

MESTRADO INTEGRADO

MEDICINA

Otimização do protocolo de antibioterapia para a apendicite aguda

Joana Mendes

M

2018



OTIMIZAÇÃO DO PROTOCOLO DE ANTIBIOTERAPIA PARA A APENDICITE AGUDA

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Doutor João Moreira Pinto
Assistente de Cirurgia Pediátrica

Coorientador:

Prof. Doutor Alberto Caldas Afonso
Diretor do CMIN-CHP
Assistente Graduado Sênior de Pediatria
Professor Catedrático Convidado

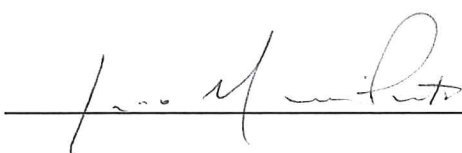
Estudante:

Joana Catarina Santos Mendes
Endereço eletrónico: joanamendes1994@gmail.com

Maio de 2018

OTIMIZAÇÃO DO PROTOCOLO DE ANTIBIOTERAPIA PARA A APENDICITE AGUDA

Data: Maio 2018

Assinatura Orientador: 

Assinatura Estudante: Yvanna Patrícia Santos Jenden

Dedicatória

Aos meus pais, restante família e amigos, que sempre me acompanharam e apoiaram.

Agradecimentos

Ao Doutor João Moreira Pinto, meu mentor nesta dissertação, pela oportunidade de realizar este trabalho, pela sua capacidade de orientação, prontidão e partilha de conhecimento.

À Dr.^a Joana Barbosa Sequeira, Médica Interna da Especialidade de Cirurgia Pediátrica do CMIN-CHP, pela sua simpatia, disponibilidade e auxílio indispensável em todas as fases da realização desta tese de mestrado.

À Prof. Doutora Carolina Lemos, Professora Auxiliar Convidada de Genética Básica, Genética Médica e Métodos Quantitativos, ICBAS, Universidade do Porto, pela sua amabilidade e instruções fundamentais para a análise estatística dos dados deste trabalho.

Resumo

Introdução: A apendicite aguda é uma das patologias com necessidade de tratamento cirúrgico urgente mais comum em idade pediátrica. O *gold standard* do tratamento desta patologia é a apendicectomia. Na apendicite aguda não complicada, não há necessidade de antibioterapia no período pós-operatório, ao contrário do verificado na apendicite aguda complicada. Contudo, a antibioterapia adjuvante, nessa situação, mantém-se um tema controverso, havendo múltiplos protocolos descritos na literatura.

Na sequência da aplicação de um protocolo terapêutico de novo para a apendicite aguda, no Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto, o objetivo deste trabalho é estudar o impacto da mudança do esquema de antibioterapia na apendicite aguda complicada.

Metodologia: Dados clínicos e laboratoriais foram colhidos retrospectivamente de 254 casos diagnosticados com apendicite aguda complicada, em doentes com idades pediátricas, que recorreram ou foram transferidos para a Urgência Pediátrica Integrada do Porto e ficaram aos cuidados das equipas de cirurgia pediátrica do Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto. Um grupo de doentes tratados com a combinação de cefoxitina (6/6h) e metronidazol (8/8h) entre março de 2012 e setembro de 2013 (grupo 1) foi comparado com um grupo tratado com ceftriaxone e metronidazol em toma única entre setembro de 2013 e setembro de 2015 (grupo 2). Os dois grupos foram comparados em relação ao tempo de vômitos e tempo de temperaturas febris/subfebris, no período pós-operatório, complicações pós-operatórias, exames auxiliares de diagnóstico pedidos, alteração no esquema de antibioterapia no internamento, tempo de internamento e taxa de reinternamentos.

Resultados: 91 doentes foram incluídos no grupo 1 e os restantes 163 no grupo 2. Verificou-se uma tendência para maior taxa de complicações globais ($p=0,071$) e para um maior período de vômitos ($p=0,052$) no grupo ao qual foi administrada a combinação de ceftriaxone e metronidazol. No entanto, não foi encontrada diferença estatística em nenhum dos critérios pós-operatórios avaliados.

Conclusão: O protocolo atual da utilização de antibióticos, no pós-operatório da apendicite aguda complicada, não é inferior ao previamente utilizado. Contudo, parece verificar-se uma tendência para complicações globais e vômitos no período pós-operatório, não se poupando dias de internamento como esperado. Estudos prospetivos são necessários para um melhor entendimento acerca do esquema terapêutico ideal.

Palavras-chave: Pediatria; Apendicite; Terapêutica; Farmacoterapia, combinação; Agentes antibacterianos.

Abstract

Introduction: Acute appendicitis is one of the most common pathologies requiring urgent surgical treatment in children. Appendectomy is the gold standard of treatment for this condition. In uncomplicated acute appendicitis, there is no need for antibiotic therapy in the postoperative period, unlike in complicated acute appendicitis. In this situation, however, adjuvant antibiotic therapy remains controversial, with multiple protocols described in the literature.

Following the application of a novel therapeutic protocol for acute appendicitis at *Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto*, the aim of this study is to evaluate the impact of the change in the antibiotic regimen in complicated acute appendicitis.

Methods: Clinical and laboratory data were collected retrospectively from 254 cases diagnosed with complicated acute appendicitis in pediatric patients who either resorted or were transferred to *Urgência Pediátrica Integrada do Porto* and were taken care by the *Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto* pediatric surgery teams. A group of patients treated with the combination of cefoxitin (6/6h) and metronidazole (8/8h) between March 2012 and September 2013 (group 1) was compared with a group treated with ceftriaxone and metronidazole in a single dose, from September 2013 to September 2015 (group 2). The two groups were compared in terms of duration of vomiting and fever/subfebrile temperatures in the postoperative period, postoperative complications, ancillary diagnostic tests requested, changes in the antibiotic regimen during hospitalization, hospitalization time and rehospitalization rate.

Results: 91 patients were included in group 1 and the remaining 163 in group 2. There appears to be a tendency for a higher overall complication rate ($p=0.071$) and for a longer period of vomiting ($p=0.052$) in the group receiving the combination of ceftriaxone and metronidazole. However, no statistical difference was found in any of the postoperative criteria evaluated.

Conclusion: The current protocol for the use of antibiotics in the postoperative period of complicated acute appendicitis is not inferior to the previously used. However, it seems to have a greater tendency for global complications and vomiting in the postoperative period, not reducing hospitalization days as expected. Prospective studies are required for better understanding of the optimal therapeutic regimen.

Keywords: Pediatrics; Appendicitis; Therapeutics; Drug therapy, combination; Anti-Bacterial Agents.

Lista de abreviaturas

CHP	Centro Hospitalar do Porto
CMIN-CHP	Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto
EV	Endovenoso
ICBAS	Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
OECD	<i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>
PCR	Proteína C-reativa
TC	Tomografia Computadorizada
UPIP	Urgência Pediátrica Integrada do Porto

Índice

Introdução e Objetivos	1
Metodologia	4
Resultados.....	6
Características dos doentes	6
Apresentação	6
Abordagem	7
Critérios pós-operatórios	7
Discussão	9
Conclusões	12
Apêndice.....	13
Bibliografia.....	21

Índice de Tabelas

Tabela I – Comparação das características dos doentes do grupo 1 (cefoxitina+metronidazol) e do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).....	13
Tabela II – Comparação da apresentação dos doentes do grupo 1 (cefoxitina+metronidazol) e do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).....	14
Tabela III – Comparação dos parâmetros ecográficos na apresentação do grupo 1 (cefoxitina+metronidazol) e do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).....	15
Tabela IV – Comparação da abordagem dos doentes do grupo 1 (cefoxitina+metronidazol) e do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).....	16
Tabela V – Descrição das complicações do grupo 1 (cefoxitina+metronidazol).....	17
Tabela VI – Descrição das complicações do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).....	18

Introdução e Objetivos

A apendicite aguda é uma das patologias com necessidade de tratamento cirúrgico urgente mais comum em idade pediátrica¹. A sua incidência geral, nos Estados Unidos da América, é de cerca de 9.38 por 10 mil habitantes², sendo este número comparável ao de estudos idênticos realizados em outros países de todo o mundo^{3,4}. Segundo dados da *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD), em Portugal, em 2015, foram realizadas 9.526 apendicectomias, num total de 92 procedimentos por 100.000 habitantes⁵.

A abordagem da apendicite aguda varia com a sua extensão na apresentação. Apesar dos esforços das últimas décadas, as taxas de perfuração permanecem altas nas crianças, sendo, portanto, fundamental o diagnóstico precoce e tratamento atempado⁶.

O espectro da apresentação clínica nas crianças é vasto. O quadro clássico ocorre com início gradual de dor abdominal periumbilical que migra para o quadrante inferior direito, seguida de náuseas, vômitos, anorexia, febre e sinais de irritação peritoneal; contudo, estes achados são inespecíficos, podendo ocorrer em doentes sem apendicite. Além disso, muitas crianças com a patologia apresentam algum aspeto atípico. Assim, a grande variedade de características clínicas, aliada à dificuldade da anamnese e falta de cooperação durante o exame físico em idades pediátricas, tornam o diagnóstico desafiante⁷.

Se o diagnóstico permanece incerto após a avaliação inicial pela história clínica, exame físico e avaliação laboratorial poderá haver necessidade de realização de exames complementares de imagem. A ecografia, apesar de ser dependente do operador, é um método não invasivo, livre de radiação ionizante, económico e eficaz no auxílio do diagnóstico de grande parte dos casos de apendicite pediátrica⁸.

O *gold standard* do tratamento na apendicite aguda é a apendicectomia - por laparotomia, videoassistida ou laparoscópica - com o objetivo de prevenir as complicações da doença não tratada. Nas últimas décadas, a abordagem não cirúrgica desta patologia tem sido estudada. A viabilidade e segurança do tratamento médico exclusivo, com antibioterapia em detrimento da apendicectomia, permanecem incertas em doentes pediátricos, sendo necessários mais estudos para definir indicações precisas na orientação do tratamento^{9,10}.

Na apendicite aguda não complicada, vários trabalhos comprovaram a eficácia de uma dose de antibióticos profiláticos pré-operatória na redução das complicações infecciosas, sendo a antibioterapia após o ato cirúrgico geralmente desnecessária^{11,12}.

Na apendicite aguda complicada, por sua vez, há necessidade do uso de antibióticos após a apendicectomia, para tratar a infecção local e prevenir as potenciais complicações¹¹. O esquema de antibioterapia adjuvante ao ato cirúrgico mantém-se um tema controverso, havendo múltiplos protocolos descritos na literatura. Pós-operatoriamente, o esquema clássico de antibioterapia tripla (isto é, ampicilina, gentamicina e clindamicina ou metronidazol) fornece uma cobertura de amplo espectro para bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbicas, sendo seguro e eficaz. Embora as doses individuais destes fármacos não sejam dispendiosas, cada um deles é providenciado várias vezes ao dia, complicando a sua administração e há necessidade de avaliação dos níveis séricos da gentamicina que possui uma estreita janela terapêutica, em consequência da sua ototoxicidade e nefrotoxicidade. Estudos recentes mostram que esquemas mais simples podem ser igualmente efetivos¹³⁻¹⁵.

No Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto (CMIN-CHP), a apendicectomia é realizada na Urgência Pediátrica Integrada do Porto (UPIP), fisicamente localizada no Centro Hospitalar São João, geralmente, nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de apendicite aguda. Seguidamente, se necessário, o doente é transferido para as instalações do CMIN-CHP, para continuação de cuidados. O protocolo de antibioterapia adjuvante evoluiu nos últimos anos com base nas evidências disponíveis.

Segundo o protocolo atual da utilização de antibióticos na apendicite aguda, aplicado a partir de setembro de 2013, todos os doentes com esse diagnóstico devem realizar doses de cefoxitina (25mg/kg, EV) em intervalos de seis horas, até ao momento da cirurgia. Se verificada perfuração do apêndice, deve ser administrado metronidazol (30mg/Kg, EV) intra-operatoriamente e repetida diariamente essa toma, por mais 4 dias em caso de abscesso/peritonite local ou por mais 6 dias se peritonite generalizada. Neste caso, a cefoxitina iniciada pré-operatoriamente deve ser suspensa e iniciado ceftriaxone (50mg/Kg, EV), até um total de 5 tomas se abscesso/peritonite local ou de 7 tomas se peritonite generalizada. Quando necessário, a antibioterapia deverá ser prolongada até 48 horas de apirexia e tolerância alimentar completa. No protocolo prévio, igualmente, todos os doentes deviam realizar doses de cefoxitina (25mg/kg, EV) em intervalos de 6 horas até ao momento da cirurgia. Contudo, em caso de perfuração, recebiam metronidazol (10mg/kg, EV) intra-operatoriamente e repetiam em intervalos de 8 horas

essa toma, até completar 5 dias se abscesso/peritonite local ou 7 dias se peritonite generalizada, mantendo a cefoxitina na dose e periodicidade prévia (6/6h) até completar 5 tomas se abscesso/peritonite local ou 7 tomas se peritonite generalizada. Quando necessário, a antibioterapia era também prolongada até 48 horas de apirexia e tolerância alimentar completa.

O objetivo desta tese é estudar o impacto da mudança do esquema de antibioterapia, nomeadamente em relação ao tempo de vômitos e ao tempo de temperaturas febris/subfebris no período pós-operatório, complicações pós-operatórias, exames auxiliares de diagnóstico pedidos, alteração no esquema de antibioterapia no internamento, tempo de internamento e taxa de reinternamentos.

Um grupo de doentes tratados com a combinação de cefoxitina e metronidazol, entre março de 2012 e setembro de 2013 (grupo 1), foi comparado com um grupo tratado com ceftriaxone e metronidazol, entre setembro de 2013 e setembro de 2015 (grupo 2).

Metodologia

Foi realizado um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo que incluiu 254 casos diagnosticados de apendicite aguda complicada, em doentes com idades inferiores a 18 anos que recorreram ou foram transferidos para o serviço de Urgência Pediátrica Integrada do Porto e ficaram aos cuidados das equipas de cirurgia pediátrica do Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto, entre março de 2012 e setembro de 2015. Durante este período, houve alteração do protocolo de antibioterapia adjuvante usado na apendicite aguda. Foram excluídos doentes diagnosticados com apendicite supurada simples ou doentes em que não foi possível obter os dados necessários.

Os dados foram obtidos a partir dos registos clínicos, em formato eletrónico, com recurso ao programa SClínico® e incluíram dados demográficos, comorbilidades, realização de antibioterapia por outro motivo nas horas prévias ao diagnóstico de apendicite aguda, quadro clínico apresentado e seu tempo de evolução, achados laboratoriais e ecográficos, diagnóstico na cirurgia, via de abordagem cirúrgica, esquema de antibioterapia pós-operatório realizado, temperatura no primeiro dia após a cirurgia e dados relativos à evolução no período pós-operatório para avaliação dos resultados.

Os resultados avaliados foram o tempo de vômitos e o tempo de temperaturas febris/subfebris no período pós-operatório, taxa de realização de exames auxiliares de diagnóstico, taxa de complicações pós-operatórias de qualquer tipo e particularmente as taxas de abscessos intra-abdominais e complicações da ferida cirúrgica, taxa de alteração no esquema de antibioterapia no internamento, duração do internamento e taxa de reinternamentos.

Apendicite complicada foi definida como apendicite com necrose, perfuração do apêndice ou constatação de massa inflamatória/abcesso ou peritonite, durante o procedimento cirúrgico. Seguidamente, foi subclassificada em apendicite com abcesso/peritonite local quando, nos relatos cirúrgicos, houve descrição de necrose ou gangrena, abcesso propriamente dito ou perfuração apendicular bem identificada com pequena/moderada quantidade de líquido livre purulento; e em peritonite generalizada quando houve referência a perfuração com quantidade importante de líquido ou não especificada.

O abcesso pós-operatório foi definido como uma coleção sintomática de fluído na cavidade abdominal - diagnosticada por ecografia, tomografia computadorizada (TC) ou intervenção cirúrgica - que foi secundária à intervenção inicial e para a qual

administração de antibioterapia ou outra intervenção foi necessária. As complicações da ferida foram definidas quando houve a formação de hematoma, granuloma, infecção, deiscência ou intervenção relacionada com a ferida. Outras complicações no período pós-operatório que levaram a necessidade de tratamento e/ou reinternamento foram, também, consideradas.

A análise estatística foi realizada usando o programa IBM SPSS Statistics®, na versão 25. Relativamente à estatística descritiva, as variáveis quantitativas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão e/ou mediana [valor mínimo; valor máximo] e as variáveis qualitativas foram expressas em número e/ou percentagem. Para testar as associações entre a variável independente - esquema de antibioterapia - e as restantes variáveis, foram usados o teste do Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fischer e o teste não paramétrico U de Mann-Whitney, conforme apropriado. Em todos os testes, o nível de significância estatística utilizado foi de 5% ($p < 0.05$).

O Conselho de Administração do CHP autorizou a realização deste estudo que foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP e pelo Presidente do Conselho de Administração.

Resultados

Características dos doentes

254 doentes com apendicite complicada foram incluídos; em 91 desses, foi utilizado o esquema de antibioterapia após a apendicectomia com cefoxitina e metronidazol (grupo 1) e, nos restantes 163, o esquema com ceftriaxone e metronidazol (grupo 2).

A mediana global de idades foi de 11 [2;17] anos. À semelhança do descrito na literatura², uma predominância do sexo masculino foi notada (60,6%). 83,1% (n=213) não tinham comorbilidades.

Nenhuma destas características foi significativamente diferente entre ambos os grupos (tabela I do apêndice).

Apresentação

Um número de doentes recebeu antibioterapia nas horas prévias à admissão, maioritariamente por diagnóstico de infeção das vias aéreas superiores, o que não levou à alteração do esquema de antibioterapia usado. A comparação desse parâmetro entre ambos os grupos encontra-se na tabela II do apêndice deste trabalho, assim como a comparação das percentagens de doentes que se apresentaram no serviço de urgência com febre ou temperaturas subfebris e vômitos. No geral, apenas 1,4% (n=218) dos doentes não tinha dor abdominal no serviço de urgência. Outra sintomatologia verificada menos frequentemente consistiu em náuseas, anorexia, diarreia e sintomas urinários (por exemplo, disúria, polaquiúria, hematúria e urgência urinária).

As comparações do tempo de evolução do quadro clínico, da contagem de leucócitos na admissão e do valor da proteína C-reactiva (PCR) encontram-se, igualmente, na tabela II, em apêndice.

Todas estas variáveis não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, com exceção dos vômitos na apresentação que foram verificados em 73,3% do grupo 1 e em 88,2% no grupo 2 ($p=0,019$).

Os resultados relativos à comparação dos parâmetros ecográficos na apresentação, nomeadamente a identificação do apêndice, a sua compressibilidade, o

seu diâmetro, a presença de apendicolito e de sinais inflamatórios encontram-se na tabela III, em apêndice. Nenhum destes foi significativamente diferente entre os grupos 1 e 2.

Abordagem

Na totalidade de doentes incluídos no estudo, a maioria foram submetidos a apendicectomia por via clássica. Quanto ao diagnóstico na cirurgia, 71,7% apresentaram apendicite com abscesso/peritonite local e os restantes peritonite generalizada.

A mediana do tempo de antibioterapia endovenosa dos doentes que cumpriram o protocolo em vigor (excluindo os casos de alteração do esquema de antibioterapia avaliados nos critérios pós-operatórios) foi 6 [3;10] dias e 15,4% do total de doentes tiveram alta sob antibioterapia oral, com amoxicilina e ácido clavulânico.

Nenhuma destas variáveis, bem como as percentagens de doentes apiréticos e com temperaturas febris ou subfebris no primeiro dia após a cirurgia, foram significativamente diferentes entre ambos os grupos (tabela IV do apêndice).

Critérios pós-operatórios

No grupo 1, pós-operatoriamente, três casos complicaram com abscesso intra-abdominal, um caso com reação a fecalito livre deixado intra-abdominalmente e dois casos com complicações da ferida cirúrgica. Estes encontram-se detalhados na tabela V, em apêndice.

No grupo 2, verificaram-se, no período pós-operatório, nove casos de abscesso intra-abdominal (quatro destes com derrame pleural, um com sépsis por *Staphylococcus haemolyticus* e um associado a complicação da ferida cirúrgica); um caso de derrame pleural com atelectasia, dor abdominal e febre; um caso de febre, vômitos e derrame pleural bilateral; um caso de deterioração clínica com confusão, dispneia, polipneia e edema da parede torácica e abdominal; um caso de oclusão intestinal; um caso de sub-occlusão intestinal; um caso de infeção por *Clostridium difficile*; um caso de apendicite do coto apendicular; quatro casos de complicação da ferida cirúrgica (um dos quais acompanhado por ascite infetada); um caso de febre e dor abdominal, sem abscesso; um caso de diarreia e febre, sem abscesso; e um caso de febre. Estes encontram-se detalhados na tabela VI do apêndice.

Assim, pós-operatoriamente, do total de doentes, 6,6% do grupo 1 desenvolveram complicações comparativamente a 14,1% do grupo 2, sendo estes valores comparáveis ($p=0,071$). Mais especificamente, o abscesso intra-abdominal verificou-se em 3,3% do grupo 1 e em 5,5% do grupo 2, não havendo diferença estatística ($p=0,546$). Em relação às complicações da ferida cirúrgica, estas foram verificadas em 2,2% do grupo 1, comparativamente a 3,1% do grupo 2 ($p=1$).

No grupo 1 ($n=85$), os tempos médio e mediano de vômitos, em dias, no pós-operatório, foram de $0,61 \pm 1,235$ e de 0 [0;4], respetivamente; no grupo 2 ($n=153$), esses tempos foram de $0,99 \pm 1,638$ e 0 [0;7], e, apesar de não haver diferença estatística, o valor de p encontrado foi de 0,052.

O tempo médio, em dias, de temperaturas febris ou subfebris, no grupo 1 ($n=69$), foi de $1,04 \pm 1,408$ e o tempo mediano de 0 [0;5] e, no grupo 2, esses tempos foram de $1,65 \pm 2,842$ e 0 [0;23] ($n=145$), não havendo diferença ($p=0,345$).

A taxa de realização de exames auxiliares de diagnóstico, durante o internamento, não foi diferente entre os grupos 1 e 2 (14,3% vs 14,7%, $p=0,924$). Mais especificamente, hemograma e/ou outro estudo analítico foram realizados em 6,6% do primeiro grupo e 11% no segundo grupo ($p=0,273$) e exames de imagem do abdómen foram realizados em 3,3% do grupo 1 comparativamente a 6,7% do grupo 2 ($p=0,390$).

Não houve diferença na taxa de alteração do esquema de antibioterapia durante o internamento (2,2% grupo 1 vs 6,1% grupo 2, $p=0,221$).

A duração do internamento teve uma média, em dias, de $6,13 \pm 1,661$ no grupo 1 e $6,58 \pm 3,228$ no grupo 2. A mediana de dias de internamento foi de 6 [4;14] no grupo 1 ($n=89$), comparável ao tempo mediano de internamento no grupo 2 de 6 [3;34] ($p=0,728$). A taxa de reinternamento foi também comparável entre os grupos 1 e 2 (2,2% vs 4,9%, $p=0,502$).

A taxa de reintervenção cirúrgica, durante o internamento e em reinternamentos, não demonstrou diferenças (1,1% grupo 1 vs 1,8% grupo 2, $p=1$).

Discussão

Não há consenso quanto à estratégia ótima de antibioterapia, após a apendicectomia para a apendicite aguda complicada, em idades pediátricas. Existem vários estudos que, à semelhança deste, comparam diferentes estratégias nesta situação. O esquema clássico de antibioterapia tripla fornece uma cobertura de amplo espectro, mas apresenta uma posologia complexa e há necessidade de avaliação dos níveis séricos da gentamicina, pela sua estreita janela terapêutica¹³. A monoterapia com agentes de amplo espectro, como a piperacilina/tazobactam ou carbapenemos, apesar de poder ser de administração mais conveniente, não se tem associado com uma melhoria dos desfechos, comparativamente aos protocolos de antibioterapia com agentes de espectro mais estreito e associa-se a mais custos e aumento na indução de resistências¹⁶.

O ceftriaxone é uma cefalosporina de terceira geração com cobertura para microrganismos gram positivos e negativos e o metronidazol apresenta cobertura para microrganismos anaeróbios, assim, a combinação destes antibióticos fornece cobertura para a maioria dos microrganismos entéricos. Apesar de existirem preocupações quanto ao uso do ceftriaxone como agente de primeira linha numa infeção adquirida na comunidade, pela possível colonização futura com bactérias resistentes¹⁷, o esquema duplo de antibioterapia com ceftriaxone e metronidazol, numa dose única diária, parece ser uma alternativa eficaz, segura bem tolerada de conveniente administração e que pode diminuir o tempo de internamento¹³⁻¹⁵. O uso de um protocolo baseado numa cefalosporina de segunda geração (cefoxitina ou cefuroxima com metronidazol) parece apresentar resultados semelhantes, anulando, contudo a vantagem da possibilidade da administração de uma dose única diária de antibioterapia¹⁷.

Neste trabalho, as características dos doentes e os dados relativos à sua forma de apresentação e abordagem mostraram-se semelhantes entre os grupos estudados, com exceção dos vômitos na apresentação que foram verificados numa percentagem estatisticamente superior no grupo 2. Tal achado não era esperado, contudo possível num estudo retrospectivo. O menor número de doentes no primeiro grupo com informação disponível, relativa ao quadro de apresentação no serviço de urgência, pode ter contribuído para este achado.

Apesar de não se ter encontrado diferença estatística em nenhum dos critérios pós-operatórios avaliados, parece haver tendência para maior taxa de complicações globais e para um maior período de vômitos no grupo ao qual foi administrada a

combinação de ceftriaxone e metronidazol, e, assim, concordantemente, para maiores taxas de realização de hemograma/estudo analítico e exames de imagem do abdômen, taxas de alteração do esquema de antibioterapia, e maior tempo, em dias, de internamento nesse grupo.

Contudo, relativamente às complicações globais, foram incluídas na análise todas as complicações verificadas no período pós-operatório, que envolveram, no grupo 2, casos de oclusão e sub-oclusão intestinais que podem estar relacionados ao ato cirúrgico e não ao esquema de antibioterapia adjuvante, bem como um caso de apendicite do coto apendicular e, ainda, casos de sintomatologia, sem evidência de abscesso ou outra complicação nos exames de imagem efetuados, um desses com febre e diarreia, resolvido sem tratamento adicional, podendo não estar relacionado ao episódio de apendicite e ao seu tratamento no período pós-operatório, apesar da relação temporal. Especificamente, a taxa de abscessos intra-abdominais, a complicação mais frequente descrita na literatura, foi também maior no grupo tratado com ceftriaxone e metronidazol. Ainda assim, apesar dessa taxa mais elevada, além de não ser estatisticamente significativa, é relativamente baixa, sendo comparável ou inferior às encontradas noutros estudos^{13,14,18}.

Relativamente à avaliação do tempo de vômitos no período pós-operatório poucos estudos encontrados na literatura incluem a análise deste parâmetro. Pode supor-se que a maior tendência para vômitos encontrada pode estar relacionada com o esquema de administração do metronidazol, que no protocolo anterior era fornecido em três tomas diárias e, atualmente, é administrado numa dose única diária. Ainda assim, não houve diferença estatística e, comprovando-se a ausência de diferença clínica relevante, a administração de uma dose única diária é mais conveniente.

Peter *et al.* relataram uma média de dias de internamento de cerca de 6,45 em doentes tratados com a combinação de ceftriaxone e metronidazol em doses únicas diárias¹⁴. Lee *et al.*, por sua vez, relataram uma média de 5,7 dias de internamento em doentes tratados com a combinação de ceftriaxone e metronidazol, porém no seu estudo incluíram, ainda que em baixo número, doentes que receberam metronidazol a cada 6 a 8 horas e não só doentes que realizam uma toma única diária¹⁸. Neste trabalho, com o novo esquema de antibioterapia e uma vez que a administração dos fármacos é realizada numa única toma, permitindo uma cobertura antibiótica de 24 horas, com a alta possível mais precocemente, seria expectável que o tempo de dias de internamento fosse menor do que com o esquema anteriormente usado, no qual em cada dia era realizada a antibioterapia em três tomas, contudo tal não aconteceu. Este achado pode dever-se à

tendência para maior taxa de complicações e sobretudo para o maior tempo de vômitos apresentada pelos doentes do segundo grupo.

Este trabalho apresenta algumas limitações. Além de se tratar de um estudo retrospectivo, com o viés que isso pode acarretar, apesar da amostra de doentes ser de 254, apenas um número muito pequeno apresentou complicações, particularmente no grupo que recebeu cefoxitina e metronidazol, levando a que a tendência para as taxas mais elevadas no segundo grupo possa ser devida ao acaso. Outras variáveis confundidoras, como o tempo cirúrgico e os cuidados de assepsia na cirurgia, podem ter influenciado os resultados.

Estes achados poderão merecer avaliação em estudos clínicos posteriores, que incluam, por exemplo, uma avaliação dos resultados da cultura intra-operatória nos doentes que desenvolveram abscesso, de forma a avaliar a adequação dos antibióticos instituídos empiricamente no período pós-operatório à suscetibilidade dos agentes patogénicos encontrados nesta comunidade, apesar de tal prática ser discutível¹⁸⁻²⁰. Estudos prospetivos seriam necessários para uma melhor comparação destes esquemas de antibioterapia.

A via de administração e tempo de duração da antibioterapia, após a cirurgia na apendicite aguda complicada, são também amplamente variáveis entre diferentes instituições. Face às preocupações com a necessidade do uso apropriado de antibióticos para reduzir os potenciais efeitos adversos e prevenir o surgimento de resistências, tem sido estabelecida a segurança e eficácia da transição precoce da antibioterapia endovenosa para tratamento antibiótico oral nos doentes que toleram uma dieta regular^{11,21,22}. Futuramente, poderão ser alvos de análise a duração ótima da antibioterapia endovenosa, se esta deve ser complementada com um curso de antibioterapia oral e momento apropriado para essa transição e se deve ser baseada num protocolo predefinido ou ajustada a cada doente, tendo em conta a sua resposta clínica e analítica (ex. contagem de leucócitos), de forma a otimizar o protocolo em vigor.

Conclusões

Os resultados deste trabalho sugerem que o atual protocolo da utilização de antibióticos no pós-operatório da apendicite aguda complicada, utilizando uma combinação de ceftriaxone e metronidazol numa dose única diária, não é inferior ao previamente utilizado, fornecendo vantagens, por exemplo, em termos de conveniência na sua administração. Contudo, parece verificar-se uma tendência para complicações gerais e vômitos, no período pós-operatório, não se poupando dias de internamento, como esperado, face ao esquema de antibioterapia previamente utilizado de cefoxitina e metronidazol.

Além do tipo de fármacos usados, outros parâmetros, nomeadamente o tempo total e via de administração da antibioterapia podem ser alvo de estudo nesta população, de forma a otimizar o protocolo.

Tendo em conta a diversidade de esquemas de antibioterapia pós-apendicetomia na apendicite complicada usados em diferentes instituições e o crescente número de publicações sobre esta temática, uma meta-análise para compilação dos resultados desses estudos seria útil. Estudos prospetivos e randomizados são necessários para um melhor entendimento acerca do esquema terapêutico ideal.

Apêndice

Tabela I

Comparação das características dos doentes do grupo 1 (cefoxitina+metronidazol) e do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).

Características	Grupo 1	Grupo 2	Valor de <i>p</i>
Idade, anos ^a	10 [2;17]	11 [2;17]	0,356
Sexo, n			
Masculino	50 (54,9%)	104 (63,8%)	0,166
Feminino	41 (45,1%)	59 (36,2%)	
Comorbilidades, n			
Sim	12 (20,3%)	24 (15,6%)	0,418
Não	47 (79,7%)	130 (84,4%)	

^a Mediana [valores mínimo;máximo]

Tabela II

Comparação da apresentação dos doentes do grupo 1 (cefotaxima+metronidazol) e do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).

Apresentação	Total	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Antibioterapia recente, n				
Sim	25 (20,3%)	8 (25,8%)	17 (18,5%)	0,441
Não	98 (79,7%)	23 (74,2%)	75 (81,5%)	
Temperatura, n				
Subfebril/Febril	109 (79%)	30 (75%)	79 (80,6%)	0,463
Apirético	29 (21%)	10 (25%)	19 (19,4%)	
Vômitos, n				
Sim	156 (83,4%)	44 (73,3%)	112 (88,2%)	0,019
Não	31 (16,6%)	16 (26,7%)	15 (11,8%)	
Tempo evolução, horas ^a	36 [4;264]	48 [5;192] ^b	36 [4;264] ^c	0,884
Contagem leucócitos, *10 ³ /μL ^a	16,63 [4,43;34,4]	17,3 [6,51;28,20] ^d	16,515 [4,43;34,4] ^e	0,943
PCR, mg/L ^a	59,35 [0;405,4]	62 [0,63;405,4] ^f	50,7 [0;384,1] ^g	0,665

^a Mediana [valores mínimo;máximo]

^b Dados analisados de 50 doentes

^c Dados analisados de 111 doentes

^d Dados analisados de 69 doentes

^e Dados analisados de 118 doentes

^f Dados analisados de 65 doentes

^g Dados analisados de 115 doentes

Tabela III

Comparação dos parâmetros ecográficos na apresentação do grupo 1 (cefexotina+metronidazol) e do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).

Parâmetros Ecográficos	Total	Grupo 1	Grupo 2	Valor de <i>p</i>
Identificação do apêndice, n				
Sim	179 (83,3%)	61 (82,4%)	118 (83,7%)	0,815
Não	36 (16,7%)	13 (17,6%)	23 (16,3%)	
Compressível, n				
Não	43 (84,3%)	13 (76,5%)	30 (88,2%)	0,416
Sim	8 (15,7%)	4 (23,5%)	4 (11,8%)	
Diâmetro do apêndice, n				
Aumentado	143 (92,9%)	47 (90,4%)	96 (94,1%)	0,510
Normal	11 (7,1%)	5 (9,6%)	6 (5,9%)	
Presença de apendicolito, n				
Sim	52 (30,1%)	15 (25%)	37 (32,7%)	0,290
Não	121 (69,9%)	45 (75%)	76 (67,3%)	
Presença de sinais inflamatórios, n				
Sim	202 (97,1%)	67 (94,4%)	135 (98,5%)	0,184
Não	6 (2,9%)	4 (5,6%)	2 (1,5%)	

Tabela IV

Comparação da abordagem dos doentes do grupo 1 (cefoxitina+metronidazol) e do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).

Abordagem	Total	Grupo 1	Grupo 2	Valor de <i>p</i>
Via da cirurgia, n				
Laparotomia (Mc Burney)	172 (67,7%)	61(67%)	111 (68,1%)	0,498
Laparoscópica (3 trocares)	72 (28,4%)	28 (30,8%)	44 (27%)	
Videoassistida (2 trocares)	10 (3,9%)	2 (2,2%)	8 (4,9%)	
Diagnóstico, n				
Abcesso/Peritonite local	182 (71,7%)	69 (75,8%)	113 (69,3%)	0,270
Peritonite generalizada	72 (28,3%)	22 (24,2%)	50 (30,7%)	
Temperatura no 1º dia após a cirurgia, n				
Apirético	122 (62,6%)	21 (58,3%)	101 (63,5%)	0,561
Subfebril/Febril	73 (37,4%)	15 (41,7%)	58 (36,5%)	
Dias de antibioterapia EV, n ^a	6 [3;10]	6 [3;9] ^b	7 [3;10] ^c	0,117
Antibioterapia para o domicílio, n				
Sim	39 (15,4%)	15 (16,5%)	24 (14,7%)	0,709
Não	215 (84,6%)	76 (83,5%)	139 (85,3%)	

^a Mediana [valores mínimo; máximo]

^b Dados analisados de 89 doentes

^c Dados analisados de 153 doentes

Tabela V

Descrição das complicações do grupo 1 (cefotaxima+metronidazol).

Idade (anos)	Sexo	Via da cirurgia	Diagnóstico na cirurgia	Complicação	Tratamento
11	M	Laparoscopia	Abcesso/ Peritonite local	Abcesso intra-abdominal	Alteração esquema de antibiot. → imip; 12 d intern.
14	M	Laparoscopia	Peritonite generalizada	Abcesso intra-abdominal	Alteração esquema de antibiot. → imip+metro; 14 d intern.
12	M	Laparotomia	Peritonite generalizada	Abcesso intra-abdominal	Reintern.6d, sob imip
15	M	Videoassistida	Abcesso/ Peritonite local	Reação a fecalito livre intra-abdominal	Reintern.6d, com reintervenção cirúrgica + ceftriaxone
17	F	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Sinais inflamatórios com supuração discreta da ferida cirúrgica	Cuidados de penso; 8d intern.
10	M	Laparoscopia	Abcesso/ Peritonite local	Granuloma da ferida cirúrgica	Aplicação de nitrato

Abreviaturas: Antibiot. – antibioterapia; d – dias; imip. – imipenem; intern. – internamento; metro. – metronidazol; reintern. - reinternamento

Tabela VI

Descrição das complicações do grupo 2 (ceftriaxone+metronidazol).

Idade (anos)	Sexo	Via da cirurgia	Diagnóstico na cirurgia	Complicação	Tratamento
12	F	Laparoscopia	Abcesso/ Peritonite local	Abcessos intra-abdominais+derrame pleural bilateral	Reintervenção cirúrgica e alteração esquema antibiot. → imip.+metro; 13d de intern.
2	M	Laparotomia	Peritonite generalizada	Abcessos intra-abdominais+derrame pleural bilateral	2 Reintervensões cirúrgicas e alteração esquema antibiot. → imip.+metro. → pipe/tazo + vancomicina; 34 d intern.
6	M	Laparotomia	Peritonite generalizada	Abcesso intra-abdominal + derrame pleural	Alteração esquema antibiot. → imip.+metro.; 14d intern.
12	M	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Abcesso intra-abdominal + derrame pleural	Reintern. 9d, sob imip.
15	M	Laparoscopia	Peritonite generalizada	Abcesso intra-abdominal + sepsis (<i>Staphylococcus haemolyticus</i>)	Reintern. 30 d, com reintervenção cirúrgica e sob metro.+imip.+vancomicina
14	F	Laparoscopia	Abcesso/ Peritonite local	Abcesso intra-abdominal	Alteração esquema antibiot. → imip.+metro.; 21 d intern.
17	M	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Abcesso intra-abdominal	Alteração esquema antibiot. → imip. 12 d intern
14	F	Laparotomia	Peritonite generalizada	Abcesso intra-abdominal	Alteração esquema antibiot. → imip; 16 d intern.
15	M	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Abcesso da parede abdominal/intra-abdominal + deiscência total ferida cirúrgica	Reintern. 9 d, sob imip.

12	M	Laparoscopia	Peritonite generalizada	Derrame pleural + atelectasia; seguidamente, dor abdominal + febre	Alteração esquema antibiot. → imip.+metro. 13 d intern.; seguidamente, reintern. 9 d, sob amox-ac clav
10	F	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Derrame pleural bilateral + febre + vômitos	Prolongamento da antibiot.; 10 d intern.
16	M	Laparotomia	Peritonite generalizada	Confusão, dispneia + polipneia + edema da parede torácica e abdominal	Alteração esquema antibiot. → imip.+metro; 7d intern.
15	M	Laparotomia	Peritonite generalizada	Oclusão intestinal	Reintern. 4d, para tratamento conservador
13	M	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Sub-oclusão intestinal	Tratamento conservador; 10d intern.
16	M	Laparoscopia	Peritonite generalizada	Apendicite do coto apendicular	Reintern. 8d, sob imip.+metro.
16	M	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Infeção por <i>Clostridium difficile</i>	Reintern. 9d sob metro.
3	M	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Seroma/abcesso da parede abdominal; seguidamente ascite infetada	Flucloxacilina depois drenagem e alteração antibiot. → Amox-ac clav; seguidamente, reintern. 15 d e alteração atb → imip.+ metro.
16	M	Laparotomia	Peritonite generalizada	Exsudato e hematoma ferida cirúrgica	Amox-ac clav 6 d, ambulatório
13	F	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Infeção superficial da ferida cirúrgica + deiscência parcial	Penso de inadine
9	M	Laparotomia	Peritonite generalizada	Hematoma da ferida cirúrgica	Amox-ac clav 8d, ambulatório
13	M	Laparotomia	Peritonite generalizada	Febre + dor abdominal, sem abcesso	Alteração esquema antibiot. → imip.+ metro; 13 d intern.
7	M	Laparotomia	Peritonite generalizada	Diarreia + febre, sem abcesso	Reinternamento 3 d, para vigilância

11	F	Laparotomia	Abcesso/ Peritonite local	Febre	Alteração esquema antibiot. → imip.+ metro; 8d intern.
----	---	-------------	---------------------------------	-------	--

Abreviaturas: Amox-ac clav – Amoxicilina e ácido clavulânico; antibiot. – antibióterapia; d – dias; imip. – imipenem; intern. – internamento; metro. – metronidazol; pipe/tazo – piperacilina/ tazobactam; reintern. - reinternamento

Bibliografia

1. Yang W-C, Chen C-Y, Wu H-P. Etiology of non-traumatic acute abdomen in pediatric emergency departments. *World J Clin Cases*. 2013;1(9):276.
2. Buckius MT, McGrath B, Monk J, Grim R, Bell T, Ahuja V. Changing Epidemiology of Acute Appendicitis in the United States: Study Period 1993–2008. *J Surg Res*. 2012;175(2):185–90.
3. Lin K-B, Lai KR, Yang N-P, Chan C-L, Liu Y-H, Pan R-H, et al. Epidemiology and socioeconomic features of appendicitis in Taiwan: a 12-year population-based study. *World J Emerg Surg*. 2015;10(1):42.
4. Ceresoli M, Zucchi A, Allievi N, Harbi A, Pisano M, Montori G, et al. Acute appendicitis: Epidemiology, treatment and outcomes- analysis of 16544 consecutive cases. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(10):693-9.
5. OECS Statistics. Stat; Health Care Utilisation Surgical Procedures; Disponível em: http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=HEALTH_STAT#. Consultado pela última vez a 29/03/2018.
6. Narsule CK, Kahle EJ, Kim DS, Anderson AC, Luks FI. Effect of delay in presentation on rate of perforation in children with appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2011;29(8):890–3.
7. Becker T, Kharbanda A, Bachur R. Atypical Clinical Features of Pediatric Appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2007;14(2):124–9.
8. Aspelund G, Fingeret A, Gross E, Kessler D, Keung C, Thirumoorthi A, et al. Ultrasonography/MRI Versus CT for Diagnosing Appendicitis. *Pediatrics*. 2014;133(4):586–93.
9. Blakely ML, Williams R, Dassinger MS, Eubanks JW, Fischer P, Huang EY, et al. Early vs Interval Appendectomy for Children With Perforated Appendicitis. *Arch Surg*. 2011;146(6):660-5.
10. Huang L, Yin Y, Yang L, Wang C, Li Y, Zhou Z. Comparison of Antibiotic Therapy and Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Children: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):426-434.
11. Hughes MJ, Harrison E, Paterson-Brown S. Post-Operative Antibiotics after Appendectomy and Post-Operative Abscess Development: A Retrospective Analysis. *Surg Infect*. 2013;14(1):56–61.
12. Sadraei-Musavi S-M, Nikbakhsh N, Darzi A. Postoperative antibiotic therapy after appendectomy in patients with non-perforated appendicitis. *Casp J Intern Med*. 2017;8(2):104-107.
13. St. Peter SD, Little DC, Calkins CM, Murphy JP, Andrews WS, Holcomb GW, et al. A simple and more cost-effective antibiotic regimen for perforated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2006;41(5):1020–4.
14. St. Peter SD, Tsao K, Spilde TL, Holcomb GW, Sharp SW, Murphy JP, et al. Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2008;43(6):981–5.
15. Dreznik Y, Feigin E, Samuk I, Kravarusic D, Baazov A, Levy I, et al. Dual versus Triple Antibiotics Regimen in Children with Perforated Acute Appendicitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2017
16. Kronman MP, Oron AP, Ross RK, Hersh AL, Newland JG, Goldin A, et al. Extended-Versus Narrower-Spectrum Antibiotics for Appendicitis. *Pediatrics*. 2016;138(1).
17. Tuduri I. Considerations about the article by St. Peter “Single Daily Dosing Ceftriaxone and Metronidazole vs Standard Triple Antibiotic Regimen for Perforated Appendicitis in Children: A Prospective Randomised Trial”. *J Pediatr Surg*. 2008;43(10):1949-50.
18. Lee JY, Ally S, Kelly B, Kays D, Thames L. Once Daily Dosing of Ceftriaxone and Metronidazole in Children With Perforated Appendicitis. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(2):140–5.

19. Fallon SC, Hassan SF, Larimer EL, Rodriguez JR, Brandt ML, Wesson DE, et al. Modification of an evidence-based protocol for advanced appendicitis in children. *J Surg Res.* 2013;185(1):273–7.
20. Emil S, Elkady S, Shbat L, Youssef F, Baird R, Laberge J-M, et al. Determinants of postoperative abscess occurrence and percutaneous drainage in children with perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(12):1265–71.
21. Fraser JD, Aguayo P, Leys CM, Keckler SJ, Newland JG, Sharp SW, et al. A complete course of intravenous antibiotics vs a combination of intravenous and oral antibiotics for perforated appendicitis in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2010;45(6):1198–202.
22. Yu T-C, Hamill J, Evans S, Price N, Morreau P, Upadhyay V, et al. Duration of Postoperative Intravenous Antibiotics in Childhood Complicated Appendicitis: A Propensity Score-Matched Comparison Study. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;24(04):341–9.

Joana Mendes. Otimização do protocolo de antibioterapia
para a apendicite aguda



**Otimização do protocolo de antibioterapia para
a apendicite aguda**

Joana Mendes

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

