformes que mantêm uma relação cripta-vilosidade média de 2,5 a 3,0 : 1. O revestimento epitelial é constituído por camada única de células cilíndricas ou prismáticas com núcleos basais (enterócitos) dispostos sobre membrana basal delicada e entremeadas por células caliciformes. Os enterócitos mostram borda luminar estriada (borda livre em escova) que, à microscopia óptica é vista como camada apical refrátil, finamente estriada, quase homogênea e fortemente eosinofílica com a coloração de hematoxilina-eosina. São observados, ainda, alguns linfócitos entre os enterócitos (teleolinfócitos - 1 a 2 por 10 células epiteliais) com mitoses presentes nas criptas. O córion ou lâmina própria é formado por tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos e linfáticos com conteúdo celular moderado disperso de linfócitos e plasmócitos com raros eosinófilos e plasmócitos. O limite inferior desta camada é representado pela *muscularis mucosae*. A submucosa é composta por delgada camada e seguem-se a ela as camadas muscular interna circular, externa longitudinal e serosa com tecido adiposo e vasos (Figura 5).



**Fig. 5-** Fotomicrografia do jejunum normal de ratos. Relação cripta-vilosidade de 2,5 a 3:1 (hematoxilina-eosina 100x).

A avaliação histológica dos animais do grupo I demonstrou em apenas 1 animal, a relação cripta-vilosidade de 3 a 4:1, levemente maior que nas características-padrão. Foi observado também discreto aumento do conteúdo celular mononuclear. Os outros animais demonstraram características histológicas semelhantes às normais (Figuras 6 e 7).





**Fig. 6-** Fotomicrografia de jejuno dos animais do grupo I. Observa-se alteração na relação cripta-vilosidade (leve alargamento das vilosidades) e discreto aumento do conteúdo celular mononuclear.



**Fig. 7 -** Fotomicrografia do jejuno dos animais do grupo I. Observa-se leve diminuição da relação cripta-vilosidade, edema, ectasia vascular e hiper celularidade discreta (hematoxilina-eosina 100 x)

O jejuno dos animais do grupo C apresentavam histologicamente características semelhantes às aquelas definidas como padrão (Figura 8).



**Fig. 8** - Fotomicrografia do jejuno dos animais do grupo C observa-se vilosidades digitiformes e relação cripta-vilosidade normal (hematoxilina-eosina - 40x) .

No grupo D os animais apresentaram discreta diminuição da altura das criptas com alterações vilositárias mínimas. Um animal apresentou relação cripta-vilosidade de quase 1:1, vilos levemente alongados, discreto aumento dos linfócitos intra-epiteliais e hiperplasia das criptas. Em todos os animais houve alterações focais no segmento intestinal (Figura 9) .



**Fig. 9** - Fotomicrografia do jejuno dos animais do grupo D. Observa-se alterações mais intensas com alargamento das vilosidades e reação inflamatória (hematoxilina-eosina - 100x).

## **5 Discussão**

## 5 DISCUSSÃO

Muitos estudos demonstram a superioridade do uso da nutrição enteral precoce em diferentes situações em comparação com o suporte nutricional parenteral (MOORE, FELICIANO, ANDRASSAY, McARDLE, BOOTH, WAGNER, KELLUM, WELLING e MOORE, 1992; DEITCH e EMMETT, 1986). Translocação bacteriana tem sido demonstrada em modelos experimentais submetidos a nutrição parenteral (CAMPOS, 1992). A oclusão intestinal como mecanismo de produção de translocação bacteriana é bem definido na literatura (ZENI NETO, 1994). Em relação ao suporte nutricional, estudos procuram avaliar a superioridade da nutrição por via oral ou por gastrostomia e se algum tipo de dieta é superior a outros em reduzir os índices de translocação bacteriana ou das complicações decorrentes desta. Avaliam - se, aqui, estes diferentes pontos.

## 5.1 Modelo Animal

O rato Wistar tem sido largamente utilizado como animal de experimentação para estudo da translocação bacteriana. A manipulação é fácil, o condicionamento pode ser realizado de forma satisfatória em gaiolas metabólicas e a alimentação é bem definida. Autores como ELEFTHERIADIS, KOTZAMPASSI, PAPANOTAS, HELIADLS e SARRIS (1996); KUEPPERS, MILLER, CHEN, SMITH, RODRIGUEZ e MOODY (1993); ZENI NETO (1994) utilizaram o rato como modelo para translocação bacteriana, observando resultados satisfatórios. Este tem sido o modelo animal mais freqüentemente utilizado em estudos sobre translocação bacteriana. No presente estudo o rato Wistar confirmou ser um bom modelo para análise de translocação bacteriana e oclusão intestinal.

## 5.2 Preparo Pré-operatório

O condicionamento dos animais em gaiolas individuais, o estabelecimento do peso médio semelhante entre os animais do estudo, a definição de oferta diária de alimentação em gramas e calorias são fundamentais para avaliação do estudo nestes animais. No presente estudo utilizamos a mesma metodologia empregada por JOHNSON, COPELAND, DUDRICK, LICHTENBERGER e CASTRO (1975). Estes autores deixaram os ratos do grupo-controle em jejum por 24 horas, colocados em gaiolas individuais e permitindo acesso oral a dieta para ratos (Purina®) e

água *ad libitum*. A quantidade de alimento ingerido por cada rato do grupo-controle foi calculada a cada dia, subtraindo o peso da quantidade original. A partir daí foi definida a média de ingesta calórica dos animais por dia. Uma vez que pequenas quantidades (menores que 5% da ingesta) eram consideradas perdidas a cada dia, os grupos de ratos do estudo receberam aproximadamente a mesma quantidade de calorias.

### 5.3 Dieta Oral *Versus* Enteral

A ingesta oral do alimento é necessária para manter a integridade estrutural do trato gastrointestinal (CAMPOS, 1992). A manutenção de animais em estado anabólico, mediante nutrição parenteral total, fica prejudicada pela ausência do alimento no trato gastrointestinal. Alguns aspectos do desenvolvimento intestinal são dependentes da presença de alimentos sólidos. O ato de comer e a presença física e química do alimento dentro do intestino estimula as secreções gástrica, pancreática e intestinal. A alimentação enteral precoce tem sido utilizada em pacientes operados por câncer (KENLER, SWAILS, DRISCOLL, De MICHELE, DALEY, BABINEAU, PETERSON e BISTRAN, 1996). A motilidade do trato gastrointestinal é estimulada e regulada pela presença do alimento. Na ausência do alimento estas funções ficam reduzidas e ocorre a hipotrofia de órgãos, células e músculos, (DUBOS e SCHAEGLER, 1962; BENGMARK e GIANOTTI, 1996; JOHNSON, COPELAND, DUDRICK, LICHTENBERGER e CASTRO, 1975). No presente estudo todos os grupos de animais foram submetidos a dieta oral com forma física e

quantidade diferentes, porém mantendo as funções do trato gastrointestinal, evitando desta forma a interferência desta variável no estudo. O peso final dos ratos dos grupos I e C não apresentou diferença significativa. Nos animais do grupo D, submetidos à ingesta de metade da dieta regular, houve uma redução significativa na média do peso final, quando comparado com aqueles dos grupos I e C.

A opção por dieta oral deve-se, principalmente, à facilidade de execução do trabalho, por não necessitar da confecção de tubos de gastrostomia ou jejunostomia nos três grupos, conforme realizado em outros estudos e, principalmente, por ter sido mostrado que melhora a imunidade mucosa, a função de barreira intestinal e o estado nutricional. No presente estudo observou-se a aceitação, pelos ratos, da nutrição na forma líquida (Imunonutril Diet<sup>®</sup>) administrada por via oral. ALVERDY, AOYS e MOSS (1988) demonstraram que a solução de nutrição parenteral total, administrada por via enteral em ratos promove translocação bacteriana, apesar de todos os animais ganharem peso durante o estudo. Naquele estudo os organismos da translocação foram a *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*. SPAETH, BERG, SPECIAN e DEITCH (1990) demonstraram que a solução de nutrição parenteral total administrada por via enteral ou parenteralmente por 7 dias promove translocação bacteriana, embora aqueles animais ganhassem peso. O índice de translocação bacteriana foi o mesmo nos dois grupos, sugerindo que a ausência de componentes essenciais na dieta seja um fator chave na promoção de translocação bacteriana. Em nosso estudo houve aceitação da dieta por parte dos animais, não comprometendo, portanto, os resultados.



#### 5.4 Oclusão Intestinal como Modelo

Para a produção de translocação bacteriana, diferentes modelos têm sido propostos, com resultados mais ou menos semelhantes, como a queimadura de determinada superfície do dorso do animal, infecções e obstrução intestinal ( MAEJIMA, DEITCH e BERG, 1984a; MAEJIMA, DEITCH e BERG, 1984b; WOLOCHOW, HILDEBRAND e LAMANNA, 1966; DEITCH, BRIDGES, MA, MA, BERG e SPECIAN , 1990; FINK, 1991). A produção de queimadura como modelo tem o inconveniente da variabilidade do percentual de área queimada necessária (25 a 40%), o que poderia comprometer os resultados (DEITCH, WINTERTON e BERG, 1986; MAEJIMA, DEITCH e BERG , 1984a ; DEITCH e EMMETT, 1986; DEITCH e BERG, 1987; DEITCH, BRIDGES, DOBKE e McDONALD, 1987). Alguns estudos demonstram translocação bacteriana com outros modelos, tais como o transplante de intestino delgado (FRYER, KIM, WELLS, FASOLA, JECHEREK, DUNN, PIRENNE, ARAZOLA e GRUESSNER, 1996) e sepse (GENNARI e ALEXANDER, 1996). Entre os estudos que demonstraram o conteúdo bacteriano na obstrução intestinal, ROSCHER, OETTINGER e BEGER (1988) registraram comparações quantitativas e qualitativas individuais de bactérias antes e depois da obstrução. Nos animais com obstrução do intestino delgado há um supercrescimento da flora, com predomínio de endotoxinas gram-negativas liberadas a partir de *Escherichia coli*. A principal razão para a multiplicação das bactérias foi a perda do clareamento do intestino delgado devido à incapacidade de peristalse normal pela obstrução. A presença de

*Escherichia coli* foi favorecida porque à bile na luz do intestino delgado suprimiu outras bactérias. CAMPOS (1992) realizou estudo experimental em ratos com obstrução intestinal e observou aumento da população bacteriana após 12 horas de oclusão. ZENI NETO (1994) verificou a importância do nível de obstrução e do grau de isquemia em translocação bacteriana e confirmou ser um modelo confiável e de fácil execução.

### 5.5 Suporte Nutricional

A resposta da estrutura e a da função intestinal à inanição têm sido estudadas extensivamente. A desnutrição leva ao comprometimento da atividade enzimática mucosa, diminuição da absorção de nutrientes e glutamina, queda do fluxo sanguíneo mesentérico e comprometimento da função imune e da barreira intestinal (DEITCH, WINTERTON, LI e BERG, 1987). Com o melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, estão abertas as possibilidades para terapia efetiva e específica, para modificar a resposta intestinal e impedir a disfunção intestinal em pacientes críticos. A alimentação enteral precoce mantém a massa intestinal e função de barreira bem como combate a resposta hipermetabólica à lesão. CAMPOS, OLER, MEGUID e CHEN (1990) realizaram estudo para determinar se a nutrição parenteral total poderia resultar alterações bioquímicas e histológicas do fígado na presença de trato gastrointestinal intacto. Estes autores observaram que os vacúolos gordurosos aumentaram com a nutrição parenteral total, porém retornaram ao normal após cessar a nutrição parenteral total e dar-se o retorno à ingesta alimentar oral.

Diferentes estudos demonstram que apenas o suporte nutricional isolado é insuficiente para reduzir os índices de translocação bacteriana. SPAETH, BERG, SPECIAN e DEITCH (1990) observaram que a solução de nutrição parenteral administrada por via enteral ou parenteralmente promove translocação bacteriana após 7 dias em ratos, embora estes animais ganhem peso. O fato de a incidência de translocação bacteriana ser a mesma nos dois grupos sugere que a ausência de componentes essenciais na dieta funcione como fator importante na promoção de translocação bacteriana. Naquele estudo, a administração de dieta com fibras reduziu significativamente a incidência e a magnitude da translocação bacteriana em ambos os grupos com a solução de nutrição parenteral. Entretanto, uma vez que nenhuma das dietas continha glutamina, principal nutriente dos enterócitos, esse fator pode ter contribuído para a falência na barreira intestinal. A manutenção da barreira intestinal antibacteriana pode necessitar da administração de dieta com fibras, bem como de determinados nutrientes. Outro estudo (GIANOTTI, ALEXANDER, FUKUSHIMA e PYLES , 1993) avaliou a associação de sucralfate e fator de crescimento do fibroblasto, por via oral, na redução dos índices de translocação bacteriana. Os resultados indicaram que o fator de crescimento do fibroblasto ou o sucralfate, quando utilizados de forma isolada, apresentam efeito parcial na translocação bacteriana. Entretanto o tratamento combinando o fator de crescimento do fibroblasto e sucralfate reduz significativamente a magnitude da translocação em todos os tecidos testados, e foi associado a completa preservação da integridade da mucosa intestinal.

A utilização da nutrição enteral tem sido adotada de consenso após resultados promissores que mostraram boa tolerância e notável redução na morbidade séptica. Os efeitos colaterais gastrointestinais ocorrem em 15% dos pacientes, mas raramente compromete o objetivo nutricional. Além disto, a suplementação pré-operatória permite um bom substrato de biodisponibilidade, como confirmado pelo significativo aumento dos níveis sanguíneos de arginina (BRAGA GIANOTTI, CESTARI, VIGNALI, PELLEGATTA, DOLCI E DI CARLO, 1996). A suplementação da dieta com arginina, ácidos graxos  $\omega$ -3 e nucleotídeos na resposta imune do hospedeiro, após lesão ou cirurgia, melhora a defesa e ajuda a superar a depressão imune pós-operatória mais rapidamente do que as dietas padronizadas. Nos primeiros dias após a cirurgia é observado comprometimento da capacidade de fagocitose, alteração do perfil das citocinas, redução dos níveis de imunoglobulinas e do número de células T e B ativadas. (ROCH-ARVEILLER, TISSOT, LUCAS, FONTAGNE, LE BOUCHER, GIROUND e CYNOBER, 1996).

Pacientes sépticos, criticamente doentes ou com lesões teciduais, freqüentemente apresentam imunossupressão. A resposta inflamatória pode contribuir para a imunossupressão através da inibição de mediadores da imunidade específica pela função dos macrófagos e resposta proliferativa dos linfócitos (DEITCH, DOBKE e BAXTER, 1985). Alguns estudos (MOORE, FELICIANO, ANDRASSY, Mc ARDLE, BOOTH, MORGENSTEIN, WAGNER, KELLUM, WELLING e MOORE, 1992) têm sugerido que a administração de fórmulas enterais precoces no período

pós-lesão associa-se à diminuição da frequência de infecções hospitalares, quando se compara com pacientes similares tratados com nutrição parenteral total. Nestes estudos, a redução das infecções adquiridas foi superior e acima daquelas associadas com o uso de nutrição parenteral total.

A glutamina, o aminoácido livre mais abundante do organismo, parece ser importante na manutenção da função e estrutura intestinal. A glutamina administrada enteralmente ou por via parenteral impede a atrofia da mucosa em estudos experimentais. Também diminui a translocação bacteriana e estimula o sistema imune na sepse e estresse ( BRAGA, GIANOTTI, CESTARI, VIGNALI, PELLEGATA, DOLCI e DI CARLO, 1996; HAQUE, CHEN, USUI, IIBOSHI, OKUYAMA, MASUNARI, CUI, NEZU, TAKAGI e OKADA, 1996).

Uma importante linha de pesquisa relacionada aos problemas da imunossupressão e os elevados índices de infecções adquiridas, é o uso de nutrientes que tenham o potencial de alterar a resposta celular aos mediadores, com particular interesse aos macrófagos e à resposta linfoproliferativa. Estes são referidos como farmaconutrientes e seu uso clínico é conhecido como imunonutrição. Três dos nutrientes que têm sido estudados são a arginina, ácidos nucléicos e ácidos *graxos poliinsaturados*  $\omega$ -3, particularmente ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico. Estes agentes parecem ter o potencial de melhorar as defesas do hospedeiro, porém por diferentes mecanismos. A arginina é aminoácido condicionalmente essencial que tem múltiplos efeitos biológicos que podem beneficiar uma variedade de condições tais como trauma, infecção,

queimadura e câncer. A arginina apresenta efeito timotrófico e parece estimular a proliferação de linfócitos T em resposta à estimulação por mitógenos e citocinas. DALY, REYNOLDS, THOM, KINSLEY, DIETRICK-GALLASGHER, SHOU e RUGGIERI (1988) observaram melhora da blastogênese dos linfócitos estimulada por mitógenos em pacientes submetidos a grandes operações por câncer após suplementação com arginina.

Nucleotídeos na dieta, ou particularmente as uracilpirimidina parecem essenciais à maturação normal dos linfócitos. Animais alimentados com dieta livre de nucleotídeos por 6 semanas apresentam significativa imunossupressão. Na dieta com ácidos graxos poliinsaturados  $\omega$ -3 eicosapentaenóico e docosahexaenóico, uma vez incorporados estes nutrientes dentro da membrana plasmática, afetam a função monocítica por alterarem a fluidicidade da membrana e a função de segundo mensageiro e pela diminuição de produção de prostaglandinas dienóicas, tais como a prostaglandina  $E_2$ . Estas mudanças podem ser responsáveis por alterações em tais funções celulares, como fagocitose de macrófagos, produção de interleucina 1 e produção de superóxido (POLK, GEORGE, WELLHAUSEN, COST, DAVIDSON, REGAN e BORZOTTA, 1986; KUPPER, DEITCH, BAKER e WONG, 1986; SORRELS, FRIEND, KOLTUKSUZ, COURCOULAS, BOYLE, GARRET, WATKINS, ROWE e FORD, 1996). Estes nutrientes podem ser estudados individualmente ou em fórmulas de nutrição enteral que contenham estes componentes dietéticos como suplemento para as necessidades nutricionais normais (BOWER, CERRA, BERSHADSKY, LICARI, HOYT, JENSEN, VAN BUREN,

ROTHKOPF, DALY e ADELSBERG, 1995). Este estudo demonstra uma redução nos índices de translocação bacteriana naquele grupo de pacientes em que foi administrada fórmula enteral suplementada.

Nos últimos 10 anos, diferentes estudos prospectivos randomizados têm sido realizados para avaliar e comparar dietas enriquecidas com glutamina, arginina, nucleotídeos e ácidos graxos  $\omega$ -3, para verificar seus benefícios em relação à redução das complicações sépticas, melhora da imunidade, permeabilidade intestinal e tempo de permanência hospitalar (BOWER, CERRA, BERSHADSKY, LICARI, HOYT, JENSEN, VAN BUREN, ROTHKOPF e DAYLY, 1995; KUDSK, MINARD, CROCE, BROWN, LOWREY, PRITCHARD, DICKERSON e FABIAN, 1996). As dietas utilizadas naqueles estudos foram o Impact<sup>®</sup> e o Immun-aid<sup>®</sup>, contendo arginina, nucleotídeos e ácidos graxos poliinsaturados  $\omega$ -3. Estes agentes parecem ter o potencial de melhorar as defesas imunológicas por diferentes mecanismos.

A dieta utilizada no presente estudo (Imunonutril-Diet<sup>®</sup>) não foi avaliada até o momento como fórmula capaz de reduzir translocação bacteriana em modelos animais. Em sua composição (Tabela 2), observam-se elementos essenciais, que podem ser responsáveis por redução dos índices de translocação bacteriana observados no presente estudo, principalmente a glutamina, arginina e ácidos graxos poliinsaturados  $\omega$ -3.

## 5.6 Período de Observação

O período de avaliação de 8 (oito) dias, utilizado neste estudo, fundamenta-se no fato de que após este período já é possível verificarem-se as alterações relacionadas ao ganho ou perda de peso, alterações nutricionais, bioquímicas e imunológicas nos animais. FRANKEL, ZHANG, SING, BAIN, SATCHITHANANDAM, KLURFELD e ROMBEAU (1995) utilizaram o mesmo período em estudo experimental em ratos, com o propósito de verificar se a dieta oral com fibras é capaz de reduzir translocação bacteriana quando administrada concomitantemente nutrição parenteral ou dieta elementar. A avaliação dos animais foi realizada após 7 dias de estudos e os resultados demonstraram que a nutrição parenteral total e dieta elementar aumentam os índices de translocação bacteriana quando comparadas com o grupo controle. A translocação bacteriana, naquele estudo, foi maior no grupo que recebeu nutrição parenteral do que no grupo de dieta elementar. A adição de fibras foi capaz de reduzir os índices de translocação bacteriana em todos os grupos.

## 5.7 Avaliação Bioquímica

O sacrifício foi realizado sempre após a retirada do sangue por punção da veia cava caudal. A coleta do material foi realizada de forma asséptica, deixando sempre a ressecção intestinal como último procedimento. Os órgãos selecionados para o estudo foram os mais frequentes para ocorrência de translocação bacteriana. A principal rota de



translocação bacteriana são os linfonodos mesentéricos e, subseqüentemente, para outros órgãos. O estudo microbiológico do baço, fígado e linfonodo mesentérico, realizado por outros autores como MADDAUS, WELLS, PLATT, CONDIE e SIMMONS (1987) CAMPOS (1992) e ZENI NETO (1994) confirmam que estes órgãos são onde ocorre a translocação bacteriana a partir do trato gastrointestinal. A coleta do sangue para exames bioquímicos procura avaliar alterações após a oclusão intestinal e se os diferentes graus de desnutrição podem interferir nos resultados. No presente estudo, observou-se que os níveis de glicemia dos ratos do grupo D foram inferiores aos observados nos grupos I e C. Os linfócitos, leucócitos e albumina apresentaram sempre valores superiores nos animais do grupo I (Imunonutril Diet<sup>®</sup>), enquanto que a hemoglobina esteve mais elevada nos ratos do grupo C. CAMPOS (1992), quando comparou suporte nutricional parenteral e controle, observou os valores de linfócitos e leucócitos mais elevados no grupo parenteral, porém a albumina esteve mais baixa neste grupo.

### 5.8 Alterações Histológicas

Em outros modelos de translocação bacteriana, como na sepse observa-se edema da mucosa e submucosa intestinal. A redução na altura das vilosidades e o aumento da proliferação da célula intestinal epitelial resultam no aparecimento de enterócitos imaturos funcionalmente. Os enterócitos podem não somente sofrer necrose, mas também apoptose ou morte celular durante a sepse. Há diminuição da atividade enzimática da mucosa e defeito na absorção de nutrientes, que se relaciona à queda dos

múltiplos transportadores de nutrientes. A redução do fluxo sanguíneo portal pode também contribuir para a diminuição da absorção. O fluxo sanguíneo mesentérico, diminuído durante a sepse, reduz a utilização de glicose e glutamina pelo intestino (LEVINE, DEREN, STEIGER e ZINNO, 1974; JOHNSON, COPELAND, DUDRICK, LICHTENBERGER e CASTRO, 1975).

O trato gastrointestinal é composto de músculo liso, tecido conjuntivo, células epiteliais e linfóides. Os enterócitos e colonócitos cobrem área extensa e estão normalmente em estado de proliferação rápida. Devido ao grande número de células e da necessidade energética às demandas metabólicas das células epiteliais, o intestino tem grande necessidade nutricional em condições normais. A presença do alimento na luz intestinal parece ser dos mais importantes estímulos para o crescimento da mucosa. A alimentação enteral estimula fatores que modulam as trocas das células epiteliais. Estes mecanismos incluem a descamação mecânica das células nas vilosidades, a provisão de nutrientes adequados e a estimulação de hormônios que exerçam efeitos tróficos na mucosa. A atrofia mucosa ocorre na ausência de nutrição enteral, como evidenciado pela resposta durante a inanição, ou após períodos prolongados de nutrição parenteral (LEVINE, DEREN, STEIGER e ZINNO, 1974) e em segmentos intestinais desfuncionalizados. Em geral, quando a alimentação enteral é impossível ou inadequada, pode ser esperada mucosa intestinal atrófica (WILMORE, SMITH, O'DWYER, JACOBS, ZIEGLER e WANG, 1988).

Verificou-se, no presente estudo, que os animais do grupo D, submetidos a dieta oral com a metade da oferta regular diária apresentavam discreta diminuição da altura das criptas, com alterações focais.

### 5.9 Avaliação da translocação bacteriana

O ambiente microbiológico natural do trato gastrointestinal compreende grande diversidade fisiológica e metabólica e pode ser dividido em 3 ambientes distintos: o conteúdo fecal intestinal intraluminal, a camada de mucina e a superfície mucosa. O ambiente intraluminal do intestino delgado é composto por contaminantes microbianos transitórios e pela flora endógena. No intestino delgado distal e cólon há uma flora residente polimicrobiana contida dentro das fezes. A camada de mucina, encontrada por todo o intestino, é um ambiente contendo polissacárides e proteínas que permitiu o supercrescimento bacteriano. Representa zona de transição entre a superfície mucosa e o lúmen. A superfície mucosa é um ambiente de íntima interação entre o microorganismo e as células mucosas eucariotas. O intestino proximal exibe baixa densidade microbiana, com bactérias predominantemente facultativas (aeróbios), enquanto os anaeróbios representam a população predominante no intestino delgado distal e cólon. É desta microbiota intestinal que a translocação bacteriana se origina (ALEXANDER, BOYCE, BABCOCK, GIANOTTI, PECK, DUNN, PYLES, CHILDRESS e ASH, 1990; BORDER, HASSET, LADUCA, SEIBEL, STEINBERG, MILLS, LOSI e BORDER, 1987; CARRICO, MEAKINS, MARSHALL, FRY e MAIER, 1986; MARSHALL, CHRISTOU e MEAKINS, 1988).

A translocação bacteriana é um processo que envolve bactérias gram-negativas facultativas, mais freqüentemente a *Escherichia coli*; portanto o trato gastrointestinal funciona como um reservatório de disseminação de infecção potencial. Algumas bactérias podem translocar mais facilmente que as outras e, em modelo experimentais, estas espécies incluem *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*. Embora as bactérias anaeróbias existam em maior número, em relação às bactérias aeróbias e facultativas, aquelas raramente translocam e conseqüentemente causam menor índice de complicações sépticas sistêmicas (WELLS, MADDAUS e SIMMONS, 1988). No presente estudo, as bactérias que mais freqüentemente translocaram foram a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*, enquanto não foram observados anaeróbios, mesmo utilizando métodos específicos. As infecções por gram-negativos são os principais implicados em pacientes críticos em unidade de terapia intensiva. Quando elas ocorrem, essas infecções freqüentemente envolvem bactérias que expressam resistência a múltiplas drogas. As bactérias gram-negativas estão associadas com altos índices de mortalidade. *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas* são freqüentemente as mais isoladas (EDMINSTON e CONDON, 1991; DEITCH, WINTERTON e BERG, 1987).

A translocação bacteriana, no presente estudo, foi observada no baço, fígado e linfonodo mesentérico nos três grupos do estudo. Isto demonstra que a oclusão intestinal promove translocação bacteriana independentemente do suporte nutricional utilizado. Entretanto o percentual

de positividade foi menor naqueles ratos submetidos a dieta imunoestimuladora, quando comparados com aqueles desnutridos. Os índices de positividade da translocação bacteriana foram inferiores no fígado e linfonodo mesentérico daqueles ratos submetidos a dieta imunoestimuladora quando comparados aos nutridos com ração padrão, porém sem diferença estatisticamente significativa. CAMPOS, MATIAS, KOTZE, MADI, e COELHO (1994) observaram que ratos alimentados por via oral suportaram bem a oclusão intestinal por doze horas, não demonstrando translocação bacteriana neste subgrupo. Entretanto, no subgrupo de ratos que recebeu nutrição parenteral foi observado 25% de translocação bacteriana. É provável que as alterações atróficas observadas no jejuno deste subgrupo de animais o tornem mais susceptíveis a agressão representada pela oclusão intestinal. No presente estudo, todos os subgrupos foram submetidos a nutrição por via oral e a translocação bacteriana observada deveu-se basicamente das características quantitativas e qualitativas dos nutrientes.

## **6 Conclusões**

## 6 CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos no presente estudo permite concluir que:

1 - A translocação bacteriana ocorre em ratos submetidos a oclusão intestinal no íleo terminal. Esta translocação pode ser observada no fígado, baço e linfonodo mesentérico, em maior ou menor proporção, dependendo das características qualitativas e quantitativas dos nutrientes.

2 - O estado nutricional parece ter influência nos índices quantitativos e qualitativos de translocação bacteriana. O número de bactérias translocadas é superior em ratos desnutridos. Outras bactérias não observadas com freqüência em condições normais de translocação, podem ser evidenciadas nos ratos desnutridos.

3 - A dieta enteral imunoestimuladora contendo arginina e ácidos graxos poliinsaturados  $\omega$ -3 (Imunonutril Diet<sup>®</sup>) é capaz de reduzir, porém não impede por completo, a incidência de translocação bacteriana em ratos submetidos a oclusão intestinal.



## **7 Referências Bibliográficas**

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER J. W.; BOYCE S.T.; BABCOCK G. F.; GIANOTTI L.; PECK M.; DUNN D.L.; PYLES T.; CHILDRESS C.P.; ASH S.K. The process of microbial translocation. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 212, p. 496-512, 1990.

ALEXANDER J. W.; McCLELLAN B.S.; OGLE C. K.; OGLE J. D. Consumptive opsoninopathy: possible pathogenesis in lethal and opportunistic infections. **Ann Surg** . Philadelphia, v. 184, p. 672-678, 1976.

ALVERDY J. C.; AOYS E.; MOSS G. S. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. **Surgery**, St Louis, v. 104, p. 185-190, 1988.

BENGMARK S.; GIANOTTI L. Nutritional support to prevent and treat multiple organ failure. **World J Surg**, New York, v. 20, p. 474-481, 1996.

- BLAIR P.; ROWLANDS B. J.; LOWRY K.; WEBB H.; ARMSTRONG P.; SMILIE J.; Selective decontamination of the digestive tract: a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. **Surgery**, St Louis. v. 110, p. 303-310, 1991.
- BORDER J.R.; HASSET J.; LADUCA J.; SEIBEL R.; STEINBERG S.; MILLS B.; LOSI P.; BORDER D. The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS= 40) in the ICU. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 206, p.427-448, 1987.
- BOWER R.H.; CERRA F.B.; BERSHADSKY B.; LICARI J.J.; HOYT D.B.; JENSEN G.L.; VAN BUREN C.T.; ROTHKOPF M.M.; DALY J.M.; ADELSBERG B. R. Early enteral administration of a formula (Impact ®) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. **Crit Care Med.**, Baltimore, v. 23, p. 436-449, 1995.
- BRAGA M.; GIANOTTI L.; CESTARI A.; VIGNALI A.; PELLEGATTA F.; DOLCI A.; DI CARLO V. Gut function and immune and inflammatory response in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. **Arch Surg**, Chicago, v. 131, p. 1257-1265, 1996.
- CAMPOS A.C.; OLER A.; MEGUID M.M.; CHEN T. Liver biochemical and histological changes with graded amounts of total parenteral nutrition. **Arch Surg**, Chicago, v. 125, p. 447-450, 1990.
- CAMPOS A.C.L. **Translocação bacteriana em ratos recebendo nutrição parenteral** Curitiba, 1992. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- CAMPOS A.C.L.; MATIAS J.E.F.; KOTZE L.M.S.; MADI K.; COELHO J.C.U. Translocação bacteriana em ratos recebendo nutrição parenteral com ou sem oclusão intestinal. **Rev Col Bras Cir**, Rio de Janeiro, v. 21, p. 136-142, 1994.

- CARRICO C.J.; MEAKINS J.L.; MARSHALL J.C.; FRY D.; MAIER R. V. Multiple Organ - Failure Syndrome. **Arch Surg**, Chicago, v. 121, p. 196-202, 1986.
- CERRA F. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. **Surgery**, St Louis, v. 101, p.1-14, 1987.
- CHANDRA R.K. Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions. **Lancet** , London ,v.26, p. 688-691, 1983.
- DALY J. M.; REYNOLDS J.; THOM A.; KINSLEY L.; DIETRICK-GALLAGHER M.; SHOU J.; RUGGIERI B. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 208, p.512-521,1988.
- DEITCH E.A. Bacterial translocation: is it of clinical significance? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 98, p. 243-244,1989.
- DEITCH E.A. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. **Arch Surg**, Chicago, v. 125, p. 403-404,1990.
- DEITCH E. A.; BERG R. D. Endotoxin but not malnutrition promotes bacterial translocation of the gut flora in burned mice. **J. Trauma**, Baltimore, v. 27, p. 161-166, 1987.
- DEITCH E. A.; BERG R.; SPECIAN R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. **Arch Surg**, Chicago v. 122, p. 185-190, 1987.
- DEITCH E.A.; BRIDGES M.; DOBKE M.; McDONALD J.C. Burn wound sepsis may be promoted by a failure of local antibacterial host defenses. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 206, p. 340-348, 1987.

- DEITCH E.A.; BRIDGES W.M.; MA L.; MA R.; BERG R.D.; SPECIAN. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. **Am J Surg**, Newton, v. 159, p. 394-401, 1990.
- DEITCH E.A.; DOBKE M.; BAXTER C.R. Failure of local immunity. A potential cause of burn wound sepsis. **Arch Surg**, Chicago, v. 120, p.78-84, 1985.
- DEITCH E.A.; EMMETT M. Early protein alteration in blister fluid and serum associated with burn injury. **J. Trauma**, Baltimore, v. 26, p.34-40, 1986.
- DEITCH E.A.; MAEJIMA K.; BERG R. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of GI tract microflora in burned rats. **J. Trauma**, Baltimore, v. 25, p.385-392, 1985.
- DEITCH E.A.; XU D.; BERG R.D. Bacterial translocation from the gut impairs systemic immunity. **Surgery**, St Louis, v.109, p.269-276, 1991.
- DEITCH E.A.; WINTERTON J.; BERG R. Thermal injury promotes bacterial translocation from the gastrointestinal tract in mice with impaired T-cell-mediated immunity. **Arch Surg**, Chicago, v. 121, p. 97-101, 1986.
- DEITCH E.A.; WINTERTON J.; BERG R. Effect of starvation, malnutrition, and trauma on the gastrointestinal tract flora and bacterial translocation. **Arch Surg**, Chicago, v. 122, p. 1019-1024, 1987.
- DEITCH E.A.; WINTERTON J.; LI M.; BERG R. The gut as a portal of entry for bacteremia. **Ann Surg**, Philadelphia, v.205, p. 681-691, 1987.
- DUBOS R.; SCHAEGLER R. The effect of diet on the fecal bacterial flora of mice and on their resistance to infection. **J. Experim. Med**, New York, v. 115, p.1161-1175, 1962.

- EDMISTON C.E.; CONDON R. Bacterial translocation. **Surg Gynecol Obstet**, Chicago, v. 173, p.73-83, 1991.
- ELEFThERIADIS E.; KOTZAMPASSI K, PAPANOTAS K, HELIADLS N.; SARRIS K. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. **World J Surg**, New York, v. 20, p. 11-16, 1996.
- FINK M. Gastrointestinal mucosa injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. **Crit Care Med**, Baltimore, v. 19, p. 627-641, 1991.
- FRANKEL W.; ZHANG W.; SING A.; BAIN A.; SATCHITHANANDAM S.; KLURFELD D.; ROMBEAU J. Fiber: effect on bacterial translocation and intestinal mucin content. **World J. Surg**, New York v. 149, p. 144-149, 1995.
- FRYER J. P.; KIM S.; WELLS C.L.; FASOLA C.; JECHEREK.; DUNN D. L.; PIRENNE J.; ARAZOLA L.; GRUESSNER R.W.G. Bacterial translocation in a large-animal model of small-bowel transplantation. **Arch Surg**, Chicago, v. 131, p. 77-84, 1996.
- GASTINNE H.; WOLFF M; DELATOUR F.; FAURISSON F.; CHEVRET S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. **N. Eng J Med**, Boston, v. 326, p. 594-599, 1992.
- GENNARI R.; ALEXANDER J.W. Effects of hyperoxia on bacterial translocation and mortality during gut-derived sepsis. **Arch Surg**, Chicago, v. 131, p. 57-62,1996.
- GIANOTTI L.; ALEXANDER J. W.; FUKUSHIMA R.; PYLES T. Reduction of bacterial translocation with oral fibroblast growth factor and sucralfate. **Am J. Surg**, Newton, v. 165, p. 195-200, 1993.

- GOOR H.; ROSMAN C.; GROND J.; KOOI K.; WUBBELS G.; BLEICHRODT R. P. Translocation of bacteria and endotoxin in organ donors. **Arch Surg**, Chicago, v. 129, p. 1063-1066, 1994.
- HAQUE S.M.; CHEN K.; USUI N.; IIBOSHI Y.; OKUYAMA H.; MASUNARI A.; CUI.; L. NEZU R.; TAKAGI Y; OKADA A. Alanyl-glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves intestinal metabolism and prevents increased permeability in rats. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 223,p. 334-341,1996.
- INOUE S.; WIRMAN J.A.; ALEXANDER J.W.; TROCKI O.; CARDELL R.R. Candida albicans translocation across the gut mucosa following burn injury. **J. Surg Res**, New York, v.44, p. 479-492, 1988.
- JOHNSON L. R.; COPELAND E.M.; DUDRICK S.J.; LICHTENBERGER L. M.; CASTRO G. A. Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 68, p.1177-1184, 1975.
- KELLER G. A.; WEST M. A.; CERRA F.B.; SIMMONS R.L. Multiple systems organ failure. Modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin activated Kupffer cells. **Ann Surg**, Philadelphia, v.201, p.87-95, 1985.
- KENLER A.S.; SWAILS W.S.; DRISCOLL D.; DeMICHELE S.J.; DALEY B.; BABINEAU T.; PETERSON M.B.; BISTRIAN B.R. Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 223, p. 316-333,1996.
- KUDSK K.; LI J.; RENEGAR K.B. Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 223, p. 629-638,1996.

- KUDSK K.; MINARD G.; CROCE M.A.; BROWN R. O.; LOWREY T.S.; PRITCHARD E.; DICKERSON R.N.; FABIAN T.C. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 224, p. 531-543,1996.
- KUEPPERS P.M.; MILLER T.A.; CHEN C.K.; SMITH G.S.; RODRIGUEZ L.F.; MOODY F. G. Effect of total parenteral nutrition plus morphine on bacterial translocation in rats. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 217, p. 286-292, 1993.
- KUPPER T.S.; DEITCH E.A.; BAKER C.C. The human burn wound as a primary source of interleukin-1 activity. **Surgery**, St Louis, v. 100, p.409-415, 1986.
- KULKARNI A.D.; KUMAR S.; PIZZINI R.; RUDOLPH F.B.; VAN BUREN C.T. Influence of dietary glutamine and IMPACT<sup>®</sup> on *In vivo* cell-mediated immune response in mice. **Nutrition**, Syracuse ,v.6, p.66-69, 1990.
- LEVINE G.M.; DEREN J.J.; STEIGER E.; ZINNO R. Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 67, p. 975-982,1974.
- MADDAUS M.A.; WELLS C.L.; PLATT J.L.; CONDIE R.M.; SIMMONS R.C. Effect of T cell modulation on the translocation of bacteria from the gut and mesenteric lymph node. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 207, p. 387-398, 1988.
- MAEJIMA.; DEITCH EA.; BERG RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract of rats receiving thermal injury. **Infect Immun**, Washington, v. 43, p. 6-10, 1984a .



- MAEJIMA K.; DEITCH E; BERG RD. Promotion by burn stress of the translocation of bacteria from the gastrointestinal tracts of mice. **Arch Surg**, Chicago, v. 119, p. 166-172, 1984b.
- MARSHALL J.C.; CHRISTOU N.V.; HORN R.; MEAKINS J.L. The microbiology of multiple organ failure. **Arch Surg**, Chicago, v. 123, p. 309-315, 1988.
- MARSHALL J.C.; CHRISTOU N.V.; MEAKINS J.L. Immunomodulation by altered gastrointestinal tract flora. **Arch Surg**, Chicago, v. 123, p. 1465-1469, 1988.
- MARSHALL J.C.; CHRISTOU N.V.; MEAKINS J.L. The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 218, p. 111-119, 1993.
- MEGUID M.M.; CAMPOS A.C.; HAMMOND W.G. Nutritional support in surgical practice: Part I. **Am J Surg**, Newton, v. 159, p. 345-358, 1990a.
- MEGUID M.M.; CAMPOS A.C.; HAMMOND W.G. Nutritional support in surgical practice: Part II. **Am J Surg**, Newton, v. 159, p. 427-443, 1990b.
- MOCHIZUKI H.; TROCKI O.; DOMINIONI L.; BRACKETT K. A.; JOFFE S.N.; ALEXANDER J.W. Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 200, p. 297-310, 1984.
- MOORE F.A.; FELICIANO D.V.; ANDRASSY R.J.; Mc ARDLE A.H.; BOOTH F. V.; MORGENSTEIN B; WAGNER T.M.; KELLUM J.M.; WELLING R.E.; MOORE E.E. Early enteral feeding, compared with parenteral reduces postoperative septic complications. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 216, p. 172-183, 1992.

- O'RIORDAIN M.G.; FEARON K.C.; ROSS J.A.; ROGERS P.; FALCONER J.S.; BARTOLO D.C.; GARDEN O.J.; CARTER D.C. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 220, p. 212-221, 1994.
- PIERRO A.; VAN SAENE H. K.; DONNEL S.C.; HUGHES J.; EWAN C.; NUNN A. J.; LLOYD D.A. Microbial translocation in neonates and infants receiving long-term parenteral nutrition. **Arch Surg**, Chicago, v. 131, p. 176-179, 1996.
- POLK H.C.; GEORGE C.D.; WELLHAUSEN S.R.; COST K.; DAVIDSON P.R.; REGAN M.P.; BORZOTA A.P. A systematic study of host defense processes in badly injured patients. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 204, p. 282-299, 1986.
- ROCH-ARVEILLER M.; TISSOT M.; COUDRAY-LUCAS C.; FONTAGNE J.; LE BOUCHER J.; GIROUND J.; CYNOBER L. Immunomodulatory effects of ornithine  $\alpha$  -ketoglutarate in rats with burn injuries. **Arch Surg**, Chicago, v. 131, p. 718-723, 1996.
- ROSCHER R.; OETTINGER W.; BEGER H.G. Bacterial microflora, endogenous endotoxin, and prostaglandins in small bowel obstruction. **Am. J. Surg**, Newton, v.155, p.348-355, 1988.
- SAITO H.; TROCKI O.; WANG S.; GONCE S.J.; JOFFE S.N.; ALEXANDER J.W. Metabolic and immune effects of dietary arginine supplementation after burn. **Arch Surg**, Chicago, v. 122, p. 784-789, 1987.
- SANTOS A.A.; RODRICK M.L.; JACOBS D.O.; DINARELL C. A.; WOLFF S. M.; MANNICK J.A.; WILMORE D.W. Does the route of feeding modify the inflammatory response? **Ann Surg**, Philadelphia, v. 220, p. 155-163, 1994.

- SORRELLS D.L.; FRIEND C.; KOLTUKSUZ U.; COURCOULAS A.; BOYLE P.; GARRET M.; WATKINS S.; ROWE M.I.; FORD H.R. Inhibition of nitric oxide with aminoguanidine reduces bacterial translocation after endotoxin challenge in vivo. **Arch Surg**, Chicago, v. 131, p. 1155-1163, 1996.
- SOUBA W.W.; KLIMBERG V.S.; PLUMLEY D.A.; SOLLOUM R.M.; FLYNN T.C.; BLAND K.I.; COPELAND E.M. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. **J. Surg Res**, New York, v. 48, p.383-391, 1990.
- SPAETH G.; BERG R.D.; SPECIAN R.D.; DEITCH E.A. Food without fiber promotes bacterial translocation from the gut. **Surgery**, St Louis, v. 108, p. 240-247,1990.
- THOMPSON J.S. The intestinal response to critical illness. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 90, p. 190-200, 1995.
- VANDER HULST R.R.; MEYENFELDT M.F.; ARENDS J.; KREEL B.K.; BRUMMER R.M.; DEUTZ N.E. SOETERS P.B. Glutamine and the preservation of gut integrity. **Lancet**, London, v. 341, p. 1363-1365, 1993.
- WELLS C.L.; JECHEREK R.R.; ERLANDSEN S.L.; LAVIN P.T.; CERRA F. The effect of dietary glutamine and dietary RNA on ileal flora, ileal histology, and bacterial translocation in mice. **Nutrition**, Syracuse, v. 6, 70-75, 1990.
- WELLS C.L.; MADDAUS M.A.; SIMMONS R.L. Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. **Rev Infect Dis** , Chicago, v. 10, p. 958-979, 1988.
- WELLS C.L.; ROTSTEIN O.D.; PREVET. T.L.; SIMMONS R. L. Intestinal bacteria translocation into experimental intra-abdominal abscess. **Arch Surg**. Chicago, v. 121, p. 102-107,1986.

WILMORE D.W.; SMITH R.J.; O'DWYER S.T.; JACOBS D.O.; ZIEGLER T.R.; WANG X. The gut: a central organ after surgical stress. **Surgery**, St Louis, v. 104, p. 917-923, 1988.

WOLOCHOW H.; HILDEBRAND G.J. LAMANNA C. Translocation of microorganisms across the intestinal wall of the rat: effect of microbial size and concentration. **J. Infect Dis**, Chicago, v. 116, p. 523-528, 1966.

ZENI NETO C. **Translocação bacteriana em ratos com oclusão intestinal : efeito do nível da oclusão e da isquemia**. Curitiba, 1994. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

**Anexo**

# TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA

## FICHA DE CONTROLE DIÁRIO

GRUPO      1-   
               2-   
               3-

RATOS Nº \_\_\_\_\_

	DATA								
	DIA								
PESO: INICIAL: <input type="text"/> FINAL: <input type="text"/>									
ÁGUA: OFERTA -									
RAÇÃO: OFERTA -									
NUTRIÇÃO: OFERTA -									
CALORIAS : OFERTA -									
URINA :									
FEZES									

PESO: RATO: INICIAL:      FINAL:

ÓRGÃO:      BAÇO -

                  FÍGADO -

                  LINFONODO -

                  DELGADO

	BIOQUÍMICA
GLICOSE -	
ALBUMINA -	
HEMOGLOBINA -	
LEUCÓCITOS -	
LINFÓCITOS -	

CULTURA	HISTOPATOLÓGICO
INTESTINO DELGADO: POSITIVA <input type="checkbox"/> NEGATIVA <input type="checkbox"/>	FÍGADO: _____ _____ _____
BAÇO: POSITIVA <input type="checkbox"/> NEGATIVA <input type="checkbox"/>	BAÇO: _____ _____ _____
FÍGADO: POSITIVA <input type="checkbox"/> NEGATIVA <input type="checkbox"/>	JEJUNO: _____ _____ _____
LINFONODO: POSITIVA <input type="checkbox"/> NEGATIVA <input type="checkbox"/>	LINFONODO: _____ _____ _____
CIRURGIA - DATA / /	
OCLUSÃO INTESTINAL: / /	
SACRIFÍCIO - DATA : / /	
RETIRADA DE ÓRGÃOS: / /	