

# Atualização em antibióticos em cirurgia geral

## *Up to date in the use of antibiotics in general surgery*

### **I**NTRODUÇÃO

A introdução dos antibióticos na prática clínica, iniciada há cerca de 60 anos, representou um marco importante no desenvolvimento da cirurgia. O melhor controle e prevenção das complicações infecciosas, em conjunção com a evolução da anestesia e com o grande avanço tecnológico observado nas últimas décadas, garantiram uma prática cirúrgica segura e a realização de procedimentos mais complexos, em pacientes mais graves e idosos. Apesar desse melhor controle, entretanto, as infecções pós-operatórias continuam sendo as complicações mais comuns no paciente cirúrgico. A atualização no uso de antibióticos é, portanto, fundamental, não só em função da emergência cada vez mais freqüente de germes resistentes, mas também devido à necessidade de reciclagem de conhecimentos no que se refere ao uso racional dessas drogas. Mais importante que o conhecimento de antibióticos de última geração, a observação dos critérios para uso adequado de antimicrobianos, seja na prevenção, seja no tratamento de infecções instaladas, é fundamental para o sucesso na administração dessas drogas. E entre as falhas mais comumente observadas, está a duração inadequada, em geral por tempo mais prolongado que o necessário. A sensação de que o uso mais prolongado de antibióticos aumenta a sua eficácia, é, na maioria das vezes, falsa e fundamentada em mitos, em insegurança e em falta de conhecimento dos princípios básicos da infecção e da resposta inflamatória.

Neste artigo procuraremos enfatizar os pontos mais importantes de como utilizar essas drogas para profi-

laxia e tratamento, de modo a obter a máxima eficácia e menores efeitos adversos.

### **R**EVISÃO DE CONCEITOS

Uma das causas mais comuns de uso inadequado de antibióticos é a falha em distinguir infecção de contaminação e de inflamação. Infecção pressupõe invasão de um tecido normalmente estéril por um microorganismo, que leva à resposta inflamatória local, ou, em alguns casos, à resposta imunológica manifestada pela formação de anticorpos. Já a contaminação é caracterizada pela presença de microorganismo em tecido normalmente estéril, porém sem resposta inflamatória local. É certo que todo processo infeccioso se inicia a partir de uma contaminação, mas nesta fase, ainda sem reação inflamatória, alguns aspectos devem ser considerados. Inicialmente, deve-se lembrar que a quantidade de bactérias necessária para produzir infecção é da ordem de  $10^5$  por ml de líquido biológico ou  $\text{mm}^3$  de tecido. Apesar de sabermos que na presença de fatores de risco, locais ou sistêmicos, concentrações menores podem causar infecção, manobras cirúrgicas simples, como a irrigação com solução salina do tecido contaminado, são capazes de reduzir enormemente a quantidade de germes e diminuir a possibilidade de infecção. Nesses casos, o uso apenas profilático de antibiótico, administrado somente durante o procedimento cirúrgico, é capaz de reduzir ainda mais o risco de infecção e é uma das formas mais indicadas de sua utilização. Também é importante lembrar que todo procedimento cirúrgico é acompa-

**GUILHERME PINTO BRAVO NETO** – Prof. Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Ex-Presidente da Comissão Permanente de Controle de Infecções do Colégio Brasileiro de Cirurgiões e da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

✉ Endereço para correspondência:

**Guilherme Pinto Bravo Neto**

Rua Voluntários da Pátria, 190/sala 1023

22270-000 Botafogo, RJ, Brasil

Fone (21) 2537-2167

do de algum grau de contaminação da ferida operatória, o que nem sempre significa que haja indicação para uso de antibióticos. Esses variados graus de contaminação deram origem à classificação das feridas segundo o potencial de contaminação em limpas, potencialmente contaminadas, contaminadas e infectadas.

Já a inflamação é uma resposta do organismo a um dano tecidual que pode ser infeccioso ou não. Essa resposta inflamatória pode ser localizada, apenas no local da lesão, ou sistêmica, pela liberação de mediadores como as citocinas. A infecção que se acompanha de sinais e sintomas de inflamação sistêmica caracteriza um quadro de sepse. No entanto, nem toda inflamação sistêmica ocorre por sepse, e o melhor exemplo dessa condição para o cirurgião geral é a pancreatite aguda, que se manifesta como uma inflamação grave porém sem infecção nos seus estágios iniciais. Por outro lado, sabe-se que as manifestações da inflamação sistêmica podem persistir mesmo após a erradicação dos agentes infecciosos, por um efeito residual mediado por citocinas. Dessa forma, parâmetros como febre e leucocitose podem representar apenas inflamação residual e não devem ser mais utilizados como indicadores para manutenção de antibioterapia, já que inflamação não é tratável por antibióticos. Existem ainda fortes evidências de que o peritônio se tor-

na estéril rapidamente após o início da antibioticoterapia, considerando-se, evidentemente, que a causa da infecção foi tratada cirurgicamente de forma eficaz e o número de bactérias foi reduzido através de irrigação profusa da cavidade peritoneal. Nesses casos admite-se uma antibioticoterapia de curta duração, ou mesmo apenas profilaxia, para a maioria dos processos infecciosos da cavidade peritoneal tratados de forma adequada através de cirurgia.

Estudos que reforçam essa teoria são testes *in vitro*, que demonstram que um inóculo bacteriano da ordem de  $10^5$  a  $10^7$  microorganismos por ml precisa ser exposto a uma Concentração Inibitória Mínima (CIM) ou Concentração Bactericida Mínima (CBM) de antibióticos ativos contra esses microorganismos, por apenas 16 a 24 horas, para inibir seu crescimento ou causar a morte de 99,9% das bactérias, respectivamente. A remoção cirúrgica da maior parte das bactérias, através da eliminação do foco e da lavagem da cavidade, é capaz de reduzir o inóculo bacteriano inicial às condições dos testes *in vitro*, permitindo assim uma antibioticoterapia de curta duração. A administração de antibióticos em doses elevadas, acima de sua CIM e CBM, garantem altas doses teciduais e podem ser suspensos precocemente, uma vez que as bactérias foram rapidamente eliminadas.

Outras condições que merecem considerações são a gangrena e os abscessos. A gangrena resulta de isquemia e, portanto, deve ser tratada por ressecção e não por antibióticos. Da mesma forma, os abscessos devem ser tratados por drenagem, e não por antibióticos. Convém também lembrar que a maioria das infecções intra-abdominais são removíveis ou controladas cirurgicamente, ao contrário de pneumonias e erisipelas, cuja base do tratamento é a antibioticoterapia prolongada. A remoção do foco infeccioso e a lavagem da cavidade peritoneal podem-se acompanhar de antibioticoterapia por períodos que variam de uma dose a cinco dias, na dependência dos achados intra-operatórios.

## **A**NTIBIOTICOPROFILAXIA EM CIRURGIA

O uso de antibióticos para prevenir infecção do sítio cirúrgico (ferida operatória e cavidade operada) tem sua indicação baseada no risco de infecção ou em sua gravidade. A avaliação da possibilidade de infecção deve considerar os fatores de risco, entre os quais se sobressaem o potencial de contaminação da ferida operatória, as condições clínicas do paciente e a duração do procedimento. Dessa forma, feridas contaminadas e infectadas, pacientes ASA III, IV ou V e cirurgias com duração longa incorrem em risco mais elevado. A associação desses fatores eleva ainda mais esse risco. Com relação à gravidade da infecção, chama-se a atenção para situações em que o risco pode ser baixo, mas a gravidade de um eventual processo infeccioso é muito alta, como em algumas cirurgias com uso de próteses, por exemplo, em que a infecção implica muitas vezes a retirada da prótese, e em alguns casos até amputações, como no caso de próteses vasculares.

É fundamental também ter em mente que o uso profilático de antibióticos não tem indicação na prevenção de outras infecções pós-operatórias, como infecções urinárias e respiratórias, que têm fatores de risco próprios e não são influenciadas pelos antibióticos.

Uma vez indicada a profilaxia, deve-se fazer a escolha do antibiótico a ser utilizado. Essa escolha deve-se basear na microbiota do órgão manipulado durante a cirurgia, em estudo microbiológico dos germes mais comumente isolados nessas infecções, e na possibilidade, em casos selecionados, de um risco adicional de infecção por germes resistentes, como MRSA. Deve-se considerar ainda estudos bem conduzidos da literatura, que, no entanto, devem ser analisados criticamente, pois muitos são financiados pela indústria farmacêutica e orientam para o uso de novas drogas, que, apesar de eficazes, são mais caras e nem sempre melhores.

Em cirurgia geral, as drogas mais utilizadas na profilaxia são as cefalosporinas de 1ª geração, como a cefalotina e a cefazolina, que tem sua principal indicação nas cirurgias limpas com fatores de risco, como as herniorrafias com utilização de telas, nas cirurgias das vias biliares e do fígado, do estômago e duodeno. Nas cirurgias esofágicas, a droga de escolha é amoxicilina/clavulanato, assim como nas cirurgias do íleo, cólon e reto. Nas cirurgias esofágicas, uma alternativa é a associação de gentamicina e clindamicina, e nas de cólon e reto, gentamicina e metronidazol ou ampicilina/sulbactam ou cefoxitina. Esta última, entretanto, deve ser evitada pela possibilidade de indução de resistência.

Uma vez estabelecidas a indicação e a droga, a profilaxia deve ser iniciada imediatamente antes da incisão cirúrgica, por via venosa, para garantir níveis teciduais elevados durante o ato operatório, momento em que ocorre a contaminação da ferida. Classicamente tem sido preconizado o início da profilaxia na indução anestésica.

A presença de antibióticos em níveis elevados durante todo o procedimento é fundamental para o bom êxito da profilaxia, o que implica, não só a administração da droga imediatamente antes da cirurgia, mas também na elevação de sua dose inicial, que deve ser maior, em função do peso do paciente. Doses subsequentes, já em concentrações habituais, devem seguir o intervalo correspondente a duas vezes a meia-vida da droga e devem ser administradas somente durante o ato operatório. Drogas com meia-vida mais longa tem preferência, pois aumentam o intervalo de administração, e com isso podem, em muitos casos, ser administradas como dose única. Assim, por exemplo, a cefazolina, que tem meia-vida de duas horas, deverá ser repetida apenas quatro horas depois, quando a maioria dos procedimentos cirúrgicos já se completou. Tem preferência sobre a cefalotina que tem meia-vida de apenas 50 minutos. A dose inicial é de 2g em média, e as subsequentes de 1g (Tabela 1).

**Tabela 1** – Doses iniciais e subseqüentes dos antibióticos mais utilizados para profilaxia em cirurgia geral

Antibiótico	Dose inicial (indução anestésica)	Doses adicionais (durante a cirurgia)
Cefalotina	2g	1g de 2/2 h
Cefazolina	2g	1g de 4/4 h
Amoxicilina/ clavulanato	1,5g	1g de 3/3 h
Clindamicina	600 a 900 mg	–
Gentamicina	1,5mg/kg	–
Metronidazol	1g	–
Cefoxitina	2g	1g de 2/2 h
Ciprofloxacino	400mg	–
Vancomicina	1g ou 15mg/kg	–

A antibioticoprofilaxia no trauma segue os mesmos princípios gerais do uso profilático de antibióticos, porém com duas variações. A primeira se relaciona ao início da profilaxia, que deve ser feita no momento da indicação da cirurgia, já que, em muitos casos, por essa ocasião, a contaminação da cavidade já terá ocorrido. Diminui-se, assim, o intervalo de tempo entre a contaminação e o início da profilaxia, e aumenta-se a eficácia da prevenção. Outra variação se relaciona ao intervalo entre as doses. Muitos desses pacientes são operados em vigência de choque e de necessidade de grandes infusões de líquidos, o que contribui para a redução da concentração do antibiótico nos tecidos. Nesses casos recomenda-se que a segunda dose seja administrada uma hora depois, com doses subseqüentes seguindo esses padrões, caso permaneça a instabilidade hemodinâmica.

Também no trauma, o antibiótico só deve ser administrado enquanto durar o procedimento cirúrgico. Diversos trabalhos clínicos demonstraram que o uso prolongado de antibiótico não diminui as taxas de infecção no trauma, quando comparados com o uso de antibióticos apenas durante a cirurgia.

## **A**NTIBIOTICOTERAPIA NAS INFEÇÕES INTRA-PERITONEAIS

O primeiro critério para o uso terapêutico de antibióticos é o diagnóstico inequívoco de infecção. Em segundo

lugar, deve-se pesquisar a origem dessa infecção de modo a se escolher a droga mais indicada para o caso. É claro que em algumas circunstâncias, o paciente pode estar tão grave que é mais prudente iniciar o antibiótico e depois confirmar a infecção e seu local de origem. Casos assim, entretanto, são menos freqüentes. Em geral há tempo suficiente para um diagnóstico de infecção e de presunção de sua origem, porém com início freqüentemente empírico do antibiótico. Mas, mesmo nessas situações, é muito importante ter em mente que essa escolha empírica, quando adequada, associa-se a alta possibilidade de êxito, enquanto uma escolha inadequada, com troca de drogas *a posteriori*, freqüentemente está associada ao insucesso do tratamento, mesmo quando o ajuste de drogas foi correto. Dessa forma, é fundamental que se tenha o conhecimento dos principais agentes causadores de sepse abdominal e do espectro de sensibilidade dessas bactérias aos antibióticos, particularmente na instituição onde se encontra o paciente. Daí a importância de um banco de dados bacteriológicos capaz de informar, periodicamente, os principais microorganismos isolados em culturas e seu antibiograma.

É importante também lembrar que a maioria das infecções intra-abdominais são causadas por bactérias do tubo digestivo e são, portanto, polimicrobianas, com predomínio de Gram-negativos entéricos e *Bacteroides fragilis*, um anaeróbio com alta prevalência nessas infecções e naturalmente resistente às

penicilinas. Digna de nota, também, é a possibilidade da presença de Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, que devem ser cobertos pelo esquema terapêutico em algumas situações especiais, como na pancreatite aguda com necrose infectada, no caso do primeiro, e nas infecções das vias biliares, no caso do segundo, assim como em pacientes muito graves, nos quais é prudente uma cobertura antibiótica mais ampla, enquanto se aguardam os resultados de cultura e antibiograma para a realização de ajustes que se fizerem necessários. E nas infecções graves, em pacientes que já vinham fazendo uso de antibióticos, considerar sempre a possibilidade da presença de germes resistentes e fungos.

Quanto à duração da terapêutica, a tendência atual é a de reduzi-la, tendo como parâmetros os achados intra-operatórios e as condições clínicas do paciente. Quando analisamos as principais causas de prolongamento no uso de antibióticos, verificamos que as mais freqüentes são a falha em se identificar e eliminar o foco da infecção, a dificuldade em distinguir infecção de contaminação e de inflamação, a falha em estratificar a gravidade da infecção, a falta de compreensão de que abscesso deve ser tratado por drenagem e não antibióticos e as gangrenas isquêmicas por ressecção e não por antibióticos. Muito comum, ainda, é também a atitude dogmática por parte do cirurgião, em alguns casos, e a insegurança com relação a uma possível falha do tratamento, em outros. Por outro lado, os principais motivos que levam a propor uma redução da duração da terapêutica são: 1) Nunca foi demonstrado que a administração prolongada de antibióticos tem mais vantagens que o uso por tempo curto. 2) Além de seus efeitos adversos, próprios de cada antibiótico, algumas drogas podem interferir nos mecanismos de defesa normais e alteram substancialmente a microbiota intestinal normal, com seleção de germes resistentes, facilitação da translocação bacteriana e da absorção de endotoxinas e ruptura da resistência à coloni-

zação. 3) A maior parte das infecções intra-abdominais tem uma queda substancial do inóculo bacteriano ali presente após a remoção do foco de infecção e a lavagem abundante da cavidade, o que permite uma rápida eliminação do restante do inóculo com poucas doses de antibióticos. Dessa forma, as propostas para uso de antibióti-

cos por curto período podem ser apreciadas nos Quadros 1 a 5, que sugerem a duração do tratamento em função dos achados intra-operatórios para as infecções mais frequentes na prática clínica.

Finalmente, deve-se enfatizar que a prática de se manter a antibioticoterapia enquanto houver febre e leuco-

citose, deve ser abandonada. Febre e leucocitose persistente após um curso curto de antibióticos podem representar apenas manutenção da resposta inflamatória sem infecção, ou persistência de um foco infeccioso. Com o paciente evoluindo bem clinicamente, a primeira hipótese é a mais provável e é autolimitada. Na segunda hipótese, o paciente necessita de investigação do foco residual e não de antibióticos, os quais podem mascarar o processo infeccioso e retardar sua resolução, usualmente realizada através de drenagem de um abscesso residual. Conclui-se, assim, que um quadro de inflamação persistente não é motivo para continuar, trocar, ou reiniciar antibióticos, e sim para investigação de infecção residual intra-abdominal ou em outro sítio orgânico.

**Quadro 1 – Contaminação**

*Contaminação peritoneal* (úlceras perfuradas/perfuração intestinal com menos de 12h; apendicite aguda catarral; colecistite aguda inicial)

- Remoção do foco
- Lavagem da cavidade
- Antibiótico: dose única

**Quadro 2 – Infecção ressecável**

*Infecção ressecável* (apendicite/colelecistite gangrenosa; isquemia/gangrena intestinal sem perfuração)

- Remoção do foco
- Lavagem da cavidade
- Antibiótico: 24 horas

**Quadro 3 – Infecção complexa com paciente bem**

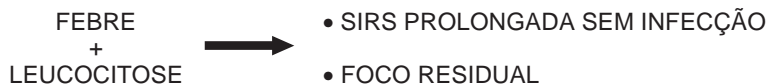
*Infecção complexa / paciente bem* (apendicite supurada; diverticulite perfurada com peritonite localizada)

- Remoção do foco
- Drenagem de abscessos
- Antibiótico: 3 a 5 dias

**Quadro 4 – Infecção complexa com paciente grave**

*Infecção complexa / paciente grave* (necrose pancreática infectada; sepse pós-operatória grave)

- Remoção incompleta do foco
- Drenagem de abscessos
- Antibiótico: cursos mais prolongados / reavaliações mais precoces



**Quadro 5 – Duração recomendada de antibioticoterapia**

Diagnóstico	Média	Varição
Apendicite aguda não perfurada	dose única	0 a 1 dia
Apendicite aguda perfurada	3 dias	1 a 5 dias
Úlceras perfuradas <12 horas	dose única	0 a 2 dias
Úlceras perfuradas >12 horas	4 dias	3 a 6 dias
Perfuração de cólon <12 horas	dose única	0 a 1 dia
Perfuração de cólon >12 horas	3,5 dias	2 a 6 dias
Diverticulite: peritonite local.	4,5 dias	1 a 6 dias
Diverticulite: peritonite difusa	5 dias	5 a 7 dias
Isquemia intestinal	1 dia	0 a 6 dias

**R**EFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GYSSENS IC. Preventing postoperative infections: current treatment recommendations. *Drugs* 57(2): 175, 1999.
2. HALEY RW, CULVER DG, MORGAN WM et al. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *AM.J. Epidemiol* 121:206, 1985.
3. HALLEY RW. Nosocomial infections in surgical patients: developing valid measures of intrinsic patient risk. *Am J Med (Suppl3B)*: 1455, 1991.
4. KIRTON OC, O'NEILL PA, KESTNER M TORTELLA BJ. Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury: a prospective randomized, double-blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days. *J Trauma* 49(5): 822, 2000.
5. NICHOLS RL. Preventing surgical site infections: a surgeon's perspective. *Emerg Infect Dis* 7(2): 220, 2001.
6. SANTOS MS, ESPANHA CA, MARRANGONI DV. Profilaxia antibiótica. In: Schechter M e Marangoni DV – Doenças Infecciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica, Ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2ª Edição, 1998, pp 54-73.
7. VELMAHOS GC, JINDAL A., CHAN L et al. Prophylactic antibiotics after severe trauma: more is not better. *Int Surg* 86(3): 176, 2001.
8. WITTMANN DH, SCHEIN M. Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. *Am J Surg* 172(suppl 6A): 26S, 1996.