

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

MARCOS ALBERTO PAGANI JUNIOR

**INCIDÊNCIA DE BACTERIOBILIA E A CORRELAÇÃO COM
ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM PACIENTES DE BAIXO RISCO SUBMETIDOS A
COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA ELETIVA**

MARÍLIA

2020

MARCOS ALBERTO PAGANI JUNIOR

**INCIDÊNCIA DE BACTERIOBILIA E A CORRELAÇÃO COM
ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM PACIENTES DE BAIXO RISCO SUBMETIDOS A
COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA ELETIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Federighi Baisi Chagas

MARÍLIA

2020

Pagani Junior, Marcos Alberto

Incidência de bacteriobilia e a correlação com antibioticoprofilaxia em pacientes de baixo risco submetidos a colecistectomia videolaparoscópica eletiva / Marcos Alberto Pagani Junior. -- Marília, UNIMAR, 2020.

45 p. : il. ; 31 cm.

Dissertação (Mestrado) – Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação -- Universidade de Marília, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim
Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Federighi Baisi Chagas

1. Antibioticoprofilaxia 2. Bile 3. Cirurgia Vídeoassistida
4. Colelitíase 5. Colecistectomia.

CDD – 615.8

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: Marcos Alberto Pagani Junior

Data: 23/11/2020

Comitê de Ética em Pesquisa da
UNIMAR - CEP
CAAE: 18869919.5.0000.5496
Parecer: 3.545.220
Data: 30/08/2019

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARCOS ALBERTO PAGANI JUNIOR

INCIDÊNCIA DE BACTERIOBILIA E A CORRELAÇÃO COM ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM PACIENTES DE BAIXO RISCO SUBMETIDOS A COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA ELETIVA.

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim

Aprovado em: __/__/____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na
Reabilitação

Considerações _____

DEDICATÓRIA

O agradecimento, mais do que uma atitude nobre, é sim, um sentimento de amor por todos os envolvidos, transcrito nesta mensagem aqui passada.

Dedico esse trabalho a minha amada esposa Ana Paula, mulher guerreira, profissional dedicada, mãe exemplar, e ao meu filho Arthur, sem eles nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e oportunidade de conviver com pessoas maravilhosas. Agradeço a minha família, minha avó Maria Beatriz, minha mãe Beatriz Flávia, e minha irmã Bruna, pelos exemplos que trago comigo até hoje e pela chance de conquistar todos meus objetivos.

Um agradecimento especial a meu querido avô Dorvalino, que com toda certeza teve e tem grande influência na minha criação e caráter.

Não poderia esquecer de mencionar e agradecer ao Braz e Maria Graças, que mais do que sogros, são como segundos pais.

Nesta Universidade de Marília (UNIMAR), que em 2009 me acolheu e adotou como acadêmico de medicina, acreditou em mim após minha formação, e hoje me dá a oportunidade de realizar um sonho, o Mestrado. Muito obrigado ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Profa. Regina Serva, Dr. Caíque Reis, Dra. Márcia Serva, Prof. Dr. Jefferson Aparecido Dias e Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva.

Ao Professor Dr. Rogério Leone Buchaim, meu orientador, pela paciência, e brilhante orientação, o meu muito obrigado, realmente sem o seu empenho, profissionalismo e gentileza, nada seria possível!

Não poderia esquecer de agradecer ao Prof. Dr. Eduardo Federighi Baisi Chagas, coorientador desta Dissertação de Mestrado, por toda ajuda na sua elaboração.

Aos residentes de cirurgia do aparelho digestivo do Hospital Unimar, Pedro Meira Dolfini, Mariana Castilho Facchini, Henrique Brambilla de Lucca Ocampos e Autieri Alves Correia.

A equipe do Centro de Anestesia e Dor de Marília e do Laboratório São Francisco de Marília, por todo empenho e apoio na realização desse estudo.

A todos, o meu eterno e sincero agradecimento!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antonio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Dr. Carlos Henrique Bertoni Reis, Diretor técnico do Hospital Beneficente UNIMAR;

A Profa. Dra. Maria Elizabeth da Silva Hernandes Correa, Diretora de Ensino e Pesquisa do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. José Pedro Trevisan Novaretti, Diretor Clínico do Hospital Beneficente UNIMAR;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

As secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio;

Aos colaboradores do centro cirúrgico do Hospital Beneficente UNIMAR, enfermeiras, técnicos, auxiliares e conservação.

Meus sinceros agradecimentos pela oportunidade, apoio, auxílio e infraestrutura para a realização e conclusão do meu Mestrado.

INCIDÊNCIA DE BACTERIOBILIA E A CORRELAÇÃO COM ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM PACIENTES DE BAIXO RISCO SUBMETIDOS A COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA ELETIVA.

RESUMO: A colelitíase causa grande impacto na saúde mundial, chegando a atingir 20% da população ocidental. Os principais fatores de risco são sexo feminino, idade maior que 40 anos, obesidade e gestações. Na maioria das vezes assintomáticos, porém quando apresentam, são sintomas inespecíficos. A bile era considerada estéril, porém hoje sabe-se da complexa flora bacteriana presente, formadora de biofilme na vesícula e cálculos. Dentre as principais bactérias encontra-se *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, espécies de *Enterococcus spp.* e *Acinetobacter spp.* A antibiótico profilaxia, é utilizada na tentativa de diminuir as infecções no pós-operatório, principalmente do sítio cirúrgico. Porém alguns autores não encontraram relação entre uso de antibiótico profilaxia e menor risco de infecção de sítio cirúrgico. Decidiu-se pela realização deste experimento com objetivo de comparar a existência ou não de bacteriobilia, em pacientes de baixo risco anestésico, submetidos a colecistectomia vídeo laparoscópica e sua correlação com o uso de antibiótico profilático. Foram incluídos neste estudo 40 pacientes entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de colelitíase, sintomático ou não, com risco anestésico baixo (ASA I e ASA II), sem complicações ou manipulação prévia da via biliar, que foram submetidos a vídeo colecistectomia eletiva, divididos de forma aleatória em 2 grupos: Grupo A ($n=20$), que recebeu 2g de cefalotina (cefalosporina 1º geração, Keflin®, ABL antibióticos do Brasil Ltda, Cosmópolis, SP, Brasil) durante indução anestésica, e Grupo B ($n=20$) onde nenhum antibiótico foi administrado até a coleta da bile. Após o procedimento foi coletada amostra de bile e realizado cultura e antibiograma. Os pacientes foram classificados pelo serviço de anestesia como ASA I, num total de 22 (55%) e, como ASA II, num total de 18 (45%). Dos pacientes que apresentaram cultura positiva 81,8% não fizeram uso de antibiótico, contra 18,2% dos que fizeram uso da profilaxia. Quando comparados os pacientes quanto ao risco anestésico, pacientes ASA I, apresentaram cultura positiva em 9,1% dos casos, contra 90,9% em pacientes classificados como ASA II. Pôde-se concluir que pacientes com maior risco anestésico (ASA II) apresentam maior chance de bacteriobilia e se beneficiam de uma profilaxia antibiótica, quando comparados aos pacientes com risco anestésico menor (ASA I).

Palavras-chave: Antibioticoprofilaxia. Bile. Cirurgia Vídeoassistida. Colelitíase. Colecistectomia.

INCIDENCE OF BACTERIOBILIA AND THE CORRELATION WITH ANTIBIOTICOPROPHYLAXIS IN LOW RISK PATIENTS SUBMITTED TO ELECTIVE VIDEOLAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY.

ABSTRACT: Cholelithiasis has a major impact on global health, reaching up to 20% of the western population. The main risk factors are female gender, age over 40, obesity and pregnancies. Most of the time asymptomatic, but when they do, they are non-specific symptoms. Bile was considered sterile, but today it is known of the complex bacterial flora present, which forms biofilm in the gallbladder and stones. Among the main bacteria are *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, species of *Enterococcus spp.* and *Acinetobacter spp.* Antibiotic prophylaxis is used in an attempt to decrease infections in the postoperative period, especially of the surgical site. However, some authors have found no relationship between the use of antibiotic prophylaxis and a lower risk of surgical site infection. It was decided to carry out this experiment in order to compare the existence or not of bacteriobilia, in patients of low anesthetic risk, submitted to laparoscopic video cholecystectomy and its correlation with the use of prophylactic antibiotics. This study included 40 patients between 18 and 65 years old, diagnosed with cholelithiasis, symptomatic or not, with low anesthetic risk (ASA I and ASA II), without complications or previous manipulation of the bile duct, who underwent elective video cholecystectomy, randomly divided into 2 groups: Group A ($n = 20$), which received 2g of cephalexin (cephalosporin 1st generation, Keflin[®], ABL antibiotics from Brasil Ltda, Cosmópolis, SP, Brazil) during anesthetic induction, and Group B ($n = 20$) where no antibiotics were administered until the collection of bile. After the procedure, a bile sample was collected and culture and antibiogram were performed. The patients were classified by the anesthesia service as ASA I, in a total of 22 (55%) and, as ASA II, in a total of 18 (45%). Of the patients who presented positive culture, 81.8% did not use antibiotics, against 18.2% of those who used prophylaxis. When comparing patients in terms of anesthetic risk, ASA I patients showed a positive culture in 9.1% of cases, against 90.9% in patients classified as ASA II. It was concluded that patients with higher anesthetic risk (ASA II) have a higher chance of bacteriobilia and benefit from antibiotic prophylaxis, when compared to patients with lower anesthetic risk (ASA I).

Keywords: Antibiotic Prophylaxis. Bile. Cholelithiasis. Cholecystectomy. Video-Assisted Surgery

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 MATERIAL E MÉTODOS	17
2.1 Critérios de Inclusão	17
2.2 Critérios de Exclusão.....	17
2.3 Delineamento Experimental e Procedimentos Operatórios.....	17
2.4 Análise Estatística	20
3 RESULTADOS	23
4 DISCUSSÃO	31
5 CONCLUSÕES.....	37
REFERÊNCIAS	41
ANEXO.....	45

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A colelitíase é uma doença com maior incidência na população ocidental, chegando a atingir 10 a 20% dos adultos, causando grande impacto nos sistemas de saúde. (PAK; LINDSETH, 2016; TAZUMA et al., 2017; DE OLIVEIRA et al., 2018; QURESHI, 2019; GRIGOR'EVA; ROMANOVA, 2020).

Apresenta como principais fatores de risco, sexo feminino, idade maior que 40 anos, fertilidade, obesidade, além de fatores genéticos, ambientais e condições metabólicas. Embora a maioria dos pacientes sejam assintomáticos, dentre os principais sintomas relatados pelos pacientes estão a dor abdominal de início súbito, em quadrante superior direito do abdome, associado ou não a náusea e vômito, e suas principais complicações incluem infecção, gangrena e perfuração. (STINTON; SHAFFER, 2012; FAROOQ et al., 2014; MATSUI et al., 2014; PAK; LINDSETH, 2016; LITTLEFIELD; LENAHAAN, 2019; GUTT; SCHLÄFER; LAMMERT, 2020)

Nos Estados Unidos são realizados mais de 700.000 colecistectomias, e a cada ano mais pacientes têm sido operados tentando evitar complicações da colelitíase. No Brasil a grande maioria dos procedimentos ainda são realizados por laparotomia (88%), devido a desigualdade na distribuição dos aparelhos e dos serviços. A colecistectomia laparoscópica apresenta diversas vantagens sobre a laparotômica, como menor incisão, menor tempo de internação, retorno mais rápido às atividades e menor risco de infecção de ferida operatória (CASTRO et al., 2014; SARKUT et al., 2017; QURESHI, 2019)

A via biliar saudável era considerada estéril, porém novos estudos reconheceram que a vesícula biliar contém uma flora bacteriana bastante complexa, com várias possíveis rotas de colonização. Resultados de culturas demonstram a existência de bactérias formadoras de biofilme na vesícula, bile e cálculos biliares, entre elas a *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, espécies de *Enterococcus spp.* e *Acinetobacter spp.* (MANAN et al., 2014; GRIGOR'EVA; ROMANOVA, 2020).

Embora controversa, a antibiótico profilaxia em pacientes submetidos a vídeo colecistectomia, é defendida por alguns autores afim de diminuir o risco de infecção do sítio cirúrgico. (LIANG; DAI; ZOU, 2016; ANILMEHTA et al., 2018). Porém, estudos mais recentes não encontraram diferença significativa em pacientes com antibiótico terapia profilática ou uso de placebo na prevenção de infecção do sítio cirúrgico em pacientes eletivos

de vídeo colecistectomia (SARKUT et al., 2017; ANILMEHTA et al., 2018; GOMEZ-OSPINA et al., 2018).

Justifica-se a realização deste estudo no fato de que, caso seja possível evitar a realização de antibiótico profilaxia, se consegue redução de custos, além de reduzir a possibilidade de resistência bacteriana aos antibióticos.

Pelo exposto anteriormente, decidiu-se pela realização deste experimento com objetivo de comparar a existência ou não de bacteriobilia, em pacientes de baixo risco anestésico, submetidos a colecistectomia vídeo laparoscópica e sua correlação com o uso de antibiótico profilático.

2

Material e
Métodos

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo randomizado com 40 de pacientes com diagnóstico de cálculos biliares, durante o período de outubro de 2019 a fevereiro de 2020. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília (UNIMAR) sob o número 3.545.220 de 30 de agosto de 2019 (anexo 1). Todos pacientes receberam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2.1. Critérios de inclusão

Fizeram parte do estudo pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de colelitíase, sintomáticos ou não, submetidos a colecistectomia vídeo laparoscópica eletiva, e que concordaram (por escrito) em participar do estudo; pacientes com baixo risco ($ASA \leq 2$).

2.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico intraoperatório de colecistite aguda ou empiema de vesícula, episódios recentes de obstrução de via biliar, pancreatite biliar prévia, cirurgia de urgência ou por via laparotômica, pacientes submetidos a procedimento prévio em via biliar, pacientes com alto risco ($ASA > 2$) e perfuração acidental da vesícula biliar com extravasamento de bile no intraoperatório.

Os seguintes dados foram coletados para cada paciente: Idade, sexo, *score* ASA e comorbidades associadas e resultados da cultura da bile.

2.3. Delineamento experimental e procedimentos operatórios

Os pacientes selecionados foram divididos de forma aleatória em 2 grupos: **Grupo A** ($n=20$), que recebeu 2g de cefalotina (cefalosporina 1º geração, Keflin[®], ABL antibióticos do Brasil Ltda, Cosmópolis, SP, Brasil) (COELHO, 2016) durante indução anestésica, e **Grupo B** ($n=20$) onde nenhum antibiótico foi administrado até a coleta da bile.

Os pacientes foram submetidos à colecistectomia vídeo laparoscópica eletiva, sob anestesia geral com:

a) Propofol 10 mg/ml (Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil) endovenoso na dose de 1,5 a 2,5 mg/kg, besilato de cisatracúrio 2 mg/ml (CIS[®], Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil) na dose de 0,15 a 0,20 mg/kg;

b) Citrato de fentanila 0,0785mg/ml (FENTanest[®], Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil) na dose de 3 a 5 mcg/kg;

c) Cloridrato de remifentanila 2 mg (REMifas[®], Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil) na dose de 0,10 a 0,40 mcg/kg.

Para os procedimentos, foram utilizados o aparelho Microcâmera Endoscópica Visun 3CMOS Intelitive (Reg. ANVISA – 80370480027), Insuflador Laparoscópico FLUXUN 45L aquecedor intelitive (Reg. ANVISA – 80370480026) e pinças laparoscópicas ASTUS, provenientes da Associação Beneficente Hospital Universitário (ABHU - UNIMAR), na cidade de Marília – SP.

A cirurgia obedeceu, os passos habituais de realização, relatados a seguir:

a) Paciente em decúbito dorsal horizontal, sob anestesia geral e intubação orotraqueal;
b) Antissepsia com clorexedina alcoólica a 2% e colocação de campos esterilizados;
c) Realização de pneumoperitônio através de punção subcostal esquerda com agulha de Veress;

d) Incisão da pele e colocação dos trocartes de 11 mm em região epigástrica, 11 mm em cicatriz umbilical, e 2 trocartes de 5 mm em flanco direito;

e) Dissecção de ducto cístico e artéria cística com bisturi elétrico;

f) Colocação de clips metálicos em ducto cístico (2 distais e 1 proximal) e secção com tesoura;

g) Colocação de clips metálicos em artéria cística (2 distais e 1 proximal) e secção com tesoura;

h) Dissecção da vesícula biliar da parede do fígado com bisturi elétrico;

i) Revisão da hemostasia;

j) Retirada vesícula biliar através de trocar epigástrico;

k) Hemostasia da pele;

l) Sutura da pele com fio de nylon 4-0;

m) Curativo.

O procedimento de coleta da bile foi realizado em frasco estéril logo após a retirada da vesícula biliar da cavidade abdominal, com demonstrado na Figura 1.

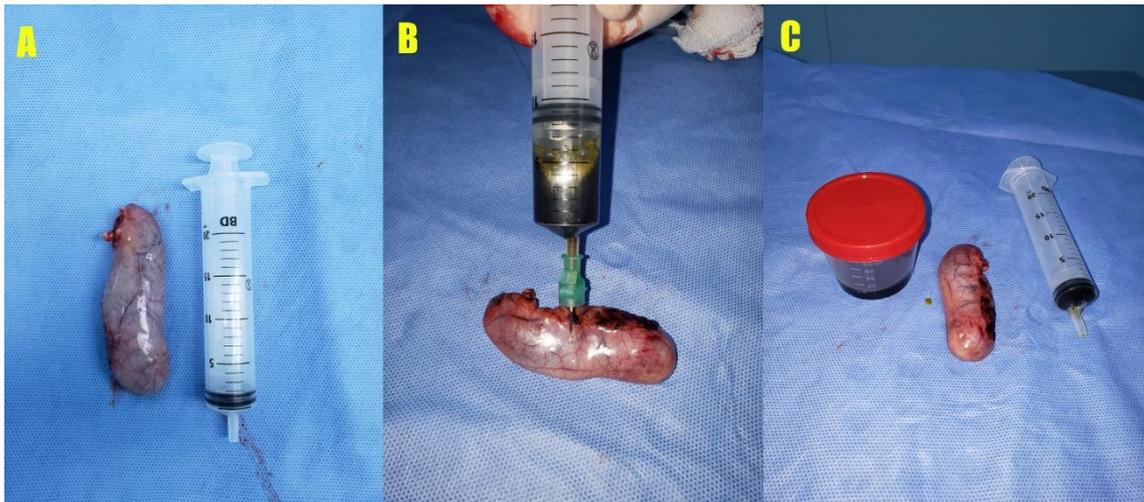


Figura 1 – (A) Vesícula biliar retirada íntegra; (B) Punção e aspiração da bile com seringa e agulha estéreis; (C) Bile coletada em frasco estéril.

O frasco contendo a bile foi encaminhado para o Laboratório São Francisco de Marília (<http://www.laboratoriosaofrancisco.com/>), onde a bile foi semeada em Ágar Sangue, Ágar Mac Conkey e Caldo BHI e encubados por 48 horas, conforme Procedimento Operacional Padrão (Figura 2). Após esse período, as culturas positivas foram coradas pelo método de Gram e realizado antibiograma (Mueller Hinton), como demonstrado na Figura 3.

Semeado	Ágar Sangue	Após 24 horas	Houve Crescimento?	Não	Voltar para a Estufa mais 24 horas	Houve Crescimento?	Não	Cultura Negativa
	Ágar Mac Conkey			Sim	Identificação das bactérias	Coloração de Gram	Cocos Gram Positivo	Observado Hemólise do tipo alfa
	Caldo BHI						Bacilos Gram Negativo	Identificação: BPM - MLI - Citrato + Antibiograma (Mueller Hinton)

Figura 2 - Procedimento Operacional Padrão do Laboratório São Francisco de Marília.

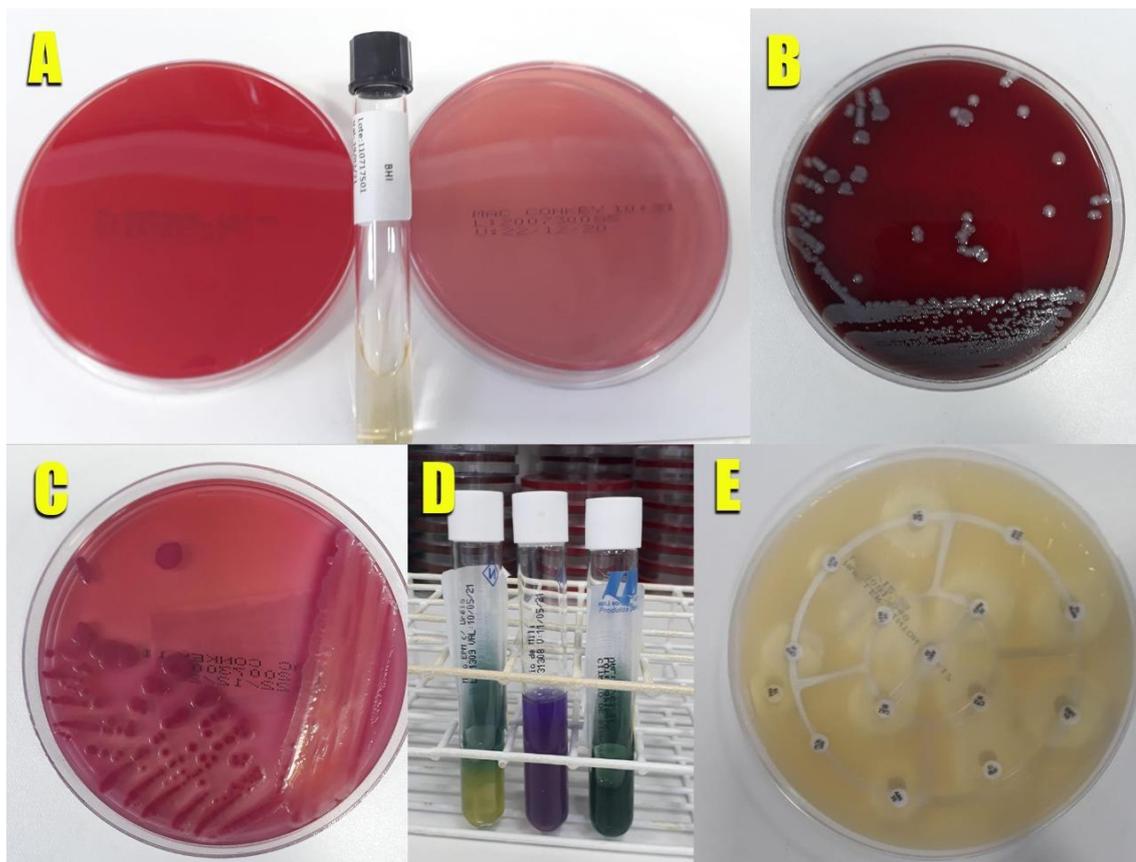


Figura 3 – (A) Ágar Sangue, Ágar Mac Conkey e Caldo BHI; (B) Crescimento em Ágar Sangue de cocos Gram Positivo; (C) Crescimento em Ágar Mac Conkey de bacilos Gram Negativos; (D) Identificação em EPM MILI e Citrato; (E) Identificação em Mueller Hinton (antibiograma).

2.4. Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas pela distribuição de frequência relativa (%) e absoluta (f). As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio-padrão (DP). Para analisar a associação entre o uso profilático do antibiótico e a positividade de bacteriobilia será realizado o teste do Qui-quadrado. A Razão de Chance (Odds Ratio) será calculada e sua significância determinada quando o intervalo de confiança de 95% (IC95%) não inclui o valor 1.

3 Resultados

3 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo um total de 40 participantes, sendo 34 do sexo feminino (85%) e 6 do sexo masculino (15%). A idade média da amostra foi de $44,9 \pm 11,3$ anos, com mínima de 23 e máxima de 63 anos. Não foram observadas diferenças significativas (p -valor = 0,127) entre os participantes com cultura positiva ($49,3 \pm 10,6$ anos) e cultura negativa ($43,2 \pm 11,3$ anos). Além disso, na amostra, os participantes foram classificados pelo serviço de anestesia como ASA I, num total de 22 (55%) dos pacientes e como ASA II, num total de 18 (45%) dos pacientes, divididos entre os grupos de forma estatisticamente semelhantes.

Dentre os pacientes avaliados, 2 deles apresentavam obesidade (27,5%), 9 com hipotireoidismo (22,5%), 7 com diabetes (7%), e 11 com hipertensão (27,5%). Também foram observados 8 pacientes tabagistas (20%) como mostra a Tabela 1, e além disso 11 pacientes apresentaram crescimento bacteriano nas culturas de bile (27,5%), independente do grupo.

Tabela 1 - Distribuição absoluta (N) e relativa (%) das características da amostra.

		N	%	p-valor
Sexo	Masculino	6	15,0	<0,001*
	Feminino	34	85,0	
ASA	I	22	55,0	0,527
	II	18	45,0	
Antibiótico	Sim	20	50,0	1
	Não	20	50,0	
Cultura	Positivo	11	27,5	0,004*
	Negativo	29	72,5	
Hipertenso	Sim	11	27,5	0,004*
	Não	29	72,5	
Diabetes	Sim	7	17,5	<0,001*
	Não	33	82,5	
Hipotireoidismo	Sim	9	22,5	0,001*
	Não	31	77,5	
Tabagismo	Sim	8	20,0	<0,001*
	Não	32	80,0	
Obesidade	Sim	2	5,0	<0,001*
	Não	38	95,0	

Nota: * indica diferença significativa na distribuição de proporção das categorias de resposta pelo teste do Qui-quadrado para $p\text{-valor} \leq 0,05$.

Dentre os pacientes que apresentaram cultura positiva, 18,2% foram submetidos a antibiótico profilaxia e 81,8% não foram submetidos a profilaxia. Dentre os pacientes classificados como ASA I (Figura 2), o percentual de 9,1% apresentou cultura positiva, e os classificados como ASA II, o percentual de 90,9% apresentaram cultura positiva. A classificação dos pacientes conforme o ASA apresentou uma chance quatorze vezes (14x) maior de cultura positiva nos pacientes ASA II (Odds > 1), assim como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise da associação da distribuição de frequência absoluta (N) e relativa (%) de cultura positiva com o uso de antibiótico, sexo, ASA e morbidades.

			Cultura		X ² p-valor	Odds	IC 95% (Odds)	
			Positivo	Negativo			Inf.	Sup.
ASA	II	N	10	12	0,006*	14,1†	1,59	125,8
		%	90,9%	41,4%				
	I	N	1	17				
		%	9,1%	58,6%				
Antibiótico	Sim	N	2	18	0,014*	0,13†	0,02	0,74
		%	18,2%	62,1%				
	Não	N	9	11				
		%	81,8%	37,9%				
Sexo	Masculino	N	1	5	0,524	0,48	0,05	4,64
		%	9,1%	17,2%				
	Feminino	N	10	24				
		%	90,9%	82,8%				
Hipertenso	Sim	N	4	7	0,445	0,17	0,40	8,00
		%	36,4%	24,1%				
	Não	N	7	22				
		%	63,6%	75,9%				
Diabetes	Sim	N	2	5	0,945	1,06	0,17	6,51
		%	18,2%	17,2%				
	Não	N	9	24				
		%	81,8%	82,8%				
Hipotireoidismo	Sim	N	4	5	0,202	2,74	0,57	13,00
		%	36,4%	17,2%				
	Não	N	7	24				
		%	63,6%	82,8%				
Tabagismo	Sim	N	4	4	0,116	3,57	0,70	18,00
		%	36,4%	13,8%				
	Não	N	7	25				
		%	63,6%	86,2%				
Obesidade	Sim	N	0	2	0,378	-	-	-
		%	0,0%	6,9%				
	Não	N	11	27				
		%	100,0%	93,1%				

Nota: * indica associação significativa com cultura positiva pelo teste do Qui-quadrado (X²) para p-valor ≤ 0,05. † indica valor significativo para Odds baseado no intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Na tabela 3, a análise de regressão confirma que tanto o ASA, quanto o uso de antibiótico profilático, modificaram de forma significativa a probabilidade de ocorrer a cultura positiva. Porém o ASA II aumentou a probabilidade de se observar cultura positiva. Por outro lado, o uso do antibiótico é fator de proteção e reduz a probabilidade de cultura positiva. Em

conjunto, o ASA e o antibiótico explicam 42,6% (R^2) da variação na probabilidade de ocorrer cultura positiva (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise de regressão logística para analisar o efeito do ASA e antibiótico na probabilidade de ocorrer cultura positiva.

Variáveis		B	Odds	IC 95% Odds		p-valor	Modelo	
Dependente	Independente			Inf.	Sup.		p-valor	R^2
Cultura (positiva)	ASA	2,59	13,30	1,38	128,33	0,025*		
	Antibiótico	-1,92	0,15	0,02	0,92	0,041*	0,001†	0,426
	Constante	0,72	2,06			0,723		

Nota: B coeficiente de regressão; razão de chance (Odds); IC95% intervalo de confiança de 95% para Odds. * p-valor $\leq 0,05$ efeito significativa da variável pela estatística de Wald; † p-valor $\leq 0,05$ indica que as variáveis do modelo são significativas para prever a variável dependente pelo teste de qui-quadrado; ASA (com risco); Antibiótico (presente). Acurácia do R^2 de Nagelkerke.

Foi observado cultura biliar positiva no total 11 pacientes (27,5%). O **Grupo A** com número total de 20 pacientes, que receberam antibioticoprofilaxia, apresentou 2 amostras positivas para bacteriobilia que representa 10% das amostras analisadas, enquanto o **Grupo B**, também com 20 pacientes, que não recebeu nenhum antibiótico, apresentou amostras positivas para bacteriobilia em 45% dos casos analisados. Essa relação mostrou significância estatística ($p < 0,05$) - ($p = 0,0035$).

O total de 19 pacientes tinham 45 anos ou mais, desses 7 (36,8%) apresentaram cultura biliar positiva, enquanto 21 pacientes tinham menos de 45 anos e desses 4 (19%) apresentaram cultura biliar positiva ($p = 0,8982$). Dos 6 pacientes do sexo masculino apenas 1 (16,6%) apresentou cultura biliar positiva, enquanto no sexo feminino das 34 pacientes avaliadas 10 (29,4%) apresentaram cultura biliar positiva ($p = 0,2281$). Nenhuma dessas relações apresentou relevância estatística.

Nos pacientes que não fizeram antibiótico profilaxia (**Grupo B**), 9 pacientes apresentaram cultura positiva com microrganismos distintos, sendo 3 *Staphylococcus coagulase* negativa, 2 *Staphylococcus aureus*, 2 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Enterococcus faecalis*, 1 *Streptococcus sp. alfa hemolítico*, além de 1 paciente que apresentou cultura mista com *Cândida albicans*.

Nessas culturas o antibiograma mostrou bactérias sensíveis a todos os antibióticos testados. Já no grupo submetido a antibiótico profilaxia (**Grupo A**), somente 2 pacientes apresentaram cultura positiva, com *Proteus vulgaris* + *Escherichia coli* em uma mesma cultura

e *Streptococcus sp. alfa hemolítico* em outra, e o antibiograma demonstrou resistência ao antibiótico utilizado neste estudo, a Cefalina (Cefalosporina de 1ª geração).

4 Discussão

4 DISCUSSÃO

Pensou-se em realizar este estudo para avaliar a correlação do uso de antibiótico previamente a cirurgia de vídeo colecistectomia e a presença de bacteriobilia. Percebeu-se que a terapia com antibiótico profilático se torna importante em pacientes com risco cirúrgico maior.

A colelitíase é uma patologia muito comum na população, podendo atingir 20% nos EUA. A maioria não apresenta sintomas, porém quando aparecem são bastante variados. A laparoscopia continua sendo o padrão ouro para a abordagem cirúrgica de pacientes sintomáticos ou que apresentem complicações. (LITTLEFIELD; LENAHAN, 2019).

Durante o experimento encontramos um predomínio de pacientes do sexo feminino com o diagnóstico de colelitíase (85%), e com idade média de $44,9 \pm 11,3$, o que vai de encontro com os principais fatores de risco para a patologia, contudo viu-se poucos pacientes com quadro de obesidade (5%), indo contra os mesmos fatores. (MANAN et al., 2014; PAK; LINDSETH, 2016; DE OLIVEIRA et al., 2018; GUTT; SCHLÄFER; LAMMERT, 2020).

Estudos semelhantes recentes demonstraram a associação de cultura positiva de bile com idade avançada do paciente, sugerindo que esses devam ser os submetidos a antibiótico profilaxia no pré-operatório (DE OLIVEIRA et al., 2018). Nesse estudo, não encontramos diferença de idade (p -valor = 0,127) entre pacientes com cultura positivas e negativas.

Para a classificação do risco cirúrgico, utilizou-se as categorias de risco anestésico e classificação do estado físico segundo a American Society of Anesthesiologists (ASA), que é uma ferramenta importante para a avaliação pré-anestésica do paciente. Assim, é utilizada em diversos estudos por possuir estreita relação com a morbidade e a mortalidade anestésica, demonstrada na Tabela 4 (CANGIANI, 2017).

Tabela 4 - Classificação ASA (American Society of Anesthesiologists)

Classificação ASA	Definição	Exemplos
ASA I	Paciente com saúde normal	Saudável, não tabagista, nenhum ou mínimo uso de álcool
ASA II	Paciente com doença sistêmica leve	Sem limitações funcionais significativas. Tabagista, gestação, Obesidade ($30 < \text{IMC} < 40$), HAS e DM controlados
ASA III	Paciente com doença sistêmica grave	Limitações funcionais significativas, HAS e DM não controladas, obesidade mórbida, DPOC, insuficiência cardíaca moderada, IAM prévio (> 3 meses).
ASA IV	Paciente com doença sistêmica grave com ameaça constante de morte	IAM recente (< 3 meses), sepse, insuficiência cardíaca grave, isquemia cerebral prévia
ASA V	Paciente moribundo sem expectativa de sobrevida se não for operado	Aneurisma roto, trauma maciço, disfunção de múltiplos órgãos
ASA VI	Paciente com morte encefálica declarada, cujos órgãos estão sendo removidos para doação	

Fonte: Adaptado de Tratado de Anestesiologia SAESP. 8 ed. 2017.

Estudos anteriores associaram uma chance maior de bacteriúria nos pacientes com risco anestésico maior (ASA II), o que foi encontrado, também nesse estudo, com 90,9% dos pacientes com cultura positiva, além de demonstrar que o antibiótico profilático reduz a chance de cultura positiva nesses pacientes. (DE OLIVEIRA et al., 2018; GRANEL-VILLACH, 2020)

Observou-se que a associação do ASA II e não uso de antibiótico aumentam o risco de cultura positiva, e que os pacientes ASA II que foram submetidos a antibiótico profilaxia tiveram uma chance menor de apresentarem cultura positiva. Em estudos semelhantes foi sugerido que o uso de antibiótico profilaxia em pacientes idosos e com comorbidades seria indicado para diminuir os riscos de infecção. (JAAFAR et al., 2017; DE OLIVEIRA et al., 2018).

A avaliação da associação das comorbidades, isoladas, com a cultura positiva não apresentou relevância com nenhuma das comorbidades avaliadas, o que vai contra os dados de estudos semelhantes, que mostraram aumento do risco de cultura positiva em pacientes com diabetes mellitus, por exemplo. (JAAFAR et al., 2017; DE OLIVEIRA et al., 2018; GRANEL-VILLACH, 2020).

Neste estudo, a cultura biliar positiva foi de 27,5%, resultado próximo ao encontrado por Yaqin et al., que foi de 25,7% (YAQIN; SULTAN, 1978) Harbi (AL HARBI et al., 2001), que obteve cultura biliar positiva em 25% dos casos. Quando comparados os grupos (Grupos A e B), houve um aumento na cultura biliar positiva no grupo que não recebeu antibiótico profilático (Grupo B). O grupo A, que recebeu antibiótico profilático, apresentou taxa de 10% de bacteriobilia, enquanto o grupo B que não recebeu antibiótico apresentou taxa superior de 45% de bacteriobilia.

O *Staphulococcus coagulase* negativa foi considerado o organismo mais comum neste estudo encontrado em 23,08% das amostras positivas, seguidos pelo *Staphylococcus aureos*, *Klebsiella pneumoniae* e *Streptococcus alfa hemolítico* com 15,38%. *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus* e *Cândida albicans* surgiram nas amostras na incidência de 7,69%. Esses resultados divergem de resultados encontrados por Sabir (SABIR, 1998) Harbi (AL HARBI et al., 2001) e Darko (DARKO R, 1994), onde a incidência predominante nos três estudos são de *E. coli* variando incidência de 28,1% a 45,07% seguidos de *Klebsiella pneumoniae*.

No antibiograma, as bactérias encontradas eram sensíveis as cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração (Cefalotina, cefuroxima e cefitriaxone, respectivamente), exceto pela cepa de *Proteus vulgares* que se mostrou resistente a cefalosporina de primeira e segunda geração. Em relação as quinolonas todas as cepas foram sensíveis ao ciprofloxacino e apenas uma cepa de *Streptococcus sp.* resistente ao levofloxacino. O maior índice de resistência encontrado foi da ampicilina com total de 38,4% das amostras resistentes. Todas as cepas avaliadas também se mostraram sensíveis a clindamicina, claritromicina, oxacilina, linezolid e vancomicina. Este padrão encontrado de cepas multisensíveis segue outros estudos como de Sabir, Harbi (SABIR, 1998; AL HARBI et al., 2001; GOMES et al., 2009; DE OLIVEIRA et al., 2018).

Pode-se considerar como fragilidade neste estudo, o uso de uma classe única de antibiótico, tendo ficado sem comparação de eficácia com outras drogas.

Esse fato fornece questionamentos para pesquisas futuras com inclusão de maior número de pacientes e testagem de outros antibióticos, comparando sua eficácia na redução ou exclusão de bactérias na bile, na busca de se encontrar um antibiótico mais específico para cada grupo, individualizando o tratamento.

5

Conclusão

5 CONCLUSÃO

Diante da metodologia utilizada e os resultados obtidos, pode-se concluir que pacientes com maior risco anestésico (ASA II) apresentam maior chance de bacteriúria e se beneficiam de uma profilaxia antibiótica, quando comparados aos pacientes com risco anestésico menor (ASA I).

Referências

REFERÊNCIAS

- AL HARBI, M. et al. Tract microflora in Saudi patients with cholelithiasis. **Tropical Medicine and International Health**, v. 6, n. 7, p. 570–574, 2001.
- ANILMEHTA, A. et al. Evaluation of role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy - a prospective randomized study. **International Journal of Surgery and Medicine**, n. 0, p. 1, 2018.
- CANGIANI, L. et al. **Tratado de anesthesiologia SAESP** [8ed.], 2 v. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. 3890p.
- CASTRO, P. M. arcel. V. et al. Laparoscopic cholecystectomy versus minilaparotomy in cholelithiasis: systematic review and meta-analysis. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery**, v. 27, n. 2, p. 148–153, 2014.
- COELHO, R. P. J. Instituto De Ensino Superior E Pesquisa. p. 24, 2016.
- DARKO R, A. E. The microflora of bile in Ghanaians. **West Afr J Med**, v. 13, n. 2, p. 113–5, 1994.
- DE OLIVEIRA, R. S. et al. Prevalence of bacteriobilia in patients undergoing elective colecystectomy. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 31, n. 3, p. 31–33, 2018.
- FAROOQ, M. O. ma. et al. Bacteriological patterns and antibiotic sensitivities in calculus cholecystitis. **Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC**, v. 26, n. 4, p. 543–547, 2014.
- GOMES, P. et al. Aerobic bacteria associated with symptomatic gallstone disease and their antimicrobial susceptibility. **Galle Medical Journal**, v. 11, n. 1, p. 9, 2009.
- GOMEZ-OSPINA, J. C. et al. Antibiotic Prophylaxis in Elective Laparoscopic Cholecystectomy: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 22, n. 7, p. 1193–1203, 2018.
- GRANEL-VILLACH, L. Factors that influence bile fluid microbiology in cholecystectomized patients *℄*. v. 85, n. 3, 2020.
- GRIGOR'EVA, I. N.; ROMANOVA, T. I. Gallstone disease and microbiome. **Microorganisms**, v. 8, n. 6, 2020.
- GUTT, C.; SCHLÄFER, S.; LAMMERT, F. The Treatment of Gallstone Disease. **Deutsches Arzteblatt international**, v. 117, n. 9, p. 148–158, 2020.
- JAAFAR, G. et al. Disparities in the regional, hospital and individual levels of antibiotic use in gallstone surgery in Sweden. **BMC Surgery**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 2017.
- LIANG, B.; DAI, M.; ZOU, Z. Safety and efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 31, n. 5, p. 921–928, 2016.
- LITTLEFIELD, A.; LENAHAN, C. Cholelithiasis: Presentation and Management. **Journal of Midwifery and Women's Health**, v. 64, n. 3, p. 289–297, 2019.
- MANAN, F. et al. Frequency of common Bacteria and their sensitivity to antibiotics in patients of Necrotizing fasciitis. **Journal of Medical Sciences (Peshawar)**, v. 22, n. 1, p. 13–
-
-

16, 2014.

MATSUI, Y. et al. Antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, 2014.

PAK, M.; LINDSETH, G. Risk factors for cholelithiasis. **Gastroenterology Nursing**, v. 39, n. 4, p. 297–309, 2016.

QURESHI, N. A. RESEARCH ARTICLE LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY OUTCOMES AT A TERTIARY LEVEL : 2019.

SABIR, O. Infected bile in gallbladder in cholelithiasis (dissertation). **Karachi: College of Physicians and Surgeon Pakistan**, 1998.

SARKUT, P. et al. Routine Use of Prophylactic Antibiotics during Laparoscopic Cholecystectomy Does Not Reduce the Risk of Surgical Site Infections. **Surgical Infections**, v. 18, n. 5, p. 603–609, 2017.

STINTON, L. M.; SHAFFER, E. A. Epidemiology of gallbladder disease: Cholelithiasis and cancer. **Gut and Liver**, v. 6, n. 2, p. 172–187, 2012.

TAZUMA, S. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. **Journal of Gastroenterology**, v. 52, n. 3, p. 276–300, 2017.

YAQIN, H.; SULTAN, G. The results of culture of gallbladder, bile and gall-stones. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 28, p. 31–32, 1978.

Anexo

Anexo 1: Aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA COM BACTERIOBILIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA

Pesquisador: MARCOS ALBERTO PAGANI JUNIOR

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18869919.5.0000.5496

Instituição Proponente: ASSOCIACAO BENEFICENTE HOSPITAL UNIVERSITARIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.545.220

Apresentação do Projeto:

Avaliar a associação da antibioticoprofilaxia na incidência de bacteriobilia em pacientes de baixo risco submetidos à colecistectomia videolaparoscópica eletiva. Os pacientes selecionados serão divididos de forma aleatória em 2 grupos, denominados de Grupos 1 e 2. Todos os pacientes serão submetidos à colecistectomia videolaparoscópica.

Em um dos grupos será feita uma dose de 2 gramas de cefalotina (cefalosporina de 1º geração) durante a indução anestésica. No outro grupo, nenhum antibiótico será utilizado. Em ambos os grupos será realizada coleta da bile logo após a retirada da vesícula da cavidade abdominal, que será encaminhada para cultura e antibiograma.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação da antibioticoprofilaxia na incidência de bacteriobilia em pacientes de baixo risco submetidos à colecistectomia videolaparoscópica eletiva

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos inerentes ao procedimento cirurgico

Benefícios: diminuir o uso de antibióticos, com diminuição dos custos e da resistencia bacteriana a

Endereço: Av.Higyno Muzzy Filho nº 1001 Bloco - IX - Sala- 935
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 17.525-902
UF: SP **Município:** MARILIA
Telefone: (14)2105-4001 **E-mail:** cep@unimar.br

Página 01 de 03



Continuação do Parecer: 3.545.220

Ausência	TCLE.docx	26/07/2019 19:05:25	MARCOS ALBERTO PAGANI JUNIOR	Aceito
----------	-----------	------------------------	---------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MARILIA, 30 de Agosto de 2019

Assinado por:
Tereza Lais Menegucci Zutin
(Coordenador(a))