

## ARTIGO

## *Antibioticoprofilaxia em ratos submetidos a anastomose intestinal sob a ação de metilprednisolona<sup>1</sup>*

Paulo Roberto Gun<sup>2</sup>  
Sandra Pedroso de Moraes<sup>3</sup>  
José Alfredo dos Reis Neto<sup>4</sup>

## RESUMO

*Elevada incidência de abscessos anastomóticos é registrada em animais tratados com corticóide. Com o objetivo de constatar esta afirmação e estudar um esquema antibiótico para profilaxia, visando a diminuição dessa complicação, testou-se in vitro e, posteriormente, in vivo um esquema antibiótico que pudesse prevenir a formação de abscessos anastomóticos em ratos sob a ação da metilprednisolona (MP). Numa primeira fase, 20 ratos Wistar foram submetidos a anastomose íleo-ileal e separados em dois grupos iguais. O grupo I serviu como controle e recebeu 1ml de SF 0,9% via intra muscular iniciadas um dia antes da cirurgia e mantidos até o 3º dia pós-operatório, quando os ratos foram sacrificados. O grupo II recebeu doses de MP via intra muscular (10 mg/kg/dia), no mesmo esquema do grupo controle. Todos os ratos que receberam corticóide apresentaram abscessos anastomóticos. O antibiograma destes abscessos mostrou a ampicilina como antibiótico mais sensível. Numa segunda fase, 10 ratos (grupo III) foram submetidos ao mesmo tratamento do grupo II, acrescido de doses diárias de ampicilina (20 mg/kg/dia), de 12/12 horas, iniciadas imediatamente após a cirurgia e mantidas até o sacrifício. O índice de abscessos anastomóticos diminuiu em 80%. Concluiu-se que o uso sistêmico de corticóides favoreceu a formação de abscessos anastomóticos e que a antibioticoprofilaxia diminuiu a ocorrência dessa complicação.*

*Unitermos: anastomose cirúrgica, corticóides, ampicilina, antibióticos, metilprednisolona, ratos de cepas endogâmicas, íleo, intestinos.*

## INTRODUÇÃO

A utilização crônica de corticóides provoca retardo no processo de reparação tecidual das feridas cutâneas<sup>1,2,3,4,5</sup> das anastomoses intestinais<sup>2,3,6,7,9</sup> e aumento na incidência de abscessos na linha de anastomoses<sup>7,9</sup>. Assim poderá ocorrer elevação da

frequência de deiscências das suturas intestinais no pós-operatório.

Isto é preocupante, visto que muitos pacientes submetidos à cirurgia, são portadores de moléstias crônicas e utilizam esta droga constantemente.

A profilaxia da infecção, diminuindo a incidência de abscessos, em paciente ou em animais de experimentação tratados com corticóides, provavelmente reduziria o número de complicações.

O objetivo deste trabalho foi verificar a ocorrência de abscessos anastomóticos e avaliar a eficácia de um esquema antibiótico capaz de prevenir essa complicação, em ratos, sob ação de corticóides.

- (1) Trabalho realizado no Laboratório de Técnicas Operatórias do Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.
- (2) Médico Residente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital e Maternidade Celso Pierro.
- (3) Professora Adjunta do Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.
- (4) Professor Livre Docente e Titular do Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.

## MATERIAL E MÉTODO

Trinta ratos Wistar pesando entre 200 e 250g, foram separados em três grupos iguais e estudados em duas fases distintas.

### Primeira fase

**Grupo I:** os ratos foram submetidos à anastomose íleo-ileal término-terminal. A partir do dia que antecedeu a cirurgia receberam diariamente 1ml SF 0,9% (intramuscular) até o terceiro dia pós-operatório quando foram sacrificados para avaliação macroscópica da incidência de abscessos anastomóticos.

**Grupo II:** os ratos foram tratados com metilprednisolona na dose de 10mg/kg/dia administrada por via intramuscular nos mesmos horários em que o grupo I recebeu SF. No terceiro dia pós-operatório, foram sacrificados para avaliação da incidência de abscessos anastomóticos e para realização de cultura do material abscedado, com a intenção de isolar os agentes etiológicos e realizar antibiograma.

### Procedimento cirúrgico

- Anestesia com atropina, ketamina e xilazina;
- Tricotomia da parede abdominal e anti-sepsia com álcool iodado;
- Laparotomia mediana;
- Secção transversal do íleo terminal, anastomose término-terminal em plano total, com pontos separados com fio de ácido poliglocólico 5-zeros;
- Fechamento do peritônio e aponeurose com sutura contínua ancorados com fio de náilon 4-zeros e
- Fechamento da pele com pontos simples separados com fio de náilon 4-zeros.

### Cultura, microscopia e antibiograma

O material abscedado, foi semeado em quatro meios de cultura sólidos, sendo que dois deles foram enriquecidos com fatores que garantiam o crescimento de microrganismos mais exigentes e outros dois mais seletivos para enterobactérias e cocos gram positivos. Foi utilizado um quinto meio de cultura líquido, rico em substâncias que dariam as bacteriais, caso estivessem em pequeno número, condições de repro-

dução, para serem detectadas. Depois deste isolamento primário, de acordo com a morfologia das colônias que cresceram nas placas, passou-se ao término da identificação lançando mão das características metabólicas por meio de testes bioquímicos.

Após a realização destes testes encontrou-se o gênero e a espécie bacteriana. Paralelamente aos testes bioquímicos foi feito o antibiograma atendendo-se ao perfil de sensibilidade de 60 antibióticos frente a cada microorganismo isolado. Observou-se que a amicacina foi o antibiótico mais sensível *in vitro*.

### Segunda fase

Estudou-se *in vivo* o esquema antibiótico mais sensível *in vitro*.

**Grupo III:** os ratos foram tratados com doses diárias de MP, como no grupo II, e receberam também amicacina intramuscular na dose de 20 mg/kg/dia (12/12 h) iniciada no ato cirúrgico e mantida até o terceiro dia pós-operatório, quando os animais foram sacrificados para avaliação macroscópica, observando-se a incidência de abscessos anastomóticos.

## RESULTADOS

Não foi constatada mortalidade. O grupo I apresentou 30% de abscessos anastomóticos, enquanto que no grupo II este índice aumentou para 100%. A cultura do material abscedado mostrou a *Escherichia coli*, a *Klebsiella aerogenes* e a *Pseudomonas aeruginosas* como principais agentes etiológicos dos abscessos (Tabela 1). A amicacina foi o antibiótico de maior sensibilidade entre os oito antibióticos efetivos conforme resultado do antibiograma (Tabela 2).

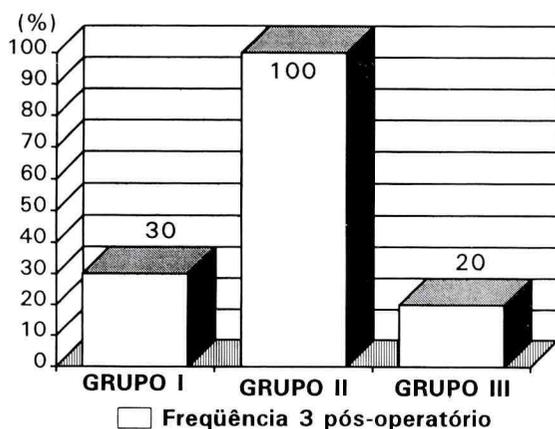
O índice de abscessos anastomóticos no grupo III foi de 20% (Figura 1).

**Tabela 1.** Frequência de colônias de bactérias isoladas nas amostras dos abscessos peri-anastomóticos do Grupo II.

Bactéria	Colônias isoladas	%
<i>Escherichia coli</i>	10	100
<i>Klebsiella aerogenes</i>	08	80
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	06	60

**Tabela 2.** Antibióticos efetivos contra as bactérias isoladas e o grau de sensibilidade graduada na faixa de 1 a 4+.

Antibióticos	Sensibilidade
Amicacina	++++
Gentamicina	+++
Metilmicina	+++
Sisomicina	++
Cefaloperazona	+++
Ceftazidina	++
Ofloxacin	+++
Ciprofloxacina	++



**Figura 1.** Frequência de abscessos nos grupos de estudo

## DISCUSSÃO

Os corticóides retardam o processo de cicatrização das feridas cutâneas<sup>3,6,10</sup>. Estudo *in vitro* de tecido conjuntivo humano concluiu que essa droga, em altas doses, era capaz de provocar a redução do depósito de colágeno e da formação de ácido hialurônico<sup>2</sup>.

No entanto, KLEIN e CHANDRARAJAN<sup>6</sup> demonstraram que a síntese e a renovação de colágeno na parede intestinal era diferente da pele e do tecido conjuntivo<sup>11</sup>. Isto estimulou a realização de trabalhos que empregaram diferentes métodos de avaliação para se estudar a ação dos corticóides na reparação tecidual das anastomoses intestinais<sup>1,3,7,9,12</sup>.

ASZODI e PONSKY<sup>1</sup>, realizaram anastomose jejunal em ratos que estavam recebendo hidrocortisona por via intramuscular em doses de 20, 10 ou 5 mg/kg de peso corporal. Observaram que o rompimento das anastomoses ocorria com pressão intra-luminal menor quanto maior a dose de corticóide injetado.

HOUSTON e ROTSTEIN<sup>4</sup>, encontraram abscessos anastomóticos em cólon de ratos que foram tratados com metilprednisolona.

MASTBOOM et al.<sup>9</sup>, realizaram anastomose ileal e cólica em ratos sob ação da metilprednisolona. O aumento da incidência dos abscessos ocorreu apenas nas anastomoses ileais. Concluíram que a cicatrização tinha um comportamento diferente nesses dois segmentos.

No presente trabalho optamos pela utilização do íleo, segmento intestinal que, nos estudos anteriores sempre apresentou abscessos em ratos tratados com corticóides<sup>8,9,10</sup>.

A metilprednisolona foi escolhida por ser glicocorticóide quase puro, com pequena atividade mineralocorticóide. A dose de 10 mg/kg/dia, não causou morte nos animais, mas foi suficiente para provocar abscessos em 100% das anastomoses ileais. Alguns autores já haviam utilizado esta droga em doses iguais às aplicadas neste estudo<sup>9,11</sup> e outros que trataram os animais com doses duas vezes e meio maiores<sup>4</sup> obtiveram resultados semelhantes aos deste trabalho. Era esperado que acima de uma determinada dose, a resposta imunológica não modificaria.

A utilização de amicacina, no presente estudo, diminuiu a incidência de abscessos em níveis considerados semelhantes ao grupo controle, ou seja, à população que não recebeu glicocorticóides. Como a infecção altera o metabolismo do colágeno do intestino<sup>5</sup> e facilita a deiscência de anastomoses<sup>5,12</sup>, a utilização do antibiótico também colaborou com a reparação tecidual nos animais sob ação da MP.

Estudos clínicos deverão ser realizados e provavelmente determinarão a grande importância da antibioticoprofilaxia nos pacientes que utilizam corticóides cronicamente, e necessitam de tratamento cirúrgico.

## SUMMARY

### *Antibiotic prophylaxis in rats undergone intestinal anastomosis using methylprednisolone*

*High incidence of anastomotic abscesses is registered in animals treated with corticoids. In an attempt to confirm this statement and to study a prophylactic antibiotic scheme, with the objective of reducing the rate of this kind of complication, it was tested in vitro and later in vivo an antibiotic scheme that could prevent anastomotic abscess formation in rats under the use of methylprednisolone (MP). Firstly, 20 Wistar rats underwent an ileo-ileal*

anastomosis and were divided in two groups. The first one (group I), was considered the control group and each animal received 1ml of intramuscular 0,9% SF, from one day before surgery until three days after, when the rats were sacrificed. The second group (group II) received intramuscular MP (10 mg/kg/day), in the same scheme of control group. All rats that received corticoids presented anastomotic abscess. The antibiogram of these abscess showed that Amicacin is the most sensitive antibiotic. Secondly, 10 rats (group III) were submitted to the same

procedure as in group II, but also receiving daily doses of Amicacin (20 mg/kg/day) in a 12/12 hour basis, from right after surgery until they were sacrificed. Anastomotic abscess rate was 80% lower. It was concluded that systemic use of corticoids favors anastomotic abscess formation and the prophylatic use of antibiotics decreases the occurrence of this complication.

**Keywords:** surgical anastomosis, adrenal cortex hormone, corticoids, amicacina, antibiotics, methylprednisolone, inbrid strains rats, ileum, intestines.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASZODI, A., PONSKY, J.L. Effects of corticosteroid on the healing bowel anastomosis. **American Surgeon**, Philadelphia, v.50, p.546-548, 1984.
2. CASTOR, C.W. The effects of chronic glucocorticoid excess on human connective tissue cells in vitro. **Journal Laboratory and Clinical Medicine**, St. Louis, v.65, n.3, p.490-499, 1965.
3. DIPETRILLO, T., LEE, H., CUTRONEO, K.R. Anti-inflammatory adrenal steroids that neither inhibit skin collagen synthesis nor cause dermal atrophy. **Archives of Dermatology**, Chicago, v.120, p.878-883, 1984.
4. HOUSTON, K.A., ROTSTEIN, O.D. Fibrin sealant in high-risk colonic anastomoses. **Archives Surgery**, Chicago, v.123, p.230-4, 1988.
5. IRVIN, T.T. Collagen metabolism in infect colonic anastomoses. **Surgery, Gynecology and Obstetrics**, Chicago, v.143, p.220-224, 1976.
6. KLEIN, L., CHANDRARAJAN, J. Collagen degradation in rat skin but not in intestine during rapid growth: effect on collagen types I and III from skin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v.78, n.4, p.1436-1439, 1977.
7. LAATO, M., HEINO, J., KAHARI, V., NIINIKOSKI, J., GERDIN, B. Epidermal growth factor (EGF) prevents methylprednisolone induced inhibition of wound healing. **Journal of Surgical Research**, New York, v.47, p.354-359, 1989.
8. MARTINS, A., GUIMARÃES, A.S., FERREIRA, A.L. Efeito dos corticosteróides na cicatrização de anastomoses intestinais. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.7, n.1, p.30, 1992.
9. MASTBOOM, W.J.B., HENDRIKS, T., DE MAN, B.M., DE BOER, H.H.M. Influence of methylprednisolone on the healing of intestinal anastomoses in rats. **British Journal of Surgery**, London, v.78, p.54-56, 1991.
10. PHILIPS, J.D., KIM, C.S., FONKALSROVD, E.W., ZENG, H., DINDAR, H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. **American Journal of Surgery**, v.163, p.71-76, 1992.
11. SALMELA, K., AHONEN, J. The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. **Acta Chirurgica Scandinavica**, Stockholm, v.147, p.307-312, 1981.
12. SCHROCK, T.D., DEVENNEY, C.W., DUNPHY, J.E. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v.177, p.513-518, 1973.
13. YAMAKAWA, T., PATIN, C.S., SOBEL, S., MORGENSTERN, L. Healing of colonic anastomoses following resection for experimental "diverticulitis". **Archives of Surgery**, Chicago, v.103, p.17-20, 1971.

Recebido para publicação em 22 de fevereiro e aceito em 13 de março de 1995.