

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Duração da antibioticoterapia no abdômen agudo: ensaio clínico randomizado.

Autora: Ana Luiza Mandelli Gleisner

Orientadora: Leila Beltrami Moreira

Dissertação de Mestrado

2003

G557e **Gleisner, Ana Luiza Mandelli**

Ensaio clínico randomizado da curta versus longa duração da antibioticoterapia no pós-operatório de pacientes com abdômen agudo cirúrgico inflamatório / Ana Luiza Mandelli Gleisner ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2003.

85 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2003.

1. Abdome agudo 2. Infecção da ferida operatória 3.

Antibióticos : Uso terapêutico I. Moreira, Leila Beltrami II.

Título.

NLM: WI 900

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Índice

Agradecimentos	3
1. Introdução	4
2. Revisão da Literatura	
2.1. Epidemiologia	5
2.2. Fisiopatogenia do Abdômen Agudo	5
2.3. Fisiopatogenia das complicações infecciosas	7
2.4. Fatores de risco para infecções de sítios cirúrgicos	8
2.5. Emprego de antibióticos em cirurgias abdominais	9
2.5.1. Opções Terapêuticas	10
2.5.2. Duração da antibioticoterapia	12
2.5.3. Momento Inicial da administração dos antibióticos	13
2.6. Adequação da utilização	14
3. Quadro conceitual	14
4. Hipótese Conceitual	15
5. Hipóteses Operacionais	15
5.1. Hipótese Principal	15
5.2. Hipóteses Secundárias	16
6. Referências Bibliográficas	17
7. Resultados	
7.1. Artigo em português	25
7.2. Artigo em inglês	54
8. Anexos	
8.1. Termo de Consentimento Informado	81
8.2. Ficha de seguimento dos pacientes	82
8.3. Orientações para seguimento dos pacientes	86

Agradecimentos

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta dissertação, em especial:

- à Profa. Dra. Leila Beltrami Moreira, por acrescentar sua competente visão de pesquisadora na orientação desta dissertação;
- à Prof. Dra. Helena Schmid pela importante introdução da pesquisa na minha formação e pelo exemplo e seriedade no desenvolvimento da pesquisa em nosso meio;
- aos Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs e Dra. Sandra Costa Fuchs pela competência e determinação como pesquisadores, permitindo que o aluno da graduação da UFRGS tenha contato com a pesquisa clínica séria e de padrão internacional;
- aos demais professores e pesquisadores da UFRGS que, apesar das tantas adversidades, transformam, através do trabalho árduo e da criatividade, a nossa universidade em mais um pedaço do Primeiro Mundo neste país;
- aos professores, contratados e, especialmente, aos residentes do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2000 e 2001 pelo auxílio fundamental na condução deste projeto;
- aos colegas que participaram, com muito empenho e seriedade, na coleta dos dados e no seguimento dos pacientes, especialmente os doutores Marcelo Pimentel, Tatiana Simon, Rodrigo Argenta, André Berger, Fábio Gomes e Daniela Manganelli;
- ao Dr. Adão Machado pela indispensável participação no planejamento deste estudo;
- à Dra. Denise Fattore, grande amiga, pela parceria neste projeto e em tantos outros;
- à minha família, Ana-Maria, Ana Helena, Arno e Lilia, que tem respeitado, apoiado e incentivado, com muita confiança e empolgação, todas as minhas escolhas, mesmo que possam restringir nosso importante convívio;
- ao Daniel, por tornar tudo mais fácil na minha vida, simplesmente por fazer parte dela.

1. Introdução

Os benefícios do uso de antibióticos para a profilaxia e para o tratamento adjuvante de infecções em sítios cirúrgicos já são bem estabelecidos (1-7). Com o uso profilático, nas situações em que existe potencial de contaminação, mas ausência de resposta inflamatória do hospedeiro, há redução na incidência de infecções de ferida operatória em até 89% (8). Nos pacientes em que há invasão tecidual e resposta inflamatória (presença de pus) peritoneal, sua utilização auxilia para que haja re-esterilização do peritônio (6;9-11).

Para correta indicação, escolha e duração dos antibióticos nestas situações, deve-se considerar a flora microbiológica dos sítios envolvidos, o tipo e a duração do procedimento cirúrgico, o potencial grau de contaminação ou a presença de infecção, e ainda a utilização de próteses. Nas cirurgias contaminadas ou potencialmente contaminadas e nas cirurgias limpas onde se utilizam próteses, utilizam-se antibióticos como medida profilática. Nas cirurgias sujas, infectadas, a indicação é terapêutica. Diversos protocolos têm sido propostos com o intuito de racionalizar a administração de antibióticos em cirurgia (5;12-14). Na prática, no entanto, a administração ainda é errônea em 30 a 90% das situações, seja por falhas na indicação, no momento da administração, na escolha do antibiótico ou ainda na duração do tratamento (12;13;15-20).

Os pacientes com doenças inflamatórias cirúrgicas agudas, tais como apendicite aguda e colecistite aguda, sempre possuem indicação de antibioticoterapia, uma vez que as cirurgias do abdômen agudo são, pelo menos, potencialmente contaminadas. No trans-operatório são definidos o grau de contaminação e a presença de infecção. Consensos internacionais têm proposto a estratificação dos pacientes segundo estes achados a fim de nortear a duração da administração de antibióticos (4;21), que deve ser a menor possível. As recomendações, entretanto, não foram validadas em estudos prospectivos controlados.

2. Revisão da Literatura

2.1. Epidemiologia

Doenças intra-abdominais cirúrgicas inflamatórias agudas que se manifestam com o quadro clínico de abdômen agudo, incluem doenças cirúrgicas freqüentes, tais como a apendicite aguda e a colecistite aguda. O risco de apresentar apendicite aguda durante a vida, por exemplo, é de 6 a 20%(1) e a apendicectomia é a quarta cirurgia mais realizada nos Estados Unidos(22). O tratamento padrão envolve procedimento cirúrgico para intervenção sobre órgão injuriado e limpeza da cavidade.

As complicações mais comuns no pós-operatório destes pacientes são a infecção de ferida operatória e os abscessos intra-abdominais que, apesar de menos freqüentes, estão associados a maior morbidade e risco de vida. Estas complicações são responsáveis por retardo na cicatrização da ferida operatória, limitação funcional, deformidade, hospitalização prolongada e aumento dos custos (3). As infecções de ferida operatória correspondem a 38% das infecções em pacientes cirúrgicos e a 17% das infecções nosocomiais (23).

2.2. Fisiopatogenia do abdômen agudo

Doenças que se manifestam com o quadro de abdômen agudo têm em comum a evolução de uma injúria inicial (obstrução e/ou isquemia) para inflamação da víscera, perfuração e contaminação da cavidade abdominal com posterior resposta inflamatória à persistência do conteúdo gastro-intestinal e à presença de bactérias. A evolução de contaminação para infecção e de infecção para sepse se dá de maneira contínua (24). A presença de microorganismos na cavidade peritoneal, estéril em condições normais, constitui em contaminação abdominal. Entretanto, ao contrário do que ocorre

posteriormente na infecção intra-abdominal, não existe invasão tecidual. A presença de infecção pressupõe a existência de resposta inflamatória do hospedeiro. A resposta inflamatória do peritônio na vigência de infecção é marcada pela presença de secreção purulenta (10;11;25;26), caracterizando o que é denominado peritonite secundária, que pode ser leve ou grave. Na peritonite leve, o processo é localizado (bloqueado) ou a contaminação é difusa, porém recente. Contaminações difusas não tratadas cirurgicamente em aproximadamente 12 horas bem como processos infecciosos que não puderam ser contidos e se disseminaram pela cavidade, caracterizam infecções graves do peritônio. As manifestações secundárias à liberação local (peritoneal) e sistêmica de mediadores inflamatórios como a interleucina e o fator de necrose tumoral, em resposta a presença de microorganismos, caracteriza o que denominamos sepse abdominal (19;27), causa mais comum de óbito em pacientes com peritonite, independente do sítio inicial (28). A sepse abdominal ocorre em até 20% dos casos de infecção abdominal (3). A flora microbiológica mais comumente associada à infecção da cavidade abdominal é formada predominantemente por *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Bacterioides* (25;29-33). Das diversas espécies que entram em contato com a cavidade peritoneal, apenas 2-3 espécies de aeróbios e até nove espécies de anaeróbios sobrevivem e emergem como patógenos principais (32). A proliferação bacteriana é, inicialmente, de gram-negativos aeróbios, causadores de peritonite e da sepse abdominal (20). Posteriormente, pode haver proliferação de anaeróbios e formação de abscessos. Gram-negativos e anaeróbios atuam de forma sinérgica nestas infecções(32). Enquanto os gram-negativos liberam endotoxinas responsáveis pelas manifestações sistêmicas, os anaeróbios liberam ácidos graxos voláteis de cadeia curta que, juntamente com sua cápsula de polissacarídeos, dificulta a fagocitose. Alguns pacientes com peritonite secundária podem evoluir, apesar de suporte e manejo cirúrgico adequados, para o processo chamado peritonite terciária, onde nenhum ou poucos organismos oportunistas tais como *Cândida* e *Enterococo* são encontrados no líquido peritoneal, porém as respostas inflamatórias sistêmica e localizada são persistentes (25). A presença de microorganismos oportunistas, nestas situações, é considerada por alguns

autores (25) como um marcador da imunossupressão associada aos casos de peritonite terciária e não como causa da persistência da resposta inflamatória. Uma vez desencadeada a cascata inflamatória, a esterilização do peritônio não garante a reversão da resposta inflamatória sistêmica. A liberação localizada (peritoneal) ou sistêmica de mediadores da resposta inflamatória, com manifestações clínicas como febre e leucocitose, também pode ser desencadeada por fatores não infecciosos tais como queimaduras e trauma - inclusive o trauma cirúrgico. Assim, a resposta inflamatória é um fenômeno inespecífico do hospedeiro, chamado de sepse caso haja evidência de invasão tecidual por microorganismos (34).

2.3. Fisiopatogenia das complicações infecciosas

No período pós-operatório, podem ocorrer infecções nos sítios cirúrgicos (ferida operatória e cavidade intra-abdominal). De maneira geral, estas infecções ocorrem quando a quantidade de bactéria inoculada, proporcionalmente a sua virulência, excede a capacidade de resistência do hospedeiro (24). A ferida operatória, inicialmente estéril, pode sofrer contaminação por microorganismos exógenos (cutâneos) ou,- mais freqüentemente em cirurgias contaminadas- entéricos, presentes na cavidade peritoneal durante o ato cirúrgico (11). A partir do contato destes microorganismos com os tecidos estéreis da ferida operatória, inicia-se a proliferação bacteriana que poderá determinar a infecção do tecido com posterior formação de secreção purulenta resultante da resposta inflamatória do hospedeiro. O espaço de tempo entre o contato do microorganismo e a ativação da resposta do hospedeiro é considerado como o período vulnerável para o desenvolvimento da infecção da ferida operatória (35) . O microorganismo mais comumente isolado nas infecções de ferida operatória em pacientes submetidos a cirurgias gastro-intestinais contaminadas é a *Escherichia coli* (36;37). A ativação da resposta do hospedeiro irá variar de acordo com fatores individuais. Parte do mecanismo imunológico desencadeado pelo ato cirúrgico será destinado a reparar o dano tecidual e o restante a combater a invasão

bacteriana. Na cavidade abdominal, por outro lado, pode-se deparar, no momento do procedimento cirúrgico, com diferentes graus de contaminação, com ou sem resposta inflamatória peritoneal. A remoção cirúrgica das secreções e dos tecidos contaminados irá controlar o foco infeccioso e reduzir a contagem bacteriana. Com o término do procedimento cirúrgico e o fechamento da cavidade, re-inicia-se a proliferação das bactérias remanescentes seguida por um aumento da resposta inflamatória do peritônio (21). A maioria das bactérias são removidas rapidamente pelo peritônio, restando poucas bactérias fenotipicamente resistentes aos mecanismos de defesa (38). A capacidade de resistência peritoneal ao desafio bacteriano irá determinar a re-esterilização do peritônio em 48-72 horas (35). Se houver falha, haverá persistência de microorganismos, com formação de secreção purulenta que pode ser bloqueada (abscesso localizado) ou não (peritonite difusa) (6;9-11;26).

2.4. Fatores de risco para infecções de sítios cirúrgicos

Vários fatores estão associados ao desenvolvimento de infecções pós-operatórias, sejam os relacionados ao hospedeiro -como diabetes mérito, desnutrição, uso de corticosteróides, câncer, doenças hematológicas-, a variáveis intra-operatórias como hipotensão, acidose metabólica e hipotermia (39) ou ainda com a técnica operatória, como o uso excessivo do eletrocautério, cuidados com assepsia e a utilização de próteses ou drenos (40).

Classicamente, o risco para infecções de ferida operatória é medido pelo escore de National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) (12;41) que leva em consideração o potencial de contaminação da ferida operatória, o tempo cirúrgico e as condições clínicas do paciente medida pelo escore ASA (American Society of Anesthesiology). O potencial de contaminação da ferida operatória depende da violação cirúrgica de mucosas habitualmente colonizadas como os tratos respiratório e alimentar e da presença de infecção (pus), sendo, portanto, o processo intra-abdominal determinante deste

potencial nos pacientes com abdômen agudo. Desta forma, a incidência desta complicação varia de acordo com a presença e o grau de contaminação ou infecção da cavidade abdominal. Nos pacientes com apendicite aguda, por exemplo, a incidência de infecção de ferida operatória varia de 5% nos casos com contaminação leve ou ausente a 40% na presença de peritonite (1;5).

Os abscessos intra-abdominais estão igualmente associados ao grau de contaminação e a presença de infecção da cavidade abdominal, variando de 2% nos pacientes com pouca ou nenhuma contaminação a 20% nos pacientes com peritonite difusa (1;5).

O escore Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) na avaliação inicial parece ser o melhor método para avaliar o risco de infecções pós-operatórias em pacientes com peritonite (25).

2.5. Emprego de antibióticos em cirurgias abdominais

O emprego de antibióticos em cirurgias abdominais é adjuvante à intervenção cirúrgica e objetiva à redução da incidência de infecções da ferida operatória e de abscessos intra-abdominais. O uso de antibióticos como medida profilática da infecção em sítios cirúrgicos é responsável por um terço até a metade do consumo hospitalar de antibióticos(17).

Concentrações teciduais acima do MIC (concentração inibitória mínima) ou MBC (concentração bactericida mínima) inibem a proliferação tecidual das bactérias auxiliando a eliminação das bactérias pelo hospedeiro (42). A sua administração é considerada profilática nos pacientes sem infecção da cavidade abdominal e terapêutica na presença de peritonite. O uso profilático visa restringir a proliferação de bactérias reduzindo a carga bacteriana nos tecidos estéreis da ferida operatória, especialmente no período vulnerável, quando a resposta do hospedeiro ainda é insuficiente, e na cavidade abdominal, contribuindo para a sua re-esterilização pelos mecanismos imunológicos do hospedeiro. No

uso terapêutico, a manutenção do antibiótico visa igualmente auxiliar na re-esterilização da cavidade abdominal. Já em 1961, Burke encontrou redução na formação de abscessos e nas infecções de ferida operatória com a utilização de antibióticos nas infecções cutâneas induzidas em estudos experimentais, eficácia posteriormente confirmada em estudos clínicos (7;43;44). Uma recente meta-análise confirmou a eficácia dos antibióticos em reduzir infecções de ferida operatória e abscessos intra-abdominais no pós-operatório de pacientes submetidos a apendicectomia, independente do grau de contaminação inicial (1).

Três aspectos devem ser considerados na utilização de antibióticos no abdômen agudo: a escolha do antibiótico, o momento de administração inicial e a duração do tratamento.

2.5.1. Opções terapêuticas

Vários antibióticos podem ser utilizados como monoterapia ou em associações. A cobertura deve abranger a flora gastro-intestinal composta de gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos que são particularmente abundantes no trato distal. O papel dos microorganismos anaeróbios parece essencial para o desenvolvimento de abscessos intra-abdominais (45), enquanto o papel do enterococo e da *Cândida* ainda são controversos (9;46), devendo ser tratados apenas em situações específicas.

A recomendação atual para profilaxia em cirurgias contaminadas inclui o uso da cefazolina ou da cefalotina na maioria dos casos e da cefoxitina, que possui espectro ampliado para anaeróbios, em cirurgias do trato gastro-intestinal distal. Como alternativa, pode ser utilizada monoterapia com ureido-penicilinas (piperacilina) ou com as combinações de beta-lactâmicos e inibidores da beta-lactamase (amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam), que possuem atividade adicional contra o enterococo (47). Alguns estudos compararam diferentes regimes de profilaxia, não tendo sido encontradas diferenças significativas (48-50). Os antibióticos recomendados para o tratamento da peritonite secundária dependem da gravidade do processo. Pacientes com infecção leve ou moderada adquirida na comunidade podem utilizar os antibióticos empregados na profilaxia ou um aminoglicosídeo associado a anaerobicidas; aqueles com infecção grave e/ou com

suspeita de gram-negativos resistentes devem receber monoterapia com carbapenêmicos ou ureido-penicilinas associadas a um inibidor da beta-lactamase (piperacilina e tazobactam) ou das combinações de aminoglicosídeo, cefalosporina de terceira geração, aztreonam ou ciprofloxacina com anaerobicida (3;9;20;25;31;32;51). O uso de aminoglicosídeos na peritonite tem sido questionado pela redução da sua atividade em tecidos com pH baixo (4;22). Entretanto, a eficácia dos aminoglicosídeos nesta situação tem sido comparável à dos demais esquemas indicados em ensaios clínicos. De acordo com uma revisão sistemática de diferentes esquemas de antibióticos em pacientes com infecção intra-abdominal (49), as falhas terapêuticas (abscesso intra-abdominal, peritonite persistente ou sepse abdominal) foram equivalentes nos diversos esquemas testados, variando de 0 a 30%. A incidência de eventos adversos relacionados a antibióticos foi extremamente variável nestes estudos, dificultando comparações diretas entre os esquemas.

O uso empírico de antibióticos é justificado pela natureza polimicrobiana da infecção nestes pacientes e pelo baixo valor preditivo de culturas positivas para infecções pós-operatórias. A presença de microorganismos resistentes aos antibióticos empregados inicialmente não significa que haverá falha terapêutica, apesar do risco ser maior (22;29;32;52). Entretanto, o resultado dos exames bacteriológicos não parece influenciar a escolha do antibiótico (29), já que a demora no resultado dos mesmos acaba retardando a administração de antibióticos com cobertura adequada a ponto de torná-los ineficazes.

2.5.2. Duração da antibioticoterapia

Classicamente, os antibióticos são mantidos por 5 a 7 dias nos pacientes com abdômen agudo cirúrgico inflamatório (5;6;22;32;53-58). Porém, a partir da década de 80, esta recomendação passou a ser questionada, pois estaria provocando a administração excessiva de antibióticos em determinados pacientes, com resultante aumento na indução

de resistência bacteriana, exposição desnecessária dos pacientes a efeitos tóxicos, alteração na flora gastro-intestinal com crescimento de microorganismos oportunistas causadores da peritonite terciária e ainda aumento de custos com a saúde (26;27;38;59-61). O uso prolongado de antibióticos causa ruptura da barreira anaeróbica a infecções por patógenos, aumentando a incidência de colite pseudo-membranosa (61). Além disso, existem indícios de que o uso prolongado de antibióticos possa ter efeito direto como depressor do sistema imune (10). Em ensaios clínicos, a utilização profilática de antibióticos em cirurgias potencialmente contaminadas por curta duração (1 a 4 doses) foi, pelo menos, igualmente eficaz à utilização prolongada por até 5 dias (10). A presença e a extensão da contaminação e da infecção da cavidade abdominal de acordo com critérios previamente estabelecidos passaram a ser utilizadas para nortear a duração da antibioticoterapia com incidência aceitável de infecção de ferida operatória e de abscesso intra-abdominal (5;14). Baseados nestas experiências e nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no abdômen agudo, grupos de “experts” elaboraram consensos (4;21) quanto à duração dos antibióticos segundo o agrupamento dos pacientes pelos achados intra-operatórios:

1. Ausência de contaminação ou contaminação mínima (uma a quatro doses)
2. Contaminação grosseira (quatro doses)
3. Infecção Localizada (48 horas)
4. Infecção Difusa (3-5 dias)

A utilização de antibióticos baseada na presença de marcadores de infecção, febre e/ou leucocitose, também tem sido proposta (11;22;30;62;63). A inconveniência desta conduta está no fato destes achados clínico-laboratoriais serem marcadores da resposta inflamatória, não sendo específicos de infecção, podendo ser desencadeados pelo próprio ato cirúrgico. Além disto, a manutenção de febre e/ou leucocitose pode também representar o desenvolvimento de uma complicação infecciosa por microorganismo resistente ao antibiótico utilizado ou ainda de um foco infeccioso cujo tratamento baseia-se em drenagem como infecções de ferida operatória ou abscessos intra-abdominais. Assim, a persistência

destes achados não deve ser utilizada para decidir-se pela manutenção, alteração ou suspensão da antibioticoterapia (6;10;25;27;53).

2.5.3. Momento inicial da administração dos antibióticos

O momento inicial da administração dos antibióticos também tem sido alvo de questionamentos. No estudo experimental de Burke (7), os antibióticos só foram eficazes quando administrados antes ou em até uma hora da inoculação bacteriana, no chamado período vulnerável. Após este período, postula-se que somente a resposta imune do hospedeiro teria a capacidade de resistir à invasão bacteriana. Em uma coorte de 2847 pacientes submetidos a cirurgias eletivas limpas ou potencialmente contaminadas, a administração em até duas horas da incisão cutânea foi associada à menor taxa de infecções da ferida operatória quando comparado à administração em mais de duas horas da incisão, intra-operatória ou pós-operatória (2). O mesmo foi observado em pacientes operados por trauma (20). Porém, em pacientes com abdômen agudo, em que as cirurgias são contaminadas ou infectadas, não houve diferença na incidência de complicações infecciosas entre pacientes que receberam doses pré-operatórias e pacientes que receberam doses intra-operatórias (1;64). Independente do momento de administração, a concentração adequada de antibióticos nos tecidos no momento do fechamento parece ser fundamental para garantir sua eficácia (23).

2.6. Adequação da utilização

Apesar da existência de inúmeros consensos quanto à utilização de antibióticos em cirurgias, o uso inapropriado quanto à escolha, o momento inicial e principalmente a duração persiste em diversos serviços (10;12;13;15-20;65). Em um estudo, o uso inapropriado chegou a 74% das situações, 66% dos casos por duração prolongada, gerando custo desnecessário de U\$ 88000,00 para cada 1000 pacientes cirúrgicos (16). Em estudo local com 290 pacientes, o tempo de administração de antibióticos foi extremamente variável (66). A mediana da duração do tratamento foi de um dia para pacientes com contaminação mínima ou ausente, dois dias na presença de contaminação grosseira, 7 dias em pacientes

com abscesso localizado e 9 dias na peritonite difusa. Possíveis explicações para a pouca aceitação dos consensos internacionais tem sido dogmatismo, arrogância, medo da falha terapêutica, a influência da indústria farmacêutica (65), ignorância e dificuldade em diferenciar-se contaminação e infecção (24;27), medicina defensiva e a falta de ensaios clínicos estabelecendo a segurança de esquemas de curta duração (67). O estabelecimento de protocolos locais com padronização não só da antibioticoterapia mas também de outros fatores como o fechamento da ferida operatória ou a irrigação do peritônio tem se mostrado efetivo em reduzir a incidência de complicações infecciosas em pacientes com doenças abdominais cirúrgicas agudas em comparação a dados retrospectivos (12;22).

3. Quadro Conceitual

As infecções em sítios cirúrgicos- infecção de ferida operatória e abscessos intra-abdominais- podem ser reduzidas, em pacientes com doenças abdominais inflamatórias cirúrgicas agudas, com a utilização de antibióticos.

A duração da antibioticoterapia deve contemplar o grau de contaminação e a presença de infecção da cavidade abdominal a fim de auxiliar o processo de re-esterilização da mesma. Apesar da existência de consensos limitando a duração da terapia com antibióticos nestas situações, na prática existe muita discrepância, sendo habitualmente a utilização mais prolongada do que o recomendado. Tal variabilidade pode ser explicada, em parte, pela falta de estudos prospectivos controlados que garantam a segurança dos esquemas recomendados.

A utilização indiscriminada de antibióticos causa efeitos indesejados nas esferas individual (efeitos adversos nos pacientes) e coletiva (indução de resistência bacteriana, custos com a saúde).

Diante das controvérsias apontadas, realizou-se este ensaio clínico com o objetivo de comparar a eficácia do tratamento antibiótico de curta duração, preconizado pelos consensos (4;21), com o tratamento controle, baseado em dados da prática local (66), em reduzir a incidência de infecções de ferida operatória e abscessos intra-abdominais, bem

como de outras complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes com abdômen agudo cirúrgico agrupados de acordo com a presença e extensão da contaminação e/ou infecção da cavidade.

4. Hipótese Conceitual

A duração do uso de antibiótico, curta ou longa, não está relacionada com a incidência de infecção pós-operatória, com a incidência de outras complicações tampouco com o tempo de internação.

5. Hipóteses Operacionais

5.1. Hipótese Principal

A diferença da incidência de infecções de ferida operatória entre o grupo de pacientes com abdômen agudo submetidos à intervenção cirúrgica e tratados com antibióticos por curto período, conforme preconizado nos consensos, e o grupo tratado por período prolongado, conforme a prática local, é igual a zero.

5.2. Hipóteses Secundárias

5.2.1. A diferença da incidência de abscessos intra-abdominais entre o grupo de pacientes com abdômen agudo submetidos à intervenção cirúrgica e tratados com antibióticos utilizados por curto período, conforme preconizado nos consensos, o grupo tratado por período prolongado, conforme a prática local, é igual a zero.

5.2.2. A diferença da incidência de infecções de ferida operatória entre os pacientes tratados com antibióticos por curta duração e os tratados por período prolongado

é zero nos subgrupos com diferentes graus de contaminação ou infecção da cavidade abdominal.

5.2.3. A diferença da incidência de infecções de ferida operatória entre os pacientes tratados com antibióticos por curta duração e os pacientes tratados por período prolongado é zero nos pacientes com contaminação da cavidade abdominal e nos pacientes com infecção estabelecida.

5.2.4. A diferença da taxa de pacientes com alguma complicação pós-operatória ou com complicações graves no grupo de pacientes com abdômen agudo, submetidos à intervenção cirúrgica e tratados com antibióticos utilizados por curto período, conforme preconizado nos consensos, e da taxa dos pacientes tratados por período prolongado, conforme a prática local, é igual a zero.

5.2.5. O tempo médio de internação hospitalar no grupo de pacientes com abdômen agudo submetidos à intervenção cirúrgica e tratados com antibióticos utilizados por curto período é igual ao tempo médio de internação no grupo de pacientes com abdômen agudo submetidos à intervenção cirúrgica e tratados com antibióticos utilizados por período prolongado, conforme a prática local.

Referências Bibliográficas

- (1) Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001439.
- (2) Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326(5):281-286.
- (3) Sganga G. New perspectives in antibiotic prophylaxis for intra-abdominal surgery. *J Hosp Infect* 2002; 50 Suppl A:S17-S21.
- (4) The status of anti-infectives in surgery in 1996: a roundtable discussion. *Am J Surg* 1996; 172(6A):49S-61S.
- (5) Andaker L, Hojer H, Kihlstrom E, Lindhagen J. Stratified duration of prophylactic antimicrobial treatment in emergency abdominal surgery. Metronidazole-fosfomicin vs. metronidazole-gentamicin in 381 patients. *Acta Chir Scand* 1987; 153(3):185-192.
- (6) Bohnen JM, Solomkin JS, Dellinger EP, Bjornson HS, Page CP. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. *A Surgical Infection Society policy statement. Arch Surg* 1992; 127(1):83-89.
- (7) Burke JP. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50:161-168.
- (8) Polk BF, Tager IB, Shapiro M, Goren-White B, Goldstein P, Schoenbaum SC. Randomised clinical trial of perioperative cefazolin in preventing infection after hysterectomy. *Lancet* 1980; 1(8166):437-440.

- (9) Nathens AB, Rotstein OD. Antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *Am J Surg* 1996; 172(6A):1S-6S.
- (10) Wittmann DH, Schein M. Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. *Am J Surg* 1996; 172(6A):26S-32S.
- (11) Condon RE. Microbiology of intraabdominal infection and contamination. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):9-12.
- (12) Akalin HE. Surgical prophylaxis: the evolution of guidelines in an era of cost containment. *J Hosp Infect* 2002; 50 Suppl A:S3-S7.
- (13) Vaisbrud V, Raveh D, Schlesinger Y, Yinnon AM. Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(9):610-613.
- (14) Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg* 1994; 81(7):989-991.
- (15) Silver A, Eichorn A, Kral J, Pickett G, Barie P, Pryor V et al. Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures. The Antibiotic Prophylaxis Study Group. *Am J Surg* 1996; 171(6):548-552.
- (16) Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, Wise L. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. *World J Surg* 1999; 23(5):429-432.
- (17) Codina C, Trilla A, Riera N, Tuset M, Carne X, Ribas J et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in Spanish hospitals: results of a questionnaire survey. Hospital Pharmacy Antimicrobial Prophylaxis Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(6):436-439.
- (18) Fingerhut A, Terville JP, Hay JM, Parmentier G. Duration of antibiotic treatment in

- surgical infections of the abdomen. Choice of antibiotics in two French hospitals. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):63-64.
- (19) Schein M, Wittmann DH, Lorenz W. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Forum statement: a plea for selective and controlled postoperative antibiotic administration. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):66-69.
- (20) Heineck I, Ferreira MB, Schenkel EP. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control* 1999; 27(3):296-300.
- (21) Duration of Antibiotic Treatment in Surgical Infections of the Abdomen. Discussion forum for attaining consensus. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):1-75.
- (22) Helmer KS, Robinson EK, Lally KP, Vasquez JC, Kwong KL, Liu TH et al. Standardized patient care guidelines reduce infectious morbidity in appendectomy patients. *Am J Surg* 2002; 183(6):608-613.
- (23) Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9):3026-3030.
- (24) Schein M, Wittmann DH, Wise L, Condon RE. Abdominal contamination, infection and sepsis: a continuum. *Br J Surg* 1997; 84(2):269-272.
- (25) Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996; 224(1):10-18.
- (26) Reemst PH, van Goor H, Goris RJ. SIRS, MODS and tertiary peritonitis. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):47-48.
- (27) Schein M, Wittmann DH. Antibiotics in abdominal surgery: the less the better. *Eur J Surg* 1993; 159(9):451-453.

- (28) Bohnen J, Boulanger M, Meakins JL, McLean AP. Prognosis in generalized peritonitis. Relation to cause and risk factors. *Arch Surg* 1983; 118(3):285-290.
- (29) Jaffers GJ, Pollock TW. Intraoperative culturing during surgery for acute appendicitis. *Arch Surg* 1981; 116(7):866-868.
- (30) Nathens AB, Rotstein OD. Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin North Am* 1994; 74(3):677-692.
- (31) Wilson SE. A critical analysis of recent innovations in the treatment of intra-abdominal infection. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177 Suppl:11-17.
- (32) Farber MS, Abrams JH. Antibiotics for the acute abdomen. *Surg Clin North Am* 1997; 77(6):1395-1417.
- (33) Heemken R, Hau T. Upper gastrointestinal surgery and the appendix. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):61-62.
- (34) Pollock AV. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. At what point is infection cured but inflammation persists? *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):13-15.
- (35) Bohnen JM. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Postoperative peritonitis. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):50-52.
- (36) Stone HH, Hester TR, Jr. Incisional and peritoneal infection after emergency celiotomy. *Ann Surg* 1973; 177(6):669-678.
- (37) Tudor RG, Youngs DJ, Yoshioka K, Burdon DW, Keighley MR. A comparison of the penetration of two quinolones into intra-abdominal abscess. *Arch Surg* 1988; 123(12):1487-1490.
- (38) Nystrom PO. Transition from contamination to infection: implications in colonic

- surgery. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):42-46.
- (39) Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128(1):79-88.
- (40) Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997; 77(4):761-777.
- (41) Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91(3B):152S-157S.
- (42) Wittmann DH. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Pharmacokinetic basis for short courses of antimicrobial therapy. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):19-23.
- (43) Pittet D, Duce G. Infectious risk factors related to operating rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15(7):456-462.
- (44) McGowan JE, Jr. Cost and benefit of perioperative antimicrobial prophylaxis: methods for economic analysis. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 10:S879-S889.
- (45) Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie TJ, Gorbach SL. Antimicrobial therapy of experimental intraabdominal sepsis. *J Infect Dis* 1975; 132(3):282-286.
- (46) Rantala A, Niinikoski J, Lehtonen OP. Early *Candida* isolations in febrile patients after abdominal surgery. *Scand J Infect Dis* 1993; 25(4):479-485.
- (47) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999;

- 27(2):97-132.
- (48) Sawyer MD, Dunn DL. Antimicrobial therapy of intra-abdominal sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6(3):545-570.
- (49) Holzheimer RG, Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections--a review on randomised clinical trials. *Eur J Med Res* 2001; 6(7):277-291.
- (50) Ferraz E, Barroso F, Coelho JC, Diogo Filho A, Jeuino P, Mantovani M et al. Estudo comparativo em profilaxia de cirurgias abdominais com sulbactam-ampicilina injetável e cefalosporinas. *R B M Rev Bras Med* 1999; 56(7):703-709.
- (51) Sauven P, Playforth MJ, Smith GM, Evans M, Pollock AV. Single-dose antibiotic prophylaxis of abdominal surgical wound infection: a trial of preoperative latamoxef against peroperative tetracycline lavage. *J R Soc Med* 1986; 79(3):137-141.
- (52) Melcher GA, Ruedi TP. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Blunt abdominal trauma. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):59-60.
- (53) Hirshberg A, Mattox KL. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Penetrating abdominal trauma. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):56-57.
- (54) Dellinger EP. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Undesired effects of antibiotics and future studies. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):29-31.
- (55) Feliciano DV, Spjut-Patrinely V. Pre-, intra-, and postoperative antibiotics. *Surg Clin North Am* 1990; 70(3):689-701.
- (56) Lennard ES, Minshew BH, Dellinger EP, Wertz MJ, Heimbach DM, Counts GW et al. Stratified outcome comparison of clindamycin-gentamicin vs chloramphenicol-gentamicin for treatment of intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1985; 120(8):889-898.

- (57) Huizinga WK, Baker LW, Kadwa H, van den EJ, Francis AJ, Francis GM.
Management of severe intra-abdominal sepsis: single agent antibiotic therapy with cefotetan versus combination therapy with ampicillin, gentamicin and metronidazole. *Br J Surg* 1988; 75(11):1134-1138.
- (58) Polk HC, Jr. Factors influencing the risk of infection after trauma. *Am J Surg* 1993; 165(2A Suppl):2S-7S.
- (59) Dunagan WC, Woodward RS, Medoff G, Gray JL, III, Casabar E, Smith MD et al.
Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Am J Med* 1989; 87(3):253-259.
- (60) Jarvis WR. Preventing the emergence of multidrug-resistant microorganisms through antimicrobial use controls: the complexity of the problem. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(8):490-495.
- (61) Saadia R, Lipman J. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. *Antibiotics and the gut. Eur J Surg Suppl* 1996;(576):39-41.
- (62) Kasholm-Tengve B, Bartholdson P. Antibiotics in acute abdominal surgery. A clinical trial comparing the combination of ampicillin, mecillinam and metronidazole with cefoxitin alone. *Acta Chir Scand* 1986; 152:267-272.
- (63) Stone HH, Bourneuf AA, Stinson LD. Reliability of criteria for predicting persistent or recurrent sepsis. *Arch Surg* 1985; 120(1):17-20.
- (64) Bates T, Siller G, Crathern BC, Bradley SP, Zlotnik RD, Couch C et al. Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intra-operative first dose. *Br J Surg* 1989; 76(1):52-56.
- (65) Gorecki PJ, Schein M, Mehta V, Wise L. Surgeons and infectious disease specialists: different attitudes towards antibiotic treatment and prophylaxis in common abdominal

surgical infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2000; 1(2):115-123.

- (66) Gleisner A, Argenta R, Pimentel M, Simon TK, Jungblut CF, Petteffi L et al. Infective complications according to duration of antibiotic treatment in acute abdomen. *Int J Infect Dis (no prelo)*.
- (67) Lechleuthner A, Troidl H, Lefering R. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Minimal antibiotic therapy: technology assessment instead of clinical trials. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):36-37.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

6. Resultados

6.1. Artigo em português

Título: Ensaio clínico randomizado da curta versus longa duração de antibioticoterapia no pós-operatório de pacientes com abdômen agudo cirúrgico inflamatório.

Resumo:

Objetivo – Comparar a incidência de infecções da ferida operatória e outras infecções pós-operatórias em pacientes com abdômen agudo submetidos a antibioticoterapia de curta ou longa duração.

Método – Ensaio clínico randomizado, duplo-cego da curta versus longa duração da antibioticoterapia em pacientes com abdomen agudo não traumático. Foram randomizados 367 pacientes operados em um hospital universitário de março de 2000 a fevereiro de 2001, estratificados pelo grau de infecção e contaminação da cavidade abdominal e seguidos durante a internação e em pelo menos duas consultas ambulatoriais no sétimo e trigésimo pós-operatório. Os desfechos de interesse foram as infecções de ferida operatória e outras complicações pós-operatórias.

Resultados - 346 pacientes foram seguidos. A incidência de infecções de ferida operatória foi similar nos grupos estudados. Porém, quando estratificados, houve aumento de 3 vezes no risco de infecção de ferida operatória nos pacientes com contaminação mínima que receberam antibióticos por curta duração (dose única na indução). Não houve diferença na incidência das demais complicações.

Conclusão – A dose única de 1 grama de cefalosporina é menos eficaz que doses múltiplas em prevenir infecções de ferida operatória em pacientes com abdômen agudo.

Introdução

Patologias intra-abdominais cirúrgicas agudas como apendicite aguda, colecistite aguda, obstrução intestinal, perfuração e isquemia de vísceras ocas são comuns na prática cirúrgica. O uso de antibióticos nestas situações é adjuvante ao tratamento cirúrgico. Em pacientes sem infecção, são utilizados como medida profilática, visando reduzir infecções da ferida operatória e abscessos intra-abdominais (1). Os achados cirúrgicos intra-abdominais de contaminação e infecção da cavidade abdominal, diagnosticada em pacientes imunocompetentes pela presença de pus, deve nortear o tipo e a duração dos antibióticos adjuvantes (2;3)

Apesar da existência de consensos (4;5) quanto ao emprego de antibióticos nestas situações, freqüentemente sua utilização é inadequada, especialmente pela duração excessiva, mas também por erros na escolha, na dosagem e no momento inicial da administração (6-9). Um dos motivos para pouca aceitação dos consensos é a inexistência de estudos prospectivos controlados, que gera insegurança quanto à eficácia dos esquemas de curta duração (10).

O uso excessivo de antibióticos não somente pode provocar efeitos adversos nos pacientes mas também produzir efeitos deletérios na flora hospitalar, aumentando a resistência bacteriana e gerar aumento desnecessário dos custos com a saúde.

O objetivo deste estudo foi comparar a utilização de antibióticos por curto período em pacientes estratificados segundo a presença e o grau de contaminação e infecção intra-abdominal conforme preconizado na literatura com a utilização por período prolongado, semelhante ao empregado na prática local, em pacientes igualmente estratificados tendo como desfecho primário a incidência de infecções de ferida operatória.

Material e Métodos

Realizou-se um ensaio clínico randomizado, duplo cego, em paralelo em um hospital universitário, público e urbano, incluindo-se pacientes submetidos à cirurgia por abdômen agudo de março de 2000 a fevereiro de 2001, estratificados segundo a presença e

a extensão de contaminação e/ou infecção conforme descrito na tabela 1. Incluíram-se todos os pacientes com mais de 14 anos de idade operados por abdômen agudo. Foram excluídos aqueles pacientes que já estavam recebendo antibióticos ou que haviam recebido antibióticos nas últimas 48 horas, pacientes com patologias concomitantes com indicação de antibioticoterapia, pacientes em choque séptico na apresentação ou que desenvolveram sepse durante a intervenção cirúrgica, e ainda pacientes imunodeprimidos (tabela 2). Não houve recusa em participar do estudo e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA.

Os pacientes foram inicialmente avaliados na emergência. O diagnóstico de abdômen agudo e a indicação cirúrgica bem como o procedimento cirúrgico foram realizados por residentes supervisionados por cirurgiões plantonistas contratados do hospital. De acordo com o protocolo de pesquisa, todos os pacientes deveriam receber uma dose de cefalosporina na indução anestésica, em 1 hora da incisão cirúrgica. Nos pacientes com suspeita de envolvimento do trato gastro-intestinal distal, utilizou-se 1 g cefoxitina e nos demais 1 g de cefalotina. Doses adicionais deveriam ser utilizadas em cirurgias com duração maior do que 3 horas. A adesão ao antibiótico pré-operatório foi classificada de acordo com critérios previamente determinados por Classen (11). Durante a cirurgia, o órgão envolvido e a presença e extensão de contaminação e/ou infecção eram determinados e os investigadores responsáveis pela randomização contatados por telefone. Os pacientes eram estratificados em quatro estratos e randomizados para curta ou longa duração de antibióticos conforme descrito na tabela 1. A randomização foi estratificada em blocos de 10 pacientes por envelopes lacrados.

Durante a internação foram realizadas avaliações diárias pelos investigadores. Após a alta hospitalar, os pacientes foram re-avaliados nos dias 7 e 30 do pós-operatório em um ambulatório específico para o estudo. Durante estas avaliações, os diagnósticos de infecção de ferida operatória, abscesso intra-abdominal bem como de outras infecções nosocomiais e sepse foram realizados por um investigador cego para os grupos de randomização de acordo com as definições do Center for Disease Control (CDC) (12;13):

- Infecção de ferida operatória:
 - Superficial: infecção em até 30 dias do procedimento cirúrgico, envolvendo apenas pele ou subcutâneo da incisão e com a presença de pelo menos um dos critérios abaixo:
 - Drenagem purulenta superficial
 - Organismos isolados de fluidos ou tecidos coletados de forma aséptica da incisão
 - Dor, edema, calor ou eritema levando a abertura da incisão pelo cirurgião, a não ser que a cultura seja negativa.
 - Diagnóstico de infecção superficial de ferida operatória pelo médico responsável pelo paciente.
 - Não serão considerados como infecção de ferida operatória superficial os seguintes casos:
 - Inflamação e drenagem mínima confinada aos pontos de penetração da linha de sutura.
 - Infecções que se estendem até as camadas musculares ou fáscia.
 - Profunda: infecção em até 30 dias do procedimento cirúrgico com envolvimento das camadas musculares e/ou fáscia e a presença de pelo menos um dos seguintes critérios:
 - Drenagem purulenta profunda mas não de órgão ou cavidade adjacente.
 - Deiscência espontânea ou plano profundo deliberadamente aberto pelo cirurgião em paciente com pelo menos um dos sinais/sintomas: febre (>38C), dor localizada, a menos que a cultura da incisão seja negativa.
 - Um abscesso ou outra evidência de infecção é encontrada envolvendo os planos profundos da incisão em exame direto, durante reoperação ou por exame histopatológico ou radiológico.

- Diagnóstico de infecção profunda de ferida operatória pelo médico responsável.

- Abscessos intra-abdominais:
 - Infecção que envolve espaços outros que a incisão cirúrgica abertos ou manipulados durante o procedimento cirúrgico. A infecção ocorre em até 30 dias do procedimento cirúrgico, parece ser relacionada com o procedimento cirúrgico e pelo menos um dos critérios abaixo está presente:
 - Drenagem purulenta por dreno localizado em cavidade abdominal
 - Isolamento de organismos de tecidos ou fluidos coletados de forma asséptica da cavidade
 - Abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo a cavidade em exame direto, durante reoperação ou por exame histopatológico ou radiológico.
 - Diagnóstico de infecção da cavidade (peritonite difusa ou abscesso) pelo médico responsável

- Broncopneumonia:
 - Pelo menos um dos seguintes critérios:
 - Crepitações ou macicez a percussão do tórax no exame físico e um dos abaixo:
 - Achado novo de expectoração purulenta ou mudança no caráter da expectoração já presente.
 - Hemocultura positiva
 - Isolamento de patógeno de material obtido por aspirado trans-brônquico, escovado ou biópsia.
 - RX de tórax com evidência de infiltrado não antes presente ou em progressão, consolidação, cavitação, derrame pleural e um dos abaixo:

- Achado novo de expectoração purulenta ou mudança no caráter da expectoração já presente.
 - Hemocultura positiva
 - Isolamento de patógeno de material obtido por aspirado trans-brônquico, escovado ou biópsia.
 - Evidência histopatológica de pneumonia
 - Diagnóstico por radioimunoensaio (IgG e IgM) de patógenos específicos
- Infecções do trato urinário:
 - Sintomática:
 - Febre (> 38 C), urgência, disúria, dor supra-púbica E urocultura com no máximo 2 espécies isoladas e \geq de 10^5 colônias por ml de urina.
 - Dois dos critérios: febre, urgência, disúria, dor supra-púbica E qualquer um dos seguintes:
 - Multistix positivo para nitratos e/ou esterase leucocitária
 - Piúria (> 10 leucócitos/ml³)
 - Organismos vistos diretamente na urina com coloração de Gram
 - Duas uroculturas com isolamento do mesmo patógeno (gram – ou *Staphylococcus saprophyticus*) com $\geq 10^2$ colônias/ml de urina
 - Urocultura com $\leq 10^5$ colônias/ml de um patógeno único em paciente adequadamente tratado com antibioticoterapia.
 - Diagnóstico do médico assistente e instituição de terapêutica adequada.
 - Bacteriúria Assintomática:
 - Presença de sonda vesical no período de 7 dias prévios a urocultura , na ausência de febre e sintomas urinários e com \geq de 10^5 colônias por ml de urina de no máximo dois patógenos diferentes.

- Na ausência de sondagem vesical nos 7 dias prévios, duas uroculturas com mesmo(s) patógeno(s) e com \geq de 10^5 colônias por ml de urina de no máximo dois patógenos diferentes., na ausência de febre e sintomas urinário

- Sepses
 - Presença de 2 ou mais critérios para sepsis:
 - Temperatura acima de 38 ou abaixo de 36
 - Frequência cardíaca maior do que 90
 - Frequência respiratória maior que 20 ou PaCO₂ menor que 32
 - Leucocitose acima de 12.000 ou menor que 4.000 ou mais que 10% de formas jovens
 - Associado a um dos critérios abaixo:
 - Acidose láctica
 - Oligúria (menos de 1 ml/kg/hr)
 - Acidose metabólica
 - Hipoxemia (PO₂ < 75 mmHg em FIO₂ de 0,21 ou PaO₂/ FIO₂ < 350)
 - Diminuição do nível de consciência

- Choque Séptico
 - PAS < 90 mmHg ou diminuição maior que 40 mmHg em relação ao basal na ausência de outras causas.

Outras complicações como fistula, seroma, deiscência e óbito foram igualmente registradas. O desfecho principal foi a incidência de infecção de ferida operatória. A incidência de abscessos intra-abdominais, dos desfechos combinados “complicações cirúrgicas” (pacientes com qualquer complicação diagnosticada durante a internação

hospitalar até o 30º pós-operatório) e “complicações cirúrgicas graves” (pacientes com complicações até o 30º pós-operatório que resultaram no uso de medicações além daquelas para uso sintomático, em internação prolongada ou procedimento invasivo ou ainda óbito)(14), bem como a incidência de cada uma das complicações diagnosticadas nos 30 dias que se seguiram à intervenção cirúrgica e o tempo de hospitalização dos pacientes foram secundariamente avaliados.

A adesão ao protocolo foi avaliada pela revisão das prescrições. Foi considerada quebra do protocolo quando os antibióticos sugeridos eram modificados ou utilizados por período maior ou menor do que o estipulado, salvo quando para tratamento de infecções pós-operatórias.

Análise Estatística

Os dados foram digitados e analisados com o auxílio dos programas Epi Info (version 6.04, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA), PEPI e SPSS. Com a estimativa de que a intervenção possa aumentar o risco de infecção de ferida operatória em duas vezes e de que a incidência de infecção de ferida operatória nos pacientes do grupo controle é de 15%, identificamos a necessidade de incluir 300 pacientes para uma significância de 95% e poder de 80%. Foi realizada análise de acordo com a intenção de tratamento. Variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos através do teste χ^2 ou do teste exato de Fisher quando necessário. Variáveis contínuas foram comparadas através do teste t de Student. Foram calculadas diferenças de proporções nos desfechos entre os grupos com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Ainda foram calculados os riscos relativos para exposição com intervalo de confiança de 95% para os desfechos principais e para os desfechos agrupados. Um modelo de regressão logística foi utilizado para estimar o risco relativo da antibioticoterapia de curta duração para o desfecho principal (infecção de ferida operatória) controlado para todas as variáveis consideradas clinicamente relevantes para este desfecho.

Resultados

Trezentos e quarenta e seis pacientes foram incluídos na análise. As cirurgias realizadas e a estratificação dos pacientes segundo a presença e o grau de contaminação ou infecção encontram-se nas figuras 1 e 2. A maioria dos pacientes apresentava pouca ou nenhuma contaminação da cavidade abdominal (60,7%). Apenas 18,8% dos pacientes apresentavam secreção purulenta na cavidade abdominal. As características da população estão descritas na tabela 3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade, sexo, gravidade dos pacientes (presença de comorbidades e classificações APACHE e ASA), presença e localização de infecção na cavidade abdominal (estratificação dos pacientes), proporção de pacientes submetidos à cirurgia videolaparoscópica ou colônica ou ainda quanto ao tempo médio de duração da mesma.

A adesão ao antibiótico pré-operatório foi similar entre os dois grupos de randomização (tabela 4). A maioria dos pacientes (82,7%) recebeu o antibiótico conforme preconizado, em duas horas da incisão da pele. A adesão à administração pós-operatória preconizada de antibióticos foi, da mesma forma, alta (97,4%), conforme demonstrado na tabela 5. Em 4 pacientes randomizados para curta duração e em 1 paciente randomizado para longa duração, a equipe assistente decidiu manter o tratamento por mais tempo do que o indicado. Em 1 paciente randomizado para curta duração e em 3 randomizados para longa, o esquema sugerido foi modificado. Em 2 pacientes foi acrescentada ampicilina à gentamicina e ao metronidazol e em outros 2, a equipe optou por prescrever ampicilina e sulbactam. Onze pacientes (5%) não retornaram para consulta ambulatorial (tabela 2).

As incidências de complicações pós-operatórias estão relatadas na tabela 6. Dos pacientes que receberam antibióticos por curta duração, 20,3% tiveram infecção de ferida operatória enquanto a incidência nos pacientes com duração prolongada foi de 14,4% (diferença absoluta de 5,98%; IC 95% -2,56;13,24). O risco relativo estimado para infecção de ferida operatória corrigido para diferenças na proporção de cirurgias videolaparoscópicas, do trato gastro-intestinal inferior ou com duração maior do que o percentil 75 da duração

para o procedimento, e para diferenças na proporção de pacientes com ASA > II, APACHE > 11 ou idade > 70 anos) foi de 1,60 (0,86-2,97). A incidência de abscessos intra-abdominais foi similar entre pacientes dos grupos curta e longa duração (2,9% e 2,3%, diferença absoluta de 0,6% com IC 95% -3,33; 4,53). Dentre as demais complicações infecciosas, a incidência de infecção urinária foi significativamente maior nos pacientes do grupo longa duração (diferença absoluta de 3,44%; IC 95% -6,74;-0,159). A proporção de pacientes com qualquer complicação pós-operatória não foi diferente entre os dois grupos (diferença absoluta de +3,28% no grupo curta duração, IC 95% -7,23;13,76), tampouco a proporção de pacientes com complicações com risco de vida- que resultaram em internação hospitalar prolongada, administração de medicações que não apenas sintomáticas ou procedimentos invasivos (diferença absoluta de -3,89; IC 95% -11,67;3,98). Nenhum paciente apresentou perda significativa da função renal ou sintomas compatíveis com ototoxicidade. O tempo médio de internação hospitalar foi menor nos pacientes do grupo curta duração (4,76 ±7,09 versus 6,12±8,83 dias, p=0,055).

Na figura 1, o risco relativo para os desfechos principais está apresentado em escala logarítmica. Considerando-se o risco relativo para infecção de ferida operatória por estratos, a administração de antibióticos por curta duração foi associada a um risco relativo (RR) de 3,00 (IC 95% 1,24-7,23) em pacientes com contaminação mínima ou ausente. Nos demais estratos, não houve associação significativa entre a antibioticoterapia de curta duração e infecção de ferida operatória. O risco relativo da antibioticoterapia de curta duração para formação de abscessos intra-abdominais foi 1,27 (0,35-4,63). Considerando-se a utilização de antibióticos para profilaxia de abscessos -pacientes sem secreção purulenta na cavidade abdominal, estratos 1 e 2-, nos 3 casos em que houve falha terapêutica utilizou-se o esquema de curta duração.

A mortalidade foi de 1,7% (6 casos), sendo similar entre os grupos (1,2% no grupo curta duração e 2,3% no grupo longa duração, diferença absoluta de -1,14% com IC 95% -4,16; 2,19). Em dois pacientes a causa do óbito não foi relacionada à infecção (infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo pulmonar). Em quatro, a causa foi relacionada à

falência de múltiplos órgãos secundária a sepse (provável foco urinário em 1 paciente, pulmonar em outro e abdominal nos 2 demais). Desses 4 pacientes, 3 tinham peritonite difusa na cirurgia e 1 apresentava contaminação leve ou ausente, tendo este último recebido esquema de curta duração.

Seis pacientes apresentaram sintomas compatíveis com sepse, mais freqüentemente nos pacientes do grupo curta duração (+2,33%; IC 95% -1,00;5,66). Três pacientes tinham apenas contaminação mínima da cavidade abdominal, tendo os 3 recebido antibióticos por curta duração. Uma paciente com abscesso localizado foi randomizada para curta duração, mas recebeu doses adicionais por ter desenvolvido sinais de sepse no pós-operatório imediato. Os outros dois pacientes apresentavam peritonite difusa inicialmente, cada um randomizado para um dos grupos de intervenção.

Dentre os microorganismos isolados e testados no exame bacteriológico inicial da secreção intra-abdominal, 39 (100%) eram sensíveis à gentamicina e 30 (76,9%) às cefalosporinas (tabela 7). Foram isolados 12 microorganismos em 9 pacientes com abscessos intra-abdominais diagnosticados no pós-operatório. Destes, 9 (90%) dos 10 microorganismos testados eram sensíveis a gentamicina e 5 (50 %) às cefalosporinas.

Os antibióticos foram suspensos na vigência de febre (temperatura axilar maior que 38 C) e/ou leucocitose (mais do que 11.000 leucócitos no hemograma) em 82 pacientes, 46 (26,7%) do grupo curta duração e 36 (20,7%) do grupo longa duração (diferença de -6% com IC 95% -3,5 a 15,6%). Dentre estes pacientes, foram diagnosticadas patologias infecciosas em 5(2,9%) e 4(2,3%) pacientes, respectivamente. Após 48h de pós-operatório, 42 pacientes apresentaram picos febris. Destes, 22 foram tratados para infecções (52,4% com IC 95% 36,41-68,0%), com risco relativo de 14,12 (9,02-22,11).

Discussão

Neste estudo, os pacientes foram estratificados de acordo com o grau de contaminação e a presença de infecção permitindo a racionalização da antibioticoterapia

adjuvante pós-operatória conforme o preconizado em consensos internacionais previamente publicados (4;5). Esta terapêutica foi comparada ao tratamento com duração prolongada, pretendendo-se aproximar da prática usual (9), em pacientes igualmente estratificados. A randomização dos pacientes garantiu amostras similares, especialmente quanto a outros fatores de risco para infecções de ferida operatória-o desfecho principal-como o escore ASA e o tempo cirúrgico.

A adesão ao antibiótico pré-operatório foi alta (82,6%) quando comparado a dados previamente publicados (7;8) e uniformemente distribuída entre os grupos de intervenção. Isto pode estar relacionado ao fato de se tratar de um estudo prospectivo envolvendo antibioticoterapia, apesar da adequação da administração da dose pré-operatória não ter sido, por si, objeto de intervenção. A alta adesão à dose pré-operatória poderia afetar a validade externa dos dados: a terapia de curta duração poderia ser menos eficaz nos pacientes em que a dose pré-operatória foi inadequadamente administrada ou não administrada, especialmente no estrato 1-pacientes com contaminação leve ou ausente-, já que os pacientes randomizados para curta duração não receberam doses adicionais. Esta possibilidade não foi testada neste estudo pelo pequeno número de pacientes em que houve inadequação da administração pré-operatória de antibióticos, estando-se muito sujeito ao erro aleatório. Segundo um estudo de coorte (11), pacientes que receberam doses de antibióticos antes das 2 horas precedentes à incisão cirúrgica ou após a mesma apresentaram maior risco para infecção de ferida operatória. Entretanto, por incluir apenas pacientes submetidos a cirurgias limpas ou potencialmente contaminadas, o perfil microbiológico das infecções (*Staphylococcus aureus* mais frequentemente) e a proporção de microorganismos resistentes (58%) foram diferentes dos encontrados nesse estudo. Um ensaio clínico (15) que comparou a administração de doses de antimicrobianos na indução anestésica e no intra-operatório em pacientes submetidos a procedimentos similares aos incluídos nesse estudo (apendicite aguda, ressecções de cólon), não encontrou diferença significativa na incidência de infecções de ferida operatória entre os grupos. Em metaanálise da biblioteca Cochrane (1), não houve diferença aparente na eficácia dos

antibióticos em reduzir a incidência de infecções de ferida operatória e abscessos intra-abdominais quando administrados no pré- ou intra-operatório.

Houve adesão ao esquema proposto em mais de 95% dos casos enquanto as perdas limitaram-se a 5%, assegurando a validade dos dados obtidos. O uso da antibioticoterapia por curta duração resultou em um aumento na incidência de infecções de ferida operatória nos pacientes com contaminação leve ou ausente que não receberam doses adicionais de antibióticos no pós-operatório. Nos demais estratos, a utilização prolongada de antibióticos não resultou na redução de infecções da ferida operatória. Diversos estudos prévios que compararam a administração profilática de uma dose única de antibióticos com doses múltiplas em cirurgias abdominais não encontraram diferenças significativas na incidência de infecções de ferida operatória (16-24). Enquanto alguns estudos arrolaram apenas pacientes submetidos a cirurgias eletivas (17;18), naqueles em que as comparações foram realizadas também em pacientes submetidos a cirurgias de urgência, a análise estratificada dos casos urgentes não demonstrou diferença significativa entre os grupos dose única e doses múltiplas (22-24). Cabe salientar, entretanto, que as análises estratificadas incluíram um número limitado de pacientes, diminuindo o poder das amostras. Outros estudos com poder restrito pelo pequeno número de pacientes e pela baixa incidência de infecções de ferida operatória encontraram diferenças na redução da incidência de infecções de ferida operatória a favor do grupo que recebeu doses múltiplas, sem, entretanto atingir significância estatística (19;20). Ainda, o emprego de diferentes antibióticos nos grupos dose única e múltiplas doses dificulta a comparação dos dados obtidos com os dados da literatura (19;23;24). Um estudo (25), por exemplo, encontrou redução na incidência de infecções de ferida operatória quando utilizada dose única de cefmetazole quando comparada a doses múltiplas de cefoxitina. O emprego de antibióticos com meia-vida prolongada em relação à cefoxitina ou em doses maiores do que a empregada neste estudo (24) podem explicar a diferença nos resultados obtidos com os previamente publicados. Assim, aparentemente há aumento da eficácia na redução da incidência das infecções de ferida operatória com doses múltiplas de 1 g de cefoxitina por

até 24h mas não com doses múltiplas de 2 g de cefoxitina (25) ou de outros antibióticos com meia-vida prolongada (17;20;21;23;24). Um estudo nacional não demonstrou diferença na eficácia da cefoxitina para prevenção de infecções de ferida operatória quando comparadas doses de 2g e 4 g (26). Uma possível explicação para a discrepância entre os achados desse estudo e os dados previamente publicados, poderia ser a necessidade de se manter níveis terapêuticos nos tecidos no pós-operatório imediato por duração pelo menos maior à proporcionada pela cefalotina e pela cefoxitina na dose utilizada. Um estudo recente (27) envolvendo farmacodinâmica e profilaxia em cirurgias colo-retais demonstrou associação significativa entre a concentração tecidual da gentamicina no momento do fechamento da incisão e a incidência de infecções de ferida operatória. Somado a isso, em pacientes com altas concentrações de gentamicina tecidual no fechamento da incisão, não houve associação entre fatores de risco bem estabelecidos tais como obesidade e cirurgia prolongada e infecções de ferida operatória, sugerindo que a queda na concentração do antibiótico abaixo de níveis críticos poderia ser a explicação para tais associações. Eficácia limitada a pacientes com abdômen agudo inflamatório ou ainda a ocorrência de erro aleatório são outras possíveis explicações para esta discrepância entre os achados deste estudo e os da literatura em pacientes com pouca ou nenhuma contaminação da cavidade abdominal.

Uma vez que a pele e o tecido subcutâneo estão estéreis até a abertura da cavidade abdominal, o grau de contaminação destes tecidos nos pacientes dos estratos 2,3 e 4 são similares. Portanto, a administração de antibióticos por mais de 24 horas é desnecessária como medida preventiva para infecções de ferida operatória. Quanto à formação de abscessos intra-abdominais no pós-operatório, a utilização de antibióticos é preventiva nos pacientes com contaminação e terapêutica nos pacientes com infecção (pus) na cavidade abdominal. A finalidade é, em ambos os casos, a esterilização pós-operatória da cavidade abdominal. Neste estudo, a utilização de antibióticos por curta duração foi associada a uma tendência ao aumento na incidência de abscessos intra-abdominais em pacientes com contaminação (estratos 1 e 2), mas não em pacientes com infecção da cavidade abdominal

(estratos 3 e 4). Dentre os pacientes com contaminação mínima, somente pacientes do grupo randomizado para curta duração apresentaram abscessos intra-abdominais (1 paciente), sepse (2 pacientes) ou ambos (1 paciente), tendo um paciente evoluído para óbito- o único óbito em pacientes sem infecção da cavidade abdominal na apresentação relacionado a sepse. Um estudo prévio também evidenciou tendência no aumento de complicações sépticas em pacientes submetidos a cirurgias abdominais contaminadas que receberam apenas uma dose pré-operatória de amoxicilina e clavulanato quando comparados a pacientes que receberam múltiplas doses (23). Nos pacientes com infecção localizada (estrato 3) da cavidade abdominal, a utilização de antibióticos por 48 horas não foi associada a aumento de abscessos em pacientes com infecção localizada da cavidade abdominal quando comparada a 5 dias de antibioticoterapia. Não é possível determinar, contudo, se a utilização de antibióticos por 48 horas seria suficiente também para os pacientes com peritonite purulenta difusa, já que estes pacientes receberam pelo menos 5 dias de tratamento nesse estudo. Cabe ressaltar que as conclusões a respeito deste desfecho (abscesso e sepse abdominal) são muito suscetíveis a erros aleatórios. Considerando-se uma incidência de abscessos de 2%, para detectar-se um aumento desta em 2 vezes (RR 2,00) com poder de 80% e confiança de 95% seriam necessários aproximadamente 2500 pacientes. O poder da amostra utilizada é de apenas 13% para alterações desta magnitude neste desfecho.

A incidência de infecções do trato urinário foi mais freqüente no grupo de longa duração. Cinco dos 6 pacientes que apresentaram infecções do trato urinário eram do estrato 1 e portanto receberam apenas 3 doses adicionais ao antibiótico profilático. Assim, esta diferença entre os grupos curta e longa duração é provavelmente resultante da realização de múltiplas comparações. Dentre as demais complicações, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

A mortalidade deste grupo de pacientes foi baixa quando comparada a outros estudos de antibióticos na infecção abdominal, nos quais a mortalidade chegou a 60% (28;29). Tal discrepância pode ser explicada pela exclusão de pacientes graves (em choque

séptico na apresentação, SIDA), sendo a mortalidade do grupo similar a de outros estudos em que se utilizou esse critério de exclusão (1-3). A exclusão de pacientes graves foi realizada a fim de garantir uma amostra mais homogênea. Como a hipótese conceitual era de que não existe diferença entre os dois tratamentos, amostras heterogêneas poderiam favorecer a confirmação da mesma. Além disto, o uso da gentamicina deve ser restringido em pacientes com instabilidade hemodinâmica pelo risco de toxicidade renal(30). Os pacientes em choque séptico ainda apresentam alterações no volume de distribuição e na meia-vida de vários antibióticos, dificultando sua padronização e determinando concentrações teciduais imprevisíveis (31;32). Pacientes imunossuprimidos apresentam risco muito maior de desenvolver complicações e evoluir para óbito do que a população em geral (29;33).

O exame bacteriológico demonstrou que os antibióticos utilizados eram adequados à flora microbiológica dos pacientes, sendo que nenhuma amostra isolada na secreção intra-abdominal à cirurgia inicial possuía microorganismos resistentes à gentamicina. Da mesma forma, nos pacientes em que houve falha terapêutica-pacientes com abscesso no pós-operatório-, a maioria dos microorganismos (90%) isolados era sensível ao esquema utilizado. As falhas terapêuticas podem ter resultado de drenagem cirúrgica insuficiente ou ainda de concentrações inadequadas nos tecidos.

Quanto à utilização de critérios clínico-laboratoriais para guiar a suspensão dos antibióticos, é importante ressaltar que, apesar de não ter atingido significância estatística, uma maior proporção de pacientes do grupo curta duração teve o antibiótico suspenso na presença de febre e/ou leucocitose, sem que isto tenha resultado em aumento no diagnóstico de infecções neste grupo. Além disto, quase metade dos pacientes que apresentaram febre e/ou leucocitose após 48 horas de pós-operatório não tiveram nenhum diagnóstico infeccioso durante a internação.

Em conclusão, a utilização da cefoxitina e da cefalotina na dose de 1 grama requer doses adicionais no pós-operatório a fim de prevenir infecções de ferida operatória e, presumivelmente, assegurar a esterilização da cavidade abdominal em pacientes com

abdômen agudo. Nos pacientes com infecção da cavidade, o esquema de curta duração proposto nos consensos não parece estar associado a maior risco para abscessos no pós-operatório. Outros estudos prospectivos devem ser realizados a fim de comparar a eficácia da cefoxitina e da cefalotina em dose de 1 grama por 24 horas com esquemas alternativos como dessas cefalosporinas em dose única de 2 gramas ou antibióticos com meia-vida superior em dose única em pacientes com abdômen agudo e contaminação mínima ou ausente da cavidade abdominal. Faz-se mister confirmar a possibilidade de se utilizar antibióticos por 48 horas em pacientes com abdômen agudo e peritonite difusa, bem como definir o papel de marcadores clínico-laboratoriais de infecção para modificações na terapêutica antibiótica.

Tabela 1. Estratificação segundo achados intra-operatórios e antibioticoterapia por grupo de randomização*

Estratos	Achados Intra-abdominais**	Terapia de curta duração	Terapia de longa duração
I	Contaminação mínima ou ausente (apendicite aguda flegmonosa, colecistite aguda, perfurações gastro-duodenais recentes <12 horas-, obstrução intestinal com estrangulamento, mas sem perfuração franca).	Nenhum antibiótico pós-operatório	3 doses de Cefoxitina 1g or Cefalotina 1g 6/6 horas
II	Contaminação grosseira da cavidade abdominal, sem evidência de pus (apendicite gangrenosa, gangrena ou empiema de vesícula biliar)	Cefoxitina 1 g or Cefalotina 1 g 6/6 horas por 24 h	Cefoxitina 1 g or Cefalotina 1 g 6/6 horas por 48 h
III	Infecção intra-abdominal localizada e perfurações gastro-duodenais recentes	Gentamicina 3-5 mg/kg/dia 1X/dia + Metronidazol 500 mg 6/6 por 48 h	Gentamicina 3-5 mg/kg/dia 1X/dia + Metronidazol 500 mg 6/6 por 5 dias
IV	Peritonite purulenta difusa de qualquer origem	Gentamicina 3-5 mg/kg/dia 1X/dia + Metronidazol 500 mg 6/6 por 5 dias	Gentamicina 3-5 mg/kg/dia 1X/dia + Metronidazol 500 mg 6/6 por 8 dias

*Além da dose pré-operatória de 1 g de cefalotina ou cefoxitina na indução anestésica

** (2;3)

Tabela 2. Número de pacientes e motivo de exclusão da randomização e da análise (N=410)

Critério	N	%
Colelitíase Sintomática	10	2,43
Sepse na apresentação	10	2,43
Utilização recente de antibióticos	8	1,95
Coledocolitíase	3	0,73
Colangite	3	0,73
Doença inflamatória pélvica	3	0,73
Síndrome da deficiência imunológica adquirida	2	0,48
Aspiração maciça no peri-peratório	2	0,48
Neoplasia maligna avançada	1	0,24
Prolapso de válvula mitral com sopro	1	0,24
Total de excluídos antes da randomização	43	10,49
Excluídos após a randomização		
<i>Perda de seguimento</i>		
Curta duração	11	3,00
Longa duração	10	2,72

Tabela 3. Características da população

Característica	Randomização				
	Curta duração n = 172		Longa duração n = 174		
Idade em anos (média e desvio padrão)	40,6	19,23	40,4	18,5	0,907
Sexo masculino, n(%)	80	46,5	95	54,6	0,163
ASA, n(%)					
I	119	69,2	126	72,4	
II	51	29,7	43	24,7	
III	2	1,2	5	2,9	0,331
APACHE, n(%)					
<11	163	95,9	164	95,3	0,833
Comorbidades, n(%)					
Tabagismo	37	21,5	28	16,1	0,197
Diabete Mérito	5	2,9	3	1,7	0,465
Obesidade Mórbida	30	19,5	21	14,3	0,159
Desnutrição	2	1,2	2	1,1	0,991
Neoplasia maligna			1	0,6	0,319
Alcolismo	3	1,7	5	2,9	0,485
Qualquer comorbidade	52	30,2	48	27,6	0,587
Grau de infecção/contaminação					
Estrato I, n(%)	105	61	105	60,3	
Estrato II, n(%)	35	20,3	36	20,7	
Estrato III, n(%)	23	13,4	24	13,8	
Estrato IV, n(%)	9	5,2	9	5,2	
Todos estratos, n(%)	172		174		0,999
Cirurgia gastro-intestinal baixa, n(%)	91	52,9	94	54	0,835
Cirurgia videolaparoscópica, n(%)	43	25	38	21,8	0,488
Tempo cirúrgico em horas (média e desvio padrão)	1,91	0,74	1,89	0,78	0,814

Tabela 4. Adesão à dose pré-operatória

Momento da administração	Terapia de curta duração		Terapia de longa duração	
	n	%	n	%
=< 2 horas antes da incisão	142	82,6	144	82,8
> 2 horas precedentes à incisão	2	1,1	3	1,7
Após a incisão	11	6,4	6	3,4
Não realizada	2	1,1	4	2,3
Não documentada precisamente	15	8,7	17	9,8

Tabela 5. Falhas na adesão ao protocolo segundo randomização

Causa da falha	GRUPO					
	Curta duração N=172		Longa duração N=174		Total	
	N	%	N	%	N	%
Utilizou mais antibióticos do que recomendado	4	2,33	1	0,57	5	1,45
Modificou o esquema proposto	1	0,58	3	1,72	4	1,16

Tabela 6. Complicações pós-operatórias.

Complicação	Curta duração		Longa duração		Diferença da incidência (95%CI)	
	N	%	N	%	%	%
Infecção de ferida operatória	35	20,3	25	14,4	5,98	-2,56-13,24
Análise estratificada por estrato						
Contaminação Mínima ou ausente	18	17,4	6	5,71	11,43	2,01-20,85
Contaminação grosseira	6	17,14	8	22,22	-5,08	-26,3-16,19
Infecção localizada	9	39,1	9	37,5	1,63	-30,4-33,69
Infecção difusa	2	22,2	2	22,2	0	-49,5-49,5
Abscessos intra-abdominais	5	2,9	4	2,3	0,61	-3,33-4,54
Análise estratificada						
Ausência de infecção (estratos I e II)	3	2,1	0	0	2,1	-0,98-5,3
Presença de Infecção (estratos III e IV)	2	6,25	4	12,12	-5,9	-22,9-11,1
Outras complicações infecciosas						
Pneumonia	6	3,5	5	2,9	0,62	-3,66-4,89
Infecção do trato urinário	0	0	6	3,4	-3,44	-6,74- -0,159
Sepse	5	2,9	1	0,6	2,33	-1,00-5,66
Qualquer complicação infecciosa	41	23,8	38	21,8	2,00	-7,43-11,42
Outras complicações pós-operatórias						
Deiscência de parede abdominal	3	1,7	2	1,1	0,59	-2,50-3,69
Seroma da ferida operatória	11	6,4	7	4,0	2,37	-2,88-7,63
Hematoma da ferida operatória	1	0,6	0	0	0,58	-1,13-2,30
Aborto	3	1,7	1	0,6	1,17	-1,66-4,00
Icterícia	2	1,2	1	0,6	0,59	-1,95-3,12
Fístula biliar	0	0	3	1,7	-1,72	-4,24-0,79
Coledocolitíase residual	1	0,6	1	0,6	0,007	-2,17-2,18
Coleperitoneo	1	0,6	1	0,6	0,007	-2,17-2,18
Pancreatite	1	0,6	0	0	0,58	-1,13-2,30
Íleo prolongado	1	0,6	0	0	0,58	-1,13-2,30
Síndrome da angústia respiratória (SARA)	1	0,6	1	0,6	0,007	-2,17-2,18
Fibrilação atrial	0	0	1	0,6	-0,58	-2,28-1,13
Óbitos	2	1,2	4	2,3	-1,14	-4,46-2,19
Qualquer complicação pós-operatória	60	34,9	55	31,6	3,28	-7,23-13,76
Complicações pós-operatórias graves	20	11,6	27	15,5	-3,89	-11,67-3,89

Tabela 7. Microorganismos isolados das culturas intra-abdominais

	Total de inóculos isolados	Sensíveis a cefalosporina s de primeira geração	Sensíveis à gentamicina
Secreção Intra-abdominal Inicial			
Escherichia Coli	21	21	21
Streptococcus Faecalis	3	0	3
Streptococcus Bovis	1	*	*
Streptococcus Anginosus	2	*	*
Streptococcus Viridans	7	*	*
Streptococcus sp Anemolítico	1	*	*
Streptococcus Agalatae	1	*	*
Streptococcus Beta Hemolítico Grupo F	1	*	*
Staphylococcus Aureus	1	*	*
Pseudomonas Aeruginosa	5	0	5
Enterobacter	4	0	4
Klebsiella Pneumoniae	5	5	5
Klebsiella oxytoca	1	1	1
Número de microorganismos identificados por amostra			
0	5/38		
1	15/38		
2	16/38		
>2	2/38		
Amostras não encaminhadas	27		
Resistência nas amostras			
Algum microorganismo sem padronização	14/33		
Todos microorganismos sensíveis	10/33		
Algum resistente à Cefalotina	12/33		
Algum resistente à gentamicina	0/33		
Coleções intra-abdominais pós-operatórias (n=9)			
Escherichia Coli	3/9	3	3
Streptococcus Faecalis	4/9	0	4
Streptococcus Agalatie	1/9	*	*
Klebsiella pneumoniae	2/9	2	2
Staphylococcus Aureus	1/9	0	0
Candida Glabrata	1/9		

* Não padronizados para antibiograma na instituição

Referências Bibliográficas

- (1) Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001439.
- (2) Andaker L, Hojer H, Kihlstrom E, Lindhagen J. Stratified duration of prophylactic antimicrobial treatment in emergency abdominal surgery. Metronidazole-fosfomicin vs. metronidazole-gentamicin in 381 patients. *Acta Chir Scand* 1987; 153(3):185-192.
- (3) Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg* 1994; 81(7):989-991.
- (4) The status of anti-infectives in surgery in 1996: a roundtable discussion. *Am J Surg* 1996; 172(6A):49S-61S.
- (5) Duration of Antibiotic Treatment in Surgical Infections of the Abdomen. Discussion forum for attaining consensus. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):1-75.
- (6) Akalin HE. Surgical prophylaxis: the evolution of guidelines in an era of cost containment. *J Hosp Infect* 2002; 50 Suppl A:S3-S7.
- (7) Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, Wise L. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. *World J Surg* 1999; 23(5):429-432.
- (8) Heineck I, Ferreira MB, Schenkel EP. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control* 1999; 27(3):296-300.

- (9) Gleisner A, Argenta R, Pimentel M, Simon TK, Jungblut CF, Petteffi L et al. Infective complications according to duration of antibiotic treatment in acute abdomen. *Int J Infect Dis* 2003.
- (10) Schein M, Wittmann DH, Lorenz W. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Forum statement: a plea for selective and controlled postoperative antibiotic administration. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):66-69.
- (11) Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326(5):281-286.
- (12) Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(10):606-608.
- (13) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16(3):128-140.
- (14) Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111(5):518-526.
- (15) Bates T, Siller G, Crathern BC, Bradley SP, Zlotnik RD, Couch C et al. Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intra-operative first dose. *Br J Surg* 1989; 76(1):52-56.
- (16) DiPiro JT, Cheung RP, Bowden TA, Jr., Mansberger JA. Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections. *Am J Surg* 1986; 152(5):552-559.
- (17) Giercksky KE, Danielsen S, Garberg O, Gruner OP, Holter O, Johnson JA et al. A single dose tinidazole and doxycycline prophylaxis in elective surgery of colon and rectum. A prospective controlled clinical multicenter study. *Ann Surg* 1982;

- 195(2):227-231.
- (18) Juul P, Klaaborg KE, Kronborg O. Single or multiple doses of metronidazole and ampicillin in elective colorectal surgery. A randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30(7):526-528.
- (19) Oostvogel HJ, van Vroonhoven TJ, van der WC, Lenderink AW. Single-dose v. short-term antibiotic therapy for prevention of wound infection in general surgery. A prospective, randomized double-blind trial. *Acta Chir Scand* 1987; 153(10):571-575.
- (20) Hall JC, Watts JM, Press L, O'Brien P, Turnidge J, McDonald P. Single-dose antibiotic prophylaxis in contaminated abdominal surgery. *Arch Surg* 1989; 124(2):244-247.
- (21) Rowe-Jones DC, Peel AL, Kingston RD, Shaw JF, Teasdale C, Cole DS. Single dose cefotaxime plus metronidazole versus three dose cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis against wound infection in colorectal surgery: multicentre prospective randomised study. *BMJ* 1990; 300(6716):18-22.
- (22) Jensen LS, Andersen A, Frstrup SC, Holme JB, Hvid HM, Kraglund K et al. Comparison of one dose versus three doses of prophylactic antibiotics, and the influence of blood transfusion, on infectious complications in acute and elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1990; 77(5):513-518.
- (23) Bates T, Roberts JV, Smith K, German KA. A randomized trial of one versus three doses of Augmentin as wound prophylaxis in at-risk abdominal surgery. *Postgrad Med J* 1992; 68(804):811-816.
- (24) Kow L, Toouli J, Brookman J, McDonald PJ. Comparison of cefotaxime plus metronidazole versus cefoxitin for prevention of wound infection after abdominal surgery. *World J Surg* 1995; 19(5):680-686.

- (25) DiPiro JT, Welage LS, Levine BA, Wing PE, Stanfield JA, Gaskill HV et al. Single-dose cefmetazole versus multiple dose ceftiofloxacin for prophylaxis in abdominal surgery. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23 Suppl D:71-77.
- (26) Ferraz E, Barroso F, Coelho JC, Diogo Filho A, Jeunino P, Mantovani M et al. Estudo comparativo em profilaxia de cirurgias abdominais com sulbactam-ampicilina injetável e cefalosporinas. *R B M Rev Bras Med* 1999; 56(7):703-709.
- (27) Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9):3026-3030.
- (28) Holzheimer RG, Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections--a review on randomised clinical trials. *Eur J Med Res* 2001; 6(7):277-291.
- (29) Wilson SE. A critical analysis of recent innovations in the treatment of intra-abdominal infection. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177 Suppl:11-17.
- (30) Nystrom PO. Transition from contamination to infection: implications in colonic surgery. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):42-46.
- (31) Bergstein JM. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. The role of shock. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):16-18.
- (32) Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *Am J Surg* 1996; 172(6A):20S-25S.
- (33) Emparan C, Iturburu IM, Ortiz J, Mendez JJ. Infective complications after abdominal surgery in patients infected with human immunodeficiency virus: role of CD4+ lymphocytes in prognosis. *World J Surg* 1998; 22(8):778-782.

ARTIGO EM INGLÊS

Title: Long versus Short-course antibiotic therapy in acute abdomen: a clinical trial

Authors: Ana Luiza Mandelli Gleisner, MD, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Denise Pelisolli Fattore, MD, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Marcelo Pimentel, MD, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Tatiana Karine Simon, MD, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
André Berger, MD, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Daniela Montanha Manganelli, Faculdade de Medicina da ULBRA-RS
Cleber Dario Pinto Krueel, MD, Head of the Surgical Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Associate Professor of Surgery, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Adão Rogério Leal Machado, MD, Infection Control Service and Committee on Pharmacy and Therapeutics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Leila Beltrami Moreira, MD, Associate Professor of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Institution: General Surgery Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil and Surgery Department, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Address for correspondence and reprints request:

Ana Luiza Mandelli Gleisner
Rua Artur Rocha, 101/501
Porto Alegre RS Brazil
90 450 171
(55) (51) 3333 69 76
luiza@via-rs.net

Abstract

Objective – Compare the incidence of wound infections and other post-operative complications in patients with acute abdomen treated with either long or short courses of antibiotic therapy.

Summary Background Data - International consensus concluded that stratification of patients according to intra-operative findings could guide the correct duration of antibiotic administration, as an effort to further limit the duration of postoperative antibiotic use. Although there are prospective studies with short duration antibiotics with acceptable complication rates, none of these studies are controlled.

Methods – Randomized, double-blind, controlled study of long versus short course of antibiotics following operations for non-traumatic acute abdomen in 367 patients admitted to a teaching hospital from March 2000 to February 2001. Patients were stratified to the degree of contamination/infection noted during the operation, randomised to either treatment and followed during in-hospital stay and in at least two outpatient visits at day 7 and 30. Developments of wound infections as well as other infectious and non-infectious post-operative complications were assessed.

Results – 346 patients were followed. Incidence of wound infections was similar in both groups studied. When the results for each stratum were analysed, there was a significant increase in the incidence of wound infections in patients with minimal or no contamination that received no additional antibiotics after surgery when compare to those who received 3 additional doses of cefoxitin. Although there were no significant differences in the incidence of intra-abdominal abscesses, other infectious complications nor other complications such as fistula formation, wound dehiscence or death among both study groups, there was one patient with intra-abdominal abscess, two with abdominal sepsis and one with both within patients with minimal or no contamination, all in the short course arm.

Conclusions – A single 1-gram dose of cephalotin or cefoxitin is not as effective for wound infection prophylaxis as multiple doses for 24 hours in this setting. There also might be an increased risk of recurrent abdominal infection or sepsis when single dose is used for patients with minimal or no contamination. There is no difference in therapeutic failure whether short or long course of antibiotics are used in patients with gross contamination or intra-abdominal infection.

Key Words: Acute Abdomen, Antibiotic Prophylaxis, Bacterial Infections, Contamination, Drug Therapy, Intra-abdominal abscess, Microbiology, Post-operative complications, Surgical complications, Wound Infection.

Introduction

Acute abdominal conditions such as appendicitis, acute cholecystitis, bowel obstruction, perforation of hollow viscus and ischemia are common in surgical practice. The use of antibiotics in these situations is an adjuvant treatment to surgical intervention or a prophylactic measure in the absence of infection aiming reduction of wound and recurrent abdominal infection rates (1). Surgical findings concerning the amount and presumed microbiological content of contamination as well as the presence of localised or diffuse inflammatory response- diagnosed in the immune competent host as presence of pus- should guide the type and duration of adjuvant antibiotics (2;3).

Despite the existence of consensus regarding antibiotic administration in this scenario, its usage remains inappropriate in several circumstances, the main issue being excessive duration but also inadequate timing, dose and drug choice (4;5). The low acceptance of the consensus has several reasons including absence of clinical trials, which increases the fear of undertreatment(6). The excessive use of antibiotics has deleterious effects on the patients as well as on the hospital flora, increasing bacterial resistance.

The objective of this study is to compare the incidence of wound infection (main outcome) and abdominal recurrent infection, other infectious and non-infectious postoperative complications (secondary outcomes) in patients submitted to short versus long antibiotic treatment following surgery for acute abdomen stratified by the degree of contamination/infection found at operation.

Materials and Methods

We performed a clinical trial including all adults (over 14-years-old) who underwent operation for acute abdomen in an urban, community based, public teaching hospital from March, 2000 to February, 2001. We excluded those who were already receiving antibiotics for other causes or misdiagnosis, those with other concomitant diseases that required the use of antibiotics (such as cholangitis or pneumonia), patients that were in septic shock at presentation or that developed septic shock during surgical intervention, as well as patients with immunodeficiencies.

Patients were first evaluated at the emergency room. Diagnoses of acute abdomen and need of immediate surgery as well as the operation itself was made by residents under supervision of attendings on-call at the emergency room. All patients received a dose of cephalosporin at the time of induction of anaesthesia, that was repeated if the surgery lasted for more than 3 hours. If involvement of low gastro-intestinal tract was anticipated, 1 gram cefoxitin was used. Otherwise patients received 1 gram cephalotin . During operation, the pathology and degree of contamination/infection was noted and recorded. Patients were classified into four different strata according to the degree of contamination/infection as described in table 1. Investigators responsible for the randomization were then contact by telephone and patient was allocated according to a stratified in-block randomization to either short or long antibiotic treatment. Short course duration was defined as previously (2;3) while long course was defined as the local practice(7) for patients with acute abdomen stratified according to surgical findings of contamination and infection (table 1).

Patients were blinded to randomization and were followed by a blinded investigator every day during in-hospital stay and after discharge on post operative days 7 and 30, in an outpatient clinic exclusive to this trial. During this visits, the presence of wound infection, intra-abdominal abscess, urinary tract infection, pneumonia, sepsis and septic shock was defined as they filled the CDC criteria (8-10). Other complications like fistula,

seroma and wound dehiscence and death were also noted. The analysis was performed on intention-to-treat considering the main end-point wound infection and abdominal recurrent infection, other infectious and non-infectious postoperative complications as secondary end-points. Compliance to protocol was assessed by the review of prescriptions. Non-compliance was noted when the antibiotic assigned was changed or duration was prolonged or shortened by the responsible attending. It was not considered as non-compliance the change of antibiotics in order to treat infectious complications neither would be if an adverse event related to the drug was strongly suspected.

Statistical Analysis

The sample size was estimated considering a 15% incidence of wound infection for long antibiotic treatment and a relative risk of 2.0 for short therapy, with significance level of 5% and power of 80%. Data were entered and analysed with Epi Info (version 6.04, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA). Comparability of the groups was assessed by analysis of baseline characteristics via χ^2 tests or two-tailed Fisher's exact tests for categorical variables and Student's *t* test for continuous variables. Comparisons of groups concerning outcomes were assessed by analysis with the χ^2 or Fisher's exact test, calculation of rate differences and relative risks and its 95% confidence interval. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethics

The study protocol was in accordance with the ethical standards of the Institutional Ethics Committee and the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. All patients sign an informed consent explaining the implications of participating in the study.

Results

From 410 eligible patients, 346 were included in the analysis. Reasons for exclusion are presented in table 2. Surgeries performed and stratification of the patients according to the presence of contamination and infection degree are presented in table 3. Most patients had minimal or no contamination at presentation (60.7%). Only 18.8% of the patients had infection (pus) in the abdomen. Patients' characteristics are shown in table 4. There was no difference in age, sex, patient's status (co morbidities and ASA and APACHE scores), patient's stratification, percentage of laparoscopic or distal gastro-intestinal surgery or surgical time between the study groups.

Compliance to preoperative antibiotics was similar between both study groups as shown in table 5. Most patients (82.7%) received antibiotics within 2 hours of skin incision. Compliance to randomization protocol was also high (97.4%) (table 6). In 4 patients randomized to short course antibiotics and in one patient randomized to prolonged course, antibiotics were maintained for longer than proposed by the attending physician because of fear of under treatment. Two other patients received ampicillin in addition to gentamicin and metronidazole while another received ampicillin and sulbactam instead of the combination. Eleven patients (5%) were lost to follow-up (table 2).

Postoperative complications are shown in table 7. Relative risk (in natural logarithm scale) for the main outcomes is shown in figure 1. Incidence of wound infection was 20.3% in the short course group and 14.4% in the long course group (rate difference: 5.98%; 95% CI 2.56;13.24). When strata are analyzed separately, the increased risk for wound infection with short course of antibiotics was restricted to patients with minimal or no contamination (relative risk 3.00; 95% CI 1.24-7.23).

Incidence of intra-abdominal abscesses were similar between study groups (2.9% e 2.3%; rate difference 0.6%; 95%CI -3.33; 4.53), with a relative risk of 1.27 (95%CI 0.35-4.63) for short course. Nevertheless there was one patient with intra-abdominal abscesses, two with abdominal sepsis and one with both among patients with minimal or no contamination at presentation (stratum 1), all in the short course group. Incidence of urinary

tract infection was significantly greater in the long course group (rate difference 3.44%; 95%CI -6.74;-0.16). Incidence of any other postoperative complications as well as incidence of patients with any infectious complication, any postoperative complication or any life-threatening complication was similar between both groups. In-hospital stay was shorter in patients that received shorter courses of antibiotics (4.76 ± 7.09 versus 6.12 ± 8.83 days, $p=0.055$).

Overall mortality was 1.7% (6 patients) with no significant difference between groups (short course 1.2%, long course 2.3%; rate difference -1.14%; 95%CI -4.16;2.19). Two patients died from non-infectious causes (acute myocardial infarction and pulmonary emboli). Four patients died secondary to sepsis and multiple organ failure (pneumonia in one patient, urinary tract infection in one patient and abdominal infection in the remaining 2 patients). Out of these 4 patients, 3 had diffuse peritonitis at presentation, while another had no or minimal contamination received no postoperative antibiotics and died secondary to intra-abdominal abscess and sepsis.

The most commonly found organisms from initial intra-abdominal cultures were *Escherichia Coli* (55%) and *Streptococcus Viridans* (18%). All tested organisms from these initial cultures were sensitive to gentamicin and 76.9% to first generation cephalosporins. Out of 10 organisms isolated and tested from postoperative intra-abdominal abscesses, 9 were sensitive to gentamicin but only 5 to first generation cephalosporins.

Antibiotics were received despite fever and/or leukocytosis in 82 patients, 46 (26.7%) in the short course group and 36 (20.7%) in the long course group (rate difference -6.0; 95%CI -3.5- 15.6). Of those patients, infectious complications were found in 5 (2.9%) and 4 (2.3%), respectively.

Discussion

In this study, patients were stratified according to the intra-abdominal degree of contamination and presence of infection, allowing minimal antibiotic administration as previously described (2;3). This practice was compared to equally stratified patients treated with longer courses to resemble local practice (7).

Randomization allowed similar samples, especially concerning risk factors for surgical site infections such as ASA and APACHE scores and surgical time. Compliance to preoperative antibiotics was uniformly distributed between study groups and high when compared to previous studies (5;11). This might be due to the fact that patients were enrolled in a prospective study involving antibiotic administration, even though preoperative antibiotics were not, *per se*, object of intervention. The effectiveness of short course antibiotics might be affected by the compliance to preoperative antibiotics, mainly in patients with minimal or no contamination that received no postoperative antibiotics. This hypothesis was not tested in this study due to the small number of non-compliant patients.

Once the subcutaneous tissue is sterile until surgical incision is made for patients in all strata, antibiotics are used as a prophylactic measure for wound infection. Short course antibiotics result in a three-fold increased risk of wound infection among patients with minimal or no contamination at presentation, who received no post-operative antibiotic. Several studies that compared single to multiple dose antibiotics in abdominal surgery have not found any significant differences in wound infection rates (12-20). Some studies were limited by small samples and low outcome incidences in order to achieve significance for the differences found in favor of multiple dose regimes (15;16). Further studies included only patients submitted to elective surgeries (13;14), while in others the stratified analysis of patients submitted to urgent surgeries have found controversial results (18-20). Yet, the comparison of different spectra antibiotics with different half-lives in single and multiple dose arms cause difficulties in comparing the data found with the previously published (15;20;21). Nevertheless, neither multiple doses of cefoxitin in 2-gram doses (21), a single 4-gram shot

(22) nor the use of antibiotics with longer half-lives (19) have shown to reduce wound infection rates when compared to a single 2-gram shot of cefoxitin in contaminated surgeries. A recent pharmacodynamic study (23) of gentamicin for prophylaxis in colorectal surgeries have revealed a significant association between gentamicin tissue concentration at closure and wound infection rates that could explain the association of wound infection and well-established risk factors such as preoperative antibiotic timing, surgery duration and obesity. A possible explanation for the increased efficacy found for 1-gram multiple doses over single shot cephalotin or cefoxitin but not of 2-gram (21) neither of longer half-life antibiotics' multiple dose treatments (13;16;17;19;20) could be pharmacodynamic: an inability to maintain adequate antibiotic tissue concentration as long as required. Results confined to patients with acute abdomen or random error are other possible explanations for the discrepancy among data found and previously published in patients with minimal or no contamination at presentation.

Since when antibiotics were maintained for at least 24h in the stratum 2 or more in the others as short therapy, and no difference in relation to long therapy was found, we can assume that 24 hours should be enough for wound infection prevention in every patient

Concerning the reduction of intra-abdominal recurring infection, short course antibiotics have been shown as effective as long course antibiotics overall, even though therapeutic failures among patients with minimal or no contamination (stratum 1) were seen only in patients that received short course antibiotics in the present study. It may be possible that additional doses of antibiotics are needed for safe sterilization of the abdominal cavity. A previous study has also found a non-significant trend in septic complications in patients submitted to contaminated abdominal surgery that received single dose amoxicillin-clavulanate antibiotic therapy when compared to patients that receive multiple doses (19). Once postoperative infection and sepsis are infrequent events in this group of patients, any conclusions corroborating equal effectiveness of treatments are prone to beta error. Considering a 80% power and 95% confidence, about 2500 patients would be needed to show a statistically significant two-fold increase in the incidence of intra-abdominal

abscesses. A meta-analysis, as being conducted by the Cochrane group (24), might be able to reveal discrepancy between different duration of treatment, although the increased heterogeneity of the population studied will favor the equality hypothesis.

Incidence of urinary tract infection was higher among the long course group. Although there might be a true association between the factors, 5 out of the 6 patients with urinary infection belong to stratum 1 (minimal or no contamination) and therefore received only 3 additional doses of antibiotics as compared to short course group. Thus, this association is possibly more a result of multiple comparisons.

Overall mortality was low when compared to other studies on intra-abdominal infection (25;26). This probably resulted from the exclusion of patients in shock at presentation or with immune deficiencies (26;27). The mortality found was similar to studies that used such exclusion criteria (1;28;29). The decision to exclude the sickest patients, with the greatest risk of complications, was done because: (1) they represent the minority of patients with acute abdomen, as shown in table 2; (2) the conceptual hypothesis was equality of treatments hence heterogeneity of the sample would favor confirmation of this hypothesis; (3) gentamicin is restricted to debilitate patients since there is increased risk of renal toxicity(30); and (4) patients with septic shock have modifications in drug's volume distribution and half-life that result in unpredictable tissue concentrations(31;32), making standardization difficult.

Although the use of aminoglycosides for intra-abdominal infection has been criticized (2;33), its effectiveness is comparable to other antibiotics in clinical trials (25) and the susceptibility of the microorganisms isolated in our patients was high. Resistance to cephalosporins was found in about one quarter of the isolates from the first operation. Albeit the presence of resistant isolates increases the risk of therapeutic failure, most of the patients will not develop infections despite its presence (34;35).

Antibiotics were received despite fever and/or leukocytosis in 82 patients. Infection complications were found in about 10% of them. Whether the maintenance of antibiotics would abort infection in these patients is not possible to determine from our data. Still,

additional antibiotics would be futile for almost 90% of the patients making these criteria unspecific.

In conclusion, single dose of 1-gram cefoxitin or cephalotin in patients with acute abdomen and no or minimal intra-abdominal contamination increases the risk of wound infection suggesting that therapy should be maintained postoperatively up to 24 hours. In patients with gross contamination or infection (pus) at presentation, short course of antibiotics, as proposed by the consensus and according to stratification based on operative findings, does not seem associated with increased risk of therapeutic failure. Once intra-abdominal abscesses are rare outcome events, additional studies are warranted. Further studies on pharmacodynamics should be done in order to define the critical antibiotic concentration to be achieved and maintained for effective prophylaxis.

Short antibiotic therapy based on the presence of contamination/infection should be encouraged, protecting each individual and community from toxic, adverse and ecological effects of excessive antibiotic misuse.

References

- (1) Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001439.
- (2) The status of anti-infectives in surgery in 1996: a roundtable discussion. *Am J Surg* 1996; 172(6A):49S-61S.
- (3) Duration of Antibiotic Treatment in Surgical Infections of the Abdomen. Discussion forum for attaining consensus. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):1-75.
- (4) Akalin HE. Surgical prophylaxis: the evolution of guidelines in an era of cost containment. *J Hosp Infect* 2002; 50 Suppl A:S3-S7.
- (5) Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, Wise L. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. *World J Surg* 1999; 23(5):429-432.
- (6) Schein M, Wittmann DH, Lorenz W. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Forum statement: a plea for selective and controlled postoperative antibiotic administration. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):66-69.
- (7) Gleisner A, Argenta R, Pimentel M, Simon TK, Jungblut CF, Petteffi L et al. Infective complications according to duration of antibiotic treatment in acute abdomen. *Int J Infect Dis* (in press).

- (8) Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(10):606-608.
- (9) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16(3):128-140.
- (10) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999; 27(2):97-132.
- (11) Heineck I, Ferreira MB, Schenkel EP. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control* 1999; 27(3):296-300.
- (12) DiPiro JT, Cheung RP, Bowden TA, Jr., Mansberger JA. Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections. *Am J Surg* 1986; 152(5):552-559.
- (13) Giercksky KE, Danielsen S, Garberg O, Gruner OP, Holter O, Johnson JA et al. A single dose tinidazole and doxycycline prophylaxis in elective surgery of colon and rectum. A prospective controlled clinical multicenter study. *Ann Surg* 1982; 195(2):227-231.
- (14) Juul P, Klaaborg KE, Kronborg O. Single or multiple doses of metronidazole and ampicillin in elective colorectal surgery. A randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30(7):526-528.
- (15) Oostvogel HJ, van Vroonhoven TJ, van der WC, Lenderink AW. Single-dose v. short-term antibiotic therapy for prevention of wound infection in general surgery. A prospective, randomized double-blind trial. *Acta Chir Scand* 1987; 153(10):571-575.

- (16) Hall JC, Watts JM, Press L, O'Brien P, Turnidge J, McDonald P. Single-dose antibiotic prophylaxis in contaminated abdominal surgery. *Arch Surg* 1989; 124(2):244-247.
- (17) Rowe-Jones DC, Peel AL, Kingston RD, Shaw JF, Teasdale C, Cole DS. Single dose cefotaxime plus metronidazole versus three dose cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis against wound infection in colorectal surgery: multicentre prospective randomised study. *BMJ* 1990; 300(6716):18-22.
- (18) Jensen LS, Andersen A, Fristrup SC, Holme JB, Hvid HM, Kraglund K et al. Comparison of one dose versus three doses of prophylactic antibiotics, and the influence of blood transfusion, on infectious complications in acute and elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1990; 77(5):513-518.
- (19) Bates T, Roberts JV, Smith K, German KA. A randomized trial of one versus three doses of Augmentin as wound prophylaxis in at-risk abdominal surgery. *Postgrad Med J* 1992; 68(804):811-816.
- (20) Kow L, Toouli J, Brookman J, McDonald PJ. Comparison of cefotaxime plus metronidazole versus cefoxitin for prevention of wound infection after abdominal surgery. *World J Surg* 1995; 19(5):680-686.
- (21) DiPiro JT, Welage LS, Levine BA, Wing PE, Stanfield JA, Gaskill HV et al. Single-dose cefmetazole versus multiple dose cefoxitin for prophylaxis in abdominal surgery. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23 Suppl D:71-77.
- (22) Ferraz E, Barroso F, Coelho JC, Diogo Filho A, Jeuno P, Mantovani M et al. Estudo comparativo em profilaxia de cirurgias abdominais com sulbactam-ampicilina injetável e cefalosporinas. *R B M Rev Bras Med* 1999; 56(7):703-709.

- (23) Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9):3026-3030.
- (24) Bleuer JP, Toenz M, Aebi C, Peters N, Minder ChE, Schoep M et al. Antibiotic regimes and dosages for appendectomy (Protocol for a cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3).
- (25) Holzheimer RG, Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections--a review on randomised clinical trials. *Eur J Med Res* 2001; 6(7):277-291.
- (26) Wilson SE. A critical analysis of recent innovations in the treatment of intra-abdominal infection. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177 Suppl:11-17.
- (27) Emparan C, Iturburu IM, Ortiz J, Mendez JJ. Infective complications after abdominal surgery in patients infected with human immunodeficiency virus: role of CD4+ lymphocytes in prognosis. *World J Surg* 1998; 22(8):778-782.
- (28) Andaker L, Hojer H, Kihlstrom E, Lindhagen J. Stratified duration of prophylactic antimicrobial treatment in emergency abdominal surgery. Metronidazole-fosfomycin vs. metronidazole-gentamicin in 381 patients. *Acta Chir Scand* 1987; 153(3):185-192.
- (29) Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg* 1994; 81(7):989-991.
- (30) Nystrom PO. Transition from contamination to infection: implications in colonic surgery. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):42-46.
- (31) Bergstein JM. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. The role of shock. *Eur J Surg Suppl* 1996;(576):16-18.
- (32) Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *Am J Surg* 1996; 172(6A):20S-25S.

- (33) Helmer KS, Robinson EK, Lally KP, Vasquez JC, Kwong KL, Liu TH et al. Standardized patient care guidelines reduce infectious morbidity in appendectomy patients. *Am J Surg* 2002; 183(6):608-613.
- (34) Jaffers GJ, Pollock TW. Intraoperative culturing during surgery for acute appendicitis. *Arch Surg* 1981; 116(7):866-868.
- (35) Hopkins JA, Lee JC, Wilson SE. Susceptibility of intra-abdominal isolates at operation: a predictor of postoperative infection. *Am Surg* 1993; 59(12):791-796.

Table 1. Stratification according to surgical findings of contamination and infection and treatment for both randomization groups

Stratum	Pathology	Short Course Group	Long Course Group
1	intra-abdominal diseases with inflammation with no or minimal contamination (phlegmonous acute appendicitis, acute cholecystitis, recent (< 12 hs) gastroduodenal perforations, intestinal obstruction and infarction with no frank perforation).	No post-operative antibiotics	3 doses of Cefoxitin 1g or Cephalotin 1g every 6 hours
2	intra-abdominal diseases with gross contamination with no pus (gangrenous appendicitis, gallbladder necrosis or empyema)	3 doses of Cefoxitin 1g or Cephalotin 1g every 6 hours	Cefoxitin 1g or Cephalotin 1g every 6 hours for 48 hours
3	intra-abdominal infection with presence of localised pus formation from diverse sources and late gastroduodenal perforations.	Gentamicin 3-5 mg/kg/day once daily and Metronidazole 500 mg every 6 hours for 2 days	Gentamicin 3-5 mg/kg/day once daily and Metronidazole 500 mg every 6 hours for 5 days
4	diffuse purulent peritonitis from all sources.	Gentamicin 3-5 mg/kg/day once daily and Metronidazole 500 mg every 6 hours for 5 days	Gentamicin 3-5 mg/kg/day once daily and Metronidazole 500 mg every 6 hours for 8 days

Table 2. Reasons for exclusion from randomization and analysis (n=410)

Exclusion Criteria	N	%
Symptomatic cholelithiasis	10	2.43
Sepsis at presentation	10	2.43
Previous use of antibiotics	8	1.95
Choledocholithiasis	3	0.73
Cholangitis	3	0.73
Pelvic inflammatory disease	3	0.73
Acquired Immunodeficiency Disease Syndrome	2	0.48
Massive aspiration	2	0.48
Disseminated cancer disease	1	0.24
Mitral valve prolapse with murmur	1	0.24
Total excluded before randomization	43	10.49
After Randomization		
	<i>Lost to Follow-up</i>	
	Short Course	11 3.00
	Prolonged Course	10 2.72

Table 3. Operative diagnosis according to degree of contamination/infection strata

OPERATIVE DIAGNOSIS		GROUP				Total	
		Short course N=172		Prolonged course N=174		N	%
STRATA		N	%	N	%	N	%
No or Minimal Contamination	Open cholecystectomy	14	13.3	15	14.3	29	13.8
	Laparoscopic cholecystectomy	30	28.6	27	25.7	57	27.1
	Cholecystectomy with biliary exploration	2	1.9			2	1.0
	Open appendectomy	45	42.9	45	42.9	90	42.9
	Laparoscopic appendectomy	3	2.9	3	2.9	6	2.9
	Adhesions' lysis	1	1.0	6	5.7	7	3.3
	Ulcerorrhaphy			2	1.9	2	1.0
	Herniorrhaphy	8	7.6	2	1.9	10	4.8
	Left Colectomy			1	1.0	1	0.5
	Enterectomy	1	1.0			1	0.5
	Loop Colostomy			2	1.9	2	1.0
	Partial Gastrectomy			2	1.9	2	1.0
	Exploratory Laparotomy	1	1.0			1	0.5
	Total	105	100.0	105	100.0	210	100.0
Gross Contamination	Open cholecystectomy	9	25.7	7	19.4	16	22.5
	Laparoscopic cholecystectomy	6	17.1	5	13.9	11	15.5
	Cholecystectomy with biliary exploration			1	2.8	1	1.4
	Open appendectomy	11	31.4	16	44.4	27	38.0
	Right Colectomy	2	5.6	2	5.6	4	5.6
	Left Colectomy	5	14.3	1	2.8	6	8.5
	Enterectomy	2	5.7	4	11.1	6	8.5
Total	35	100.0	36	100.0	71	100.0	
Localised Infection	Open cholecystectomy	2	8.7	2	8.7	4	8.5
	Laparoscopic cholecystectomy	1	4.2			1	2.1
	Open appendectomy	17	73.9	16	66.7	33	70.2
	Laparoscopic appendectomy	2	8.7	1	4.2	3	6.4
	Ulcerorrhaphy	3	12.8	3	12.8	6	12.8
Total	23	100.0	24	100.0	47	100.0	
Diffuse Infection	Open cholecystectomy			1	11.1	1	5.6
	Open appendectomy	2	22.2	4	44.4	6	33.3
	Laparoscopic appendectomy	2	22.2	1	11.1	3	16.7
	Right Colectomy			1	11.1	1	5.6
	Left Colectomy	2	22.2	1	11.1	3	16.7
	Enterectomy	2	22.2	1	11.1	3	16.7
	Loop Colostomy	1	11.1			1	5.6
Total	9	100.0	9	100.0	18	100.0	

Table 4. Characteristics of study population.

Characteristic	Randomization				p
	Short Course n = 172		Prolonged Course n = 174		
Age, in years , mean(SD)	40.6	19.23	40.4	18.5	0.907
Male gender, n(%)	80	46.5	95	54.6	0.163
ASA, n(%)					
I	119	69.2	126	72.4	
II	51	29.7	43	24.7	
III	2	1.2	5	2.9	0.331
APACHE, n(%)					
<11	163	95.9	164	95.3	0.833
Comorbidities, n(%)					
Cigarette smoking	37	21.5	28	16.1	0.197
Diabetes	5	2.9	3	1.7	0.465
Morbid obesity	30	19.5	21	14.3	0.159
Undernutrition	2	1.2	2	1.1	0.991
Cancer			1	0.6	0.319
Alcohol Abuse	3	1.7	5	2.9	0.485
Other immune deficiencies			2	1.1	0.160
Any comorbidity	52	30.2	48	27.6	0.587
Degree of contamination/infection					
Stratum I,n(%)	105	61.0	105	60.3	
Stratum II, n(%)	35	20.3	36	20.7	
Stratum III, n(%)	23	13.4	24	13.8	
Stratum IV, n(%)	9	5.2	9	5.2	
All stratum, n(%)	172		174		0.999
Surgery involving the colon, n(%)	91	52.9	94	54	0.835
Laparoscopic Surgery,n(%)	43	25	38	21.8	0.488
Surgery Duration in hours, mean(SD)	1.91	0.74	1.89	0.78	0.814

Table 5. Compliance to preoperative antibiotic prophylaxis

Timing	Short Course Group		Long Course Group	
	n	%	n	%
Within 2 hours of skin incision	142	82.6	144	82.8
Before 2 hours of skin incision	2	1.1	3	1.7
After skin incision	11	6.4	6	3.4
Not done	2	1.1	4	2.3
Not documented accurately	15	8.7	17	9.8

Table 6. Reasons for not following protocol per randomization group

Reason	GROUP				Total	
	Short course N=172		Prolonged course N=174		N	%
	N	%	N	%		
Used antibiotics longer than recommended	4	2.33	1	0.57	5	1.45
Changed antibiotic	1	0.58	3	1.72	4	1.16

Table 7. Postoperative complications.

Complication	Short Course		Prolonged Course		Rate difference (95%CI)	
	N	%	N	%	%	%
Wound infection	35	20.3	25	14.4	5.98	-2.56-13.24
Stratified analysis by status at surgery						
No or minimal Contamination	18	17.4	6	5.71	11.43	2.01-20.85
Gross Contamination	6	17.14	8	22.22	-5.08	-26.3-16.19
Localized Infection	9	39.1	9	37.5	1.63	-30.4-33.69
Diffuse Infection	2	22.2	2	22.2	0	-49.5-49.5
Intra-abdominal abscess	5	2.9	4	2.3	0.61	-3.33-4.54
Status at surgery						
No Infection (prophylactic use)	3	2.1	0	0	2.1	-0.98-5.3
Infection (therapeutic use)	2	6.25	4	12.12	-5.9	-22.9-11.1
Other Infective Complications						
Pneumonia	6	3.5	5	2.9	0.62	-3.66-4.89
Urinary Tract Infection	0	0	6	3.4	-3.44	-6.74- -0.159
Sepsis	5	2.9	1	0.6	2.33	-1.00-5.66
<i>Any Infective Complications</i>	41	23.8	38	21.8	2.00	-7.43-11.42
Other Postoperative Complications						
Wound dehiscence	3	1.7	2	1.1	0.59	-2.50-3.69
Wound seroma	11	6.4	7	4.0	2.37	-2.88-7.63
Wound hematoma	1	0.6	0	0	0.58	-1.13-2.30
Abortion	3	1.7	1	0.6	1.17	-1.66-4.00
Jaundice	2	1.2	1	0.6	0.59	-1.95-3.12
Biliary Fistulae	0	0	3	1.7	-1.72	-4.24-0.79
Residual choledocholithiasis	1	0.6	1	0.6	0.007	-2.17-2.18
Choleperitoneum	1	0.6	1	0.6	0.007	-2.17-2.18
Pancreatitis	1	0.6	0	0	0.58	-1.13-2.30
Prolonged ileus	1	0.6	0	0	0.58	-1.13-2.30
Acute respiratory disease syndrome (ARDS)	1	0.6	1	0.6	0.007	-2.17-2.18
Acute atrial fibrillation	0	0	1	0.6	-0.58	-2.28-1.13
Death	2	1.2	4	2.3	-1.14	-4.46-2.19
<i>Any Postoperative Complications</i>	60	34.9	55	31.6	3.28	-7.23-13.76
<i>Life-threatening complications</i>	20	11.6	27	15.5	-3.89	-11.67-3.89

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, concordo em participar da investigação: “Antibioticoterapia de curta vs longa duração nas patologias abdominais cirúrgicas de urgência”, ciente de que irei submeter-me a tratamento cientificamente aceito e recomendado e de que os dados obtidos serão mantidos em bancos de dados, com garantia de privacidade e anonimato na sua utilização. Este estudo tem como objetivo definir a duração ideal do tratamento com antibióticos após o tratamento cirúrgico de patologias abdominais cirúrgicas de urgência (por exemplo: apendicite aguda, colecistite aguda). Um grupo de pacientes irá receber doses prolongadas de antibióticos, semelhantes as usualmente utilizadas neste hospital, enquanto outro grupo irá receber antibióticos por período mais curto, conforme adotado em outras instituições de saúde. Entendo que os riscos potenciais associados a este estudo incluem possíveis efeitos adversos dos antibióticos utilizados bem como persistência de infecção secundário ao uso de doses mínimas. Potenciais benefícios incluem menor exposição aos antibióticos com redução da internação hospitalar sem acarretar prejuízo ao tratamento. Entendo também que, caso não queira participar deste estudo, receberei o tratamento usualmente empregado e aceito nesta instituição sob a responsabilidade da equipe assistente. Esta investigação está sendo conduzida sob responsabilidade da Dra Ana Luiza Mandelli Gleisner, do Serviço de Cirurgia Geral, telefone 3316.8000.

_____/_____/_____

Nome: _____ DN: ____/____/____
 Pront. : _____ - Data da Internação: ____/____/____ Data da Alta: ____/____/____
 Sexo: ___ 1. Masc. Peso: ___ kgs Altura: _____ m Tel contato: _____
 2. Fem. Consula #: _____

Diagnóstico pré-operatório:
Chegada na emergência: ____/____/____ : ____
Duração dos sintomas: _____ hs
Leucograma: _____ leuc (____ % bast, ____ % eos)
 Choque séptico na apresentação? ___ 1. Sim 2. Não
 PAS < 90 mmHg ou diminuição maior que 40 mmHg em relação ao basal na ausência de outras causas.

Comorbidades

Diabete Melito (Hemog Glicosilada: ____)

HIV+

SIDA

Perda de peso > 20% (____ kg)

Obesidade Mórbida

Folliculite/Dermatite área de incisão

Tabagismo ____/cart/dia/____ano

Etilismo _____

A) APACHE- Pontuação Aguda (Assinalar)

	↑		N			↓			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura	>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
TA média	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Freq Cardíaca	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Freq Resp	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
PaO2					>70	61-70		55-60	<55
PH arterial	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Sódio	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potássio	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina	>3.5	2-2.34	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematócrito	>60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucograma (em 1.000)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9	1-2.9		<1	
Glasgow (15- escala de Glasgow)									

Diagnóstico trans-operatório: _____

1. Apendicite Aguda
2. Colelitíase Sintomática
3. Colecistite Aguda
4. Diverticulite Aguda
5. Úlcera Péptica perfurada
6. Isquemia/estrangulamento de delgado
7. Perfuração de delgado
8. Perfuração de colon
9. Obstrução delgado
10. Obstrução colon
11. Laparotomia branca
12. Outro: _____

B) Idade:

Idade	Ponto
< 45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>74	6

C) Doença Crônica (5 pontos):
Doença progressa ou estado de imunossupressão antes da internação:

Cirrose comprovada po biópsia ou hipertensão portal

ICC classe IV

DPOC incapacitante ou documentação de hipoxemia hipercápnica ou hipertensão pulmonar

Diálise crônica

Uso de imunossupressores, quimioterapia, radioterapia, corticoterapia, prolongada ou portador de doença imunodepressora como leucemia, linfoma ou SIDA

Complementação diagnóstica: _____

1. Simples
2. Com necrose/ empiema
3. Liq livre não purulento
4. Com perfuração
5. Com abscesso localizado
6. Com peritonite purulenta difusa
7. Com peritonite fecal difusa

Cirurgia realizada: _____ **Data CIG:** ____/____/____ **I:** ____ **T:** ____

1. Colecistectomia Convencional
2. Colecistectomia VL
3. Exploração de VB
4. Apendicectomia Convencional
5. Apendicectomia Videoassistida
6. Hemicolectomia Direita
7. Lise de aderências
8. Hartmann
9. Outra: _____

Grupo: _____

Grupo 1: patologias intrabdominais sem contaminação ou contaminação mínima por translocação (apendicite aguda flegmonosa, colecistite, diverticulite, perfurações gastro-duodenais recentes -apresentação em menos de 12 horas-, alças intestinais estranguladas sem perfuração franca).

Grupo 2: patologias intrabdominais com contaminação grosseira sem presença de pus (apendicite gangrenosa, necrose, empiema da vesícula biliar ou perfuração de víscera oca até 12 horas).

Grupo 3: patologias intrabdominais de etiologias diversas com infecção e presença de pus localizados e perfurações gastro-duodenais tardias.

Grupo 4: patologias intrabdominais com peritonite difusa.

Complicações pós-operatórias

() **Infecção de FO:** ___/___/___

- Superficial: infecção em até 30 dias do procedimento cirúrgico, envolvendo apenas pele ou subcutâneo da incisão e com a presença de pelo menos um dos critérios abaixo:
 - Drenagem purulenta superficial
 - Organismos isolados de fluidos ou tecidos coletados de forma aséptica da incisão
 - Dor, edema, calor ou eritema levando a abertura da incisão pelo cirurgião, a não ser que a cultura seja negativa.
 - Diagnóstico de infecção superficial de ferida operatória pelo médico responsável pelo paciente.

Não serão considerados como infecção de ferida operatória superficial os seguintes casos: Inflamação e drenagem mínima confinada aos pontos de penetração da linha de sutura. Infecções que estendem-se até as camadas musculares ou fáscia.

- Profunda: infecção em até 30 dias do procedimento cirúrgico com envolvimento das camadas musculares e/ou fáscia e a presença de pelo menos um dos seguintes critérios:
 - Drenagem purulenta profunda mas não de órgão ou cavidade adjacente.
 - Deiscência espontânea ou plano profundo deliberadamente aberto pelo cirurgião em paciente com pelo menos um dos sinais/sintomas: febre (>38C), dor localizada, a menos que a cultura da incisão seja negativa.
 - Um abscesso ou outra evidência de infecção é encontrada envolvendo os planos profundos da incisão em exame direto, durante reoperação ou por exame histopatológico ou radiológico.
 - Diagnóstico de infecção profunda de ferida operatória pelo médico responsável.

() **Abscesso:** ___/___/___

Infecção da cavidade: infecção que envolve espaços outros que a incisão cirúrgica abertos ou manipulados durante o procedimento cirúrgico. A infecção ocorre em até 30 dias do procedimento cirúrgico, parece ser relacionada com o procedimento cirúrgico e pelo menos um dos critérios abaixo está presente:

- Drenagem purulenta por dreno localizado em cavidade abdominal
- Isolamento de organismos de tecidos ou fluidos coletados de forma asséptica da cavidade
- Abscesso ou outra evidência de infecção

() **Fístula:** ___/___/___

() **Deiscência de parede:** ___/___/___

() **Sepse:** ___/___/___

Sepses Grave: presença de 2 ou mais critérios para sepsis:

- Temperatura acima de 38 ou abaixo de 36
 - Frequência cardíaca maior do que 90
 - Frequência respiratória maior que 20 ou PaCO₂ menor que 32
 - Leucocitose acima de 12.000 ou menor que 4.000 ou mais que 10% de formas jovens
- Associado a um dos critérios abaixo:
- Acidose láctica
 - Oligúria (menos de 1 ml/kg/hr)
 - Acidose metabólica
 - Hipoxemia (PO₂ < 75 mmHg em FIO₂ de 0,21 ou PaO₂/FIO₂ < 350)
 - Diminuição do nível de consciência

() **Choque Séptico:** ___/___/___

PAS < 90 mmHg ou diminuição

maior que 40 mmHg em

relação ao basal na ausência de

outras causas.

() **Óbito relacionado:** ___/___/___

() **Óbito não-relacionado:** ___/___/___

Causa: _____

() **Reintervenção:** ___/___/___ (1°)

Nº total: _____

Causas: _____

() **Broncopneumonia:** ___/___/___

Pelo menos um dos seguintes critérios:

- Crepitações ou maceiz a percussão do tórax no exame físico e um dos abaixo:
 - Achado novo de expectoração purulenta ou mudança no caráter da expectoração já presente.
 - Hemocultura positiva
 - Isolamento de patógeno de material obtido por aspirado trans-brônquico, escovado ou biópsia.
- RX de tórax com evidência de infiltrado não antes presente ou em progressão, consolidação, cavitação, derrame pleural e um dos abaixo:
 - Achado novo de expectoração purulenta ou mudança no caráter da expectoração já presente.
 - Hemocultura positiva
 - Isolamento de patógeno de material obtido por aspirado trans-brônquico, escovado ou biópsia.
 - Evidência histopatológica de pneumonia
 - Diagnóstico por radioimunoensaio (IgG e IgM) de patógenos específicos

() **Infecção do trato urinário:** ___/___/___

- Sintomática:
 - Febre (> 38 C), urgência, disúria, dor supra-púbica E urocultura com no máximo 2 espécies isoladas e $\geq 10^5$ colônias por ml de urina.
 - Dois dos critérios: febre, urgência, disúria, dor supra-púbica E qualquer um dos seguintes:
 - Multistix positivo para nitratos e/ou esterase leucocitária*
 - Piúria (> 10 leucócitos/ml³)*
 - Organismos vistos diretamente na urina com coloração de Gram*
 - Duas uroculturas com isolamento do mesmo patógeno (gram – ou Staphylococcus saprophyticus) com $\geq 10^2$ colônias/ml de urina*
 - Urocultura com $\leq 10^5$ colônias/ml de um patógeno único em paciente adequadamente tratado com antibioticoterapia.*
 - Diagnóstico do médico assistente e instituição de terapêutica adequada.*
- Bacteriúria Assintomática:
 - Presença de sonda vesical no período de 7 dias prévios a urocultura, na ausência de febre e sintomas urinários e com $\geq 10^5$ colônias por ml de urina de no máximo dois patógenos diferentes.*
 - Na ausência de sondagem vesical nos 7 dias prévios, duas uroculturas*

() **Outras infecções:** ___/___/___

- Catéter intra-vascular
- Empiema
- Outra: _____

() **Outras complicações (diarréia, reações alérgicas, flebite...)**

Os seguintes critérios serão utilizados para definir infecções no pós-operatório (critérios do CDC):

INFEÇÃO DE FERIDA OPERATÓRIA

- ❖ Superficial: infecção em até 30 dias do procedimento cirúrgico, envolvendo apenas pele ou subcutâneo da incisão e com a presença de pelo menos um dos critérios abaixo:
 - Drenagem purulenta superficial
 - Organismos isolados de fluidos ou tecidos coletados de forma aséptica da incisão
 - Dor, edema, calor ou eritema levando a abertura da incisão pelo cirurgião, a não ser que a cultura seja negativa.
 - Diagnóstico de infecção superficial de ferida operatória pelo médico responsável pelo paciente.
- ❖ Não serão considerados como infecção de ferida operatória superficial os seguintes casos:
 - Inflamação e drenagem mínima confinada aos pontos de penetração da linha de sutura.
 - Infecções que estendem-se até as camadas musculares ou fáscia.
- ❖ Profunda: infecção em até 30 dias do procedimento cirúrgico com envolvimento das camadas musculares e/ou fáscia e a presença de pelo menos um dos seguintes critérios:
 - Drenagem purulenta profunda mas não de órgão ou cavidade adjacente.
 - Deiscência espontânea ou plano profundo deliberadamente aberto pelo cirurgião em paciente com pelo menos um dos sinais/sintomas: febre (>38C), dor localizada, a menos que a cultura da incisão seja negativa.
 - Um abscesso ou outra evidência de infecção é encontrada envolvendo os planos profundos da incisão em exame direto, durante reoperação ou por exame histopatológico ou radiológico.

INFEÇÃO DA CAVIDADE

- ❖ Infecção que envolve espaços outros que a incisão cirúrgica abertos ou manipulados durante o procedimento cirúrgico. A infecção ocorre em até 30 dias do procedimento cirúrgico, parece ser relacionada com o procedimento cirúrgico e pelo menos um dos critérios abaixo está presente:

BRONCOPNEUMONIA

- ❖ Pelo menos um dos seguintes critérios:
 - Crepitações ou macicez a percussão do tórax no exame físico e um dos abaixo:
 - Achado novo de expectoração purulenta ou mudança no caráter da expectoração já presente.
 - Hemocultura positiva
 - Isolamento de patógeno de material obtido por aspirado trans-brônquico, escovado ou biópsia.
 - RX de tórax com evidência de infiltrado não antes presente ou em progressão, consolidação, cavitação, derrame pleural e um dos abaixo:
 - Achado novo de expectoração purulenta ou mudança no caráter da expectoração já presente.

- ❖ Presença de 2 ou mais critérios para sepse:
 - Temperatura acima de 38 ou abaixo de 36
 - Frequência cardíaca maior do que 90
 - Frequência respiratória maior que 20 ou PaCO₂ menor que 32
 - Leucocitose acima de 12.000 ou menor que 4.000 ou mais que 10% de formas jovens
- ❖ Associado a um dos critérios abaixo:
 - Acidose láctica
 - Oligúria (menos de 1 ml/kg/hr)
 - Acidose metabólica
 - Hipoxemia (PO₂ < 75 mmHg em FIO₂ de 0,21 ou PaO₂/ FIO₂ < 350)

Solicitamos que, na medida do possível, antibióticos não sejam iniciados nos pacientes do protocolo sem foco definido de infecção ou antes da coleta dos culturais

Os pacientes serão acompanhados pelo grupo de pesquisa segundo a seguinte orientação:

Rotinas para seguimento dos pacientes:

1. Verificar qual dia do pós-operatório (P.O.):
se primeiro dia: preencher folha 1 do protocolo, com telefone para contato.
2. Verificar e anotar temperatura máxima nas últimas 24 horas:
Se Tax > 37,5:
 - A) nas primeiras 48 horas do P.O., observar curva térmica;
 - B) após 48 horas, buscar outros focos de infecção (checar ferida operatória (F.O.), auscultar pulmões, etc) e solicitar, caso ainda não realizado pela equipe assistente:
Hemograma,
E.Q.U. (892),
Urocultura (2127),
RX Tórax (9598),
Hemocultura (3883)- 3 amostras, 6/6 horas,
Bacteriológico ponta de catéter (3921), se presente;
Bacteriológico de escarro se tosse produtiva
3. Diagnosticado foco infeccioso, sugerir início da antibioticoterapia
4. Se febre persistente, na ausência de foco infeccioso extra-abdominal, solicitar ecografia abdominal total.
5. Checar F.O. diariamente, independente da Tax.
6. Solicitar Hemograma a cada 2 dias para pacientes do grupo 3 e 4 e anotar leucócitos totais e bastonados na folha.
7. Sempre evoluir na pasta as condutas tomadas com o nome de: Protocolo – ATB-CIG.