



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

RAFAEL ANLICOARA

ANTIBIOTICOPROFILAXIA DE CIRURGIA BARIÁTRICA
COM CEFAZOLINA EM INFUSÃO CONTÍNUA:
DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO
NO TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO

Recife - PE
2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

RAFAEL ANLICOARA

ANTIBIOTICOPROFILAXIA DE CIRURGIA BARIÁTRICA
COM CEFAZOLINA EM INFUSÃO CONTÍNUA:
DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO
NO TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador

Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz
Prof Associado do Depto. de Cirurgia, CCS-UFPE

Orientador externo

Dr. José Luiz de Lima Filho
Prof Adjunto do Depto. de Bioquímica, CCB-UFPE

Recife - PE
2012

**“ANTIBIOTICOPROFILAXIA DE CIRURGIA BARIÁTRICA COM
CEFAZOLINA EM INFUSÃO CONTÍNUA: DETERMINAÇÃO DA
CONCENTRAÇÃO NO TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO”.**

RAFAEL ANLICOARA

APROVADA EM: 06/09/2012

ORIENTADOR INTERNO: DR. ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERRAZ.

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF. DR. EDMUNDO MACHADO FERRAZ - CCS/UFPE

PROF. DR. JOSEMBERG MARINS CAMPOS - CCS/UFPE

PROF. DR. JOSÉ GUIDO CORRÊA DE ARAUJO JUNIOR - CCS/UFPE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Souza Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

CHEFE

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

VICE-COORDENADOR

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Fábio de Oliveira Vilar

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Josemberg Marins Campos

Profa. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio Caldas Neto

DEDICATÓRIA

A minha esposa Ana Emília e a meu filho Luiz Antônio,
que além de amor, carinho e compreensão, aceitaram e incentivaram meus esforços para
realização do mestrado.

Aos meus pais e irmãos,
que, durante toda a minha vida, foram companheiros essenciais para construção de
minha vida profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas, que durante o período em que esta pesquisa foi realizada, deixaram suas funções habituais para me ajudar.

Ao Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, aos seus professores e funcionários incansáveis em propiciar as melhores condições ao mestrado em cirurgia.

Ao professor Álvaro Antônio Bandeira Ferraz, um lutador, um amigo, um verdadeiro mestre a serviço da ciência e do ensino.

Ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), em especial a Kilma Coelho Paz que foi paciente e determinada na colaboração para realização das análises.

Ao professor José Luiz de Lima Filho que muito auxiliou com orientações e com meios a nossa pesquisa.

A toda equipe cirúrgica do professor Álvaro Ferraz, incluindo cirurgiões auxiliares, anestesistas e instrumentadoras, fundamentais na coleta dos dados e das amostras.

RESUMO

Antibioticoprofilaxia em cirurgia bariátrica com Cefazolina em infusão contínua: determinação da concentração no tecido celular subcutâneo.

Introdução: A infecção de sítio cirúrgico (ISC) ocorre em aproximadamente 1 a 22% das cirurgias bariátricas. A utilização do antibiótico profilático de maneira adequada é um ponto chave para prevenir a ISC. Um dos fatores que pode estar envolvido neste maior índice de infecção seria a baixa concentração de antibiótico profilático atingida no tecido adiposo dos pacientes obesos severos. **Objetivos:** Dosar a Cefazolina, no tecido celular subcutâneo, de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, que receberam dose de 2g na indução anestésica, associada a 1g contínuo durante a cirurgia e avaliar se existe relação entre a concentração obtida e o índice de massa corpórea (IMC) dos pacientes. **Métodos:** Dezoito pacientes foram avaliados durante o período de Outubro/2011 a Maio/2012. Amostras de tecido celular subcutâneo, obtidas no início e ao final das cirurgias destes pacientes, foram analisadas através de cromatografia a líquido de alta eficiência para determinar a concentração da cefazolina. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi de $39,4 \pm 11,6$ anos e o IMC médio foi de $40,5 \pm 3,98$. A concentração de Cefazolina encontrada no tempo inicial foi de $6,66 \pm 2,56 \mu\text{g/ml}$, e ao término da cirurgia foi de $7,93 \pm 2,54 \mu\text{g/ml}$. Os pacientes com $\text{IMC} < 40 \text{kg/m}^2$ apresentaram concentração inicial de Cefazolina 48% maior e concentração final 47% maior do que os pacientes com $\text{IMC} \geq 40 \text{kg/m}^2$. **Conclusões:** Nas cirurgias bariátricas com até três horas de duração, o acréscimo de uma dose de 1g de Cefazolina, em infusão endovenosa contínua, à atual dose recomendada de 2g na indução anestésica, propicia concentração no tecido celular subcutâneo acima da concentração inibitória mínima para as principais agentes causadores de ISC. Os pacientes com $\text{IMC} < 40 \text{kg/m}^2$ apresentaram concentrações de Cefazolina significativamente maiores dos que os pacientes com $\text{IMC} \geq 40 \text{kg/m}^2$.

Descritores: Obesidade, Cirurgia bariátrica, Cefazolina, Profilaxia antimicrobiana, Administração & dosagem

ABSTRACT

Antibiotic prophylaxis in bariatric surgery with Cefazolin in continuous infusion: measurement of concentration in the subcutaneous tissue.

Introduction: Surgical site infection (SSI) occurs in approximately 1-22% of bariatric surgeries. The correct use of prophylactic antibiotic is a key point to prevent SSI. One factor that may be involved in this higher rate of infection would be the low concentration of prophylactic antibiotics observed in adipose tissue of morbidly obese patients. **Objectives:** Determine Cefazolin concentration in subcutaneous tissue of patients undergoing bariatric surgery, who received a dose of 2 g at induction of anesthesia, combined with 1g continued during surgery and to evaluate whether a relationship exists between the concentration obtained and patient's body mass index (BMI). **Methods:** Eighteen patients were evaluated between October/2011 and May/2012. Subcutaneous tissue samples obtained at the beginning and the end of surgery were analyzed by high-performance liquid chromatography to determine the concentration of Cefazolin. **Results:** The average age of patients was 39.4 ± 11.6 years and mean BMI was 40.5 ± 3.98 . The concentration of Cefazolin at baseline was $6.66 \pm 2.56 \mu\text{g/ml}$ and at the end of surgery was $7.93 \pm 2.54 \mu\text{g/ml}$. The patients with BMI $<40 \text{kg/m}^2$ had Cefazolin concentration 48% higher at the initial operative time and 47% higher at final operative time than the patients with BMI $\geq 40 \text{kg/m}^2$. **Conclusions:** In bariatric surgery with up to three hours, adding a dose of 1g of Cefazolin of continuous intravenous infusion to the current recommended dose of 2g at induction of anesthesia, provides concentration in subcutaneous tissue above the minimum inhibitory concentration for the main agents causing SSI. Patients with BMI $<40 \text{kg/m}^2$ had increased Cefazolin tissue concentrations when compared to patients with BMI $\geq 40 \text{kg/m}^2$.

Keywords: Obesity, Bariatric surgery, Cefazolin, Antibiotic prophylaxis, Administration & dosage

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1:	Classificação da obesidade de acordo com Organização Mundial de Saúde.	5
Figura 1:	Tecido adiposo nos frascos de origem, onde permaneceram congelados a -80° Celsius, e frascos para processamento das amostras.	16
Figura 2:	A. Tecido em frasco para processamento, pesagem em balança de precisão B. Amostras já adicionadas à solução de extração	17
Figura 3:	A. Amostras processadas e centrifugadas para coleta do sobrenadante. B. Frascos com o sobrenadante coletado das amostras e frascos receptores da solução após filtração para HPLC.	18
Figura 4:	Cromatógrafo a líquido de alta eficiência	19
Figura 5:	Cromatograma correspondente a controle de $5\mu\text{g/ml}$	23
Figura 6:	Cromatograma correspondente a controle de $30\mu\text{g/ml}$	23
Figura 7:	Cromatograma correspondente ao paciente 05, tempo final, segunda repetição.	24
Gráfico 1:	Reta com os dados das amostras de controle	22
Gráfico 2:	Média da concentração no grupo total e segundo a faixa de IMC por avaliação.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características dos pacientes.	21
Tabela 2	Concentrações dos tempos inicial e final dos dezoito pacientes analisados e os valores de IMC de cada um	25
Tabela 3.	Concentração de antibiótico no grupo total e segundo a faixa de IMC por avaliação.	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IMC	Índice de massa corpórea
CIM	Concentração inibitória mínima
Kg	Kilograma
$\mu\text{g/ml}$	micrograma por mililitro
ISC	Infecção de sítio cirúrgico
PCT	Peso corporal total
Kg/m^2	Kilograma por metro quadrado
FC/FD	Farmacocinética/farmacodinâmica
T>CIM	Tempo que um antibiótico permanece em concentração maior que a CIM

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Apresentação do problema	2
1.2 Justificativa	3
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Geral	4
1.3.2 Específicos	4
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 Obesidade	5
2.2 Farmacocinética dos obesos	6
2.3 Antibioticoprofilaxia em obesos	7
2.4 Infecção de sítio cirúrgico em obesos	9
2.5 Cromatografia a líquido de alta eficiência	10
2.6 Dosagens de antibióticos nos tecidos de pacientes obesos	11
3. PACIENTES E MÉTODOS	14
3.1 Local e população de estudo	14
3.2 Desenho do estudo	14
3.3 Critérios de seleção	14
3.3.1 Critérios de inclusão	14
3.3.2 Critérios de exclusão	14
3.4 Procedimentos éticos	14
3.5 Procedimentos técnicos	15
3.5.1 Seleção dos pacientes	15
3.5.2 Preparo das amostras	16
3.5.3 Análise das amostras	18
3.5.4 Processamento dos dados	20
3.6 Procedimentos analíticos	20
4. RESULTADOS	21
4.1 Características do grupo estudado	21
4.2 Equação da concentração em função da área	22
4.3 Concentração de Cefazolina nos pacientes	22
5. DISCUSSÃO	27
5.1 Discussão da metodologia	27
5.2 Discussões dos resultados	30
5.3 Considerações finais	32
6. CONCLUSÕES	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
Anexo A: Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do CONEP	40
Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido	41
Anexo C: Protocolo do projeto pesquisa	43



1. INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do problema

A Organização Mundial de Saúde relatou que em 2008, 10% dos homens e 14% das mulheres do mundo eram obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$)¹.

Nos Estados Unidos, a obesidade acomete um terço da população, destes 16% são obesos classe II e 6% são obesos classe III². A obesidade é a segunda causa evitável de morte prematura nos Estados Unidos, atrás apenas do tabagismo³. Existe um consenso que a cirurgia bariátrica deve ser oferecida a pacientes obesos mórbidos, que não respondem a terapias clínicas para emagrecimento⁴.

A infecção de sítio cirúrgico (ISC) ocorre em aproximadamente 1% no registro internacional de cirurgia bariátrica, porém taxas de até 22% são apresentadas em outras publicações^{4,5,6,7}. Os agentes infecciosos mais comuns são os *Streptococcus hemolytic* e *viridans* e o *Stafhylococcus aureus*.

Estas infecções ocorrem a despeito das medidas preventivas corretas e a obesidade por si é um fator de risco independente^{6,8}. A infecção de ferida cirúrgica nos pacientes obesos severos aumenta muito a morbidade cirúrgica, podendo inclusive, levar a óbito dos acometidos⁹.

A antibioticoprofilaxia é uma das principais medidas para prevenir a ISC. Esta profilaxia para ser efetiva tem que alcançar três objetivos básicos: o antibiótico tem que cobrir a flora bacteriana alvo, a concentração tissular deste antibiótico tem que atingir a concentração inibitória mínima (CIM) para esta flora e a concentração tissular deve permanecer adequada durante toda cirurgia. A utilização do antibiótico correto, na dose certa é um ponto chave para prevenir a infecção de ferida operatória¹⁰.

Os mais diversos antibióticos têm sido empregados, sendo os mais comuns: a Cefazolina, a Cefoxitina, a Ampicilina-Sulbactam, a Vancomicina, as fluorquinolonas, bem como a associação de Metronidazol e Ceftriaxone.

A utilização de antibióticos diversos para o mesmo fim indica, claramente, que não existe um consenso sobre a eficácia e a segurança de cada um deles. Enquanto alguns podem não ser eficazes contra os germes envolvidos com ISC, outros mais fortes podem ter espectro muito amplo, inclusive, favorecendo a proliferação de bactérias multirresistentes e a ocorrência de efeitos colaterais.

Contudo, em 1988, vários especialistas reunidos em Freiburg, Alemanha, realizaram um estudo coordenado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹¹, que contou com a participação do professor Edmundo Ferraz, estimulando a utilização



profilática dos antimicrobianos por curto período, máximo de 24 horas, já determinando a Cefazolina como droga de escolha. Esta determinação consolidou a profilaxia de curta duração como padrão-ouro na prevenção da infecção de sítio cirúrgico^{12,13,14}.

A Cefazolina, por seu amplo espectro de ação, seu baixo custo e sua segurança é a droga mais utilizada para a antibioticoprofilaxia em cirurgias bariátricas^{15,16,17}. A dose atualmente recomendada é de um grama para pacientes de até 80 kg e de dois gramas para pacientes com mais de 80 kg. A dose deve ser administrada até 30 minutos antes da cirurgia e uma dose subsequente deve ser aplicada a cada 2 a 5 horas, enquanto durar a cirurgia¹⁸.

O Instituto norteamericano, que determina a concentração inibitória mínima (CIM) dos antibióticos para os diversos agentes infecciosos, revisou a recomendação para a Cefazolina em 2010 e determinou como 1 µg/ml a CIM para os cocos Gram-positivos e 4 µg/ml a CIM para bastonetes Gram negativos¹⁹.

O pacientes obesos classe II e III apresentam algumas diferenças fisiológicas em relação aos indivíduos não-obesos: débito cardíaco e volume sanguíneo total aumentado; clearance renal aumentado; aumento da deposição gordurosa no fígado; alterações nos níveis plasmáticos de proteínas²⁰. Além destas alterações, é sabido que o tecido adiposo tem vascularização pobre, correspondendo a aproximadamente 5% do débito cardíaco dos pacientes não-obesos^{10,21}.

As doses de antibióticos apropriadas aos pacientes obesos, a posologia e a melhor via de administração destes ainda são alvo de inúmeros estudos, estando ainda mal definidas^{15,17,21,22,23,24}.

A determinação da eficácia de um antibiótico em atingir níveis terapêuticos nos tecidos é fundamental para que seja indicado na população obesa. Poucos estudos tem determinado a concentração tecidual desta classe de medicamentos em pacientes obesos.

Alguns estudos têm propagado a ideia de que a Cefazolina utilizada como recomendado atualmente, não forneceria uma concentração inibitória mínima aos principais agentes causadores de ISC na população obesa^{15,21}.

Edmiston e cols.²¹ realizaram, em 2004, um estudo em que os níveis tissulares de Cefazolina não atingiram a concentração inibitória mínima para os principais agentes infecciosos, em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Estes mesmos autores sugerem que, para alcançar concentrações tissulares adequadas de Cefazolina, um esquema adequado seria a administração de dois gramas de cefazolina na indução anestésica, seguida de infusão contínua de um grama.



1.2 Justificativa

Os pacientes obesos moderados e severos apresentam taxas de infecção de sítio cirúrgico maiores do que a população não obesa. A maior ocorrência de infecção não pode ser atribuída a um único fator isoladamente. Contribuem para isso as comorbidades que os pacientes obesos apresentam como diabetes, insuficiência vascular, déficit de oxigenação dos tecidos, dentre outras.

Um dos fatores que pode estar envolvido neste maior índice de infecção seria a baixa concentração de antibiótico profilático atingida no tecido celular subcutâneo (TCS), principal origem da ISC.

A determinação da concentração da cefazolina no TCS, antibiótico mais comumente empregado na antibioticoprofilaxia destes pacientes, pode determinar se a concentração inibitória mínima para as bactérias mais comuns é alcançada, com determinado esquema posológico.

A possibilidade de melhor esclarecimento acerca da antibioticoprofilaxia, em casos semelhantes aos dos pacientes deste estudo, pode sugerir alterações no uso de antibióticos profiláticos para tentar reduzir as taxas de infecção de ferida operatória.



1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Dosar a Cefazolina no tecido celular subcutâneo de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, que receberam dose de 2 gramas na indução anestésica, associada a 1 grama em infusão endovenosa contínua durante a cirurgia.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar se o regime de Cefazolina empregado propicia uma concentração, no tecido celular subcutâneo, superior à concentração inibitória mínima dos principais agentes causadores de ISC, em pacientes portadores de obesidade graus II e III.

- Avaliar se a dosagem da Cefazolina no tecido celular subcutâneo tem relação com o índice de massa corpórea (IMC) dos pacientes.

- Determinar a variação da concentração da Cefazolina, no tecido celular subcutâneo, no início e no final das cirurgias bariátricas.



2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Obesidade

A obesidade é uma doença que se caracteriza pelo excesso de gordura no corpo. Esse excesso é decorrente de uma oferta de calorias constantemente maior que o gasto de energia corporal, o que resulta, com frequência, em prejuízos à saúde.

A obesidade tem se tornado uma epidemia moderna, particularmente em países mais desenvolvidos, com índices de prevalência excedendo 30% e 20% dos adultos nos Estados Unidos e Europa, respectivamente^{2,25}. Nos Estados Unidos, os obesos mórbidos já representam 6% da população². Atualmente, acomete 600 milhões de pessoas no mundo, sendo 30 milhões somente no Brasil²⁶.

A obesidade está relacionada a um aumento do risco de morte, que é diretamente relacionado ao IMC: indivíduos com o IMC > 35 Kg/m² têm um risco 2,5 vezes maior do que aqueles com IMC na faixa normal, ao passo que aqueles com IMC > 40 Kg/m² têm um risco 10 vezes maior²⁷. O termo obesidade mórbida é empregado para os pacientes com IMC > 40Kg/m².

Segundo Sociedade Brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica, no ano de 2010 foram realizadas 60000 cirurgias bariátricas sendo 35% delas por videolaparoscopia²⁶.

A classificação da obesidade pela organização mundial de saúde está detalhada no quadro 1:

Quadro 1. Classificação da obesidade de acordo com Organização Mundial de Saúde.

IMC (Kg/m ²)	Classificação
<18,5	Magreza
18.5 a 24.9	Normal
25.0 a 29.9	Sobrepeso
30.0 a 34.9	Obesidade grau I
35.0 a 39.9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

Fonte: Organização Mundial de Saúde 2000²⁸.



2.2 Farmacocinética nos obesos

Os pacientes obesos, por sua composição corporal, absorvem, distribuem, metabolizam e excretam as drogas de forma particular. Esta condição nutricional dos pacientes altera de forma significativa a farmacocinética e a farmacodinâmica de alguns antibióticos, e levar em consideração as características da composição corporal destes pacientes é essencial para a otimização da farmacoterapia na obesidade^{15,29}.

Estes indivíduos tem um débito cardíaco aumentado, assim como maior volume sanguíneo total e maior filtração glomerular, o que aumenta a depuração renal de diversas drogas, cerca de 80-100% da Cefazolina é eliminada na urina na forma inalterada, desta forma uma taxa de filtração glomerular aumentada interfere na farmacodinâmica da mesma. Além disso, apresentam aumento da deposição gordurosa no fígado, aumento relativo do percentual de tecido adiposo no corpo e alterações nos níveis plasmáticos de proteínas^{27,30}. O aumento das lipoproteínas e da α 1-glicoproteína podem influenciar a distribuição dos antibióticos³¹.

A taxa de ligação às proteínas é variável, mesmo entre as cefalosporinas. A Cefazolina tem taxa de ligação em torno de 74-86%, a Ceftriaxona apresenta taxa maior que 98% e o Cefpodoxime tem taxa aproximada de 25%. Desta forma, o cálculo da dose de cada cefalosporina deve ser feito de forma diferente³².

O fluxo sanguíneo para o tecido adiposo corresponde a menos de 5% do débito cardíaco. Com o maior percentual deste tecido nos obesos mórbidos, existe uma redução relativa do fluxo sanguíneo para este tecido³³. O fluxo sanguíneo para o tecido adiposo é de 30 a 50% menor nestes pacientes, se comparado com indivíduos moderadamente obesos ou magros^{34,35}. A hipertrofia das células adiposas reduz relativamente a área de superfície capilar, diminuindo assim a taxa de penetração tissular das drogas para o tecido adiposo³⁶.

As cefalosporinas são hidrofílicas, dessa forma, o fluxo sanguíneo reduzido nos indivíduos obesos mórbidos pode diminuir ou retardar a penetração tissular destas drogas. Existe ainda a preocupação com alterações que podem ocorrer com o paciente durante o período em que o antibiótico está sendo distribuído no paciente. Grandes sangramentos ou respostas inflamatórias exacerbadas podem exigir uma maior dose ou menor espaço de tempo entre doses³⁷.

Uma equação que poderia representar a relação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD) é utilizada de forma prática como um método para avaliar o efeito farmacológico de um antibiótico, avaliando o seu esquema posológico³⁸.

A maioria dos trabalhos de farmacocinética de antibióticos foi realizada com concentração sérica das drogas. Estudos de farmacocinética demonstram em obesos



uma penetração tissular irregular, por vezes inadequada, a despeito de níveis séricos terapêuticos^{23,38}.

A concentração sérica nos obesos não é correlata à concentração nos diferentes tecidos, sendo que no obeso, a concentração no tecido adiposo foi bem menor nos estudos publicados^{21,38}. Só o percentual livre no plasma é responsável pelo efeito terapêutico do antibiótico, sendo a fração da dosagem que atinge o tecido alvo. Como a penetração tissular é diferente na população obesa, a dosagem nos tecidos diretamente seria uma forma mais fidedigna de avaliar a farmacocinética dos antibióticos.

Existe uma associação significativa entre a concentração de antibiótico intraoperatório e a eficácia da antibioticoprofilaxia, assim como, entre esta e o risco de infecção de ferida³⁹.

2.3 Antibioticoprofilaxia em obesos

Para a população como um todo, pode-se dizer de forma grosseira, que a antibioticoprofilaxia sistêmica reduz os índices de ISC à metade⁴⁰. O uso adequado de antibióticos profiláticos é peça chave neste objetivo.

As cirurgias bariátricas são consideradas potencialmente-contaminadas. A seleção do antimicrobiano adequado deve ser baseada em diversos fatores: flora bacteriana provável de causar infecção; características do paciente, como alergias, comorbidades; e características do hospital, como agentes infecciosos mais comuns, dentre outras.

A população de obesos mórbidos apresenta desafios quanto à farmacocinética dos antibióticos, como visto no tópico anterior.

Na cirurgia bariátrica, os agentes mais comumente envolvidos são os cocos Gram-positivos (estafilococos, estreptococos e enterococos), patógenos Gram-negativos (enterobactérias) e até anaeróbios como o *Bacteroides fragilis*⁴.

O agente antimicrobiano mais recomendado para profilaxia de cirurgias gastroduodenais é a Cefazolina. Para as cirurgias bariátricas abaixo do duodeno, agentes com atividade anaeróbica devem ser empregados, como associação de Metronidazol a Cefazolina ou troca desta por uma das cefamicinas (Cefoxitina ou Cefotetam)¹⁶.

Freeman e cols.⁶ ressaltaram, em seu artigo realizado em diversos hospitais, que 37 esquemas de profilaxia antimicrobiana foram empregados, o que demonstra o quão



distante ainda está de se chegar a um consenso de qual(is) o(s) melhor(es) antibiótico(s) para esta finalidade.

De acordo com a resistência da flora bacteriana de cada hospital aos antimicrobianos, a profilaxia pode ser adaptada com a utilização de cefalosporinas de 3ª geração, especificamente as sem atividade antipseudomonas, drogas β -lactâmicas associadas a β -lactamases e carbapenêmicos, dentre outros. Estas drogas de mais amplo espectro devem ser reservadas para situações específicas, já que tem seu lugar no leque terapêutico de infecções importantes.

Outros aspectos importantes a serem ressaltados, além da escolha do antimicrobiano, seriam a dose deste antibiótico para a população obesa e o seu método de administração.

O cálculo da dose do antimicrobiano utilizado no obeso deve ser realizado baseado na característica de cada classe de antibiótico. Desta forma, já está bem estabelecido, por exemplo, que os aminoglicosídeos devem ter suas doses ajustadas pelo peso corporal magro, o que garante níveis tissulares ótimos. Existem, ainda, classes de antibióticos que devem ter as suas doses calculadas pelo peso ideal do paciente ou pelo peso corporal total.

Os poucos trabalhos que avaliaram a dose ideal de cefalosporinas em obesos sugerem que a dose seja aumentada para esta população²⁴.

A via de administração endovenosa dos antibióticos para profilaxia antimicrobiana já foi exaustivamente estudada, e é a via atualmente recomendada para este fim. Está bem claro que esta profilaxia reduz o índice de infecção de sítio cirúrgico^{18,39,40}.

Alguns autores tem estudado a utilização de antibióticos tópicos, porém os resultados são conflitantes: Christou e cols.⁴ não evidenciaram mudança de incidência de infecção de ferida com acréscimo de solução Cefazolina nas feridas, enquanto Alexander e colaboradores sugerem que a irrigação da ferida com Kanamicina pode ser responsável por seu índice menor do que 1% de infecção surgida a partir do subcutâneo^{22,43}.

A utilização de antibióticos tópicos tem se mostrado benéfica para os pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica, porém, esta conclusão carece de ensaios clínicos controlados⁴¹.

A importância em se administrar o antibiótico no momento certo, entre trinta minutos e uma hora antes da incisão também é muito relevante. A administração do antimicrobiano, dez minutos antes da incisão cirúrgica ou mais próximo em relação à mesma, dobra o risco de infecção da ferida⁴.



2.4 Infecções de sítio cirúrgico em obesos

O índice de infecção sítio cirúrgico (ISC) para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica varia de 1,3 a 22%^{4,5,6,7}.

O índice relatado pelo governo norte-americano sugere que o índice médio para as cirurgias abertas varia de 2,6 a 8,8%, sendo 2,65 para os pacientes com grau de risco “0” até 8,8% no pacientes com grau de risco “2”. Nas cirurgias bariátricas laparoscópicas, o índice cai de 2,6 para 1,01%, provavelmente devido as menores incisões, ao curto período de internação hospitalar e a menor perda sanguínea⁴³. Para infecções de parede abdominal, a *odds ratio* para o fator de risco obesidade é de 1,66⁵.

As maiores taxas de ISC nos pacientes obesos mórbidos, em relação aos pacientes não obesos, são bem relatadas em diversos artigos. Estas maiores taxas de infecção na população obesa mórbida tem sido explicadas pela redução da oxigenação tissular, pela não obtenção de nível antibiótico adequado no sítio cirúrgico, bem como por hiperglicemia pré-operatória dentre outros fatores^{15,44,45}.

O tecido adiposo produz adipoquinas, leptina e adiponectinas, que apresentam papel importante nas vias inflamatória e imunológica (imunidade celular). No entanto, ainda não está bem conhecida a função específica dessas adipoquinas, tais como interleucina 6 e fator de necrose tumoral- α ^{45,46}.

A redução dos índices de infecção de sítio cirúrgico é um objetivo a ser alcançado a todo custo. O aumento da morbidade causada pelas infecções, o aumento do tempo de permanência hospitalar, bem como o aumento de custos envolvidos justificam que mais pesquisas sejam destinadas a este assunto⁴⁷.

Um estudo relatou a redução drástica de infecção após cirurgia bariátrica laparoscópica de 12 para 1,5% após instituir preparo intestinal e proteção da ferida no subcutâneo, antes da retirada dos grampeadores⁴⁸.



2.5 Cromatografia a líquido de alta eficiência

Conforme descrição da Farmacopéia Brasileira 5^a edição, a cromatografia a líquido de alta eficiência (HPLC) é uma técnica de separação fundamentada na distribuição dos componentes de uma mistura, entre duas fases imiscíveis: a fase móvel, líquida e, a fase sólida estacionária, contida em uma coluna cilíndrica, através de adsorção⁴⁹.

Diversos métodos são utilizados para separar estes componentes, dependendo da técnica cromatográfica utilizada. A maioria das análises farmacêuticas está baseada no método de separação por partição.

O equipamento utilizado para HPLC consiste em um reservatório que contém a fase móvel, uma bomba que impele esta fase pelo sistema cromatográfico, um injetor para introduzir as amostras, uma coluna cromatográfica, um detector e um dispositivo de captura dos dados.

A amostra é submetida à diluição na fase móvel. A solução resultante é filtrada e injetada no sistema cromatográfico. A amostra de tecido contendo antibiótico é analisada através da separação dos componentes presentes na solução a ser injetada. Sistemas que consistem em fase móvel polar e fases estacionárias apolares são denominados de cromatografia em fase reversa. A afinidade de uma substância pela fase estacionária, e conseqüentemente, seu tempo de retenção na coluna é controlada pela polaridade da fase móvel.

Os detectores mais frequentes são os espectrofotométricos. A radiação ultravioleta atravessa pela célula de fluxo, as substâncias são eluídas da coluna, passam pela célula de detector e absorvem a radiação, resultando em alterações mensuráveis do nível de energia. Os detectores podem apresentar comprimento de onda fixo, variável ou múltiplo, estes detectores contêm uma fonte contínua de emissão com lâmpada que, dentre outras fontes, podem ser de xenônio ou mercúrio⁴⁹.

Um software é responsável pelo manejo das informações obtidas, gerando cromatogramas, os dados de área, altura de pico e identificação das amostras. A área ou altura de pico são proporcionais à quantidade de substância eluída.



2.6 Dosagens de antibióticos nos tecidos de pacientes obesos

A obtenção de nível tissular que ultrapasse a concentração inibitória mínima (CIM) para os principais agentes infecciosos é condição essencial na tentativa de reduzir esses números.

Existem poucos artigos que se propuseram a dosar, nos tecidos e no plasma, a concentração dos antibióticos na população obesa. As únicas classes bem avaliadas nesta população são os aminoglicosídeos, que já dispõe de fórmula matemática para correção da dose, assim como a Vancomicina, que deve ser ajustada pelo peso total do paciente^{50,51}.

O artigo de Pories e cols.⁵² mostrou que o emprego da cefazolina em pacientes submetidos à gastroplastia reduzia os índices de infecção. Um outro artigo mostrou que a dose precisava ser aumentada de um para dois gramas para alcançar níveis de infecção de ferida adequados⁵³.

Desde 2001, várias publicações têm realizado medidas da concentração de antibióticos no plasma e/ou no tecido adiposo subcutâneo de pacientes obesos. Os antibióticos utilizados para profilaxia ou terapêutica são os mais diversos e, hoje, a eficácia das doses utilizadas, são discutíveis^{8,17,21,37,54-62}. A revisão dos artigos publicados a partir do ano de 2001 demonstra os aspectos apresentados a seguir.

Os tecidos em que foi realizada a determinação da concentração dos antibióticos foram: plasma, tecido adiposo do subcutâneo, tecido muscular, omento e intestino delgado, sendo que alguns estudos realizaram dosagens em mais de um tipo de tecido.

As amostras foram obtidas em pacientes obesos submetidos a procedimentos cirúrgicos, sendo cirurgias bariátricas diversas, além de um estudo com gestantes obesas submetidas a cesareanas. Outros artigos realizaram dosagens em pacientes obesos voluntários. Estes artigos visavam avaliar se o antibiótico poderia ser efetivo para tratamento de infecções.

Os trabalhos avaliaram a dosagem de fluorquinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina e Alatrofloxacina), Ertapenem, Daptomicina e cefalosporinas, sendo estas, a Cefazolina, a Cefoxitina, o Cefuroxime e o Cefepime.

As dosagens nos tecidos sólidos foram obtidas através de microdiálise e através de fragmentos do próprio tecido. As medidas de concentração foram obtidas por cromatografia a líquido de alta eficiência ou por ensaio imunológico.

Todos os artigos enfocam o aumento dos casos de obesidade em seus países, bem como a necessidade de melhor entendimento sobre a farmacocinética dos antibióticos nos pacientes obesos. É também enfatizado que a diferente proporção



corporal, de tecido adiposo em relação a água corporal total, afeta a distribuição tissular de diversas drogas.

As quinolonas são mais lipofílicas que os B-lactâmicos e poderiam apresentar maiores níveis tissulares nos pacientes com maior proporção de tecido adiposo^{54,55}. Os artigos que estudaram esta classe de antibióticos mostraram distribuição dos antibióticos semelhantes a dos pacientes não obesos. A concentração alcançada foi sempre superior à concentração inibitória mínima para os principais agentes infecciosos envolvidos em infecção de sítio cirúrgico^{54,55,59,61}.

Os trabalhos com quinolonas mostraram que a dose ajustada pelo peso corporal total (PCT) é adequada para alcançar nível tissular adequado, não necessitando que se leve em consideração a maior proporção tecido adiposo/água nos indivíduos obesos.

As análises da relação concentração tissular/concentração plasmática evidenciam que os níveis plasmáticos não refletem a concentração tissular e que a penetração nos tecidos é diferente nesta população, mas adequada quando a dose é baseada no PCT^{54,55,59}.

Os artigos que descrevem a utilização do Ertapenem e da Daptomycin foram realizados em voluntários saudáveis com diferentes índices de massa corpórea.

O Ertapenem é um carbapenêmico que já foi testado para profilaxia de infecções, mas que devido ao seu amplo espectro de ação tem sido reservado como opção terapêutica. Assim como os B-lactâmicos, sua ação bactericida depende do tempo que sua concentração permanece acima da CIM dos agentes infecciosos. Os resultados sugerem que a dose de um grama pode não ser suficiente em atingir as concentrações almejadas^{20,56}.

A Daptomycin é um antibiótico lipopeptídeo utilizado contra bactérias Gram positivas resistentes. Quando utilizada baseada no peso corporal total, fornece nível plasmático 60% maior nos obesos, quando comparado aos não obesos. Este tipo de administração mostrou-se mais constante e previsível do que o baseado no peso ideal⁵⁷.

Os trabalhos que empregaram cefalosporinas foram realizados para profilaxia pré-operatória. Esta classe de antibióticos é a mais frequentemente empregada para tal função, devido ao seu amplo espectro de ação, associado a poucos efeitos adversos. Os poucos artigos disponíveis sugerem que as doses de cefalosporinas devem ser aumentadas na população obesa⁵¹.

Nos artigos que utilizaram ensaio imunológico, a Cefazolina não atingiu a CIM alvo nos tecidos estudados. Os autores sugerem que as doses atualmente indicadas para este antibiótico podem não ser adequadas para os pacientes obesos, particularmente nos obesos com IMC maior que sessenta^{21,38}.



O artigo de Van Kralingen e cols.⁶⁰, realizado na Holanda, afirma que neste país a CIM, para os agentes comumente envolvidos em infecções cirúrgicas, é de 1µg/ml e que tal nível seria alcançado com a dose habitual de 2g de Cefazolina. Este artigo dosou a Cefazolina livre no plasma e afirma que os valores da mesma são estreitamente correlacionados com os valores nos tecidos sólidos.

Este valor da CIM dos agentes mais comuns não é o relatado nos países das Américas como Brasil ou Estados Unidos, sendo relatados CIM de 4µg/dl para as principais bactérias envolvidas¹⁹.

Os achados dos artigos que usaram a cefoxitina e a Cefuroxima também evidenciaram que as doses recomendadas atualmente não atingiram a CIM alvo para profilaxia de infecções cirúrgicas. Apesar de concentrações plasmáticas adequadas, as concentrações tissulares foram menores do que as desejadas, sendo inversamente proporcional ao IMC dos pacientes, demonstrando uma alteração na distribuição para os tecidos nos pacientes obesos^{8,59}.

O artigo que utilizou a Cefuroxime mostrou relação concentração no tecido subcutâneo/concentração plasmática de 0,6 e conclui que a concentração tissular após dose de 1,5g atingiu a CIM apenas para bactérias Gram-positivas, não cobrindo a CIM dos organismos Gram-negativos⁵⁸.

Toma e cols.⁸ concluem que a Cefoxitina na dose de 2g seria insuficiente em atingir a CIM para os principais microorganismos aeróbios e anaeróbios envolvidos com infecção de ferida cirúrgica. Entre os resultados deste estudo, os autores concluem, ainda, que existe uma relação inversa entre penetração tissular da cefoxitina e IMC. Tais autores sugerem que doses maiores devam ser avaliadas quanto à obtenção de níveis adequados nos tecidos, bem como quanto à segurança em relação a efeitos adversos.

Ho e cols.¹³ dosaram a Cefazolina no plasma de pacientes obesos e superobesos com doses de 2g e 3g e encontraram níveis plasmáticos adequados para profilaxia bacteriana. As concentrações plasmáticas de Cefepime permaneceram maiores que a CIM por um tempo inadequado, levando os autores a sugerir que a dose seja repetida a cada oito horas e não a cada doze horas, como atualmente preconizado⁶².



3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Local e população de estudo

Foram analisadas amostras de tecido adiposo de dezoito pacientes submetidos a cirurgias bariátricas executadas pelo orientador da pesquisa, realizadas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e em hospitais privados, durante os meses de outubro de 2011 até maio de 2012.

3.2 Desenho do estudo

O estudo realizado foi de intervenção e prospectivo

3.3 Critérios de seleção

3.3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes obesos com indicação de gastroplastia redutora.
- Pacientes com IMC maior que 35 e menor que 50.
- Pacientes com idades entre 18 e 60 anos de ambos os gêneros.

3.3.2 Critérios de exclusão

- Pacientes que apresentem hipotensão, requerendo drogas vasoativas no transoperatório.
- Pacientes com alteração de função renal (creatinina $>1,5\text{mg/dl}$).

3.4 Procedimentos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e pelo Comissão nacional de ética em pesquisa (CONEP) sob protocolo CAAE 01152912.0.0000.5208. (Anexo A).

Esta pesquisa segue os princípios da declaração de Helsinque para pesquisa em Humanos.



Os participantes foram convidados a participar do estudo, e a inclusão do mesmo, somente foi permitida, a partir da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B).

Este estudo foi realizado nos pacientes que seriam submetidos à cirurgia bariátrica, independente da realização do mesmo. Este estudo não adicionou riscos adicionais ao paciente, além do inerente à cirurgia bariátrica. A cirurgia não foi alterada de forma alguma em relação à técnica rotineiramente adotada.

A retirada de amostra de tecido celular subcutâneo, que poderia eventualmente acarretar pequeno sangramento local, não causou quaisquer implicações aos pacientes.

3.5 Procedimentos técnicos

3.5.1 Seleção dos pacientes

As seguintes etapas foram seguidas até a seleção de cada paciente:

- Elaboração de ficha para preenchimento dos dados pesquisados (Anexo C).
- Avaliação ambulatorial dos pacientes com assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B).

Os pacientes encaminhados a gastroplastia redutora obedecem aos critérios de indicação da Sociedade Brasileira de Cirurgia Metabólica e Bariátrica.

A cirurgia está indicada nos pacientes com obesidade grau III e nos pacientes com obesidade grau II, quando associada à comorbidades, que sejam influenciadas pela perda de peso.

Todos os pacientes foram incluídos num protocolo para receberem o esquema de antibioticoprofilaxia com cefazolina administrada da seguinte forma: uma primeira dose de 2g na indução anestésica, seguida por uma dose contínua de 1g diluído em 250ml de soro fisiológico, durante duas horas.

A Cefazolina empregada em todas as cirurgias foi da mesma marca comercial. Não existe qualquer participação da empresa produtora do antibiótico neste estudo, não havendo conflito de interesses.

Foram selecionados dezoito pacientes submetidos a cirurgias bariátricas, realizadas pelo orientador desta pesquisa.

3.5.2 Preparo das amostras

Duas amostras, de aproximadamente 1g de tecido subcutâneo, foram coletadas para análise: a primeira logo após a incisão, e uma segunda amostra, antes da síntese da parede abdominal, próximo ao fim da cirurgia.

O tecido sempre foi coletado a meia distância entre a aponeurose anterior do Músculo Reto do Abdomen e a pele. As amostras coletadas foram enviadas imediatamente para congelamento à temperatura de -80°C no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da UFPE, e só foram descongeladas no momento do processamento e análise.

Figura 1: Tecido adiposo nos frascos de origem, onde permaneceram congelados a -80° Celsius, e frascos para processamento das amostras.



Ao atingir o número de indivíduos previamente determinado, as amostras foram analisadas neste mesmo laboratório.

As amostras foram preparadas seguindo protocolo descrito por Signs e cols.⁶³ em 1984 e reproduzido mais recentemente por Waltrip e cols.⁶⁴. O protocolo está detalhado a seguir:

- Pesagem da amostra tecidual em balança de precisão;

- Mistura da amostra a uma solução de extração resfriada contendo 70% de metanol e 30% de acetato de sódio 0,1M (pH 5,2), na proporção de volume de 1:2; (ex:1g de tecido para + 1,1ml da solução; considerando a densidade do tecido adiposo de 0,9g/cc)
- Homogeneizar a amostra por 30 segundos;
- Resfriar a -20°C por dez minutos;
- Centrifugar a 3000rpm por dez minutos;
- Coletar o sobrenadante e filtrar com filtro para HPLC 0,22µm.

Figura 2: A. Tecido em frasco para processamento, pesagem em balança de precisão
B. Amostras já adicionadas à solução de extração

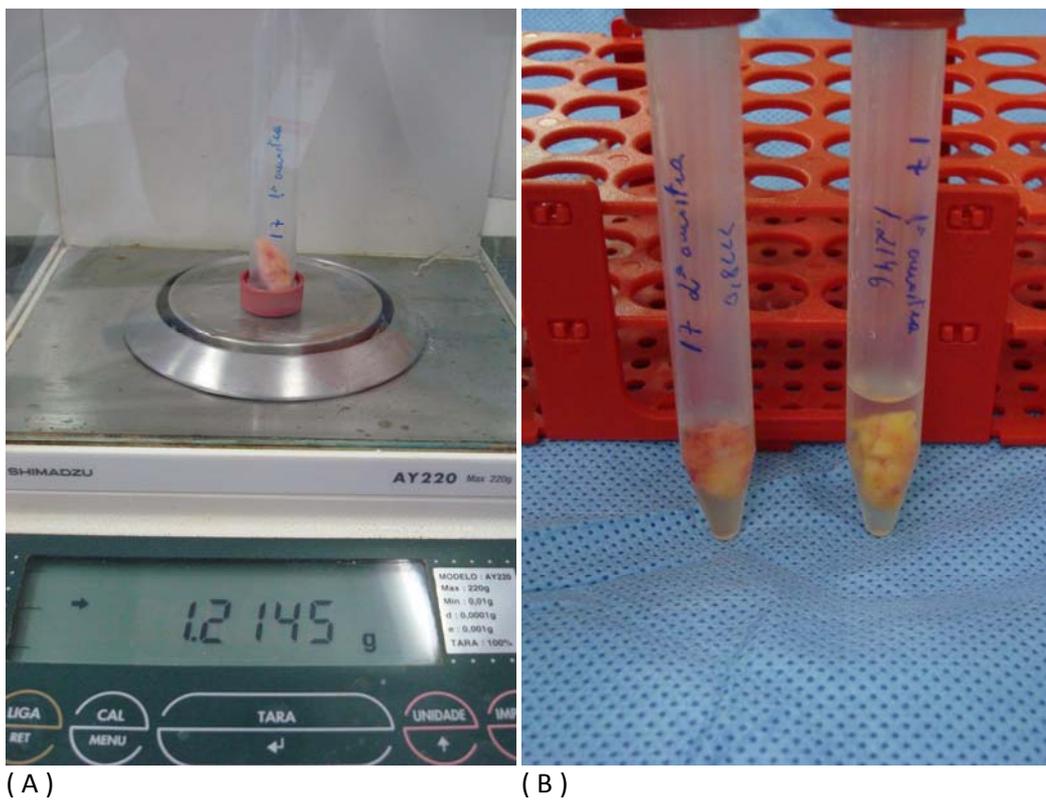
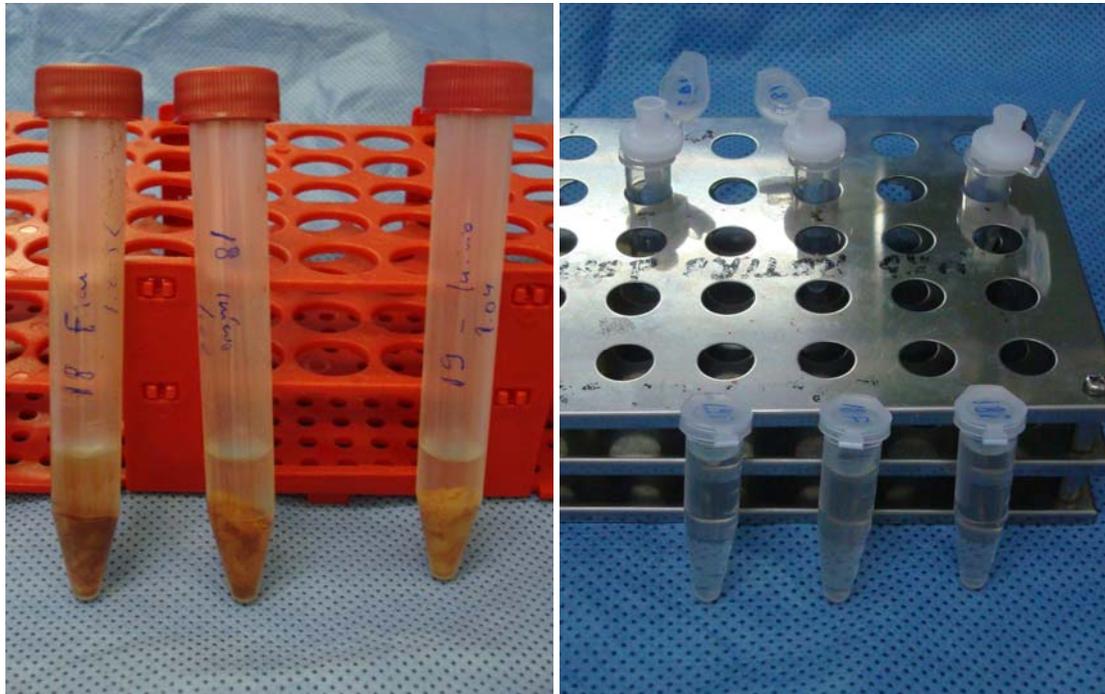


Figura 3: A. Amostras processadas e centrifugadas para coleta do sobrenadante.
B. Frascos com o sobrenadante coletado das amostras e frascos receptores da
solução após filtração para HPLC.



(A)

(B)

3.5.3 Análise das amostras

A realização da dosagem do antibiótico nas amostras foi realizada através de cromatografia a líquido de alta eficiência (HPLC) por fase reversa com aparelho ÄKTA Purifier 10, marca GE. Uma bioquímica especializada no manuseio deste aparelho foi responsável pelas análises.

A fase móvel é composta por 85% acetato de sódio 0,01M (pH5,2) e 15% de uma solução composta por 96% de acetonitrila e 4% de metanol.

O volume de 100µl da solução foi injetado, passando por uma coluna Waters C18 Bondapak 125A 3,9 x 300 mm, com um fluxo de 2ml/min por método isocrático.

A absorbância da Cefazolina é medida no comprimento de onda de 254nm através do detector UV do aparelho. A cromatografia foi realizada em temperatura ambiente.



Figura 4: Cromatógrafo a líquido de alta eficiência



Para cada amostra foram realizadas três análises e os resultados foram avaliados.

Uma curva padrão da cefazolina foi estabelecida, através de amostras de tecido adiposo de pacientes obesos mórbidos controle. Ao tecido adiposo, sem antibiótico, foi adicionado Cefazolina em concentrações crescentes, de 5,10,15,20,25 e 30 μ g/ml.

Os cromatogramas das amostras e o cálculo das áreas correspondentes à curva de cefazolina são realizados pelo software Unicorn 4.11[®], que recebe os dados diretamente do aparelho ÄKTA purifier 10.



3.5.4 Processamento dos dados

De posse dos dados correspondentes às curvas das concentrações controle previamente determinadas, obtêm-se uma equação através de regressão linear. Esta equação permite determinar as concentrações do antibiótico nas amostras iniciais e finais de cada um dos pacientes.

O tempo de retenção da Cefazolina é determinado nas amostras controle e serve para comparação com os dados encontrados nas amostras.

3.6 Procedimentos analíticos

Na análise dos dados foram utilizadas técnicas de estatística descritiva e de estatística inferencial. As técnicas de estatística descritiva envolveram as distribuições absolutas, percentuais, as medidas estatísticas: média, desvio padrão e coeficiente de variação e regressão linear. As técnicas de estatística inferencial corresponderam aos testes estatísticos: Mann-Whitney para a comparação entre as faixas do IMC, Wilcoxon para dados pareados, t-Student pareado para a comparação entre as duas avaliações e t-Student para a hipótese de significância do parâmetro na regressão linear.

A verificação da hipótese de normalidade dos dados foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk. Ressalta-se que a escolha dos testes de Mann-Whitney e de Wilcoxon para dados pareados foi devido ao número de observações e a escolha do teste t-Student pareado foi devido à verificação da hipótese de normalidade dos dados para a variável diferença entre as avaliações.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. O programa utilizado para digitação dos dados e obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS[®] (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 17 e o Microsoft Office Excel[®].



4. RESULTADOS

4.1 Características do grupo estudado

Foram selecionados dezoito pacientes, nos quais foram coletadas amostras de tecido celular subcutâneo. Os dados dos pacientes são apresentados na forma de média e desvio padrão: idade $39,4 \pm 11,6$ anos, IMC $40,5 \pm 3,97$ kg/m², Albumina sérica $4,08 \pm 0,38$ g/dl e linfócitos 2186 ± 598 .

Quatro pacientes eram diabéticos, que correspondiam a 22,2% do total. Não foi realizada distinção entre estes e os pacientes não diabéticos devido ao pequeno tamanho da amostra. As taxas de creatinina sérica e transaminases estavam dentro da normalidade, nenhum paciente exibia alterações de função renal ou hepática.

Todas as cirurgias foram bariátricas, sendo seis gastrectomias verticais a Sleeve videolaparoscópicas e doze gastroplastias redutoras com derivação gastrojejunal em y-de-Roux, de maneira convencional (laparotômica). O tempo médio de duração das cirurgias foi de $95,8 \pm 18,7$ minutos. A dose inicial do antibiótico foi administrada $20,2 \pm 8,6$ minutos antes da incisão (indução anestésica) e as amostras iniciais foram coletadas, imediatamente, após as incisões. As amostras finais foram coletadas ao fim da cirurgia e, em média, isto ocorreu 87 ± 13 minutos após a primeira coleta.

Tabela 1 – Características dos pacientes.

Variável	n	%	Média ± desvio padrão
TOTAL	18	100,0	
Sexo			
Masculino	7	38,9	
Feminino	11	61,1	
Idade			$39,44 \pm 11,60$
IMC (Kg/m²)			$40,55 \pm 3,98$
IMC menor do que 40	11	61,1	
IMC maior ou igual a 40	7	38,9	
Albumina			$4,08 \pm 0,38$
Linfócitos			$2186,22 \pm 598,26$
HAS			
Sim	10	55,6	
Não	8	44,4	
DM			
Sim	4	22,2	
Não	14	77,8	
Tipo de cirurgia			
Gastroplastia	12	66,7	
Sleeve	6	33,3	
Tempo de cirurgia (minutos)			$95,83 \pm 18,73$



4.2 Equação da concentração em função da área

Uma amostra de tecido adiposo controle obtido em cirurgia sem o emprego de cefazolina foi utilizada para realização de uma curva controle deste antibiótico.

Foram acrescentadas concentrações conhecidas de cefazolina a segmentos de amostra de tecido adiposo para realização de análises, que determinaram os cromatogramas e os valores das áreas para cada concentração da Cefazolina. Estes valores forneceram pontos para determinar a curva controle.

Foram analisadas amostras controle com concentrações conhecidas de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 µg/ml. A partir dos seis pares de valores da quantidade de antibiótico padrão e de antibiótico registrado foi determinada a reta de regressão:

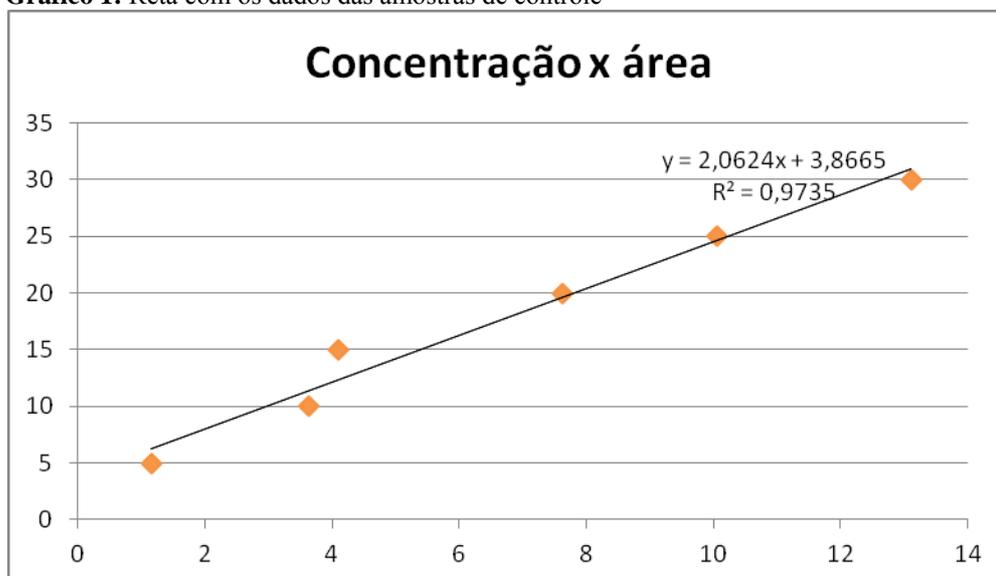
$$Y_{\text{est}} = 2,0624.X + 3,8665$$

Onde Y_{est} = Concentração do antibiótico

X = Concentração padrão.

O valor do R^2 foi igual a 0,9735. O valor do parâmetro foi significativo ($p < 0,001$).

Gráfico 1: Reta com os dados das amostras de controle



Os cromatogramas a seguir das figuras 5 e 6 demonstram o gráfico obtido com o controle de tecido adiposo adicionado de Cefazolina em concentrações conhecidas. A figura 5 corresponde à concentração de 5 µg/ml e a figura 6, à concentração de 30 µg/ml.



O pico da cefazolina correspondeu sempre ao tempo de retenção de $2,73 \pm 0,12$ minutos. Os picos que se notam nos tempos aproximados de 1,56 minutos e 2 minutos correspondem a outras drogas utilizadas na cirurgia.

Figura5: Cromatograma correspondente a controle de $5\mu\text{g/ml}$

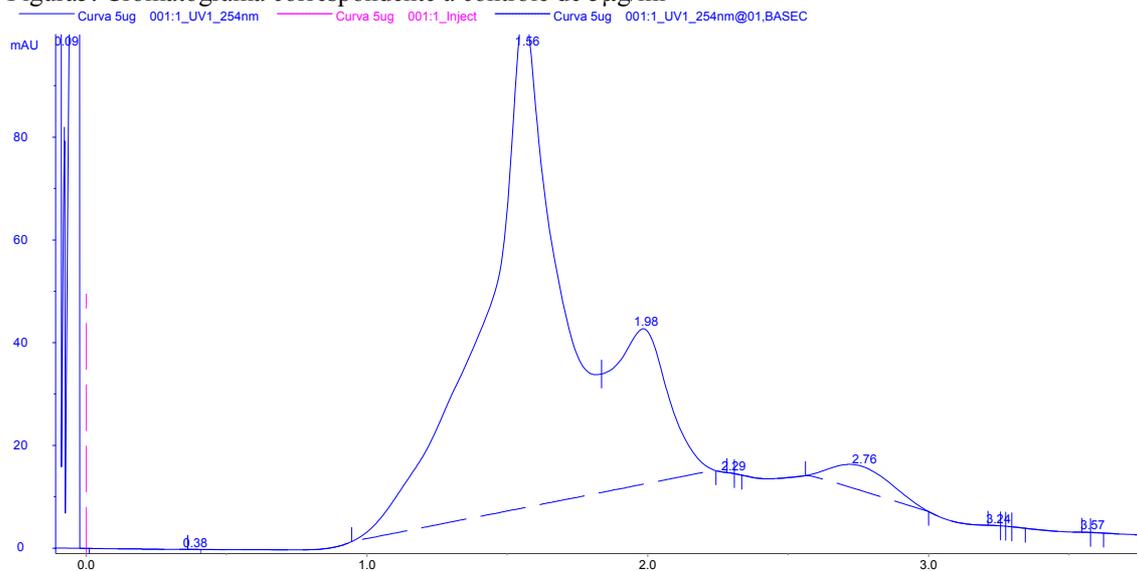
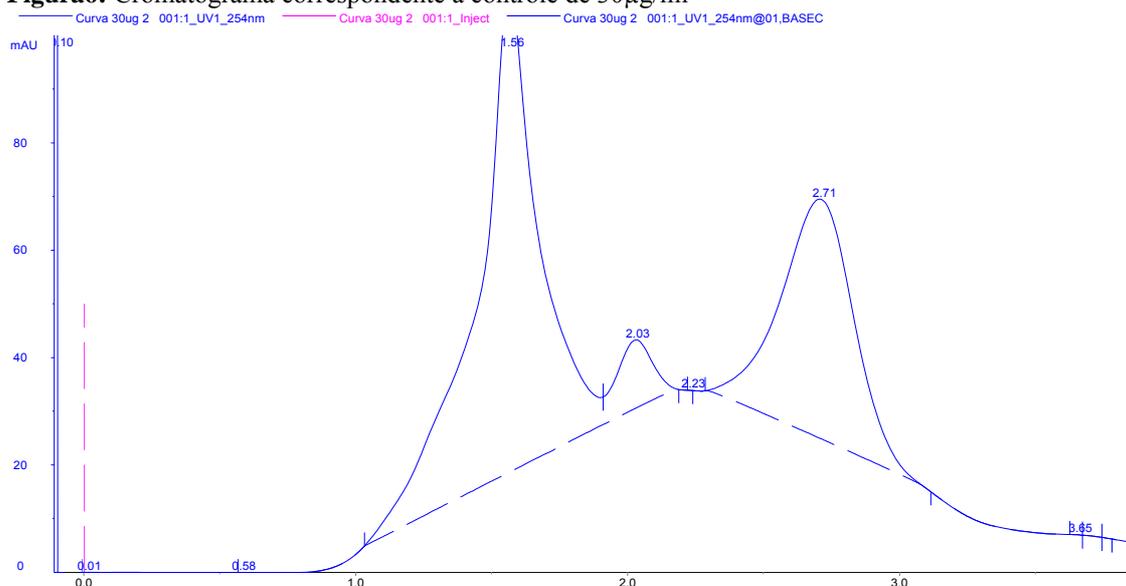


Figura6: Cromatograma correspondente a controle de $30\mu\text{g/ml}$

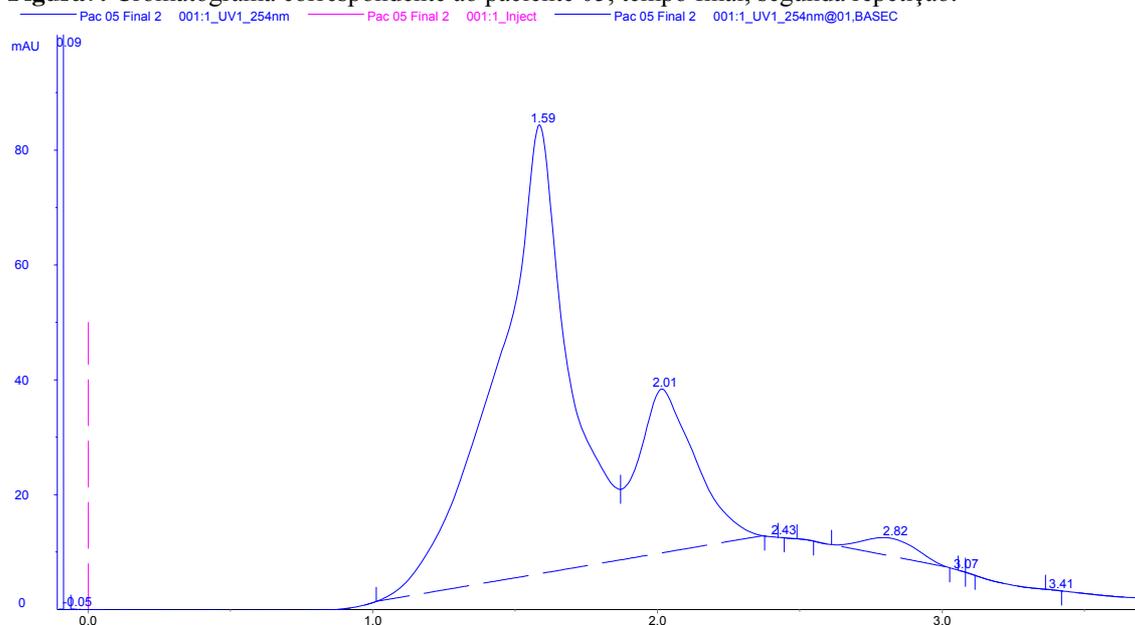




4.3 Concentração de Cefazolina nos pacientes

O cromatograma, a seguir, mostra o resultado da análise de uma amostra do paciente 05, escolhido aleatoriamente, para ilustração.

Figura 7: Cromatograma correspondente ao paciente 05, tempo final, segunda repetição.



O cromatograma é interpretado da seguinte forma: no tempo de retenção 2,82 minutos, vide figura 7, existe um pico com área corrigida de 0,6718, dado fornecido pelo software Unicorn 4.11[®]. Este valor da área é o dado de entrada da equação para que seja obtida a concentração correspondente a esta área quando comparado às áreas das concentrações controle.

As amostras do tempo inicial e final de cada paciente foram analisadas, com três repetições cada. Os cromatogramas obtidos forneceram um valor de área, que foi convertida em um valor de concentração, utilizando a equação da regressão.

A média aritmética das concentrações foi obtida a partir dos dados das três repetições, e os resultados estão apresentados na tabela 1.

A concentração da cefazolina, no tecido celular subcutâneo, no início da cirurgia apresentou uma média de 6,66 ug/ml com desvio padrão de 2,56.

A concentração no fim da cirurgia apresentou uma média de 7,93 ug/ml com desvio padrão de 2,54.

**Tabela 2:** Concentrações dos tempos inicial e final dos dezoito pacientes analisados e os valores de IMC de cada um.

Paciente	Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	Concentração média de Cefazolina no início da cirurgia (µg/ml)	Concentração média de Cefazolina no fim da cirurgia (µg/ml)
1	39,51	14,64	7,92
2	48,2	5,66	5,11
3	40,06	6,22	6,41
4	44,54	4,45	6,27
5	36,5	4,66	5,27
6	36,84	10,6	8,97
7	44,2	5,07	8,64
8	38,8	7,35	10,05
9	38,1	8,29	10,27
10	39,8	5,56	10,64
11	39,96	6,35	10,9
12	50,61	4,93	5,1
13	39,84	5,73	9,1
14	40,89	4,42	4,74
15	35,6	7,51	6,94
16	37,46	5,26	5,42
17	40,5	5,28	7,26
18	38,57	7,84	13,79
Média e desvio padrão dos 18 pacientes	40,55 ± 3,98	6,66 ± 2,56	7,93 ± 2,54

Quando estratificados os pacientes em dois grupos através do IMC, separando grupo I com pacientes de $IMC < 40$ e grupo II os pacientes com $IMC \geq 40$, obtêm-se os resultados explícitos na tabela 2:

Verifica-se que existe diferença de concentração estatisticamente significativa entre os grupos, tanto no tempo inicial ($p=0,008$), quanto no tempo final da cirurgia ($p=0,011$). A média da concentração no tempo inicial foi 48% maior no grupo I do que no grupo II, assim como, foi 47% maior no tempo final.

Em relação à diferença entre as concentrações no tempo inicial e final das cirurgias observa-se um valor 19% maior ao fim da cirurgia, porém, sem significado estatístico ($p=0,155$).



Tabela 3 – Concentração ($\mu\text{g/ml}$) de antibiótico no grupo total e segundo a faixa de IMC por avaliação.

Avaliação	IMC (Kg/m^2)		Grupo Total Média \pm DP (Med)	Valor de p
	< 40 Média \pm DP (Med) (1)	\geq 40 Média \pm DP (Med)		
• Inicial	7,62 \pm 2,87 (7,34)	5,15 \pm 0,64 (5,07)	6,66 \pm 2,56 (5,7)	$p^{(2)} = 0,008^*$
• Final	9,02 \pm 2,53 (9,10)	6,13 \pm 1,40 (6,27)	7,93 \pm 2,54 (7,59)	$p^{(2)} = 0,011^*$
• Média: final - inicial	1,14	1,05	1,11	$p^{(2)} = 0,536$
• Valor de p	$p^{(3)} = 0,320$	$p^{(3)} = 0,109$	$p^{(4)} = 0,155$	

(*): Diferença significativa a 5%.

(1): DP e Med significam respectivamente desvio padrão e mediana.

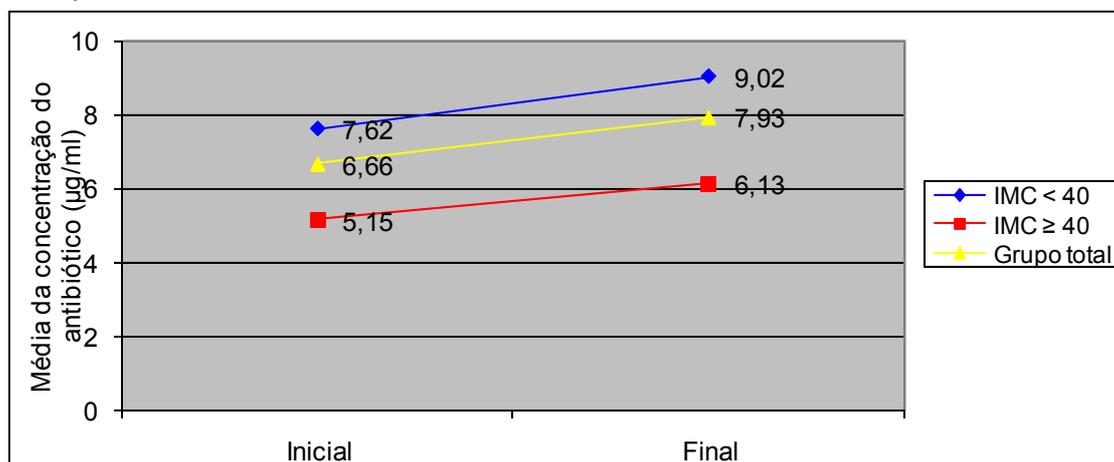
(2): Através do teste Mann-Whitney.

(3): Através do teste Wilcoxon para dados pareados.

(4): Através do teste t-Student pareado.

O gráfico 2 ilustra as diferenças observadas nas concentrações iniciais e finais da Cefazolina no grupo inteiro e em dois grupos distintos estratificados por IMC.

Gráfico 2: Média da concentração no grupo total e segundo a faixa do IMC por avaliação.



Os pacientes avaliados neste estudo não apresentaram infecções de sítio cirúrgico.



5. DISCUSSÃO

5.1 Discussão da metodologia

A determinação do melhor antibiótico a ser empregado na profilaxia de cirurgias em pacientes obesos ainda permanece em contínua discussão. Os critérios que auxiliam o cirurgião nesta definição passam pela cirurgia a ser realizada e pelo grau de contaminação da mesma.

Poucos estudos avaliaram a farmacocinética das cefalosporinas nos obesos²⁴. Visando determinar o efeito profilático da Cefazolina nos pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica, esta pesquisa utilizou a dosagem da Cefazolina no tecido celular subcutâneo destes pacientes através de HPLC.

As doses das cefalosporinas para os pacientes obesos poderão ser insuficientes se usadas de forma fixa, e superestimadas, se usadas de acordo com o peso total do paciente.

O esquema posológico utilizado com administração de uma dose em bolus de dois gramas 30 minutos antes da indução anestésica associada à administração contínua de uma grama diluída em 250 ml de soro fisiológico, objetiva alcançar concentração tecidual acima de 4µg/ml¹⁹.

As concentrações alvo para cada antibiótico são constantemente revisadas, pelos órgãos competentes, e devem estar sempre atualizadas para a flora bacteriana de cada região¹⁹.

A Anvisa utiliza os dados publicados pelo “Clinical and Laboratory Standards Institute”, instituição norteamericana que normatiza os critérios para serem utilizados em testes de sensibilidade, para recomendar o ponto de corte dos principais antibióticos, para os agentes bacterianos mais comuns, causadores de ISC. Em 2010, o ponto de corte para a Cefazolina ficou determinado em 4µg/ml¹⁹.

A Cefazolina foi escolhida para esta pesquisa por ser o antibiótico mais recomendado para a profilaxia em cirurgias bariátricas. Apesar desta recomendação, alguns cirurgiões ainda utilizam esquemas posológicos de forma empírica^{65,66}.

É urgente que seja determinada a correta dose de Cefazolina para a população obesa mórbida, sendo o primeiro passo para tentar normatizar a profilaxia antimicrobiana nas cirurgias bariátricas.

A opção por administrar uma dose a mais de 1g de forma contínua, durante o procedimento cirúrgico, surge da recomendação de artigos que relataram dosagens da Cefazolina no TCS, e não encontraram concentrações adequadas desta no tecido^{21,38}. Esta posologia, dentro dos parâmetros recomendados pelos laboratórios fabricantes



quanto à dose relacionada por quilograma do paciente, seria segura e poderia vir a alcançar as concentrações almejadas.

Outro aspecto fundamental no estudo das cefalosporinas diz respeito ao método de administração. A dose única em *bolus*, no período da indução anestésica, é o método mais empregado.

As cefalosporinas tem efeito bactericida relacionado com o tempo em que estão acima da CIM das bactérias, quanto mais tempo permanecem acima da CIM, maior sua eficácia⁶⁷. Os agentes β -lactâmicos tornam-se eficazes quando o $T > CIM$ excede 60% a 70% do intervalo entre as doses⁶⁸.

Para estes antibióticos, a relação FC/FD deve ser representada através da relação entre a concentração livre do antibiótico nos tecidos alvo e o tempo em que o antibiótico permanece com nível acima da CIM²³. Esta relação é melhor do que a relação entre concentração no plasma e a CIM, muito usada até bem pouco tempo atrás.

A obtenção de níveis mais estáveis do antibiótico seria uma vantagem do método de administração contínuo⁶⁹. Assim, uma dose de 2g como bolus, associada à infusão contínua da Cefazolina, poderia ser um método mais eficaz do que administrar doses maiores no início da cirurgia ou esperar a terceira hora de procedimento para administrar uma nova dose.

Adembri e cols⁷⁰. demonstraram isto em cirurgias cardíacas e Roberts e cols⁷¹. revisaram diversos artigos publicados sobre o assunto, comprovando a vantagem da administração contínua, que propicia maiores concentrações tissulares dos β -lactâmicos maximizando seu efeito bactericida.

A determinação do melhor método de dosagem do antibiótico, se diretamente no tecido alvo, se por dosagem da fração livre de antibiótico no plasma, ainda é alvo de controvérsias. Concentrações de antibiótico abaixo do esperado nos tecidos alvo são uma das principais causas de falhas terapêuticas ou profiláticas, bem como do desenvolvimento de resistência^{23,24,72}.

As cefalosporinas parecem ter seus níveis séricos e teciduais reduzidos nos pacientes obesos e, inclusive, alguns autores sugerem que doses maiores que as recomendadas sejam utilizadas, mas isto é feito de forma empírica^{8,21,38,58,62}. Chopra e cols.¹⁵ sugerem que a maior dose segura seja administrada para estes pacientes.

A dosagem realizada no tecido celular subcutâneo, tecido alvo para prevenção de infecções, está em acordo com a tendência moderna de obter a concentração diretamente no possível foco de infecção. Já está bem comprovado que, mesmo concentrações altas de antibiótico no plasma, podem não refletir a concentração tissular,



reforçando a tese de que é necessária a determinação da concentração do antibiótico no tecido alvo.

Apesar de existir trabalhos que dosam a fração livre no plasma, acreditamos que, devido às alterações de fluxo sanguíneo no TCS dos obesos mórbidos, este método pode não refletir a concentração tissular. A penetração tecidual irregular neste grupo de pacientes acarreta uma importante desvantagem deste método. A presença de comorbidades, como diabetes, também podem alterar a difusão do antibiótico para os tecidos.

A utilização da cromatografia a líquido de alta eficiência (HPLC), já está bem consagrada como método de escolha para dosagem de antibióticos, permitindo a dosagem automatizada, livre de interferências externas, que podem alterar resultados de outros métodos, como: ensaios microbiológicos, enzimáticos e fluorimétricos.

Desde 1980, a HPLC de fase reversa tem sido a principal técnica analítica usada para as cefalosporinas. Esta técnica oferece seletividade, reprodutibilidade, acurácia e facilidade de utilização^{63,73}.



5.2 Discussões dos resultados

Nos dezoito pacientes estudados, a Cefazolina atingiu a concentração inibitória mínima desejada de, ao menos 4µg/ml, tanto no início da cirurgia, quanto na segunda amostra obtida, antes da síntese da parede abdominal. Esta é a CIM da Cefazolina para os principais agentes infecciosos e deve ser este o objetivo da profilaxia antimicrobiana¹⁹.

As médias de 6,6 µg/ml e 7,9 µg/ml no início e fim da cirurgia, respectivamente, demonstram a efetividade do esquema posológico utilizado. As concentrações permaneceram estáveis do início para o fim da cirurgia, permitindo a conclusão de que os níveis permaneceram sempre acima da CIM desejada.

Estes resultados corroboram os dados do artigo de Edminston e cols., que em 2004 realizou dosagens séricas e teciduais de cefazolina em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e concluiu que a dose de 2g não fornecia nível tissular adequado a profilaxia cirúrgica²¹.

Pevzner e cols.³⁸ demonstraram que a dose de 2g não foi suficiente para atingir a CIM de 4µg/ml, concentração mínima para cocos Gram negativos, sugerindo que esta dose, atualmente recomendada, pode ser falha em pacientes obesos.

Ho e cols.¹⁷ realizaram dosagens de Cefazolina livre no plasma, em pacientes com diferentes classes de obesidade e com posologias diversas. Encontrou concentrações adequadas da Cefazolina, com a dose tradicional de dois gramas, desaconselhando ajustes nas doses.

Outro estudo que dosou a cefazolina em pacientes obesos foi publicado em 2011 por Kralingen e cols.⁶⁰, mostrando concentração livre no plasma de 1µg/ml afirmando que esta seria suficiente para atingir o CIM de seu país, a Holanda.

Os artigos que avaliaram a concentração tissular mostraram concentrações insuficientes da Cefazolina. Os que avaliaram a concentração plasmática mostraram concentrações adequadas com a utilização da dose única dose de dois gramas.

Devido aos resultados conflitantes, o estudo atual empregou a dose de 2g + 1g endovenoso contínuo e realizou a dosagem diretamente no tecido alvo, através de HPLC, método atualmente padrão para dosagem de antibióticos.

Os resultados encontrados nesta pesquisa demonstram que este seria um esquema posológico mais adequado. A obtenção de níveis constantes e acima de 4µg/ml atestam dão suporte a esta posologia.

Os resultados demonstram que existe diferença significativa nas concentrações obtidas nos dois grupos estratificados por IMC, o que corrobora os achados de Toma e



cols.⁸, que afirmam a existência de uma relação inversa entre a penetração tissular da Cefoxitina e o IMC. Acreditamos que a penetração tissular seja diferente nos pacientes obesos, em relação aos pacientes magros. Esta seria mais um dado para afirmar que a concentração plasmática livre das cefalosporinas não seria correspondente a concentração do tecido celular subcutâneo.

Como os pacientes envolvidos neste estudo estavam na faixa de IMC entre 35 e 50 kg/m², os dados não podem ser extrapolados para todos os obesos, haja vista, que podem existir diferenças fisiológicas importantes entre um obeso grau II e um indivíduo superobeso com IMC > 50 Kg/m².

A manutenção de concentrações estáveis de antibiótico entre o início e o fim da cirurgia, pode ser atribuída à dose contínua de infusão, favorecendo melhor efeito antibacteriano. Apesar de não existir significado estatístico, a concentração no final foi, na média de todos os pacientes, 19,15% maior do que no início das cirurgias (p=0,155).

Apesar de não ter havido nenhum caso de infecção de sítio cirúrgico, o número de pacientes impede qualquer análise estatística dos mesmos.

Não foram realizadas medidas comparativas com pacientes recebendo dose de 2g, como tradicionalmente recomendado. No entanto, como os resultados foram apenas um pouco superiores aos níveis desejados, estes sugerem que uma dose menor seria falha em atingir nível tecidual adequado.

O número limitado de pacientes e a falta de grupos controle ou comparativos são fatores limitantes deste projeto. Esta pesquisa não tem dados para afirmar até que ponto estes resultados influíram ou não no surgimento de infecções de sítio cirúrgico.



5.3 Considerações finais

É um fato bem discutido que não existirá uma só mudança de atitude que determinará a redução das taxas de infecção cirúrgica nos pacientes obesos.

Alguns procedimentos podem ainda ser melhorados para a profilaxia da infecção cirúrgica como o desenvolvimento de um antisséptico ideal para pele, a definição de uma profilaxia antimicrobiana mais efetiva, com maior conhecimento da farmacologia das drogas para este fim, bem como o melhor conhecimento acerca da fisiologia de cada grupo particular da população.

O desenvolvimento de novas tecnologias menos invasivas, como a microdiálise e até de técnicas não invasivas, como a ressonância magnética espectroscópica, poderão contribuir para que mais pesquisas com maior número de indivíduos sejam realizadas, determinando com maior precisão o antibiótico ideal para cada tipo de paciente e suas comorbidades.

A possibilidade de utilizar as cefalosporinas em infusão contínua, de modo diferente da utilização atual, em *bolus*, poderá redefinir o melhor método para profilaxia antimicrobiana com esta classe de medicamentos.

A busca por estes objetivos deve ser dever de cada cirurgião. Os esforços conjuntos da classe científica poderão, no futuro próximo minimizar as complicações cirúrgicas, permitindo que mais pacientes sejam operados de forma segura.

Outros trabalhos com maior número de pacientes devem corroborar esta pesquisa, para que este esquema possa ser adotado na rotina cirúrgica.



6. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nas condições deste estudo, respaldado em uma análise estatística com nível de significância de 95%, nos permitem concluir que:

1. Nas cirurgias bariátricas com até três horas de duração, o acréscimo de uma dose de 1g de Cefazolina, em infusão endovenosa contínua, à atual dose recomendada de 2g na indução anestésica, propicia concentração no tecido celular subcutâneo acima da concentração inibitória mínima para as principais agentes causadores de ISC.
2. Os pacientes com $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ apresentaram concentrações de Cefazolina, no tecido celular subcutâneo, significativamente maior dos que os pacientes com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$.
3. A concentração de Cefazolina não apresentou variação, estatisticamente significativa, entre o início e o fim da cirurgia nos pacientes avaliados neste estudo.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World health Organization. Obesity, Situation and trends. Disponível em: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/index.html. Acessado em 25-julho-2012
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among adults, 1998-2008. *JAMA* 2010;303:235-41.
3. World Health Organization. The health benefits and risks of weight loss. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1998; WHO: 73-82.
4. Christou NV, Jarand J, Sylvestre JL, et al. Analysis of the incidence and risk factors for wound infections in open bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14:16-22.
5. Alexander JW, Rahn R. Prevention of Deep Wound Infection in Morbidly Obese Patients by Infusion of a antibiotic into the Subcutaneous Space at the Time of Wound Closure. *Obes Surg*. 2004;14:970-74.
6. Freeman JT, Anderson DJ, Sexton DJ. Surgical Site Infections following Bariatric Surgery in Community Hospitals: A Weight Concern? *Obes Surg* 2011;21(7):836-40.
7. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann. Surg* 2001;234(3):279-289.
8. Toma O, Suntrup P, Stefanescu A, London A, Mutch M and Kharasch E. Pharmacokinetics and tissue penetration of cefoxitin in obesity: implications for risk of surgical site infection. *Anesth Analg* 2011;113:730-7.
9. Anaya DA, Dellinger EP. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7:473-80.
10. Lesser G, Deutsch S. Measurement of adipose tissue blood flow and perfusion in man by uptake of ³⁵Kr. *J Appl Physiol* 1967;23:621-32.
11. World Health Organization. WHO Symposium: Use and Abuse of Antibiotics Worldwide. 1998; WHO: Sept. 29-30, Freiburg, FRG.
12. Ferraz EM, Ferraz AAB, Bacelar TS, D'Albuquerque HST, Vasconcelos MDM, Leão CS. Controle de Infecção em Cirurgia Geral – Resultado de um Estudo Prospectivo de 23 anos e 42.274 Cirurgias. *Rev Col Bras Cir* 2000;28(1):17-26.



13. Ferraz EM, Bacelar TS, Aguiar JLA, Ferraz AAB, Pagnossin G, Batista JEM. Wound Infection Rates in Clean Surgery: A Potentially Misleading Risk Classification. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:457-462.
14. Ferraz EM, Mathias CA, Ferraz AAB, Bacela TS, Campos JM, Araujo Jr GC. Rational Use of Antibiotics in General Surgery. In 5th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis. Pathophysiology, Immune Consequences and Therapy. Eugene Faist. Ed. Montuzzi. Munich(Germany), 2000.
15. Chopra T; Zhao JJ; Alangaden G; Wood MH; Kaye KS. Preventing Surgical Site Infections after Bariatric Surgery: Value of Perioperative Antibiotic Regimens. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2010;10(3):317-328.
16. ASHP therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. American Society of Health System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56(18):1839-1888.
17. Ho VP, Nicolau DP, Dakin, GF, Pomp A, Rich BS, Towe, CW, Barie PS. Cefazolin Dosing for Surgical Prophylaxis in morbidly Obese Patients. *Surg Infect.* 2012;13(1):33-7.
18. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38:1706 –1715.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement. M100-S20. Vol 30, No. 1. Wayne (PA):Clinical Laboratory Standards Institute; 2010.
20. Ferraz AAB, Leão CS, Campos JM, Martins Filho E, Albuquerque AC, Ferraz EM. Profilaxia antimicrobiana na cirurgia bariátrica. *Rev Col Bras Cir.* 2007;34(2):73-77.
21. Edmiston Jr CE, Krepel C, Kelly H, Larson J, Andris D, Hennen C, Nakeeb A, Wallace JR. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: Do we achieve therapeutic levels? *Surgery* 2004;136:738-47.
22. White RR, Pitzer KD, Fader RG, et al. Pharmacokinetics of Topical and Intravenous Cefazolin in Patients with Clean Surgical Wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:1773-79.
23. Liu P, Müller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentration. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:285-290.
24. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients. *Pharmacother* 2007;27:1081-1091.



25. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:200-209.
26. Sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica. *Cirurgia Laparoscópica*. Disponível em: <http://www.scb.org.br>. Acessado em 25-julho-2012.
27. Tessier EJ, Eagon, JC. Surgical Management of Morbid Obesity. *Curr Probl Surg* 2008 Feb; 45(2): 68-137.
28. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO convention, Geneva, 1999. WHO technical report series 894, Geneva 2000.
29. Cossu ML, Caccia S, Coppola M, et al. Orally Administered Ranitidine Plasma Concentrations before and after Bibliopancreatic Diversion in Morbidly Obese Patients, *Obesity Surgery*, 1999;9:36-9.
30. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SWJ, Lee JE, Vaidyanathan J, Zadezensky I, Choe S and Sahajwalla CG. Implications of Obesity for Drug Therapy: Limitations and Challenges. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):77-91.
31. Boullata JJ. Drugs and nutrition. Drug disposition in obesity and protein–energy malnutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*. *Proceedings of the Nutrition Society* 2010;69:543–550.
32. Connors JE, DiPiro JT, Hayter RG, Hooker KD, Stanfield JA and Young TR. Assessment of Cefazolin and Cefuroxime Tissue Penetration by Using a Continuous Intravenous Infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(6):1128-1131.
33. Rosell S & Belfrage E. Blood circulation in adipose tissue. *Physiol Rev* 1979;59:1078–1104.
34. Jansson PA, Larsson A, Smith U, Lonnroth P. Glycerol production in subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans. *J Clin Invest* 1992;89:1610-7.
35. Bolinder J, Kerckhoffs DA, Moberg E, Hagstrom-Toff E, Arner P. Rates of skeletal muscle and adipose tissue glycerol release in nonobese and obese subjects. *Diabetes* 2000;49:797-802.
36. Summers LK, Samra JS, Humphreys SM, Morris RJ, Frayn KN. Subcutaneous abdominal adipose tissue blood flow: variation within and between subjects and relationship to obesity. *Clin Sci* 1996;91:679-683.



37. Ohge H, Takesue Y, Yokoyama T, Murakami Y, Hiyama E, Yokoyama Y, Kanehiro T, Itaha H, Matsuura Y. An Additional Dose of Cefazolin for Intraoperative Prophylaxis Surg Today Jpn J Surg. 1999;29:1233–1236.
38. Pevzner L, Swank M, Krepel C, Wing DA, Chan K and Edmiston CE. Effects of Maternal Obesity on Tissue Concentrations of Prophylactic Cefazolin During Cesarean Delivery. Obstetrics & gynecology. 2011;117(4):877-82.
39. Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative concentrations and efficacy. Antimicrob Agents Chemoter 2002;46:3026-30.
40. Alexander JW, Solomkin JS, EdwardsMJ. Updated Recommendations for Control of Surgical Site Infections. Ann Surg 2011;253:1082–1093.
41. McHugh SM, Collins CJ, Corrigan MA, Hill ADK, Humphreys H. The role of topical antibiotics used as prophylaxis in surgical site infection prevention. J Antimicrob Chemother 2011;66:693–701.
42. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WWR, The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:247-280.
43. Alexander JW, Rahn R, Goodman HR. Prevention of Surgical Site Infections by an Infusion of Topical Antibiotics in Morbidly Obese Patients. Surg Infect 2009;10(1):53-57.
44. CDC NNIS System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. Am J Infect Control 2003; 31:481-98.
45. Fantuzzi G. adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005;115:911-19.
46. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. Lancet Infect Dis 2006;6:438–446.
47. Edmiston Jr CE, Spencer M, Lewis BD, Brown KR, Rossi PJ, Henen CR, Smith HW and Seabrook GR. Reducing the Risk of Surgical Site Infections: Did We Really Think SCIP Was Going to Lead Us to the Promised Land? Surg Infect 2011;12(3):169-177.
48. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash w et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. Ann Surg 2000;232:515-529.
49. <http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/index.htm>



50. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:415–426.
51. Siu D. Weighing in on antibiotic dosing of obese patients. *Drug Ther Top* 2006;35:9–14.
52. Pories WJ, van Rij AM, Burlingham BT, Fulghum RS, Meelheim D. Prophylactic cefazolin in gastric bypass surgery. *Surg* 1981;90:426-31.
53. Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery*, 1989, 106:750-6.
54. Pai MP, Bordey J, Amsden GW. Plasma pharmacokinetics and tissue penetration of atrofloxacin in morbidly obese individuals. *Clin Drug Invest* 2001;21:175-81.
55. Hollestein UM, Brunner M, Schmid R and Müller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *International Journal of Obesity* 2001;25:354-8.
56. Chen M, Nafziger AN, Drusano GL, Ma L, Bertino Jr JS. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of Ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1222-7.
57. Pai MP, Noremborg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(8):2741-7.
58. Barbour A, Schmidt S, Rout WR, Ben-David K, Burkhardt O, Derendorf H. Soft tissue penetration of cefuroxime determined by clinical microdialysis in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. *Internat Journal of Antimicrob Agents* 2009;34:231-5.
59. Kees MG, Weber S, Kees F and Horbach T. Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2330-2335.
60. Van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, van de Garde EM, van Dongen EP, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Vlaminckx B, Deneer VH, Knibbe CA. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(10):985-92.
61. Cook AM, Martin C, Adams VR, Morehead RS. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. *Antimicrob Agents and Chemoter*. 2011;55(7):3240-3.



62. Rich BS, Keel R, Ho VP, Turbendian H, Afaneh CI, Dakin GF, Pomp A, Nicolau DP, Barie PS. Cefepime Dosing in the Morbidly Obese Patient Population. *Obes Surg.* 2012;22:465-471.
63. Signs SA, File TM, Tan JS. High-Pressure Liquid Chromatographic Method for Analysis of Cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26(5):652-655.
64. Waltrip T, Lewis R, Young V, et al. A Pilot Study to Determine the Feasibility of Continuous Cefazolin Infusion. *Surg Infect.* 2002;3(1):5-10.
65. William MD, Champion JK. Experience with routine intraabdominal cultures during laparoscopic gastric bypass with implications for antibiotic prophylaxis. *Surg Endosc* 2004;18:755–756.
66. El-Nashar SA, Diehl CL, Swanson CL, Thompson RL, Cliby WA, Famuyide AO, Stanhope CR. Extended antibiotic prophylaxis for prevention of surgical-site infections in morbidly obese women who undergo combined hysterectomy and medically indicated panniculectomy: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:306.e1-9.
67. DiPiro JT, Edmiston CE, Bohnen JMA. Pharmacodynamics of antimicrobial therapy in surgery. *Arch Surg* 1996;171:616-22.
68. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diag microbiol Infect Dis.* 1995;22:89-96.
69. Roberts JA, Paratz JD, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11-18.
70. Adembri C, Ristori R, Chelazzi C, Arrigucci S, Cassetta MI, De Gaudio AR and Novelli A. Cefazolin bolus and continuous administration for elective cardiac surgery: Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:471-5.
71. Roberts JA, Lipman J. Tissue Distribution of Beta-Lactam Antibiotics: Continuous versus Bolus Dosing. *J Pharm Pract Res* 2009; 39: 219-22.
72. Müller M, dela Peña A, Derendorf H. Issues in Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Anti-Infective Agents: Distribution in Tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(5):1441–1453.
73. Toothaken RD, Wright DS, Pochla LA. Recent Analytical Methods for Cephalosporins in Biological Fluids. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(8):1157-1163.

ANEXO A**Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciências da Saúde / UFPE-CCS
PROJETO DE PESQUISA**

Título: Determinação da concentração de cefazolina no tecido adiposo de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

Pesquisador: Rafael Anlicoara

Versão: 1

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

CAAE: 01152912.0.0000.5208

Número do Parecer: 6523

Data da Relatoria: 23/03/2012

Apresentação do Projeto:

A obesidade é a segunda causa evitável de morte prematura nos estados Unidos atrás apenas do tabagismo.

Existe um consenso que a cirurgia bariátrica deve ser oferecida a pacientes obesos mórbidos que não respondem a terapias clínicas para emagrecimento.

A infecção de ferida operatória ocorre em aproximadamente 1% no registro internacional de cirurgia bariátrica, a taxas de até 16,5% em outras publicações. Em um estudo de coorte prospectivo Freeman encontrou uma taxa de infecção de 2,9% nas cirurgias bariátricas. Estas infecções ocorrem a despeito das medidas preventivas corretas e a obesidade por si é um fator de risco elevado. Os agentes infecciosos mais comuns são os *Streptococcus hemolytic* e *viridans* e o *Staphylococcus aureus*.

A infecção de ferida cirúrgica nos pacientes obesos severos aumenta muito a morbidade cirúrgica podendo inclusive levar a óbito dos acometidos.

Entre as principais medidas para prevenir infecção de ferida cirúrgica está a antibioticoprofilaxia. Os mais diversos antibióticos têm sido empregados, sendo os mais comuns: a cefazolina, a cefoxitina, a ampicililassulbactam, a vancomicina, as fluorquinolonas, e a associação de metronidazol e ceftriaxone.

A cefazolina por seu amplo espectro de ação, seu baixo custo e sua segurança é a droga mais utilizada para a antibioticoprofilaxia em cirurgias bariátricas.

O tecido adiposo tem vascularização pobre, correspondendo a aproximadamente 5% do débito cardíaco dos pacientes obesos. A antibioticoprofilaxia só é efetiva se a concentração inibitória mínima de um antibiótico for alcançada com a administração do mesmo.

As doses de antibióticos apropriadas aos pacientes obesos e a melhor via de administração destes ainda é alvo de inúmeros estudos. O consenso atual é a administração de 2g no início da cirurgia com dose subsequente de 1g a cada três horas de duração.

Alguns estudos têm propagado a idéia de que este esquema não forneceria uma concentração inibitória mínima aos principais agentes causadores de infecção de sítio cirúrgico.

Os pacientes obesos moderados e severos apresentam taxas de infecção de sítio cirúrgico maiores do que a população não obesa. A maior ocorrência de infecção não pode ser atribuída a um único fator isoladamente.

Contribuem para isso as comorbidades que os pacientes obesos apresentam como diabetes, insuficiência vascular, déficit de oxigenação dos tecidos, entre outras.

Um dos fatores que pode estar envolvido neste maior índice de infecção seria a baixa concentração de antibiótico profilático atingida no tecido adiposo. A determinação da concentração da cefazolina, antibiótico mais comumente empregado na antibioticoprofilaxia destes pacientes, pode determinar se a concentração inibitória mínima para as bactérias mais comuns, causadoras de infecção cirúrgicas, é alcançada.

A possibilidade de melhor esclarecimento acerca da antibioticoprofilaxia em casos semelhantes aos dos pacientes deste estudo, pode sugerir alterações no uso de antibióticos profiláticos para tentar reduzir as taxas de infecção de ferida operatória.

Serão selecionados 30 pacientes consecutivos submetidos à gastroplastia redutora com bypass em Y-de-Roux, realizadas pelo orientador deste estudo.

Dois pequenas amostras (aproximadamente 1g) de tecido subcutâneo da incisão serão coletadas para análise: a primeira logo após a incisão, e uma segunda amostra antes da síntese da parede abdominal, próximo ao fim da cirurgia.

O tecido será coletado a meia distância entre aponeurose anterior do abdômen e a pele. As amostras serão coletadas e enviadas imediatamente para congelamento à temperatura de -80°C no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário da pesquisa é dosar a cefazolina, administrada como profilaxia de infecção de ferida cirúrgica, no tecido adiposo de pacientes submetidos à gastroplastia redutora.

Os objetivos secundários são: Avaliar se a dosagem da cefazolina no tecido adiposo tem relação com o IMC dos pacientes.

Determinar se o regime de cefazolina empregado é eficiente em atingir uma concentração adequada no tecido adiposo.

Determinar a variação da cefazolina no período transoperatório.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este estudo será realizado em pacientes que serão submetidos à gastroplastia redutora independente da realização do mesmo, não acarretando riscos adicionais ao paciente além do inerente a gastroplastia redutora. A cirurgia não alterará de forma alguma a conduta rotineiramente adotada.

A retirada de amostra de tecido adiposo (específico para a pesquisa), pode eventualmente acarretar pequeno sangramento local, que pode ser facilmente controlado, haja vista a pobre vascularização do tecido adiposo e a facilidade de exposição dos tecidos.

Os pacientes envolvidos na pesquisa não terão benefícios diretos, porém podem contribuir para mudar a maneira como a antibioticoprofilaxia é realizada atualmente, promovendo uma cirurgia mais segura aos futuros candidatos a gastroplastia redutora.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa prospectiva, longitudinal e de intervenção, a ser desenvolvida como dissertação do Mestrado em Cirurgia.

Estima analisar 30 pacientes submetidos à gastroplastia redutora para obesidade mórbida no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto (FR) está assinada pelo vice coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da UFPE, bem como a carta de anuência. Os documentos anexados estão de acordo com os disciplinados pela Resolução CNS 196/96. Necessita também anexar carta de anuência do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), onde as amostras de tecido adiposo serão analisadas.

Recomendações:

Protocolo em pendência para cumprimento das exigências abaixo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclusão do Parecer: ATENDEU AS PENDÊNCIAS. PROTOCOLO APROVADO

ANEXO B**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

PESQUISA: Determinação da concentração de cefazolina no tecido adiposo de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

ORIENTADOR: Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Rafael Anlicoara

ENDEREÇO DO RESPONSÁVEL: Rua Luiz Guimarães, 411, apt. 401 – Poço da Panela - Recife-PE, CEP: 52061-160 - Telefones: (81) 32678.7118/ 99158185 E-mail: rafaelanlicoara@hotmail.com

ENDEREÇO DO COMITE DE ÉTICA: Avenida da Engenharia, s/n, 1º andar, sala 4, Cidade Universitária, 50740-6001, Recife - PE, Brasil. Telefone/Fax : (81) 2126-8588
E-mail: cepccs@ufpe.br

O senhor (a) está sendo convidado para participar, como voluntário, de uma pesquisa científica para dosagem do antibiótico no tecido adiposo (gordura) durante a cirurgia a qual será submetido. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar que faça parte deste estudo, assine ao final deste documento. Em caso de recusa o Sr.(a) não será penalizado de forma alguma. Em caso de dúvida você pode entrar em contato com o pesquisador responsável ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), através dos endereços acima.

Em virtude da obesidade moderada ou severa (acumulação excessiva de gordura corporal) o senhor (a) faz parte do grupo de pacientes com potencial prejuízo à saúde, pois portadores de obesidade, doença que acarreta problemas sérios à saúde tais como: pressão alta (hipertensão arterial), doenças cardíacas (doenças cardiovasculares), doenças nas articulações (artropatias), morte súbita, açúcar no sangue (diabete melito tipo 2), falta de respiração durante o sono (apnéia do sono) e câncer, bem como redução da expectativa de vida. Por este motivo o senhor (a) será submetido a uma cirurgia bariátrica (cirurgia de redução do estômago).

Para realizar a cirurgia a técnica utilizada - **DERIVAÇÃO GASTRO-JEJUNAL EM Y DE ROUX (OU CIRURGIA DE FOBI-CAPELLA) OU GASTRECTOMIA A SLEEVE** – seu estômago será seccionado visando à diminuição do volume do estômago e o consequente atraso de seu esvaziamento. Uma bolsa gástrica menor é criada. Essa bolsa pode ser envolvida por um anel de silicone para retardar a saída dos alimentos. Assim o estômago é reduzido com o objetivo de promover saciedade (satisfação do apetite) com pequena quantidade de alimentos. Pode haver perda de até cerca de 40% de peso inicial em um ano e é de difícil reversão. Para realizar a cirurgia será necessário o emprego de anestesia geral associada ou não a anestesia na coluna (anestesia peridural), cuja técnica e medicações anestésicas serão de indicação e responsabilidade do médico anestesista. A diferença entre as duas técnicas acima será descrita oralmente em mais detalhes

O risco a que o senhor (a) será exposto é inerente (ligado) a qualquer cirurgia e, como benefício à perda significativa de peso irá produzir melhora na saúde e na qualidade de vida e, diminuição significativa dos riscos de adquirir as doenças relacionadas à obesidade.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Continuação)

A sua participação na pesquisa será a de fornecer um pequeno segmento de tecido adiposo (gordura) da parede abdominal. Esta retirada pode causar um pequeno sangramento que pode ser controlado de imediato. Este tecido permitirá a dosagem do antibiótico que será utilizado por ocasião da cirurgia para prevenção de infecção de ferida operatória (cicatriz). Caso não aceite participar o Sr (a) será operado da mesma forma e na mesma data. O senhor (a) também esta livre para interromper, a qualquer momento, a sua autorização na pesquisa, sem nenhuma forma de prejuízo ao seu atendimento. Participando desse estudo o senhor (a) estará contribuindo voluntariamente para se conhecer se a dose de antibiótico atualmente recomendada para prevenir infecções está atingindo os níveis indicados no tecido adiposo (de gordura) dos pacientes submetidos a redução de estomago (cirurgia bariátrica ou gastroplastia redutora). Assim as próximas pessoas que serão operadas após esse estudo poderão ser beneficiadas.

Eu _____, RG N° _____, fui informado que necessito de tratamento cirúrgico para tratamento da obesidade porque faço parte do grupo de pacientes portadores de obesidade moderada ou severa.

Fui esclarecido pelo pesquisador sobre a minha participação ou não da pesquisa, sobre os riscos e os benefícios da minha participação. O pesquisador se compromete a preservar a minha privacidade e assegura a confidencialidade dos dados e informações coletadas, garantindo que os resultados obtidos serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, exposto acima, incluindo sua publicação na literatura científica especializada. Dúvidas ou outras informações a qualquer momento poderão ser esclarecidas com o médico responsável pela pesquisa e no Comitê de Ética da UFPE no endereço acima, bem como poderei apresentar reclamações ou recursos em relação à pesquisa. Por tal razão e nestas condições, dou o meu consentimento livre e esclarecido para a participação como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, sob a responsabilidade do Pesquisador Dr. Rafael Anlicoara.

Recife ____ de _____ de 2012

Paciente

Testemunha

Testemunha

Pesquisador

ANEXO C
 PROTOCOLO DO PROJETO PESQUISA
 DOSAGEM CEFAZOLINA EM GASTROPLASTIAS

Data da cirurgia _____ Prontuário nº _____

Paciente _____

Data nascimento _____ Sexo _____ Telefone _____

Comorbidades: _____

Tabagismo _____ Medicamentos _____

Tipo de cirurgia _____ IMC _____

Creatinina _____ Albumina _____ Glicose _____ Leucócitos _____

Marca da cefazolina: _____ Dose: _____ g

Hora de do ATB pré-op _____ Dose contínua: _____ g/ _____ SF0,9%

Velocidade de infusão: _____ Sobrou ao fim da cirurgia: _____ ml da solução

Hora da incisão _____ Hora de 1ª coleta de tecido adiposo _____

Hora de coleta da 2ª amostra de tecido _____ Duração da cirurgia _____

Drogas usadas para anestesia/analgesia _____

_____ Droga vasoativa ()

Qual _____ Intcorrências: _____ Não ()

Responsável pelo preenchimento _____

Coletar em recipiente limpo sem conservantes e estocar em gelo até transporte para o LIKA.

Identificar no recipiente o nome do paciente, a data de coleta e se é a primeira ou segunda amostra do tecido adiposo.