

EDUARDO LOPES MARTINS

**EFEITO DO TEMPO DA ISQUEMIA SOBRE
A TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA EM RATOS
COM ISQUEMIA SEGMENTAR DE CÓLON DESCENDENTE**

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

Orientador: Dr. Clementino Zeni Neto.

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos.

**CURITIBA
1997**

Ao Professor Fernando Lopes Martins,
meu maior exemplo de médico, homem e
pai.

AGRADECIMENTOS

- Ao Doutor Clementino Zeni Neto, médico da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela sólida amizade, paciência, e também pela orientação sábia e preciosa constantemente dispensada à realização desta tese.
- À Médica Ziliane Caetano Lopes Martins, amiga e esposa, sempre presente durante todas as etapas desta tese, pelo marcante auxílio, entusiasmo, presteza, assim como pelas palavras de incentivo e ânimo.
- Ao Professor Doutor Osvaldo Malafaia, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, exemplo de seriedade e determinação, meu reconhecimento pela condução exemplar do curso e meu agradecimento pela oportunidade da realização do mestrado nessa renomada instituição.
- Ao Professor Doutor Júlio Cesar Uili Coelho, Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio recebido durante minha formação médica, pelo exemplo de pesquisador e pela forma decisiva com que cunhou minha carreira profissional.
- À Farmacêutica-Bioquímica Helena Aguilar Peres Homem de Mello de Souza, responsável pelo Setor de Bacteriologia do Serviço de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela forma amigável com que sempre me recebeu e pela realização do estudo bacteriológico.
- Ao Setor de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelas valiosas horas dispensadas para a realização da contagem leucocitária deste experimento.
- Ao Médico Gassan Traya, meus sinceros agradecimentos pela amizade fraternal e preciosa, bem como pelo auxílio na realização dos procedimentos cirúrgicos deste trabalho.
- Ao Médico Rodrigo Silva Fontan, pelo apoio concreto e auxílio diligente oferecidos nos momentos da realização dos procedimentos cirúrgicos desta tese.
- Ao Médico Paulo Rogério de Oliveira Salvalaggio, pela abnegável colaboração, amizade e auxílio, nas incontáveis horas de procedimentos experimentais.
- Ao Acadêmico Paulo Gustavo Kotze, pelo valioso auxílio nas cirurgias deste experimento.
- Ao Professor Paulo Ricardo Bittencourt Guimarães, Coordenador do Curso de Estatística da Universidade Federal do Paraná, pela realização do estudo estatístico e pela gentil receptividade presente em todas as ocasiões de discussão desta tese.
- À Professora Leonor Lezan, pela valiosa colaboração na revisão gramatical deste trabalho.
- Ao Médico Carlos Argemiro de Camargo Júnior, pelo gentil auxílio na tradução do resumo desta tese.

- À Bibliotecária Selma Regina Ramalho Conte, meu agradecimento pela ajuda sempre prestativa oferecida na realização e orientação das pesquisas bibliográficas.
- À Marlei Benedita Ribeiro, pelo apoio em todos os momentos.
- Ao Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR), pelo fornecimento dos animais para o experimento cirúrgico.
- A CAPES, pela concessão da bolsa de estudo que possibilitou a completa realização deste projeto.
- Ao Técnico de laboratório Elson Dias de França, pelo auxílio durante a realização da fase experimental deste trabalho.
- Ao Técnico de laboratório Roberto Ribeiro dos Santos, do Setor de Bacteriologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo preparo do material destinado ao estudo microbiológico.
- À Família Oliniski Caetano, em especial à pessoa de meu sogro e amigo Zaor Caetano, pelo amor, carinho e atenção dedicados ao meu filho em todos os momentos.
- Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, meu Hospital-escola, onde aprendi tudo o que sei de medicina, minha eterna dívida e gratidão.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	VII
TABELAS EM ANEXO	VIII
LISTA DE GRÁFICOS	X
RESUMO	XI
ABSTRACT	XII
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVO	7
2 REVISÃO DA LITERATURA	8
3 MATERIAL E MÉTODOS	18
3.1 TÉCNICA OPERATÓRIA	20
3.2 SACRIFÍCIO	23
3.3 ESTUDO MICROBIOLÓGICO.....	24
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
4 RESULTADOS	27
4.1 ACHADOS MACROSCÓPICOS.....	28
4.1.1 Grupo Controle	28
4.1.2 Grupo Manipulação	28
4.1.3 Grupo 12 horas.....	28
4.1.4 Grupo 24 horas.....	29
4.1.5 Grupo 48 horas.....	29
4.2 PESO CORPORAL.....	30
4.3 PESO DOS ÓRGÃOS	32
4.4 CULTURAS DO CÓLON DESCENDENTE	37
4.5 CONTAGEM DE LEUCÓCITOS.....	39
4.6 CULTURA DOS ÓRGÃOS	41
5 DISCUSSÃO	46

6 CONCLUSÕES	59
7 ANEXO	61
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

LISTA DE TABELAS

1	COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO PARA RATOS.....	20
2	PESO CORPORAL MÉDIO EM GRAMAS DOS RATOS.....	30
3	PESO MÉDIO EM GRAMAS DO FRAGMENTO DO LINFONODO, BAÇO, FÍGADO E SEGMENTO DO CÓLON DESCENDENTE	32
4	RESULTADOS DAS CULTURAS DO CÓLON DESCENDENTE EXPRESSOS EM LOG UFC / GRAMA DE TECIDO	37
5	NÚMERO DE LEUCÓCITOS POR GRUPO	39
6	ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR RATO EM CADA GRUPO	41
7	NÚMERO MÉDIO DE ÓRGÃOS COM TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR RATO DE CADA GRUPO.....	42
8	RESULTADO DO NÚMERO MÉDIO DE ESPÉCIES BACTERIANAS POR RATO EM CADA GRUPO	43

TABELAS EM ANEXO

A1	PESO EM GRAMAS DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS	62
A2	PESO EM GRAMAS DO FRAGMENTO DO LINFONODO DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS	62
A3	PESO EM GRAMAS DO BAÇO DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS	63
A4	PESO EM GRAMAS DO FÍGADO DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS	63
A5	PESO EM GRAMAS DO SEGMENTO DO CÓLON DESCENDENTE DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS	64
A6	NÚMERO DE LEUCÓCITOS DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS.....	64
A7	RESULTADO DAS CULTURAS DO CÓLON DESCENDENTE DE TODOS OS GRUPOS EXPRESSOS EM LOG UFC/GRAMA DE TECIDO.....	65
A8	ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO GRUPO CONTROLE	65
A9	ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO GRUPO MANIPULAÇÃO	66
A10	ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO GRUPO 12 HORAS	66
A11	ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO GRUPO 24 HORAS	67
A12	ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO GRUPO 48 HORAS	67
A13	RESULTADO DAS CULTURAS POSITIVAS POR ÓRGÃO DE TODOS OS GRUPOS	68
A14	RESULTADOS DO NÚMERO DE ÓRGÃOS COM TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR RATO EM CADA GRUPO.....	68

A15	RESULTADO DO NÚMERO DE ESPÉCIES BACTERIANAS POR ÓRGÃO EM CADA GRUPO	69
A16	ESPÉCIES DE BACTÉRIAS TRANSLOCADAS PARA OS ÓRGÃOS DO GRUPO MANIPULAÇÃO	69
A17	ESPÉCIES DE BACTÉRIAS TRANSLOCADAS PARA OS ÓRGÃOS DO GRUPO 12 HORAS	70
A18	ESPÉCIES DE BACTÉRIAS TRANSLOCADAS PARA OS ÓRGÃOS DO GRUPO 24 HORAS	70
A19	ESPÉCIES DE BACTÉRIAS TRANSLOCADAS PARA OS ÓRGÃOS DO GRUPO 48 HORAS	71

LISTA DE GRÁFICOS

1	PESO DOS RATOS.....	31
2	PESO DO FRAGMENTO DO LINFONODO.....	33
3	PESO DO BAÇO.....	34
4	PESO DO FÍGADO.....	35
5	PESO DO SEGMENTO DO CÓLON DESCENDENTE.....	36
6	CULTURAS DO CÓLON DESCENDENTE.....	38
7	NÚMERO DE LEUCÓCITOS.....	40
8	NÚMERO MÉDIO DE ÓRGÃOS COM TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR RATO DE CADA GRUPO.....	42
9	RESULTADO DO NÚMERO MÉDIO DE ESPÉCIES BACTERIANAS POR RATO DE CADA GRUPO.....	44

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do tempo da isquemia segmentar do cólon descendente sobre a ocorrência da translocação bacteriana em ratos. Foram utilizados 40 ratos Wistar machos, divididos em cinco grupos, com oito ratos cada: grupo Controle, grupo Manipulação, grupo 12 horas, grupo 24 horas e grupo 48 horas. Utilizou-se anestesia inalatória com éter comercial em todos os procedimentos cirúrgicos. Os ratos do grupo Controle foram submetidos diretamente ao sacrifício, com a retirada dos órgãos e coleta do sangue, sem nenhum procedimento cirúrgico prévio. Os ratos do grupo Manipulação foram submetidos à laparotomia com manipulação das alças intestinais por 5 minutos, 24 horas antes do sacrifício. Os ratos dos grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas foram submetidos à ligadura da arcada vascular do cólon descendente em uma extensão de 5 cm, com intervalo de 12, 24 e 48 horas, respectivamente, entre a isquemia intestinal e o sacrifício. Para o sacrifício, os ratos foram submetidos à laparotomia utilizando-se a incisão anterior após anestesia inalatória com éter. Inicialmente, foram coletados 3 ml de sangue da veia cava inferior para contagem leucocitária e hemocultura. Em seguida foram retirados o linfonodo mesentérico, o baço, fígado e cólon descendente separadamente, nesta seqüência, sob estritas condições de assepsia e com jogos separados de pinças e tesouras. Foram obtidas amostras desses órgãos, as quais foram colocadas em placas de Petri e enviadas para estudo microbiológico. Um fragmento do cólon descendente foi pesado e enviado para estudo microbiológico, sendo este segmento da área de isquemia, nos grupos com ligadura da arcada vascular do cólon descendente. Nenhum rato morreu durante o experimento. À exceção dos grupos Controle e Manipulação, havia bloqueio do intestino delgado sobre a área desvascularizada. Nos grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas a área correspondente à isquemia apresentava aspecto macroscópico de necrose. Não houve perfuração de cólon em nenhum rato. As culturas do cólon descendente não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Não se observou translocação bacteriana no grupo Controle. Ocorreu translocação bacteriana em 50% dos ratos do grupo Manipulação e em 100% dos ratos dos grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas. O número médio de órgãos afetados, por rato, no grupo Controle foi 0, no grupo Manipulação: 1,125; no grupo 12 horas: 1,875; no grupo 24 horas: 2,625 e no grupo 48 horas, foi: 2,875. O número de espécies bacterianas translocadas, por rato, foi significativamente maior nos grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas, em relação ao grupos Controle e Manipulação. Conclui-se que ocorre translocação bacteriana em ratos submetidos à laparotomia simples com manipulação das alças intestinais e em ratos submetidos à isquemia segmentar do cólon descendente por 12, 24 e 48 horas, tendo aumento significativo nos ratos dos grupos com isquemia.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effect of the ischemia period over the occurrence of bacterial translocation in a rat model of segmental descending colon ischemia. Forty male Wistar rats were used, divided in 5 groups of 8 rats each, as follow: Control group, Manipulation group, group 12 hours, group 24 hours and group 48 hours. Ether anesthesia was used for all surgical procedures. Rats in the Control group were sacrificed for blood and tissue sampling only. In the Manipulation group, laparotomy with bowel manipulation for 5 minutes was performed 24 hours prior to sacrifice. In groups 12 hours, 24 hours and 48 hours, the mesenteric vessels of the descending colon were ligated. The animals were sacrificed 12 hours, 24 hours and 48 hours following large bowel ischemia, respectively. Under ether anesthesia, and with strictly aseptic technique, the laparotomy was performed and 3 ml of blood was withdrawn from the inferior vena cava for blood culture and leukocyte count. The mesenteric lymph node, spleen, liver and descending colon were removed separately. Samples of these organs were obtained and sent for microbiologic studies. All rats survived the experiment. Except for Control and Manipulation Groups, there were adhesions over the devascularized area in all other groups. Bowel perforation did not occur in any rat. In the animals of the ischemic groups, the descending colon was necrotic. Large bowel cultures did not differ significantly among the groups. Bacterial translocation did not occur in the Control group. In the Manipulation group bacterial translocation occurred in 50 % of the animals, while in the ischemic groups it reached 100%. The number of organs compromised in the Control group, Manipulation group, 12 hours group, 24 hours group and 48 hours group was: 0; 1.125; 1.875; 2.625; 2.875 respectively. The number of translocated bacterial types was significantly higher in the ischemic groups compared to the Control and Manipulation groups. It is concluded that bacterial translocation occurs in rats subjected to bowel manipulation and to descending bowel ischemia for 12 hours, 24 hours and 48 hours, with a significant increase in the ischemic groups.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A translocação bacteriana é definida como a passagem de microrganismos viáveis através da parede intestinal para os ductos linfáticos abdominais e para a circulação sistêmica, sendo já demonstrada em estudos experimentais^{1,8,17,22,28,36,49,51,91}.

A bacteremia, a septicemia e a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas podem existir mesmo na ausência de um foco infeccioso identificado. Observações clínicas e estudos experimentais indicam que o intestino através da translocação bacteriana pode ser a origem desta bacteremia e endotoxemia^{10,17,22,27,35,38,49,51,67,80,82}.

Um mecanismo com particular importância na translocação bacteriana é a lesão da barreira mucosa intestinal pela isquemia e reperfusão^{7,8,41,43,61,65,73,77,80,89,91}.

A severidade da lesão intestinal induzida pela isquemia é inversamente proporcional ao fluxo sanguíneo. A lesão isquêmica intestinal ocorre quando o tecido é privado de oxigênio e outros nutrientes necessários para a manutenção do metabolismo celular e da integridade da mucosa intestinal. A redução do fluxo sanguíneo intestinal pode ser o reflexo de uma perfusão sistêmica diminuída, como no choque ou como resultado de alterações vasculares esplâncnicas funcionais ou morfológicas. Independente da causa os resultados são os mesmos: um espectro de lesões desde alterações funcionais reversíveis, até necrose transmural de partes ou de todo o intestino^{44,60}. A lesão isquêmica intestinal é influenciada por diversos fatores como: o estado da circulação sistêmica, a presença de circulação colateral, a resposta da vascularização mesentérica ao estímulo autonômico, a presença de

substâncias vasoativas circulantes, fatores hormonais locais, e a produção normal e anormal de catabólitos antes e após a reperfusão do segmento isquêmico^{60,92}. Adicionalmente, as demandas funcionais do intestino, ditadas pelas atividades secretória, absorptiva e motora; a microflora intestinal e a taxa da replicação celular afetam a extensão e a severidade da lesão intestinal⁵⁴.

A isquemia intestinal induz uma série de eventos que variam desde alterações mínimas na permeabilidade capilar, até necrose transmural, dependendo tanto de fatores locais quanto sistêmicos. A isquemia como lesão inicial e a reperfusão posterior são os fatores responsáveis pelo dano subsequente. Uma importante consequência da isquemia intestinal é o aumento da permeabilidade da mucosa permitindo a passagem de substâncias vasoativas, de radicais livres de oxigênio, de endotoxinas bacterianas e a translocação bacteriana para os linfonodos mesentéricos e circulação sistêmica^{64,92}. A função primária da mucosa intestinal é a absorção de nutrientes, mas a atuação, como barreira a bactérias intestinais e suas toxinas, também é muito importante. Na isquemia estas duas funções são perdidas e a septicemia é a principal consequência clínica do aumento da permeabilidade da mucosa intestinal e translocação bacteriana. Com a passagem de bactérias, endotoxinas e substâncias vasoativas para a circulação sistêmica, as alterações em órgãos distantes como insuficiência renal, choque séptico e depressão cardíaca podem contribuir para a morte antes mesmo de haver necrose completa da parede intestinal^{60,87}.

A disfunção de múltiplos órgãos e sistemas permanece liderando as causas de morte nas unidades de terapia intensiva cirúrgicas, com taxas de

mortalidade aproximadas de 70%¹⁹. A bacteremia, a septicemia e a disfunção de múltiplos órgãos podem ocorrer em pacientes, sem que a presença de um foco séptico seja descoberto pela avaliação clínica ou na autópsia. Em 30% dos pacientes que morrem em decorrência de falência de múltiplos órgãos nenhum foco séptico é encontrado⁸⁰. Estas observações clínicas e um grande número de estudos experimentais indicam que o intestino pode ser o reservatório para a bacteremia e endotoxemia em pacientes gravemente enfermos^{10,17,19,20,33,50,52,59}. Baseado nestes resultados cunhou-se o termo estado séptico intestinal¹⁰ e o intestino foi chamado de “motor” da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas¹⁷.

O estudo pioneiro de SCHATTEN et al⁶⁹ no ano de 1955 relatou a ocorrência da translocação bacteriana após diversos procedimentos cirúrgicos abdominais. Ainda não havia sido demonstrado em seres humanos que bactérias poderiam migrar do trato gastrointestinal para a circulação portal na ausência de processos infecciosos intraperitoniais. Na década de 50 foi utilizada a ligadura da artéria hepática para o tratamento da cirrose hepática com hipertensão portal e muitos pacientes evoluíam com necrose hepática e infecção por bactérias do trato gastrointestinal. Nesse estudo os autores concluíram que havia passagem contínua de bactérias da luz intestinal para a circulação portal, com contaminação secundária do fígado isquêmico após a ligadura da vascularização arterial hepática.

A barreira mecânica de muco e células epiteliais, junto com a presença da flora intestinal normal representa a primeira linha de defesa contra a translocação bacteriana. Caso esta defesa inicial esteja alterada permitindo a passagem de bactérias através da parede intestinal, os linfócitos e macrófagos representam a

segunda linha de defesa, a defesa imunológica, que previne o escape sistêmico dessas bactérias⁴⁷. Quando ocorre disseminação sistêmica, pode haver evolução para um quadro séptico, diretamente relacionado ao grau de comprometimento imunológico do organismo afetado. Nos organismos imunodeprimidos os mecanismos de defesa estão alterados, o que aumenta os índices de translocação bacteriana e septicemia letal por microrganismos endógenos oportunistas do trato gastrointestinal^{4,9,18,82}.

Diversas condições que geram uma resposta inflamatória severa tais como queimaduras, traumas ou infecções, são capazes de levar à falência da barreira intestinal e conseqüente translocação bacteriana^{2,21,34}. O estado nutricional também é importante para a manutenção desta barreira intestinal^{3,25,32,53}. Alterações da barreira intestinal também podem ocorrer em situações onde exista diminuição da oferta de oxigênio à mucosa intestinal como hipotensão, choque ou uso de vasodilatadores que diminuem a perfusão intestinal^{40,42,54,60,66}.

Alguns estudos na literatura avaliaram a isquemia local ou sistêmica sobre a ocorrência de translocação bacteriana em ratos.

Recentemente ZENI NETO et al⁹¹ estudaram a ocorrência de translocação bacteriana em ratos submetidos à oclusão intestinal do íleo terminal e do cólon descendente, com e sem isquemia e com isquemia isolada do íleo terminal. Houve translocação bacteriana para 28% dos órgãos dos ratos dos grupos com oclusão do íleo terminal, com oclusão do cólon descendente e com manipulação de alças; em 34% do grupo com oclusão do cólon descendente em alça com isquemia em 69% do grupo com isquemia; do íleo terminal e em 78% do grupo com oclusão do íleo

terminal em alça com isquemia. Os autores concluem que há translocação bacteriana em ratos com oclusão do íleo terminal e do cólon descendente a níveis semelhantes à laparotomia simples com manipulação das alças intestinais. Entretanto, a presença de isquemia do intestino delgado é um fator que aumenta, significativamente, o índice de translocação bacteriana em ratos.

RUSH JR⁶⁵ et al investigaram a translocação bacteriana em ratos submetidos a choque hemorrágico e compararam os achados com observações similares em seres humanos com graus variáveis de choque. Após duas horas de choque, 50% dos ratos apresentou bacteremia e 88%, elevação dos níveis de endotoxinas. Nos seres humanos observou-se 56% de positividade das hemoculturas em casos com pressão arterial menor que 80mmHg. A isquemia intestinal decorrente do choque hemorrágico pode causar bacteremia e endotoxemia com possível septicemia subsequente.

REDAN et al⁶¹ avaliaram a translocação bacteriana em ratos submetidos à ligadura da artéria mesentérica e à laparotomia com manipulação das alças intestinais, encontrando níveis semelhantes de bacteremia em ambos os grupos.

Os estudos de REDAN et al⁶¹ e de RUSH JR⁶⁵ et al demonstraram a ocorrência da translocação bacteriana em situações de isquemia intestinal ou isquemia sistêmica por choque hemorrágico e o trabalho de ZENI NETO et al⁹¹ demonstrou um aumento nos índices de translocação bacteriana com a presença da isquemia do intestino delgado.

Os efeitos do tempo da isquemia segmentar do cólon descendente sobre a ocorrência de translocação bacteriana não foram avaliados até o momento. Baseado nos dados anteriormente citados, este estudo foi proposto para avaliar as alterações decorrentes da isquemia segmentar do cólon descendente sobre a ocorrência de translocação bacteriana em ratos.

1.1 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do tempo da isquemia segmentar do cólon descendente sobre a ocorrência da translocação bacteriana em ratos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

Na revisão da literatura, a seguir, serão apresentados estudos que avaliaram a presença de translocação bacteriana com isquemia intestinal; seja esta segmentar ou sistêmica devido a ocorrência de choque hemorrágico.

ZENI NETO⁹⁰ estudou a ocorrência de translocação bacteriana em ratos submetidos à oclusão intestinal do íleo terminal e do cólon descendente, com e sem isquemia e com isquemia isolada do íleo terminal. Foram utilizados 48 ratos Wistar machos, divididos em seis grupos com oito ratos cada. No grupo OIA, os ratos foram submetidos à oclusão do íleo em alça, com isquemia. No grupo OD realizou-se oclusão do cólon descendente distal. Nos ratos do grupo ODA foi feita a oclusão do cólon descendente em alça com isquemia. No grupo Isquemia, foi feita ligadura dos vasos da arcada mesentérica do íleo terminal. Os ratos do grupo Controle foram submetidos à laparotomia com manipulação das alças intestinais. Os ratos do grupo OI foram submetidos à oclusão do íleo terminal. Todos os ratos foram sacrificados 24 horas após a operação sendo então colhido sangue para hemocultura. Linfonodo, baço, fígado e intestino foram colhidos separadamente para estudo histológico e cultura. As culturas de jejuno, íleo e ceco não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Houve translocação bacteriana em 33% dos ratos do grupo OI, em 100% no grupo OIA, em 50% no grupo OD, em 50% no grupo ODA, em 100% no grupo isquemia e em 50% dos ratos do grupo controle. Houve translocação bacteriana em 28,12% das culturas dos órgãos dos ratos do grupo OI, 78,12% das culturas do grupo OIA, 28,12% das culturas do grupo OD, 34% das

culturas do grupo ODA, 69% das culturas do grupo Isquemia e 28,12% das culturas do grupo Controle. Houve diferença significativa entre os grupos com índices significativamente maiores de translocação, nos ratos dos grupos OIA e Isquemia. O número de bactérias translocadas foi também, significativamente maior, nestes mesmos grupos. O autor conclui que há translocação bacteriana em ratos com oclusão intestinal do íleo terminal e do cólon descendente a níveis semelhantes à laparotomia simples com manipulação das alças intestinais. Contudo, a presença de isquemia do intestino delgado é um fator que aumenta significativamente o índice de translocação bacteriana em ratos.

BAKER et al⁸ avaliaram a presença de translocação bacteriana em ratos com choque hemorrágico induzido. Neste estudo foi realizada a canulação da artéria femoral e a pressão arterial média foi reduzida para 30mmHg e assim mantido por 30, 60 ou 90 minutos. Após este período o sangue retirado foi reinfundido e a artéria femoral ligada. Vinte e quatro horas após, os ratos foram sacrificados e os órgãos foram encaminhados para a pesquisa da translocação bacteriana. Os autores observaram translocação bacteriana para linfonodo mesentérico e outros órgãos sistêmicos nos 3 grupos de ratos submetidos ao choque hemorrágico, enquanto que a translocação bacteriana não ocorreu no grupo controle. Os ratos submetidos ao choque de 90 minutos tiveram uma incidência maior de translocação bacteriana para os órgãos que os ratos submetidos a 30 e 60 minutos de choque ($p < 0,05$). A incidência de hemoculturas positivas foi de 33% nos ratos submetidos ao choque hemorrágico e de 0% nos ratos do grupo controle. As bactérias mais comumente isoladas foram *Escherichia coli* e *Enterococcus*. O número de bactérias isoladas foi

maior no grupo submetido a 90 minutos de choque, em relação aos grupos com choque hemorrágico de 30 e 60 minutos. Houve uma relação direta entre a duração do choque hemorrágico e a taxa de mortalidade em 24 horas. As alterações histológicas do íleo variaram desde pequenas áreas de edema da submucosa nos ratos do grupo de 30 minutos até áreas com necrose da mucosa ileal nos ratos do grupo de 90 minutos. Os autores concluem que o choque hemorrágico causa lesão da barreira intestinal e permite translocação bacteriana.

RUSH JR et al ⁶⁵ investigaram a translocação bacteriana em ratos submetidos a choque hemorrágico e compararam os achados com observações similares em seres humanos, com graus variáveis de choque. Vinte e seis ratos Sprague-Dawley foram submetidos a choque hemorrágico com pressão arterial média de 30 mmHg e sangue foi coletado com intervalos de 30, 60 e 120 minutos com amostras para hemocultura e dosagem de endotoxinas. As amostras dos pacientes foram obtidas no serviço de trauma, até 3 horas após a admissão dos pacientes, que foram divididos em 3 grupos. Um grupo com pressão arterial menor que 80 mmHg, um com pressão arterial entre 80 e 110mmHg e o terceiro grupo com pressão arterial maior que 110mmHg. Pacientes com lesão de víscera oca foram excluídos. Nenhum dos ratos do grupo controle apresentou níveis significativos de bacteremia ou endotoxemia, enquanto que, nos ratos submetidos ao choque hemorrágico, houve progressivo aumento desses níveis até 50% de positividade nas hemoculturas e 88% de elevação nos níveis de endotoxinas no grupo com 120 minutos de choque. As observações obtidas dos 50 pacientes admitidos nesse estudo mostram a positividade das hemoculturas em 56% dos pacientes com

pressão arterial menor que 80mmHg ($p < 0,01$ em comparação com outros grupos). O autor conclui que a bacteremia e a endotoxemia podem ocorrer após choque hemorrágico e são a causa provável da septicemia subsequente em pacientes traumatizados quando nenhuma outra fonte de infecção seja aparente.

O estudo de SHENG et al⁷³ foi desenvolvido para examinar o efeito da isquemia intestinal e da posterior reperfusão sobre a translocação bacteriana para o sangue e órgãos viscerais, e ainda tentar definir uma associação entre translocação bacteriana e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Quarenta cães foram contaminados com uma suspensão de *Escherichia coli* administrada via oral 12 horas antes da cirurgia. Durante a cirurgia, o fluxo sanguíneo mesentérico foi reduzido em 50% - 60% por uma hora, através da oclusão parcial da artéria mesentérica superior. A coleta de amostras sanguíneas foi realizada uma hora antes do procedimento, imediatamente após a oclusão parcial da artéria mesentérica superior e 1, 2, 4, 24, 48 e 72 horas após a reperfusão. Amostras de pulmão, fígado, coração, rim e intestino foram removidas para estudos morfológicos logo após a morte ou 72 horas após a operação, durante o sacrifício do animal. Os resultados demonstraram que os animais do grupo que não recebeu antibióticos desenvolveram bacteremia, hipoxemia e hipotensão em relação ao grupo controle. As alterações patológicas do intestino, fígado e pulmão estavam também presentes nesse grupo, incluindo necrose aguda da mucosa intestinal, infiltração celular e presença de bactérias no fígado e pulmão. Estes resultados sugerem que a isquemia intestinal com posterior reperfusão pode causar a quebra da barreira intestinal seguida da translocação bacteriana, que contribui para o desenvolvimento

da falência de múltiplos órgãos ao permitir que bactérias intestinais atinjam a circulação portal e sistêmica onde mantêm o processo séptico.

SORI et al⁷⁷ tiveram como objetivo do estudo avaliar se a hipotensão induz à translocação bacteriana. A bacteremia resultante pode levar à septicemia que é a maior causa de mortalidade tardia, após trauma e hemorragia. Suspensão oral de *Escherichia coli* marcada com carbono-14 foi utilizada para a realização deste estudo. Quarenta e oito horas antes do choque, os ratos foram alimentados com a solução marcada; 24 horas antes do choque, a artéria femoral foi preparada e canulada. A realização do choque foi através da aspiração de sangue da artéria femoral até que a pressão arterial média fosse mantida em 30mmHg por períodos de até 7 horas. Após esse procedimento, o sangue foi reinfundido e a pressão arterial média foi elevada até 80mmHg. A radioatividade do carbono-14 foi dosada no plasma dos ratos imediatamente antes do choque, que foi o seu próprio controle, e 2, 24 e 48 horas após o choque. Entre os 14 ratos submetidos ao choque, 7 ratos apresentaram aumento dos níveis de atividade do carbono-14 durante ou após o choque, todos estes apresentavam hemoculturas positivas para *Escherichia coli* e a taxa de mortalidade foi de 100% em 80 horas. Os sete ratos sem aumento dos níveis de carbono-14 plasmático tiveram uma sobrevivência de 83% após o choque. Os cinco ratos do grupo controle não apresentaram elevação dos níveis de radioatividade plasmática. Os autores concluem que choque hemorrágico severo promove translocação bacteriana e pode ser uma causa importante de septicemia em pacientes traumatizados.

Visando examinar o efeito da isquemia intestinal sem reperfusão na translocação bacteriana, REDAN et al⁶¹ estudaram 3 grupos de ratos submetidos à ingestão de solução de *Escherichia coli* vivas ou mortas, marcadas com carbono-14. No grupo 1 foi realizada a ligadura da artéria mesentérica superior, no grupo 2 foi realizada a manipulação das alças intestinais e, no grupo 3, não foi realizado nenhum procedimento cirúrgico. Após cinco horas do procedimento cirúrgico, o rato foi sacrificado e o coração, pulmões, fígado, baço, rim e sangue foram examinados. No grupo 3, os autores não encontraram nenhum sinal de translocação bacteriana. Nos grupos 1 e 2, os autores encontraram níveis semelhantes de bacteremia, variando o local de maior concentração de bactérias de acordo com a presença de bactérias vivas ou mortas. As bactérias vivas translocam com maior efetividade, sugerindo um processo ativo de translocação e localizaram-se com maior frequência nos pulmões, fígado e rim. Houve diferença significativa entre os índices de translocação de bactérias vivas em relação às bactérias mortas. Os autores encontraram uma concentração maior de bactérias mortas nos rins, fígado e pulmões, nesta ordem; mas significativamente menor do que de bactérias vivas. Os autores concluem que translocação bacteriana pode ocorrer com a manipulação das alças intestinais e que parece haver um processo ativo de transporte das bactérias viáveis através da parede intestinal, visto que a passagem de bactérias vivas foi maior do que de bactérias mortas.

KOZIOL et al⁴³ estudaram um modelo de choque hemorrágico em que os ratos sofrem punção da artéria femoral com retirada do sangue até a queda da pressão arterial média para 30 mmHg e que termina quando 80% do sangue

retirado teve que ser reinfundido para manter esta pressão. Os ratos tiveram uma sobrevivência de 62% em 24 horas e taxa de mortalidade de 100% em 72 horas após o choque. As hemoculturas que foram coletadas de hora em hora, com duas horas de choque se tornaram positivas; com diferença significativa para o grupo controle no período da realização do choque e no período após o choque. As culturas coletadas 24 e 48 horas após o choque foram polimicrobianas e as culturas coletadas no período do choque foram, na sua maioria, monomicrobianas. Todos os organismos encontrados nas hemoculturas foram da flora entérica normal do rato. O estudo histológico renal demonstrou lesões renais importantes decorrentes da diminuição da perfusão tecidual. Neste modelo de estudo experimental, os autores demonstraram presença de bactérias na hemocultura com duas horas de choque, positividade esta que persiste por todo o período, após o choque. A maioria dos animais sobreviveu nas primeiras 24 horas, mais da metade morreu em 48 horas e em 72 horas todos estavam mortos. Os autores acreditam que este modelo reproduz bem a situação do paciente em choque hemorrágico.

JIANG et al⁴¹ realizaram um estudo em ratos submetidos a choque hemorrágico controlado, investigando a translocação bacteriana e o tempo para o aparecimento de endotoxinas e do fator de necrose tumoral na circulação portal e sistêmica. A pressão arterial média foi mantida entre 30 e 35 mmHg por 90 minutos através da cateterização da artéria femoral. A coleta de sangue da circulação portal foi realizada pela cateterização da veia gastroduodenal com amostras antes do choque e 90, 120, 150, 180 e 300 minutos após o choque. A translocação bacteriana foi identificada histologicamente 120 minutos após o choque na parede

do intestino delgado dos animais. Um aumento significativo nas concentrações de endotoxina na circulação portal ocorreu 90 minutos após o choque, permanecendo nestes níveis até 150 minutos. O aumento das endotoxinas na circulação sistêmica ocorreu de maneira significativa aos 120 minutos, chegando ao máximo com 150 minutos após o choque. Os níveis do fator de necrose tumoral na circulação portal se tornaram elevados com 90 minutos. Na circulação sistêmica também, chegando ao pico máximo nesta, com 120 minutos, permanecendo elevados até 150 minutos após o choque. Adicionalmente, nos ratos que não sobreviveram, os níveis séricos de endotoxinas e de fator de necrose tumoral foram maiores que nos ratos sobreviventes ao choque. Os autores concluem que o choque hemorrágico, com diminuição da perfusão intestinal, permite translocação bacteriana precoce e a passagem de endotoxinas intestinais para a circulação, principalmente através da circulação portal. Os níveis séricos elevados das endotoxinas e do fator de necrose tumoral podem ser os mediadores das lesões orgânicas e da mortalidade após o choque hemorrágico em ratos.

YAO et al⁸⁹ estudaram o papel da endotoxina na patogênese da falência de múltiplos órgãos e na mortalidade de ratos submetidos a choque hipovolêmico. Avaliaram também o possível efeito benéfico de uma proteína antibacteriana isolada de neutrófilos e se o efeito desta proteína sobre as endotoxinas influencia a formação do fator de necrose tumoral em ratos, após choque hemorrágico. Os ratos foram submetidos a choque hemorrágico com pressão arterial média de 30mmHg por 180 minutos. Os autores observaram uma diminuição significativa dos níveis de endotoxina no grupo tratado com a proteína em relação ao grupo controle nas

amostras coletadas após o choque. A taxa de sobrevivência nas 48 horas foi de 68,8% no grupo tratado e de 37,5% no grupo controle. A avaliação histológica revelou menores danos teciduais nos órgãos do grupo tratado com a proteína e os índices de translocação bacteriana foram significativamente menores no grupo tratado em relação ao grupo controle. Os níveis do fator de necrose tumoral não foram influenciados pela utilização da proteína. Estes resultados demonstram que o choque hipovolêmico com hipoperfusão intestinal leva à translocação bacteriana e de endotoxinas com formação do fator de necrose tumoral e importante influência na patogênese da falência de múltiplos órgãos. A formação do fator de necrose tumoral deve possuir outros estímulos além das endotoxinas. Os autores concluem também que a proteína recombinante pode ter um papel terapêutico útil nas alterações causadas pelas endotoxinas após choque hemorrágico.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados neste estudo 40 ratos Wistar, machos com peso variando de 174 a 313 gramas, obtidos no Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR).

Os ratos foram mantidos no Centro de Pesquisas do Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná em condições ambientais constantes com ciclo dia/noite de 12 horas (8:00 - 20:00 horas) controlado eletronicamente (Cronomat, Mallory do Brasil, São Paulo) e temperatura média de $22\pm 1^{\circ}$ Celsius. Os ratos foram mantidos desta maneira por um período mínimo de sete dias. Durante este período tiveram livre acesso à água e ração para ratos (NUVILAB-CR1, Nuvital, Curitiba). A composição da ração está indicada na Tabela 1. A oferta de ração aos ratos foi suspensa após o procedimento cirúrgico e no pós-operatório os ratos tiveram livre acesso à água.

As normas técnicas, utilizadas nesta tese, seguem as orientações determinadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas e as normas da Universidade Federal do Paraná.

Para a descrição anatômica dos ratos, observou-se as orientações de LAMBERT⁴⁵.

TABELA 1 COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO PARA RATOS*

Proteína	22,0%
Extrato etéreo	3,0%
Matéria mineral	9,0%
Matéria fibrosa	6,0%
Cálcio	1,4%
Fósforo	0,7%
Aminoácidos adicionados	
Metionina	300 mg
Lisina	100 mg
Calorias	3,0Kcal/grama de ração

*Composição por quilo de ração.

Composição básica:

Milho, subprodutos do trigo, farinha de torta de soja, farinha de peixe e de carne, bifosfato de cálcio, carbonato de cálcio, sal comum, vitaminas e microelementos minerais.

Substitutos:

Subprodutos do milho, subprodutos do arroz, alfafa, cevada, farinha de sangue, farinha de penas hidrolizadas, farinha de torta de girassol, solúveis dessecados do pescado, soro de leite dessecado, gordura animal, gordura vegetal e farinha de casca de ostras.

3.1 TÉCNICA OPERATÓRIA

Os ratos foram submetidos à anestesia inalatória com éter comercial e tricotomia ampla do abdômen e terço inferior do tórax. Em seguida foram fixados em decúbito dorsal. Foi realizada a anti-sepsia com polivinil-pirrolidona-iodo e colocação

de campos de aplicação indireta esterilizados. Para a laparotomia foi utilizada uma incisão mediana xifopúbica com abertura de todos os planos da parede abdominal e exposição da cavidade abdominal. Após a laparotomia os procedimentos variaram conforme o grupo a que pertencia cada rato, o que será descrito a seguir. O fechamento da ferida abdominal foi feito com sutura contínua em plano único com Vicryl® 000 (Johnson & Johnson). Após o procedimento, os ratos foram mantidos em gaiolas individuais e com água *ad libitum*.

Os ratos foram divididos em 5 grupos, com 8 ratos cada um, a saber:

Grupo Controle	⇒ Laparotomia e coleta das amostras
Grupo Manipulação	⇒ Laparotomia e manipulação das alças intestinais
Grupo 12 horas	⇒ Isquemia do cólon descendente por 12 horas
Grupo 24 horas	⇒ Isquemia do cólon descendente por 24 horas
Grupo 48 horas	⇒ Isquemia do cólon descendente por 48 horas

Grupo Controle:

Neste grupo, os ratos foram submetidos diretamente ao sacrifício, retirada das amostras de órgãos e coleta de sangue para hemocultura.

Grupo Manipulação:

Neste grupo, após a laparotomia foi realizada a exposição e manipulação das alças intestinais por 5 minutos. As alças foram então reposicionadas e a cavidade abdominal foi fechada. Vinte e quatro horas após, os ratos foram submetidos ao sacrifício.

Grupo 12 horas:

Neste grupo, foi realizada a ligadura dos vasos da arcada mesentérica do cólon descendente, em uma extensão de 5 centímetros acima da reflexão peritoneal. Observou-se a presença de isquemia através da alteração da coloração do segmento desvascularizado. O tempo de observação do segmento intestinal para verificação macroscópica da isquemia foi de 10 minutos. Após 12 horas, os ratos foram submetidos ao sacrifício.

Grupo 24 horas.

Neste grupo, foi realizada a ligadura dos vasos da arcada mesentérica do cólon descendente e, após 24 horas, os ratos foram submetidos ao sacrifício. A isquemia também foi avaliada pela alteração da coloração intestinal por um período de 10 minutos.

Grupo 48 horas.

Neste grupo também foi realizada a ligadura dos vasos da arcada mesentérica do cólon descendente e após 48 horas os ratos foram submetidos ao sacrifício.

3.2 SACRIFÍCIO

Excetuando-se os ratos do grupo Controle, que foram submetidos diretamente ao sacrifício, os outros ratos, dependendo do grupo a que pertenciam foram submetidos após 12 horas, 24 horas ou 48 horas à nova anestesia inalatória com éter comercial e fixados em decúbito dorsal. Procedia-se a anti-sepsia com polivinil-pirrolidona-iodo e colocação de campos indiretos esterilizados. Os ratos foram submetidos à laparotomia pelo mesmo acesso anterior. Após exposição adequada da cavidade abdominal, procedia-se a coleta das amostras sob rigorosas condições de assepsia e com jogos separados de pinças e tesouras.

Inicialmente realizou-se a exposição da veia cava inferior, punção desta com Butterfly nº 21 (Beckton & Dickinson do Brasil) e aspiração de 3ml de sangue: 2ml enviados para contagem leucocitária e 1ml colocado em meio de cultura para realização de hemocultura visando avaliar a bacteremia sistêmica. Após, o linfonodo, o baço e o fígado; nesta ordem, foram retirados, com jogos separados de pinças e tesouras. Em seguida, pesados em placa de Petri esterilizada, seccionados com material esterilizado e enviados ao laboratório para estudo microbiológico. Procedia-se então a retirada do cólon descendente, secção de 1 cm de extensão do mesmo que foi pesado e enviado ao laboratório para estudo microbiológico. Nos grupos com isquemia o segmento enviado para estudo microbiológico foi correspondente à porção isquêmica do cólon.

As amostras para o estudo microbiológico foram imediatamente enviadas para a Seção de Bacteriologia do Laboratório Central do Hospital de Clínicas da

Universidade Federal do Paraná, onde foram processadas mediante técnica descrita a seguir.

3.3 ESTUDO MICROBIOLÓGICO

Após a chegada ao Laboratório de Microbiologia do Hospital de Clínica da Universidade Federal do Paraná, os fragmentos do baço, fígado e fragmento do linfonodo foram macerados com 0,1 ml de solução salina isotônica sob fluxo laminar com trituradores de tecido. As amostras do cólon descendente foram preparadas com a mesma técnica acima, com quantidade suficiente para 1 ml de solução salina isotônica.

A seguir, as amostras foram semeadas em alíquotas de 0,01ml (com alça calibrada de 1:100), nos meios seguintes:

- ágar-sangue (meio de cultura universal para bactérias facultativas)
- ágar-Mac Conkey (meio de cultura seletiva para bacilos gram-negativos facultativos)
- ágar-sangue suplementado para anaeróbios (meio de cultura suplementado com hemina e vitamina K para o desenvolvimento de bactérias anaeróbicas e facultativas),
- ágar-feniletanol (meio de cultura seletiva para cocos gram-positivos facultativos e inibidor do crescimento em véu característico de *Proteus*).

Os meios semeados para isolamento de bactérias facultativas foram incubados por 24 a 48 horas em estufa a 36°C. Os meios semeados para isolamento de bactérias anaeróbicas foram incubados em jarras de anaerobiose

(Oxoid, com mistura de gases 80%N₂; 10%H₂, 10%CO₂) por 48 horas em estufa a 36°C.

Para a contagem de bactérias facultativas foram semeadas pela técnica de “pour plate” alíquotas de 1ml com diluições de 10⁻⁴ a 10⁻⁸ dos macerados de cólon descendente, em duplicata, utilizando meio de cultura adequado (Plate Count Agar, DIFCO).

As amostras para hemocultura com 1ml de sangue foram coletadas em 9ml de caldo crítico de soja e incubadas por 7 dias, a 36°C, e inspecionadas diariamente para verificação da existência ou não de crescimento bacteriano.

Todas as contagens foram avaliadas em duplicata e o valor numérico utilizado foi a média de todas as contagens bacterianas em unidades formadoras de colônias (UFC) das amostras, expressas em logaritmo por grama de tecido (log UFC/g).

Para a análise dos resultados considerou-se o número de ratos com translocação bacteriana, o número de órgãos com culturas positivas por rato de cada grupo, e o número de espécies bacterianas por rato de cada grupo.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a comparação entre os grupos das variáveis peso do rato, peso do fragmento do linfonodo, peso do baço, peso do fígado, peso do segmento do cólon descendente e contagem de leucócitos foi utilizado o teste F de Snedecor – Análise

de variância de simples classificação e para a identificação das diferenças utilizou-se o teste de Tukey⁷⁶.

Para a comparação entre os grupos com relação aos índices de translocação bacteriana, utilizou-se como medida o número de órgãos com translocação bacteriana por rato em cada grupo. Foram observados a hemocultura, o fragmento do linfonodo, o baço e o fígado, de modo que a medida variava de 0 a 4. Utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para a comparação dos grupos⁷⁴.

Para a identificação das diferenças entre os grupos utilizou-se o teste de diferenças mínimas significativas específico para o desdobramento do teste de Kruskal-Wallis¹⁵.

Para a comparação entre os grupos com relação ao número de espécies bacterianas por rato também utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e o teste de diferenças mínimas.

O nível de significância considerado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Nenhum rato morreu durante o experimento. Os ratos do grupo Manipulação estavam bem ativos em comparação com os ratos dos grupos submetidos à isquemia do cólon descendente que se apresentavam menos ativos refletindo, um maior sofrimento.

4.1 ACHADOS MACROSCÓPICOS

4.1.1 Grupo Controle

Neste grupo, nenhum rato havia sido submetido à laparotomia, todos os órgãos intra-abdominais estavam normais.

4.1.2 Grupo Manipulação

Nos ratos deste grupo as alças do intestino delgado e dos cólons não apresentavam aderências, bloqueios ou qualquer outra alteração. O restante dos órgãos intra-abdominais estavam normais, sem sinais de infecção ou líquido livre na cavidade abdominal em nenhum rato.

4.1.3 Grupo 12 horas

Nos ratos submetidos à isquemia do cólon descendente por 12 horas, havia bloqueio de alças intestinais sobre o cólon descendente isquêmico em todos os ratos. Após a liberação deste bloqueio não se observou perfuração intestinal e

não havia líquido livre na cavidade peritoneal em nenhum rato. O segmento isquêmico estava com sinais de necrose de parede.

4.1.4 Grupo 24 horas

Neste grupo havia bloqueio da área isquêmica por alças intestinais. Não havia perfuração do cólon descendente ou líquido livre na cavidade abdominal em nenhum rato. O segmento isquêmico do cólon descendente apresentava sinais de necrose, e estava dilatado, juntamente com o cólon a montante.

4.1.5 Grupo 48 horas.

Neste grupo também havia bloqueio de alças intestinais, sem líquido livre ou perfuração do cólon descendente em nenhum rato. Havia dilatação de alças intestinais e do cólon acima da área submetida à isquemia. O segmento isquêmico apresentava-se também com sinais de necrose.

4.2 PESO CORPORAL

Em relação ao peso corporal houve diferença significativa entre os grupos de ratos com um nível de significância $p=0,000002$. A média de peso dos ratos do grupo 48 horas foi menor que a média de peso dos ratos dos grupo controle, 12 horas, e 24 horas; e a média de peso dos ratos do grupo manipulação foi menor que a média de peso dos ratos dos grupos 12 horas e 24 horas

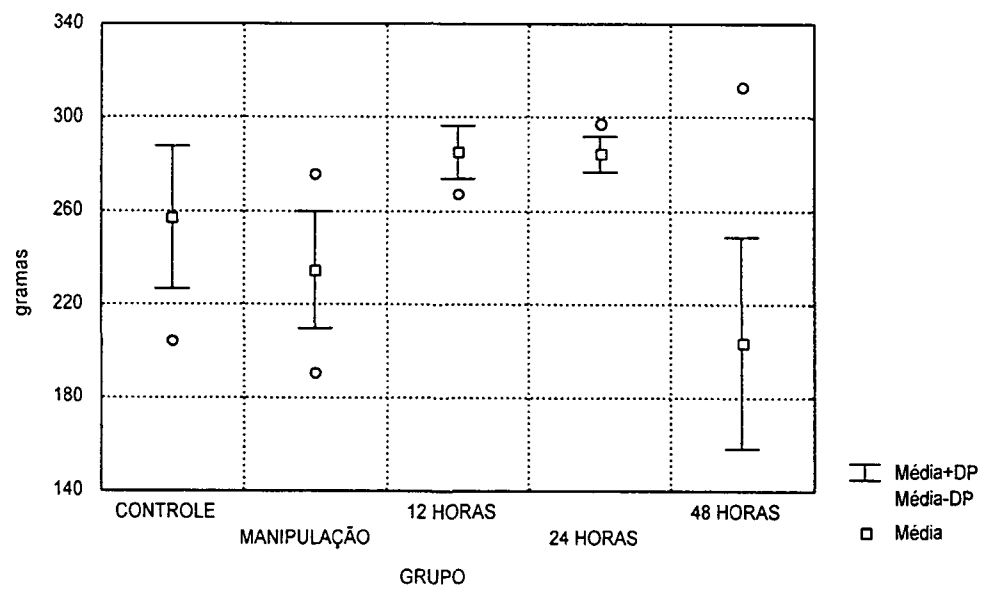
O peso corporal está demonstrado na tabela 2 e no gráfico 1.

TABELA 2 PESO CORPORAL MÉDIO EM GRAMAS DOS RATOS.

Grupo	Média \pm DP
Controle	257,25 \pm 30,56
Manipulação	234,87 \pm 25,02
12 horas	285,37 \pm 11,33
24 horas	284,52 \pm 7,63
48 horas	203,50 \pm 45,37

DP = Desvio Padrão

GRÁFICO 1 PESO DOS RATOS.



DP=Desvio Padrão

4.3 PESO DOS ÓRGÃOS

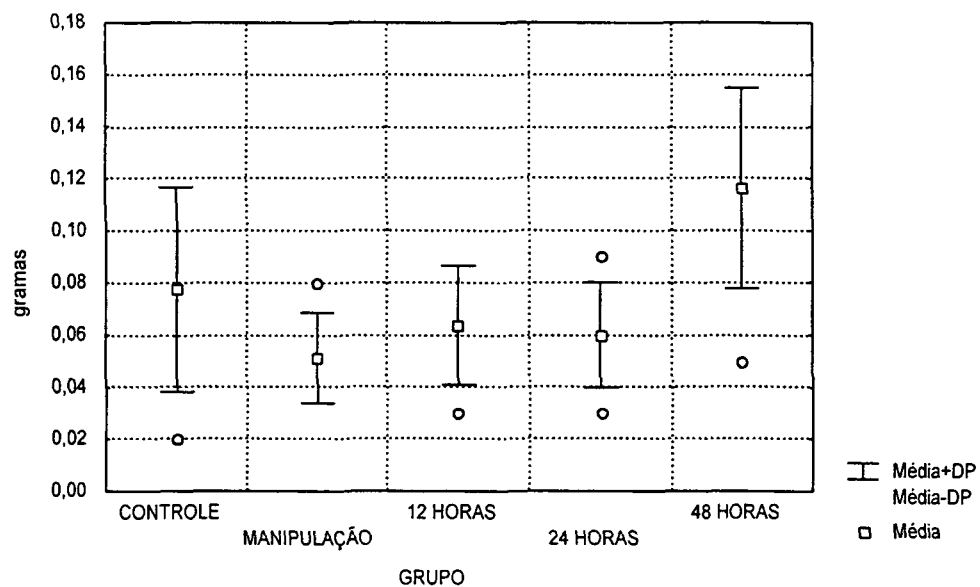
TABELA 3 PESO MÉDIO EM GRAMAS DO FRAGMENTO DO LINFONODO, BAÇO, FÍGADO E SEGMENTO DO CÓLON DESCENDENTE

Grupo / órgãos	Fragmento do linfonodo Média ± DP p=0,0007	Baço Média ± DP p= 0,0518	Fígado Média ± DP p= 0,0001	Descendente Média ± DP p= 0,68
Controle	0,07 ± 0,03	0,42 ± 0,06	10,05 ± 1,25	0,045 ± 0,01
Manipulação	0,05 ± 0,01	0,43 ± 0,08	7,30 ± 1,11	0,041 ± 0,01
12 horas	0,06 ± 0,02	0,45 ± 0,08	9,82 ± 0,41	0,046 ± 0,01
24 horas	0,06 ± 0,02	0,35 ± 0,04	8,92 ± 1,34	0,045 ± 0,01
48 horas	0,11 ± 0,03	0,36 ± 0,83	8,25 ± 1,31	0,048 ± 0,01

DP = Desvio Padrão

Com relação ao peso do fragmento do linfonodo houve diferença significativa entre os grupos com nível de significância $p=0,0007$. A média do peso do fragmento do linfonodo do grupo 48 horas foi maior que os grupos Manipulação, 12 horas e 24 horas, conforme demonstrado na tabela 3 e no gráfico 2.

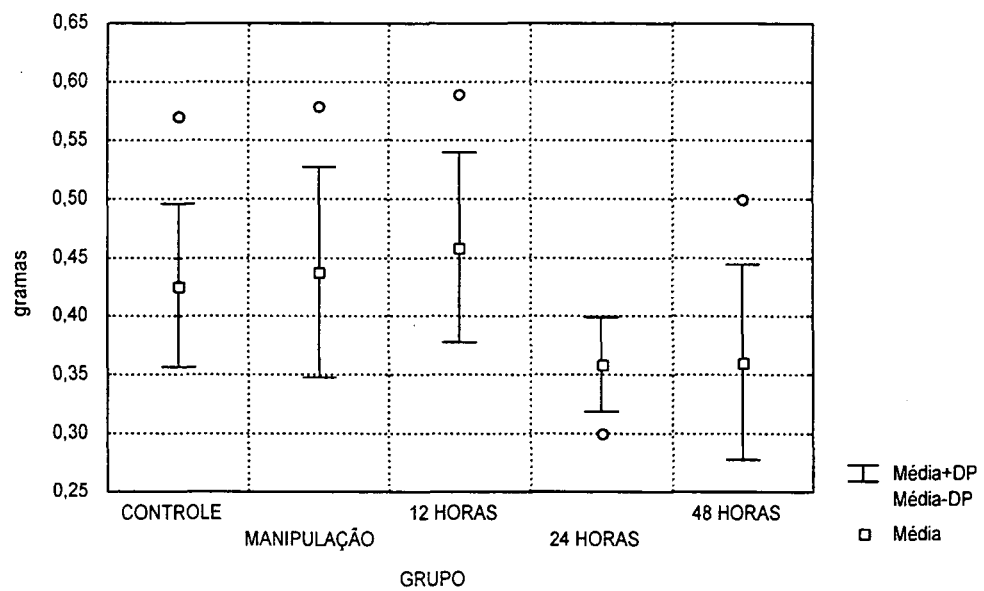
GRÁFICO 2 PESO DO FRAGMENTO DO LINFONODO



DP=Desvio Padrão

Em relação ao peso do baço, não houve diferença significativa entre os grupos de ratos com nível de significância $p=0,0518$.

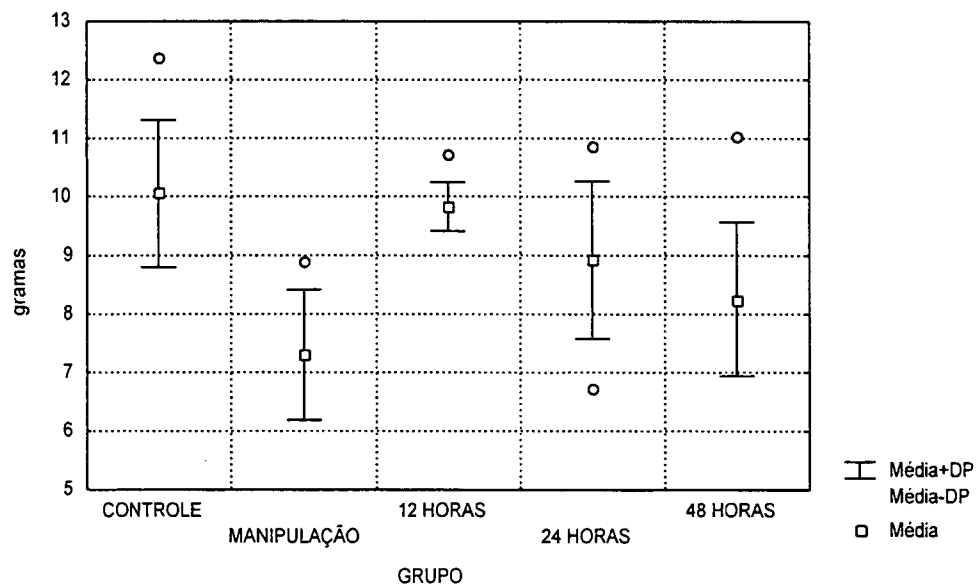
GRÁFICO 3 PESO DO BAÇO



DP=Desvio Padrão

Em relação ao peso do fígado houve diferença significativa entre os grupos de ratos com nível de significância $p=0,0001$. A média de peso do grupo Controle foi maior que as médias de peso dos grupos Manipulação e 48 horas, e a média de peso do grupo 12 horas foi maior que a média de peso do grupo Manipulação.

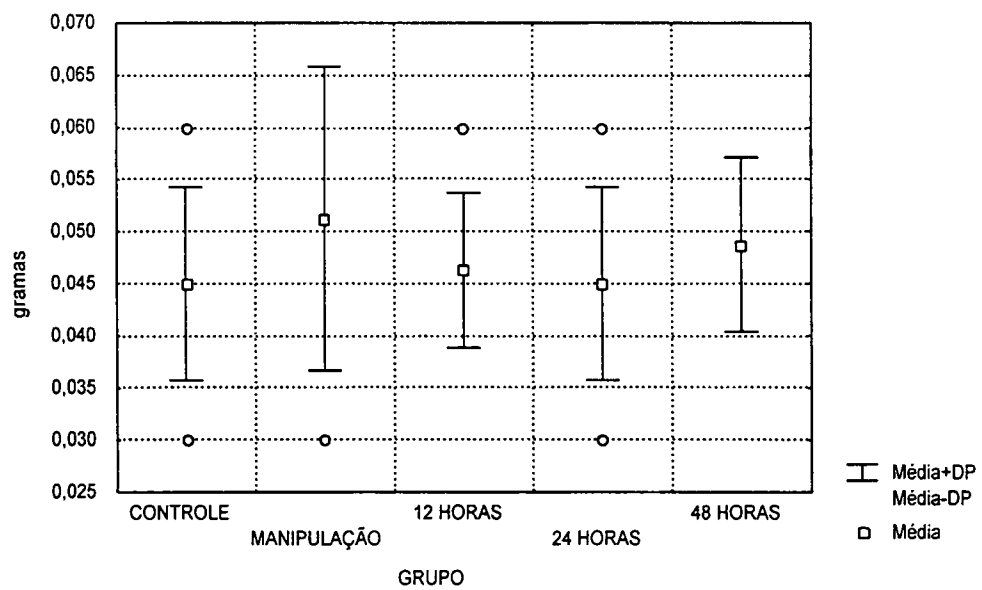
GRÁFICO 4 PESO DO FÍGADO



DP=Desvio Padrão

Em relação ao peso do segmento do cólon descendente não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,68$).

GRÁFICO 5 PESO DO SEGMENTO DO CÓLON DESCENDENTE



DP=Desvio Padrão

4.4 CULTURAS DO CÓLON DESCENDENTE

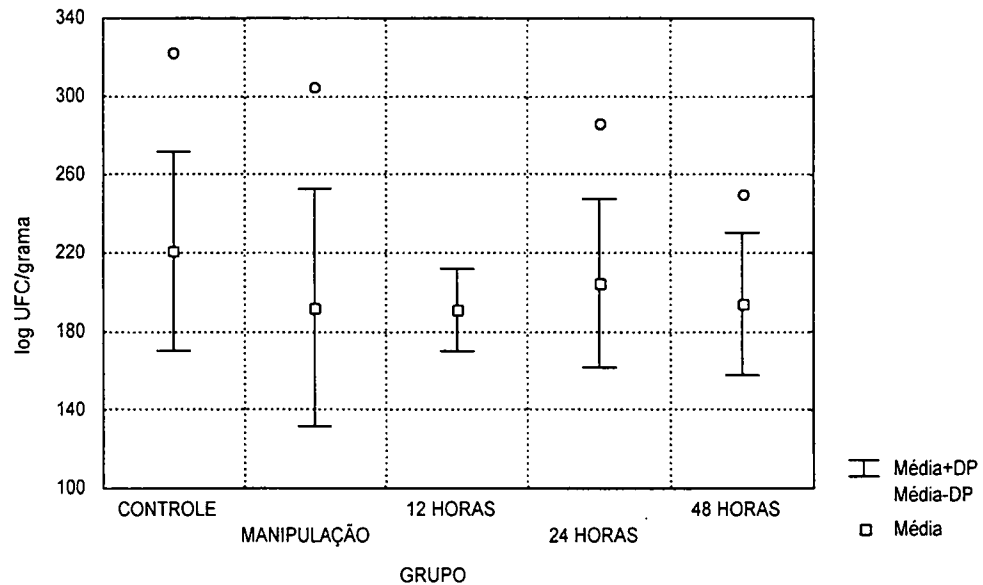
A análise dos resultados demonstrou que não houve diferença significativa entre os grupos com relação às culturas do cólon descendente ($p=0,63$). Estes resultados estão expressos na tabela 4 e no gráfico 6.

TABELA 4 RESULTADOS DAS CULTURAS DO CÓLON DESCENDENTE
EXPRESSOS EM LOG UFC / GRAMA DE TECIDO

Grupo	Média \pm DP
Controle	220,94 \pm 50,84
Manipulação	192,26 \pm 60,46
12 horas	190,93 \pm 21,00
24 horas	204,66 \pm 42,92
48 horas	194,07 \pm 36,35

DP= Desvio Padrão

GRÁFICO 6 CULTURAS DO CÓLON DESCENDENTE



DP=Desvio Padrão

Nas culturas do cólon descendente houve crescimento de *Escherichia coli* em 85% dos casos, *Bacteroides fragilis* em 57,5%; *Clostridium* sp. em 52, 5%; *Enterococcus faecalis* em 47,5%; *Proteus* sp. em 45%; *Streptococcus* do grupo "viridans" em 25%; *Bacillus* sp. em 20%; *Staphylococcus coagulase negativo* em 20%; bacilos gram-negativos anaeróbios não pertencentes ao grupo de *Bacteroides fragilis* em 10% e *Corynebacterium* sp. em 10% dos casos.

4.5 CONTAGEM DE LEUCÓCITOS

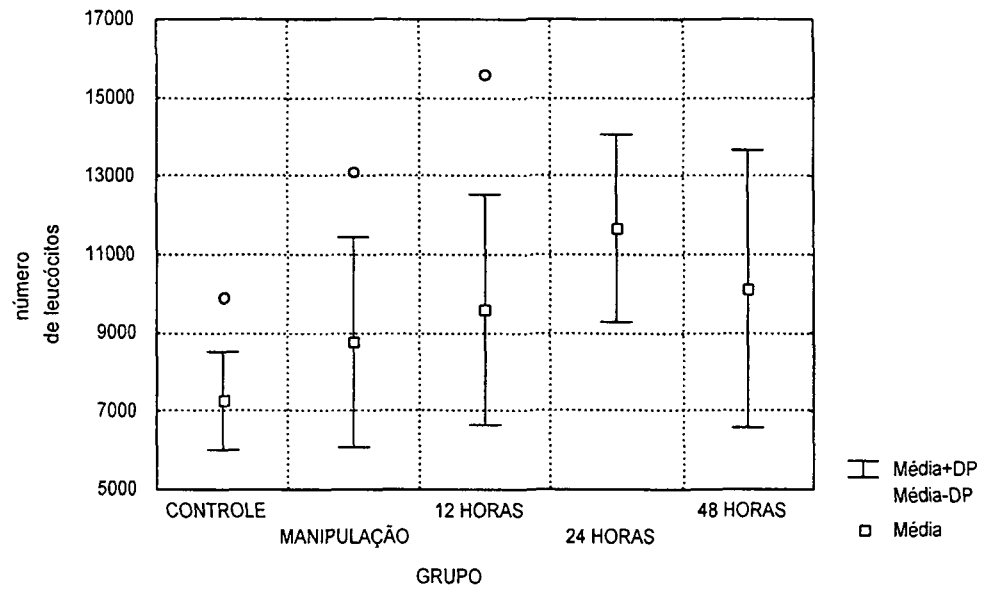
Os resultados da contagem de leucócitos estão expressos na tabela 5 e no gráfico 7.

TABELA 5 NÚMERO DE LEUCÓCITOS POR GRUPO

Grupo	Média \pm DP
Controle	7262,50 \pm 1250,07
Manipulação	8762,50 \pm 2682,18
12 horas	9587,50 \pm 2939,11
24 horas	11675,00 \pm 2396,87
48 horas	10125,00 \pm 3542,29

DP= Desvio padrão

GRÁFICO 7 NÚMERO DE LEUCÓCITOS



DP=Desvio Padrão

Houve diferença significativa entre os grupos Controle e 24 horas com nível de significância $p=0,031$. A média do número de leucócitos do grupo 24 horas foi maior que a média do número de leucócitos do grupo Controle.

4.6 CULTURA DOS ÓRGÃOS

O número total de ratos que apresentaram translocação bacteriana em cada grupo está demonstrado na tabela 6.

TABELA 6 ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR RATO EM CADA GRUPO

Grupo	Translocação / total	%
Controle	0 / 8	0%
Manipulação	4 / 8	50%
12 horas	8 / 8	100%
24 horas	8 / 8	100%
48 horas	8 / 8	100%

Houve diferença significativa entre o grupo Controle e o grupo Manipulação ($p=0,0367$).

Houve diferença significativa entre o grupo Controle e os grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas ($p=0,001$).

Houve diferença significativa entre o grupo Manipulação e os grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas ($p=0,0367$).

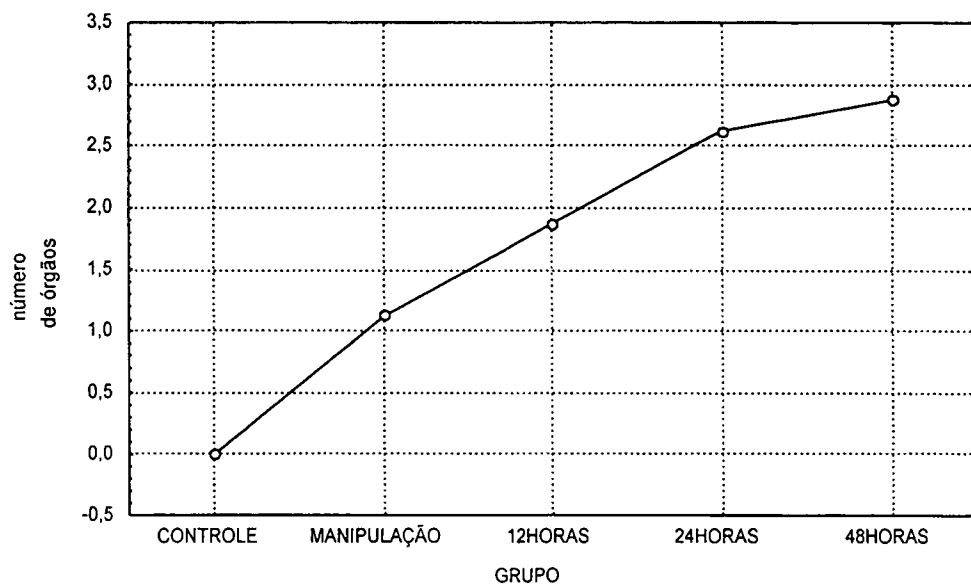
Não houve diferença significativa entre os grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas.

Foram ainda estudados o número de órgãos com translocação bacteriana por rato de cada grupo e o número total de espécies bacterianas por rato em cada grupo de ratos.

TABELA 7 NÚMERO MÉDIO DE ÓRGÃOS COM TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR RATO DE CADA GRUPO

Grupo	Média
Controle	0,00
Manipulação	1,125
12 horas	1,875
24 horas	2,625
48 horas	2,875

GRÁFICO 8 NÚMERO MÉDIO DE ÓRGÃOS COM TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR RATO DE CADA GRUPO



Houve diferença significativa entre o grupo Controle e os grupos Manipulação, 12 horas, 24 horas e 48 horas ($p=0,0001$).

Houve diferença significativa entre o grupo Manipulação e os grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas ($p=0,0001$).

Houve diferença significativa entre o grupo 12 horas e os grupos 24 horas e 48 horas ($p=0,0001$).

Não houve diferença significativa entre os grupos 24 horas e 48 horas.

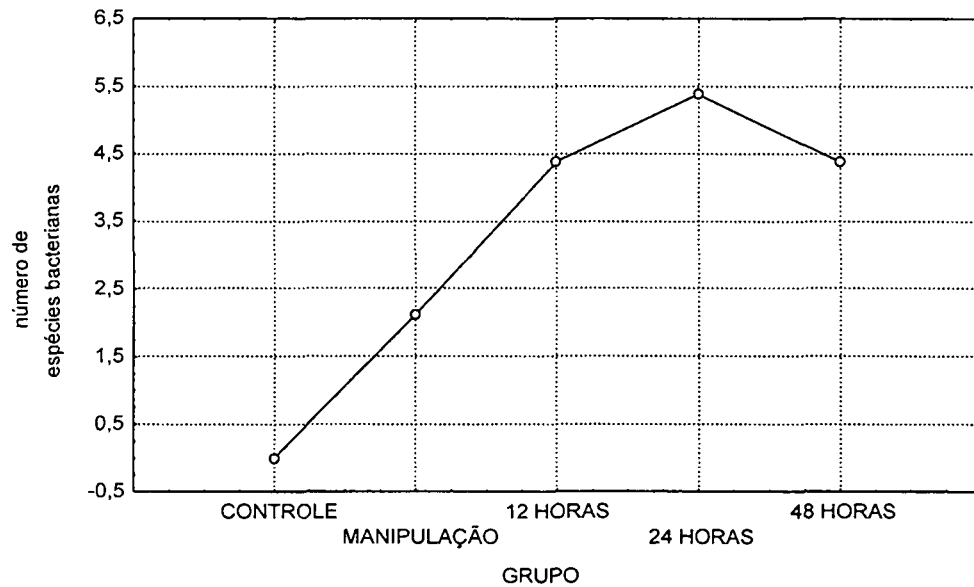
A análise estatística demonstrou que os grupos podem ser divididos da maneira a seguir:

Controle \neq Manipulação \neq 12 horas \neq 24 horas = 48 horas

TABELA 8 RESULTADO DO NÚMERO MÉDIO DE ESPÉCIES BACTERIANAS POR RATO EM CADA GRUPO

Grupos	Ratos								Média
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Controle	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Manipulação	0	0	1	6	3	1	0	6	2,125
12 horas	2	2	4	3	3	4	11	6	4,375
24 horas	3	1	4	2	5	6	11	11	5,375
48 horas	6	3	5	6	4	3	4	4	4,375

GRÁFICO 9 RESULTADO DO NÚMERO MÉDIO DE ESPÉCIES BACTERIANAS POR RATO DE CADA GRUPO



A análise estatística demonstrou que o número médio de espécies bacterianas translocadas por rato em cada grupo foi, significativamente maior, nos grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas em relação aos grupos Controle e Manipulação ($p=0,05$).

Houve diferença significativa entre os grupos Controle e Manipulação ($p=0,05$).

Houve diferença significativa entre o grupo Manipulação e os grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas ($p=0,05$).

Não houve diferença estatística entre os grupos 12 horas, 24 horas e 48 horas.

A análise estatística permitiu a divisão dos grupos da seguinte maneira com relação ao número de espécies bacterianas por rato:

Controle ≠ Manipulação ≠ 12 horas = 24 horas = 48 horas.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A barreira intestinal é a denominação que se dá aos mecanismos imunológicos e não imunológicos que evitam o escape de bactérias e suas toxinas do conteúdo intra-luminal para outros órgãos, como os linfonodos e fígado, e também para a circulação sistêmica; no entanto, permite que o intestino execute, normalmente, as suas diversas funções de digestão, absorção de nutrientes e secreção^{80,84}.

Alterações desta barreira de defesa podem permitir a passagem de bactérias viáveis e de suas toxinas da luz intestinal para a circulação sistêmica tornando-se um dos pilares de sustentação para o desenvolvimento de septicemia e falência de múltiplos órgãos e sistemas^{10,21,26,28,30,66,68,73}. A presença desta barreira intestinal íntegra é a maior responsável pelo bloqueio da passagem de bactérias viáveis da luz intestinal para outros órgãos e para a circulação sistêmica^{39,68,80}.

A falência da barreira intestinal permanece central na hipótese de que bactérias e toxinas intraluminais possam contribuir para a ativação do sistema de defesa imunológico no ser humano e suas conseqüentes características sépticas de autointoxicação e destruição tecidual observadas em pacientes com falência de múltiplos órgãos⁶². O papel do intestino não é de apenas servir como fonte de bactérias e toxinas, mas também de ativar o sistema imunológico local com a produção de citocinas e outros mediadores imuno-inflamatórios. Estes mediadores intestinais podem então exacerbar a resposta inflamatória sistêmica, que potencialmente pode levar a um novo aumento da permeabilidade intestinal, criando

assim um ciclo vicioso que perpetua a liberação dos mediadores tóxicos. Adicionalmente as células inflamatórias locais e sistêmicas que são ativadas no intestino, contribuem para a resposta sistêmica característica da septicemia e da síndrome de falência de múltiplos órgãos^{17,52,59,70,80}. Estes argumentos levaram BORDER et al¹⁰ a cunhar o termo “estado séptico intestinal”; CARRICO et al¹⁷ a definir o intestino como o “motor” da falência de múltiplos órgãos e MARSHALL et al⁵² a definir o intestino como o “abscesso não drenado” da falência de múltiplos órgãos. SWANK e DEITCH⁸⁰ após a definição da importância do sistema imunológico na síndrome de resposta inflamatória sistêmica reclassificaram o intestino como um “pistão do motor” da falência de múltiplos órgãos, e o sistema imuno-inflamatório como o verdadeiro “motor” desta síndrome.

O nosso arsenal para combater bactérias é tão poderoso e envolve tantos mecanismos de defesa diferentes que a resposta imunológica sistêmica é até mais perigosa que a própria bactéria¹⁶.

O componente imunológico da barreira intestinal é representado principalmente pelo sistema secretor de anticorpos que depende da produção local e transporte seletivo de imunoglobulinas, tendo a IgA secretória como sua principal responsável. Os linfócitos são os produtores das imunoglobulinas após o estímulo por antígenos. As citocinas liberadas após a ativação de linfócitos T e macrófagos também estimula a produção de IgA. A IgA secretória tem como principal ação ligar-se aos patógenos intraluminares e impedi-los de aderir ao epitélio e penetrar na célula epitelial^{12,46,80}.

O primeiro componente não-imunológico da barreira intestinal é a microflora intestinal²². As bactérias intestinais anaeróbicas superam em grande número as bactérias entéricas aeróbicas. Ocupam o espaço mais próximo das células epiteliais intestinais, limitando assim o contato de bacilos entéricos patogênicos com o enterócito. Previnem a sua translocação em um processo conhecido como resistência à colonização bacteriana^{29,80}. Raramente ocorre translocação de bactérias anaeróbicas, apesar de seu maior número. As bactérias anaeróbicas colonizam a camada de muco intestinal e não possuem capacidade de aderência ao epitélio intestinal⁸⁴.

O peristaltismo intestinal, alterado na oclusão e na isquemia intestinal, também é um fator de defesa importante, visto que a estase intestinal aumenta a possibilidade das bactérias penetrarem através da camada de muco e aderirem às células epiteliais intestinais, gerando translocação bacteriana^{11,24,28,63,80}.

Desde que o termo “translocação bacteriana” foi cunhado por WOLOCHOW et al⁸⁸ em 1966, estuda-se o mecanismo exato pelo qual bactérias presentes na luz intestinal, chegam viáveis aos linfonodos mesentéricos e à circulação sistêmica^{78,84}.

Há descrições da presença de bactérias nos espaços intercelulares, penetrando através dos complexos juncionais do epitélio intestinal⁸¹. Há também descrições de invasão no ápice das vilosidades após choque hemorrágico⁸. Há teorias para uma via transmucosa de translocação⁸⁵.

WELLS et al desenvolveram a hipótese que o macrófago promove a translocação bacteriana após englobar a bactéria intestinal, transportando-a para fora do intestino e, por falha na eliminação destas bactérias, estas seriam liberadas no linfonodo mesentérico^{84,85}.

Há múltiplas vias por onde as bactérias podem translocar do trato intestinal para sítios sistêmicos: a migração retrógrada pulmonar, migração direta através da parede intestinal e a migração para o linfonodo mesentérico ou fígado através dos canais linfáticos ou vasculares; uma ou mais destas vias podem ocorrer simultaneamente⁸³. As bactérias mais comumente associadas a infecções sistêmicas em pacientes graves são as mesmas que translocam com maior facilidade que outras. Estas espécies incluem *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, outras enterobactérias, *Enterococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Lactobacillus* sp., *Candida albicans* e *Staphylococcus* sp. . Estas bactérias seriam transportadas para o linfonodo mesentérico como patógenos intracelulares facultativos, assim como partículas são transportadas para linfonodos mesentéricos dentro de fagócitos teciduais⁸³.

Apesar do maior número de bactérias anaeróbicas em relação às aeróbicas, os anaeróbios não translocam com a mesma facilidade que as bactérias aeróbicas e causam menos complicações sépticas^{75,79}. Este mecanismo de barreira para a translocação bacteriana anaeróbica é válido na ausência de lesão da mucosa intestinal, visto que, anaeróbios translocam quando a integridade do epitélio intestinal está comprometida^{8,21,29,34,48,49}. Baseado na teoria da resistência da colonização bacteriana, na qual a flora anaeróbica controla a translocação da flora

potencialmente patogênica, muitos pacientes de alto risco têm sido tratados com antibióticos visando eliminar as bactérias intestinais patogênicas e manter a população das espécies anaeróbicas^{23,72,83}. A teoria defendida por WELLS⁸³ é a de que as bactérias englobadas pelas células epiteliais absortivas, penetram na lâmina própria e atingem os canais linfáticos e a seguir os linfonodos mesentéricos, ou através dos vasos atingem o fígado e outros órgãos, com a bactéria dentro de fagócitos teciduais nestas etapas.

Diversos estudos experimentais demonstram a translocação bacteriana em situações onde o intestino atua como reservatório de bactérias e fonte de infecções sistêmicas^{1,10,17,31,55,58,59,79,86,88,91}. Os principais fatores que aumentam a translocação bacteriana incluem a lesão direta dos enterócitos como, por exemplo, nas irradiações, na alteração da microflora intestinal, após o uso de antibióticos¹, na alteração nutricional que pode ocorrer após jejum, no uso de dieta enteral elementar ou nutrição parenteral total^{5,14,32,56,57}; e na redução do fluxo sanguíneo intestinal como na lesão por isquemia^{1,7,41,43,61,84,89,91}.

A isquemia intestinal ocorre quando o tecido é privado de oxigênio e outros nutrientes necessários para a manutenção do metabolismo celular e da sua integridade. Alterações variam, desde aumento da permeabilidade capilar, até necrose transmural. Alterações ultra-estruturais ocorrem imediatamente após o início da isquemia e podem ser detectadas ao microscópio após apenas 10 minutos de isquemia⁵⁴. A necrose transmural se inicia nas vilosidades intestinais progredindo até a camada muscular própria. Com a evolução da isquemia, ocorre achatamento

das vilosidades, necrose do epitélio, com acúmulo de bactérias, células inflamatórias e fibrina. Posteriormente ocorre edema e hemorragia na submucosa⁶⁰.

No presente trabalho os achados macroscópicos nos ratos dos grupos submetidos à isquemia do cólon descendente demonstraram bloqueio de alças intestinais sobre a área de isquemia no momento do sacrifício. A área desvascularizada apresentava-se com sinais evidentes de isquemia e áreas de necrose.

ZENI NETO⁹⁰ após 24 horas de isquemia observou áreas enegrecidas, com nítidos sinais de sofrimento vascular agudo, compatíveis macroscopicamente com necrose isquêmica intestinal.

A contagem leucocitária no presente estudo demonstrou um aumento progressivo do número de leucócitos a partir do grupo Controle até o grupo 24 horas. Apesar dos sinais de necrose nos grupos com isquemia, a única diferença significativa foi entre o grupo Controle e o grupo 24 horas.

Em relação às culturas bacterianas do cólon descendente do presente estudo, os resultados demonstraram que não há diferença significativa entre os grupos. ZENI NETO⁹⁰ também não encontrou diferença significativa entre os grupos nas culturas de ceco realizadas após 24 horas de isquemia em íleo e cólon descendente, com predominância de *Escherichia coli*, *Enterococcus* sp., *Proteus* sp. e bactérias anaeróbicas. No presente estudo houve predominâncias de *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* sp., *Enterococcus*, *Proteus* sp. e *Streptococcus* do grupo "viridans".

A contagem bacteriana é um fator importante na translocação bacteriana⁷⁸. Alguns estudos sugerem que raramente ocorre translocação bacteriana em ratos com contagem bacteriana no ceco inferior a 10^8 UFC/grama de tecido²⁸. Em todos os grupos do presente estudo a contagem bacteriana colônica foi próxima ou superior a este limite, inclusive no grupo Controle onde não ocorreu translocação bacteriana em nenhum rato. Com a adição do ato cirúrgico, da manipulação das alças e da isquemia intestinal prévia ao sacrifício nos outros grupos, os índices de translocação bacteriana aumentaram significativamente, refletindo o desequilíbrio ocorrido sobre a barreira intestinal.

Os ratos do grupo Controle não apresentaram translocação bacteriana para nenhum dos órgãos avaliados. Resultado similar foi obtido por REDAN et al⁶¹, onde os ratos submetidos diretamente ao sacrifício para coleta dos órgãos não apresentavam translocação bacteriana.

Nos ratos do grupo Manipulação o número de órgãos com translocação bacteriana por rato foi significativamente maior que o grupo Controle ($p=0,0001$). No estudo de DEITCH et al²⁸ o grupo de ratos submetidos à manipulação de alças intestinais apresentou um índice de translocação bacteriana de apenas 3,2% e não apresentava aumento da população bacteriana intraluminal.

ZENI NETO⁹⁰, no grupo submetido à manipulação das alças intestinais, obteve índices de 28,12% de translocação bacteriana, sem aumento significativo da população bacteriana nos cólons. No presente estudo os resultados encontrados foram semelhantes e também não houve aumento da população bacteriana intestinal colônica. O número de ratos com translocação bacteriana do grupo

Manipulação, no presente estudo, foi significativamente maior que o número de ratos do grupo Controle ($p=0,0367$). A incidência de translocação bacteriana que ocorre após a laparotomia, com manipulação de alças intestinais, já havia sido relatada na literatura. REDAN et al⁶¹ avaliaram a translocação bacteriana em ratos submetidos à manipulação de alças intestinais e à ligadura da artéria mesentérica superior. Os autores concluíram que a simples manipulação de alças intestinais é capaz de promover a translocação bacteriana em índices semelhante aos encontrados após a isquemia intestinal. Esta bacteremia transitória, que ocorre após a manipulação de alças, é um evento comum e pode ser controlado por um sistema imune intacto, mas pode assumir importância clínica na presença de um sistema imunológico deficitário⁶¹.

SCHATTEN et al⁶⁹ estudando a translocação bacteriana em seres humanos, realizou a coleta de sangue da veia porta em pacientes submetidos à laparotomia por causas não inflamatórias do trato digestivo. O índice de positividade destas hemoculturas foi de 32% após a manipulação das alças intestinais, confirmando que há translocação bacteriana após a simples manipulação de alças intestinais.

A literatura pouco avalia a possibilidade da ocorrência de translocação bacteriana a partir das bactérias presentes nos cólons, apesar das elevadas contagens bacterianas aí presentes. No presente estudo houve aumento significativo nos índices de translocação bacteriana quando havia isquemia do cólon descendente em comparação aos grupos Controle e Manipulação ($p=0,0001$)

Houve aumento progressivo dos índices de translocação bacteriana diretamente relacionada ao tempo de isquemia do cólon descendente, mas com diferença estatística apenas entre o grupo 12 horas e os grupos 24 horas e 48 horas ($p=0,0001$). Não há diferença estatística entre os grupos 24 horas e 48 horas.

ZENI NETO⁹⁰ demonstrou que não é desprezível a possibilidade de translocação bacteriana em oclusão do cólon descendente, mas não encontrou diferença significativa nos índices de translocação bacteriana, quando se associou isquemia à oclusão do cólon descendente. Aumento este, que foi verificado quando se atuou sobre o íleo terminal.

No presente estudo, utilizou-se a isquemia do cólon descendente com a intenção de avaliar se o tempo desta isquemia teria ou não influência em aumentar o índice de translocação bacteriana. Este modelo experimental visou reproduzir uma situação clínica na qual um possível retardo da indicação cirúrgica, em um paciente que apresenta isquemia segmentar de cólon, possa permitir um aumento significativo nos índices de translocação bacteriana e as suas conseqüentes repercussões sistêmicas. Os dados demonstraram que o tempo de isquemia teve grande importância em promover aumento dos índices de translocação bacteriana em ratos. Na literatura não foi encontrado modelo experimental semelhante a este.

Na literatura existem poucos estudos que investigaram a translocação bacteriana em seres humanos. AMBROSE et al⁶ avaliaram a incidência de bactérias patogênicas em linfonodos mesentéricos de pacientes com doença de Crohn. Bactérias patogênicas estavam presentes em 33% dos linfonodos nos pacientes com doença de Crohn e em 5% dos pacientes operados por outras causas. Os

autores sugerem que este fenômeno pode explicar a patogênese de abscessos e fístulas, assim como a elevada taxa de septicemia pós-operatória, presente nestes pacientes.

DEITCH²⁴ estudou a translocação bacteriana em 17 pacientes com oclusão intestinal através da pesquisa de bactérias no linfonodo mesentérico. Cinquenta e nove por cento dos pacientes com oclusão intestinal possuíam bactérias nos linfonodos, em contraste com os 4% do grupo de pacientes operados por outros motivos. *Escherichia coli* foi a bactéria encontrada com maior frequência. Estes resultados demonstram a alta incidência de translocação bacteriana em pacientes com oclusão intestinal.

RUSH JR⁶⁵ avaliou pacientes com trauma severo admitidos com graus variáveis de choque e demonstrou positividade das hemoculturas em 56% dos pacientes com pressão arterial sistólica menor que 80mmHg à admissão. Dos pacientes com pressão arterial sistólica maior que 110mmHg, em 4% houve positividade das hemoculturas. O autor sugere que a alta incidência de bacteremia em pacientes com choque hemorrágico se deve à hipoperfusão intestinal, e que seria a causa provável da septicemia subsequente nestes pacientes com trauma severo.

SCHATTEN et al⁶⁹ avaliou a translocação bacteriana em pacientes submetidos à laparotomia e manipulação de alças com coleta de sangue da veia porta. Pacientes com lesões inflamatórias do trato gastrointestinal foram excluídos do trabalho. A coleta de sangue foi realizada antes da abertura do trato gastrointestinal ou biliar dos pacientes. Não havia seleção dos pacientes com

relação à patologia intra-abdominal ou o tipo de operação a ser realizada. Os resultados demonstraram translocação bacteriana presente, com culturas de sangue da veia porta positivas em 32% dos pacientes submetidos à laparotomia. Concomitantemente, não houve nenhuma hemocultura positiva nas amostras colhidas de sangue periférico, sugerindo o importante papel do fígado no bloqueio de possíveis bactérias provenientes do trato digestivo.

Com o objetivo de verificar a ocorrência de translocação bacteriana e absorção de endotoxinas em 21 pacientes doadores de órgãos, GOOR et al³⁷ realizaram culturas de linfonodo mesentérico, sangue, fígado, pulmão e baço. Coletas sangüíneas para a dosagem de endotoxinas também foram realizadas. Em 67% dos doadores houve detecção de bactérias nas culturas. Em 81% destas culturas a bactéria isolada foi um germe entérico, demonstrando a translocação bacteriana, visto que a integridade do trato gastrointestinal foi confirmada pela microscopia ótica e eletrônica. A dosagem de endotoxina sistêmica estava elevada em 19% dos doadores. Os autores concluem que a translocação bacteriana e a absorção de endotoxinas é freqüente entre pacientes doadores de órgãos, o que pode influenciar a função do enxerto nos pacientes transplantados.

BRATHWAITE et al¹³ avaliaram a translocação bacteriana em pacientes com trauma abdominal fechado levados à laparotomia. foram coletados um linfonodo mesentérico e uma amostra de sangue portal. As culturas de linfonodo foram positivas em 5% dos pacientes e em 9% das culturas de sangue portal. Entretanto, os macrófagos de todos os linfonodos mesentéricos foram positivos nas

pesquisas de *Escherichia coli* com anticorpo monoclonal, sugerindo que a maioria das bactérias translocadas para os linfonodos foi eliminada pelos macrófagos.

SEDMAN et al⁷¹ avaliaram 267 pacientes cirúrgicos e coletaram amostras da serosa intestinal, linfonodo mesentérico e hemocultura de veia periférica. O estudo microbiológico demonstrou translocação bacteriana em 10% dos pacientes. Nos pacientes com obstrução intestinal e doença inflamatória intestinal a translocação bacteriana foi mais freqüente. A incidência de complicações sépticas pós-operatórias foi de 28% no grupo com translocação bacteriana e de 11,5% nos pacientes sem translocação ($p < 0,05$). A mortalidade não foi afetada.

O presente estudo demonstrou a ocorrência de translocação bacteriana em ratos, mesmo após a simples manipulação das alças intestinais. A isquemia do cólon descendente resultou em aumentos significativos dos índices de translocação com elevação progressiva destes ao longo do tempo de isquemia. Estes resultados sugerem que o cólon descendente é fonte potencial de bactérias patogênicas envolvidas na bacteremia de pacientes com isquemia colônica.

O papel do investigador clínico, cruzando informações laboratoriais e experimentais com as observações da beira do leito, é e continuará a ser crucial para a questão fisiopatológica e terapêutica da translocação bacteriana. Trabalhos futuros deverão definir o papel da antibioticoterapia precoce, utilização de anticorpos monoclonais anti-endotoxinas e de substâncias que atuem na cascata inflamatória da septicemia, visando reduzir as complicações da translocação bacteriana.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. Ocorreu translocação bacteriana em ratos submetidos somente à laparotomia com manipulação das alças intestinais.
 2. Ocorreu translocação bacteriana em ratos submetidos à isquemia segmentar do cólon descendente com 12, 24 e 48 horas de evolução.
 3. Os índices de translocação bacteriana foram superiores nos grupos 12, 24 e 48 horas quando comparados aos grupos Controle e Manipulação
 4. Não houve diferença estatística no que diz respeito aos índices de translocação bacteriana entre 24 e 48 horas de isquemia do cólon descendente.
 5. O número de espécies bacterianas translocadas por rato foi significativamente maior nos ratos dos grupos submetidos à isquemia do cólon descendente em relação ao grupos Controle e Manipulação.
 6. Não houve diferença significativa em relação ao número de espécies bacterianas translocadas entre os grupos 12, 24 e 48 horas.
-

7 ANEXO

7 ANEXO

TABELA A1 PESO EM GRAMAS DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS

Grupo / Rato	1	2	3	4	5	6	7	8
Controle	284	280	283	278	241	223	205	264
Manipulação	276	223	191	232	258	229	240	230
12 horas	296	282	288	291	289	268	299	270
24 horas	277	298	286	290	287	284	280	274
48 horas	182	313	198	174	175	201	192	193

TABELA A2 PESO EM GRAMAS DO FRAGMENTO DO LINFONODO DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS

Grupo / Rato	1	2	3	4	5	6	7	8
Controle	0,09	0,12	0,09	0,12	0,02	0,10	0,05	0,03
Manipulação	0,04	0,05	0,06	0,07	0,04	0,03	0,08	0,04
12 horas	0,09	0,05	0,07	0,09	0,04	0,03	0,06	0,08
24 horas	0,05	0,09	0,08	0,04	0,06	0,07	0,03	0,06
48 horas	0,10	0,07	0,15	0,14	0,14	0,05	0,15	0,13

TABELA A3 PESO EM GRAMAS DO BAÇO DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS

Grupo / Rato	1	2	3	4	5	6	7	8
Controle	0,57	0,42	0,38	0,44	0,45	0,36	0,35	0,44
Manipulação	0,50	0,39	0,32	0,36	0,37	0,48	0,50	0,58
12 horas	0,45	0,55	0,44	0,49	0,59	0,41	0,35	0,39
24 horas	0,33	0,39	0,40	0,35	0,30	0,37	0,41	0,32
48 horas	0,26	0,41	0,50	0,30	0,30	0,30	0,39	0,43

TABELA A4 PESO EM GRAMAS DO FÍGADO DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS

Grupo / Rato	1	2	3	4	5	6	7	8
Controle	11,0	9,20	10,27	12,39	9,40	8,37	9,38	10,45
Manipulação	8,50	6,17	6,03	7,30	8,90	8,18	6,31	7,03
12 horas	9,96	9,58	10,72	9,86	9,90	9,30	9,70	9,61
24 horas	9,60	7,96	8,79	6,73	8,04	9,11	10,25	10,88
48 horas	8,58	11,04	7,87	6,99	7,17	8,97	7,39	8,03

TABELA A5 PESO EM GRAMAS DO SEGMENTO DO CÓLON DESCENDENTE
DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS

Grupo / Rato	1	2	3	4	5	6	7	8
Controle	0,04	0,05	0,05	0,04	0,06	0,04	0,03	0,05
Manipulação	0,05	0,07	0,04	0,05	0,03	0,04	0,07	0,06
12 horas	0,04	0,05	0,04	0,04	0,05	0,04	0,06	0,05
24 horas	0,04	0,04	0,05	0,05	0,06	0,05	0,04	0,03
48 horas	0,05	0,04	0,06	0,05	0,06	0,05	0,04	0,04

TABELA A6 NÚMERO DE LEUCÓCITOS DOS RATOS DE TODOS OS GRUPOS

Grupo / Rato	1	2	3	4	5	6	7	8	Média
Controle	6300	6600	7800	6900	7300	9900	7500	5800	7262
Manipulação	12000	8700	9100	5300	6000	13100	7900	8000	8762
12 horas	11300	15600	9500	7600	6000	7600	9000	10100	9587
24 horas	12300	9000	13400	9600	15000	14400	10200	9500	11675
48 horas	7700	6700	6900	13800	15000	13700	7000	10200	10125

TABELA A7 RESULTADO DAS CULTURAS DO CÓLON DESCENDENTE DE
 TODOS OS GRUPOS EXPRESSOS EM LOG UFC/GRAMA DE
 TECIDO

Grupo / Rato	1	2	3	4	5	6	7	8	Média
Controle	249,32	189,82	198,01	231,38	151,31	226,98	322,40	198,38	220,94
Manipulação	182,27	139,14	250,00	165,10	304,87	210,78	124,01	161,93	192,26
12 horas	208,05	166,44	212,96	213,28	177,14	205,10	164,48	180,00	190,93
24 horas	215,05	201,97	187,95	146,02	165,90	200,00	234,04	286,36	204,66
48 horas	200,00	250,00	147,41	200,00	145,67	173,97	216,08	219,45	194,07

TABELA A8 ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO
 GRUPO CONTROLE

Órgão/Rato	1	2	3	4	5	6	7	8	Tot.
Linf.	N	N	N	N	N	N	N	N	0/8
Baço	N	N	N	N	N	N	N	N	0/8
Fíg.	N	N	N	N	N	N	N	N	0/8
Hemo.	N	N	N	N	N	N	N	N	0/8

Total = 0 órgãos em 32 = 0%

N= (não) para translocação bacteriana
 Tot. = Total
 Linf. = Linfonodo
 Hemo. = Hemocultura

S= (sim) para translocação bacteriana
 Bac. = Bactérias
 Fíg. = Fígado

TABELA A9 ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO
GRUPO MANIPULAÇÃO

Órgão/Rato	1	2	3	4	5	6	7	8	Tot.
Linf.	N	N	S	S	S	N	N	S	4/8
Baço	N	N	N	S	N	N	N	S	2/8
Fig.	N	N	N	S	N	N	N	S	2/8
Hemo.	N	N	N	N	S	N	N	N	1/8

Total – 9 órgãos em 32=28,12%

N= (não) para translocação bacteriana S= (sim) para translocação bacteriana
 Tot. = Total Bac. = Bactérias
 Linf. = Linfonodo Fig. = Fígado
 Hemo.= Hemocultura

TABELA A10 ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO
GRUPO 12 HORAS

Órgão/Rato	1	2	3	4	5	6	7	8	Tot.
Linf.	N	S	S	N	N	S	S	S	5/8
Baço	N	N	S	N	N	N	S	S	3/8
Fig.	S	N	N	N	N	N	S	N	2/8
Hemo.	N	N	S	S	S	S	S	N	5/8

Total = 15 órgãos em 32 = 46,87%

N= (não) para translocação bacteriana S= (sim) para translocação bacteriana
 Tot. = Total Bac. = Bactérias
 Linf. = Linfonodo Fig. = Fígado
 Hemo.= Hemocultura

TABELA A11 ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO
GRUPO 24 HORAS

Órgão/Rato	1	2	3	4	5	6	7	8	Tot.
Linf.	S	S	N	S	S	N	S	S	6/8
Baço	S	N	N	N	N	S	S	S	4/8
Fíg.	S	N	N	S	S	S	S	S	6/8
Hemo.	N	N	S	N	S	S	S	S	5/8

Total = 21 órgãos em 32 = 65,62%

N= (não) para translocação bacteriana

Tot. = Total

Linf. = Linfonodo

Hemo.= Hemocultura

S= (sim) para translocação bacteriana

Bac. = Bactérias

Fig. = Fígado

TABELA A12 ÍNDICE DE TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA POR ÓRGÃO DO
GRUPO 48 HORAS

Órgão/Rato	1	2	3	4	5	6	7	8	Tot.
Linf.	S	S	S	S	S	S	S	S	8/8
Baço	N	N	S	S	S	N	N	S	4/8
Fíg.	S	S	S	S	S	S	S	S	8/8
Hemo.	N	S	S	N	N	N	S	N	3/8

Total = 23 órgãos em 32 = 71,87%

N= (não) para translocação bacteriana

Tot. = Total

Linf. = Linfonodo

Hemo.= Hemocultura

S= (sim) para translocação bacteriana

Bac. = Bactérias

Fig. = Fígado

TABELA A13 RESULTADO DAS CULTURAS POSITIVAS POR ÓRGÃO DE
TODOS OS GRUPOS

Grupo/Órgão	Linfonodo	Baço	Fígado	Hemocultura	Total	%
Controle	0/8	0/8	0/8	0/8	0/32	0
Manipulação	4/8	2/8	2/8	1/8	9/32	28,12
12 horas	5/8	3/8	2/8	5/8	15/32	46,87
24 horas	6/8	4/8	6/8	5/8	21/32	65,62
48 horas	8/8	4/8	8/8	3/8	23/32	71,87

TABELA A14 RESULTADOS DO NÚMERO DE ÓRGÃOS COM TRANSLOCAÇÃO
BACTERIANA POR RATO EM CADA GRUPO

Grupos	Ratos								Total	Média
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Controle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
Manipulação	0	0	1	3	2	0	0	3	9	1,125
12 horas	1	1	3	1	1	2	4	2	15	1,875
24 horas	3	1	1	2	3	3	4	4	21	2,625
48 horas	2	3	4	3	3	2	3	3	23	2,875

TABELA A15 RESULTADO DO NÚMERO DE ESPÉCIES BACTERIANAS POR
ÓRGÃO EM CADA GRUPO

Grupo/Órgão	Linfonodo	Baço	Fígado	Hemocultura	Total
Controle	0	0	0	0	0
Manipulação	6	7	3	1	17
12 horas	14	9	5	7	35
24 horas	13	6	15	9	43
48 horas	13	6	13	3	35

TABELA A16 ESPÉCIES DE BACTÉRIAS TRANSLOCADAS PARA OS ÓRGÃOS
DO GRUPO MANIPULAÇÃO

Tipo de Bactéria/Órgão	Linfonodo	Baço	Fígado	Hemo.
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	0
<i>Staphylococcus coagulase -</i>	4	2	2	1
<i>Enterococcus sp</i>	1	0	0	0
<i>Corynebacterium sp</i>	0	2	0	0
<i>Streptococcus "viridans"</i>	0	2	1	0
<i>Escherichia coli</i>	0	1	0	0

Hemo. = Hemocultura

TABELA A17 ESPÉCIES DE BACTÉRIAS TRANSLOCADAS PARA OS ÓRGÃOS
DO GRUPO 12 HORAS

Tipo de Bactéria/Órgão	Linfonodo	Baço	Fígado	Hemo
<i>Staphylococcus coagulase -</i>	5	3	2	4
<i>Streptococcus "viridans"</i>	2	1	2	0
<i>Escherichia coli</i>	2	0	0	0
<i>Bacillus sp</i>	1	3	0	2
<i>Proteus mirabilis</i>	3	2	1	0
<i>Enterococcus sp</i>	1	0	0	1

Hemo.= Hemocultura

TABELA A18 ESPÉCIES DE BACTÉRIAS TRANSLOCADAS PARA OS ÓRGÃOS
DO GRUPO 24 HORAS

Tipo de Bactéria/Órgão	Linfonodo	Baço	Fígado	Hemo.
<i>Staphylococcus coagulase -</i>	5	4	6	5
<i>Escherichia coli</i>	2	0	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	0	0
<i>Peptostreptococcus sp</i>	1	0	1	0
<i>Bacillus sp</i>	1	0	2	2
<i>Enterococcus sp</i>	1	0	1	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	0	0
<i>Streptococcus "viridans"</i>	0	1	1	0
<i>Clostridium sp</i>	0	0	1	0
<i>Corynebacterium sp</i>	0	0	2	0

Hemo.= Hemocultura

TABELA A19 ESPÉCIES DE BACTÉRIAS TRANSLOCADAS PARA OS ÓRGÃOS
DO GRUPO 48 HORAS

Tipo de Bactéria/Órgão	Linfonodo	Baço	Fígado	Hemo.
<i>Escherichia coli</i>	4	1	1	0
<i>Staphylococcus coagulase -</i>	8	4	8	2
<i>Enterococcus sp</i>	1	0	2	0
<i>Streptococcus "viridans"</i>	0	0	1	1
<i>Clostridium sp</i>	0	0	1	0
<i>Bacillus sp</i>	0	1	0	0

Hemo.= Hemocultura

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ALEXANDER, J. W.; BOYCE, S. T.; BABCOCK, G. F. et al. The process of microbial translocation. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 212, n. 4, p. 496-512, Oct. 1990.
 - 2 ALEXANDER, J. W.; GIANOTTI, L.; PYLES, T. et al. Distribution and survival of *Escherichia coli* translocating from the intestine after thermal injury. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 213, n. 6, p. 558-567, June 1991.
 - 3 ALVERDY, J. C. Effects of glutamine-supplemented diets on immunology of the gut. **J. Parenter. Enteral Nutr.**, Baltimore, v. 14, 4 suppl., p. 109S-113S, Jul.-Aug. 1990.
 - 4 ALVERDY, J.; AOYS, E. The effect of glucocorticoid administration on bacterial translocation: evidence for an acquired mucosal immunodeficient state. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 214, n. 6, p. 719-723, Dec. 1991.
 - 5 ALVERDY, J. C.; AOYS, E.; MOSS, G. S. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. **Surgery**, St. Louis, v. 104, n. 2, p. 185-190, Aug. 1988.
 - 6 AMBROSE, N. S.; JOHNSON, M.; BURDON, D. W. et al. Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Crohn's disease surgery. **Br. J. Surg.**, London, v. 71, p. 623-625, Aug. 1984.
 - 7 ARDEN, W. A.; YACKO, M. A.; JAY, M. et al. Scintigraphic evaluation of bacterial translocation during hemorrhagic shock. **J. Surg. Res.**, New York, v. 54, n. 2, p. 102-106, Feb. 1993.
 - 8 BAKER, J. W.; DEITCH, E. A.; BERG, R. D. et al. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. **J. Trauma**, Baltimore, v. 28, n. 7, p. 896-906, July 1988.
 - 9 BERG, R. D.; GARLINGTON, A. W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other
-

- organs in a gnotobiotic mouse model. **Infec. Immun.**, Washigton, v. 23, n. 2, p. 403-411, Feb. 1979.
- 10 BORDER, J. R.; HASSET, J.; LADUCA, J. et al. The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS=40) in the ICU. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 206, n. 4, p. 427-448, Oct. 1987.
- 11 BRANDT, L. J.; BOLEY, S. J. Colonic ischemia. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 72, n. 1, p. 203-229, Feb. 1992.
- 12 BRANDTZAEG, P.; HALSTENSEN, T. S.; KETT, K. et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 97, n. 6, p. 1562-1584, Dec. 1989.
- 13 BRATHWAITE, C. E. M.; ROSS, S. E.; NAGELE, R. et al. Bacterial translocation occurs in humans after traumatic injury: evidence using immunofluorescence. **J. Trauma**, Baltimore, v. 34, n. 4, p. 586-589, Apr. 1993.
- 14 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.
- 15 CAMPOS, Humberto de. **Estatística experimental não-paramétrica**. 4. ed. Piracicaba : ESALQ-USP, 1983, p. 218-232.
- 16 CARRICO, C. J. The elusive pathophysiology of the multiple organ failure syndrome. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 218, n. 2, p. 109-110, Aug. 1993.
- 17 CARRICO, C. J.; MEAKINS, J. L.; MARSHALL, J. C. et al. Multiple-organ-failure syndrome. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 121, p. 196-208, Feb. 1986.
- 18 CHUANG, J. H.; SHIEH, C. S.; CHANG, N. K. et al. Role of parenteral nutrition in preventing malnutrition and decreasing bacterial translocation to liver in obstructive jaundice. **World J. Surg.**, v. 17, n. 5, p. 580-586, Sept.-Oct. 1993.
- 19 DEITCH, E. A. Multiple organ failure: pathophysiology and potencial future therapy. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 216, n. 2, p. 117-134, Aug. 1992.
-

-
- 20 _____. Bacterial translocation: is it of clinical significance? **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 98, n. 1, p. 243-244, Jan. 1990.
- 21 _____. Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. **Surgery**, St. Louis, v. 107, n. 4, p. 411-416, Apr. 1990.
- 22 _____. 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, Mar. 1990.
- 23 _____. Selective decontamination of the gut: is it enough? **Crit. Care Med.**, Baltimore, v. 18, n. 9, p. 1043-1044, Sept. 1990.
- 24 _____. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 124, p. 699-701, June 1989.
- 25 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, n. 2, p. 161-166, Feb. 1987.
- 26 DEITCH, E. A.; BERG, R. D.; SPECIAN, R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 122, p. 185-190, Feb. 1987.
- 27 DEITCH, E. A.; BRIDGES, R. M. Effect of stress and trauma on bacterial translocation from the gut. **J. Surg. Res.**, San Diego, v. 42, n. 5, p. 536-542, May 1987.
- 28 DEITCH, E. A.; BRIDGES, W. M.; MA, J. W. et al. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. **Am. J. Surg.**, Newton, v. 159, p. 394-401, Apr. 1990.
- 29 DEITCH, E. A.; MAEJIMA, K.; BERG, R. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI tract microflora in burned rats. **J. Trauma**, Baltimore, v. 25, n. 5, p. 385-392, May, 1985.
- 30 DEITCH, E. A.; MA, L.; MA, W. J. et al. Inhibition of endotoxin-induced bacterial translocation in mice. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 84, p. 36-42, July 1989.
-

-
- 31 DEITCH, E. A.; SITIG, K.; LI, M. et al. Obstructed jaundice promotes bacterial translocation from the gut. **Am. J. Surg.**, Newton, v. 159, p. 79-84, Jan. 1990.
- 32 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, Sept. 1987.
- 33 DEITCH, E. A.; WINTERTON, J.; LI, M. et al. The gut as a portal of entry for bacteremia: role of protein malnutrition. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 205, n. 6, p. 681-692, June 1987.
- 34 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, Jan. 1986.
- 35 EDMISTON Jr., C. E.; CONDON, R. E. Bacterial translocation. **Surg. Gynecol. Obstet.**, Chicago, v. 173, p. 73-83, July 1991.
- 36 ELEFTHERIADIS, E.; KOTZAMPASSI, K.; PAPANOTAS, K. et al. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. **World J. Surg.**, v. 20, n. 1, p. 11-16, Jan./ Feb. 1996.
- 37 GOOR, H. Van; ROSMAN, C.; GROND, J. et al. Translocation of bacteria and endotoxin in organ donors. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 129, p. 1063-1066, Oct. 1994.
- 38 GORIS, R. J. A.; BOEKHOLTZ, W. K. F.; BEBBER, I. P. T. Van et al. Multiple-organ failure and sepsis without bacteria: an experimental model. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 121, p. 897-901, Aug. 1986.
- 39 GRANGER, D. N.; BARROWMAN, J. A.; KVIETYS, P. R. (ED.) **Clinical gastrointestinal physiology**. Philadelphia : WB Saunders, 1985, p. 43-44.
- 40 HARRIS, M. T.; LEWIS, B. S. Systemic diseases affecting the mesenteric circulation. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 72, n. 1, p. 245-259, Feb. 1992.
-

-
- 41 JIANG, J.; BAHRAMI, S.; LEICHFRIED, G. et al. Kinetics of endotoxin and tumor necrosis factor appearance in portal and systemic circulation after hemorrhagic shock in rats. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 221, n. 1, p. 100-106, Jan. 1995.
- 42 KALEYA, R. N.; SAMMARTANO, R. J.; BOLEY, S. J. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 72, n. 1, p. 157-182, Feb. 1992.
- 43 KOZIOL, J. M.; RUSH Jr., B. F.; SMITH, S. M.; MACHIEDO, G. W. Occurrence of bacteremia during and after hemorrhagic shock. **J. Trauma**, Baltimore, v. 28, n. 1, p. 10-15, Jan. 1988.
- 44 KURLAND, B.; BRANDT, L. J.; DELANY, H. M. Diagnostic tests for intestinal ischemia. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 72, n.1, p.85-105, Feb. 1992.
- 45 LAMBERT, R. Surgery of the intestine: anatomy. In: _____. **Surgery of the digestive system in the rat**. Illinois : Charles C. Thomas, 1965. p. 389-395.
- 46 LANGKAMP-HENKEN, B.; GLEZER, J. A.; KUDSK, K. A. Immunologic structure and function of the gastrointestinal tract. **Nutr. Clin. Pract.**, Baltimore, v. 7, p. 100-108, 1992.
- 47 MADDAUS, M. A.; WELLS, C. L.; SIMMONS, R. L. Role of cell-mediated immunity in preventing the translocation of intestinal bacteria. **Surg. Forum**, v.37, p. 107-109, 1986.
- 48 MAEJIMA, K.; DEITCH, E. A.; BERG, R. Bacterial translocation from the gastrointestinal tracts of rats receiving thermal injury. **Infect. Immun.**, Washington, v. 43, n. 1, p. 6-10, Jan. 1984.
- 49 MAEJIMA, K.; DEITCH, E. A.; BERG, R. Promotion by burn stress of the translocation of bacteria from the gastrointestinal tracts of mice. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 119, p. 166-172, Feb. 1984.
- 50 MAINOUS, M. R.; TSO, P.; BERG, R. et al. Studies of the route, magnitude, and time course of bacterial translocation in a model of systemic inflammation. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 126, p. 33-37, Jan. 1991.
-

-
- 51 MARSHALL, J. C.; CHRISTOU, N. V.; HORN, R. et al. The microbiology of multiple organ failure: the proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 123, p. 309-315, Mar. 1988.
- 52 MARSHALL, J. C.; CHRISTOU, N. V.; MEAKINS, J. L. The gastrointestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v.218, n. 2, p. 11-119, Aug. 1993.
- 53 McMANUS, J. P. A.; ISSELBACHER, K. J. Effect of fasting versus feeding on the rat small intestine: morphological, biochemical, and functional differences. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 59, n. 2, p. 214-221, Aug. 1970.
- 54 MITSUDO, S.; BRANDT, L. J. Pathology of intestinal ischemia. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 72, n. 1, p. 43-63, Feb. 1992.
- 55 MOORE, E. E.; MOORE, F. A.; FRANCIOSE, R. J. et al. The postischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. **J. Trauma**, Baltimore, v. 37, n. 6, p. 881-887, Dec. 1994.
- 56 MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; JONES, T. N. et al. TEN versus TPN following major abdominal trauma. Reduced septic morbidity. **J. Trauma**, Baltimore, v.29, n. 7, p. 916-922, July 1989.
- 57 MOORE, F. A.; FELICIANO, D. V.; ANDRASSY, R. J. et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the results of a meta-analysis. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 216, n. 2, p. 172-183, Aug. 1992.
- 58 MUNSTER, A. M.; SMITH-MEEK, M.; DICKERSON, C.; WINCHURCH, R. Translocation: incidental phenomenon or true pathology? **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 218, n. 3, p. 321-327, 1993.
- 59 NIEUWENHUIJZEN, G. A. P.; DEITCH, E. A.; GORIS, J. A. Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. **Eur. J. Surg.**, v.162, p. 259-273, 1996.
- 60 PATEL, A.; KALEYA, R. N.; SAMMARTANO, R. J. Pathophysiology of mesenteric ischemia. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 72, n. 1, p. 31-41, Feb. 1992.
-

-
- 61 REDAN, J. A.; RUSH Jr, B. F.; LYSZ, T. W. et al. Organ distribution of gut-derived bacteria caused by bowel manipulation or ischemia. **Am. J. Surg.**, Newton, v. 159, p. 85-90, Jan. 1990.
- 62 REYNOLDS, J. V. Gut barrier function in the surgical patient. **Br. J. Surg.**, London, v. 83, p. 1668-1669, 1996.
- 63 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, Feb. 1988.
- 64 ROUMEN, R. M. H.; HENDRIKS, T.; WEVERS, R.A. et al. Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased without relation to septic complications. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 128, p. 453-457, Apr. 1993.
- 65 RUSH JR, B. F.; SORI, A. J.; MURPHY, T. F. et al. Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock: the link between trauma and sepsis? **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 207, n. 5, p. 549-554, May 1988.
- 66 RUSH JR, B. F. Irreversibility in hemorrhagic shock is caused by sepsis. **Am. Surg.**, v. 55, n. 4, p. 204-208, Apr. 1989.
- 67 SAADIA, R. Trauma and bacterial translocation. **Br. J. Surg.**, London, v. 82, p.1243-1244, 1995.
- 68 SAADIA, R.; SCHEIN, M.; McFARLANE, C. et al. Gut barrier function and the surgeon. **Br. J. Surg.**, London, v. 77, n. 5, p. 487-492, May 1990.
- 69 SCHATTEN, W. E.; DESPREZ, J. D.; HOLDEN, W. D. A bacteriologic study of portal-vein blood in man. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 71, p. 404-409, 1955.
- 70 SCHOENBERG, M. H.; BEGER, H. G. Reperfusion injury after intestinal ischemia. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v. 21, n. 9, p. 1376-1386, Sept. 1993.
- 71 SEDMAN, P. C.; MACFIE, J.; SAGAR, P. et al. The prevalence of gut translocation in humans. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 107, n. 3, p. 643-649, Sep. 1994.
-

-
- 72 SELECTIVE DECONTAMINATION OF THE DIGESTIVE TRACT TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. **Br. Med. J.**, London, v. 307, p. 525-532, Aug. 1993.
- 73 SHENG, Z. Y.; DONG, Y. L.; WANG, X. H. Bacterial translocation and multiple system organ failure in bowel ischemia and reperfusion. **J. Trauma**, Baltimore, v. 32, n. 2, p. 148-153, Feb. 1992.
- 74 SIEGEL, Sidney. **Estatística não-paramétrica**. 3. ed. New York : McGraw-Hill, 1981. p. 209-217.
- 75 SIMON, G. L.; GORBACH, S. L. Intestinal microflora. **Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 66, n. 3, p. 557-575, May 1982.
- 76 SNEDECOR; COCHRAN (Ed). **Statistical Methods**. 6. ed. Ames : The Iowa State University Press, 1967, p. 543.
- 77 SORI, A. J.; RUSH JR, B. F.; LYSZ, T. W. et al. The gut as source of sepsis after hemorrhagic shock. **Am. J. Surg.**, Newton, v. 155, p. 187-192, Feb. 1988.
- 78 STEFFEN, E. K.; BERG, R. D. Relationship between cecal population levels of indigenous bacteria and translocation to the mesenteric lymph nodes. **Infect. Immun.**, v. 39, n. 3, p. 1252-1259, Mar. 1983.
- 79 STEFFEN, E. K.; BERG, R. D.; DEITCH, E. A. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 157, n. 5, p. 1032-1038, May 1988.
- 80 SWANK, G. M.; DEITCH, E. A. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. **World J. Surg.**, v. 20, n. 4, p. 411-417, May 1996.
- 81 TAKEUCHI, A. Electron microscope studies of experimental Salmonella infection. I. Penetration into the intestinal epithelium by *Salmonella typhimurium*. **Am. J. Pathol.**, Philadelphia, v. 50, n. 1, p. 109-136, Jan. 1967.
-

-
- 82 TANCRÈDE, C. H.; ANDREMONT, A. O. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 152, n. 1, p. 99-103, July 1985.
- 83 WELLS, C. L. Relationship between intestinal bacteria microecology and the translocation of intestinal bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek*, Netherlands, v. 58, n. 2, p. 87-93, 1990.
- 84 WELLS, C. L.; MADDAUS, M. A.; SIMMONS, R. L. Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 10, n. 5, p.958-979, Sept.-Oct. 1988.
- 85 WELLS, C. L.; MADDAUS, M. A.; SIMMONS, R. L. Role of the macrophage in the translocation of intestinal bacteria. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 122, p. 48-53, Jan. 1987.
- 86 WELLS, C. L.; ROTSTEIN, O. D.; PRUETT, T. L. et al. Intestinal bacteria translocate into experimental infra-abdominal abscesses. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 121, p. 102-107, Jan. 1986.
- 87 WILMORE, D. W.; SMITH, R. J.; O'DWYER, S. T. et al. The gut: a central organ after surgical stress. **Surgery**, St. Louis, v. 104, n. 5, p. 917- 923, Nov. 1988.
- 88 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.**, v. 116, n. 4, p. 523-528, 1966.
- 89 YAO, Y.; BAHRAMI, S.; LEICHFRIED, G. et al. Pathogenesis of hemorrhage-induced bacteria/endotoxin translocation in rats: effects of recombinant bactericidal/permeability-increasing protein. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 221, n. 4, p. 398-405, Apr. 1995.
- 90 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.
- 91 ZENI NETO, C.; CAMPOS, A. C. L.; COELHO, J. C. U. et al. Translocação bacteriana em ratos com oclusão intestinal: efeito da isquemia e do local da oclusão. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.24, n.2, p.111-116, 1996.
-

92 ZIMMERMAN, B. J.; GRANGER, D. N. Reperfusion injury. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 72, n. 1, p. 65-83, Feb. 1992.
