
ARTIGO ORIGINAL

Apendicite aguda complicada na criança: antibioticoterapia em doses múltiplas versus dose única diária

Louise Cardoso Schweitzer¹, Edevard José de Araújo², José Antônio de Souza³, Isadora Sgrott¹, Cristine Stahlschmidt¹, Rúbia Battisti¹

Resumo

Introdução: a apendicite aguda é a causa mais comum de abdome agudo cirúrgico em crianças. Nos casos de apendicite complicada, o manejo pós-operatório é fundamentado na antibioticoterapia, a qual é objeto de inúmeros estudos atualmente.

Objetivos: comparar desfechos pós-operatórios e custos entre os esquemas intravenosos de ceftriaxone e metronidazol em doses únicas e múltiplas, utilizados no pós-operatório de crianças submetidas à apendicectomia por apendicite aguda complicada.

Métodos: foi realizada uma revisão retrospectiva dos prontuários dos pacientes submetidos à apendicectomia por apendicite aguda complicada, os quais tivessem sido tratados no pósoperatório com ceftriaxone e metronidazol em doses únicas diárias (esquema 1), ou ceftriaxone em dose única diária, associado ao metronidazol fracionado em três doses (esquema 2). A amostra totalizou 346 pacientes.

Resultados: as taxas de intercorrências foram semelhantes nos dois grupos, para picos de febre ($p=0,718$), dias de dor abdominal ($p=0,052$) e íleo paralítico ($p=0,246$). Não houve nenhuma associação entre os esquemas e a ocorrência de obstrução intestinal, deiscência de sutura e evisceração ($p=1,000$). A ocorrência de abscesso intra-

abdominal também não pode ser associada ao esquema antibiótico ($p=0,771$). A diferença total de custos entre os esquemas foi de R\$2.666,04.

Conclusões: não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos desfechos avaliados, quando comparados os dois esquemas. Foram observados maiores custos hospitalares no esquema 2.

Descritores: 1. Apendicite;
2. Antibiótico;
3. Criança.

Abstract

Background: appendicitis is the most common abdominal emergency in children. In cases of complicated appendicitis, postoperative management is grounded upon the use of intravenous antibiotics, which is the aim of many studies nowadays.

Objectives: comparing postoperative outcomes and costs between once-a-day and multiple doses of intravenous ceftriaxone and metronidazole, used in the postoperative of children submitted to appendectomy for complicated acute appendicitis.

Methods: a retrospective review was conducted of patients submitted to appendectomy for complicated acute appendicitis, who were treated in the postoperative with once-a-day ceftriaxone and metronidazole (group 1) or once-a-day ceftriaxone, associated with metronidazole divided into three doses a day (group 2).

1- Acadêmica do 6º ano do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina

2- Doutor em Medicina, professor adjunto do departamento de cirurgia pediátrica da Universidade Federal de Santa Catarina, cirurgião pediátrico no Hospital Infantil Joana de Gusmão

3- Cirurgião pediátrico no Hospital Infantil Joana de Gusmão, professor adjunto do departamento de cirurgia pediátrica da Universidade Federal de Santa Catarina

The sample totaled 346 patients.

Results: the rate of postoperative intercurrents was similar in both groups: fever ($p=0.718$), abdominal pain ($p=0.052$) and paralytic ileus ($p=0.246$). There was no statistic association between the antibiotic regimens and bowel obstruction, suture dehiscence and evisceration rates ($p=1.000$). Intraabdominal abscess incidence also couldn't be associated with the different regimens ($p=0.771$). The difference in the hospital costs between the two groups was \$1.615,68.

Conclusions: There was no significantly statistic difference in any analyzed parameters, when the two groups were compared. It was observed higher costs for the hospital in group 2.

Key Words: 1. Appendicitis;
2. Antibiotic;
3. Child.

Introdução

Apendicite aguda é a causa mais comum de dor abdominal que necessita de intervenção cirúrgica. Ocorre em 250.000 pacientes anualmente nos Estados Unidos, sendo o risco de desenvolver a doença estimado em 7%.¹

As complicações precoces da apendicite aguda podem ser infecciosas, como a formação de abscesso pélvico ou intra-abdominal, e/ou relacionadas à disfunção intestinal. Dentre as complicações tardias, obstrução intestinal é a mais observada, apesar de ocorrer em um percentual pequeno de pacientes.

A maioria das infecções intra-abdominais necessita de intervenção cirúrgica ou de drenagem percutânea para a resolução do processo. O uso de antibióticos é, entretanto, fundamental para redução da incidência de infecção persistente ou recorrente.²

Crianças com apendicite perfurada devem ser tratadas com antibioticoterapia pós-operatória até que não haja evidência clínica de infecção.³ Para prevenção de infecção de ferida operatória, essas crianças também devem ser submetidas a antibioticoprofilaxia com cefoxitina.⁴

A Sociedade de Infecção Cirúrgica⁵ considera que o esquema antibiótico ideal para infecções abdominais deva ter cobertura para *E. coli* e *B.fragilis* e, além disso, apresente bons resultados quanto à segurança, à eficácia e aos custos.

Entre os diversos esquemas propostos, cita-se o ceftriaxone intravenoso uma vez ao dia, associado ao metronidazol intravenoso fracionado em três doses diárias.

A combinação de ceftriaxone e metronidazol em doses únicas diárias se mostram efetivos em infecções intra-abdominais em geral, quando comparados à monoterapia com ertapenem.⁶ Em um estudo de Wang *et al.*,⁷ não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de metronidazol em doses únicas diárias ou fracionadas, no tratamento de infecções abdominais e pélvicas.

Peter *et al.*⁸ demonstraram que o tratamento com doses únicas diárias de ceftriaxone e metronidazol provê cobertura antibiótica adequada no manejo pós-operatório de apendicite perfurada em crianças, quando comparado a outras terapias.

Embasado nos estudos recentes sobre antibioticoterapia em infecções abdominais cirúrgicas, o serviço de Cirurgia pediátrica (CIPE) do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) de Florianópolis - SC adota, desde meados de 2006, o plano antibiótico de ceftriaxone e metronidazol (30mg/kg/dia) em doses únicas diárias no pós-operatório de apendicite complicada. Anteriormente, utilizavam-se os mesmos antimicrobianos, porém, o metronidazol (10mg/kg/dose) era fracionado em três doses diárias. Esta pesquisa objetiva a comparação entre esse dois esquemas, avaliando para isso a ocorrência de intercorrências e complicações pós-operatórias, tempo de internação hospitalar e de antibioticoterapia, e os custos gerados ao hospital. Através dessa comparação, procurar-se-á definir qual esquema apresentou melhores resultados e, assim, programar um protocolo definitivo de antibioticoterapia no pós-operatório de apendicite aguda complicada no hospital.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo. A amostra estudada compreende pacientes com diagnóstico de apendicite aguda, que foram internados no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis-SC, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2004 e 31 de dezembro de 2007.

Foram incluídos no estudo somente aqueles pacientes submetidos à apendicectomia por apendicite aguda complicada, cujo esquema antibiótico pós-operatório inicial tenha sido a associação de metronidazol e ceftriaxone, tanto em doses únicas quanto múltiplas, e que tenham sido submetidos ao tratamento por um período mínimo de quatro dias.

Foram levantados dados como o sexo, a data de

nascimento, a procedência, a idade e o peso do paciente no momento da operação. Os prontuários foram então separados em dois grandes grupos, conforme o esquema antibiótico pós-operatório. Foram nomeados “esquema 1” aqueles cujos antibióticos foram aplicados em dose única diária e “esquema 2”, os que tiveram o ceftriaxone aplicado em dose única e o metronidazol fracionado em três doses diárias.

Foram contabilizados os dias de internação pós-operatória, os dias de antibioticoterapia com os esquemas em estudo; pesquisaram-se as intercorrências pós-operatórias, como o número de picos febris, número de dias de dor abdominal e a ocorrência de íleo paralítico. Foi verificada também a ocorrência de complicações pós-operatórias, mais especificamente a deiscência de sutura, a obstrução intestinal, o abscesso intra-abdominal e a evisceração. Para análise dos custos operacionais, foram consideradas as medicações, os instrumentos utilizados na sua aplicação e a mão-de-obra, a qual é referente ao trabalho executado por um técnico de enfermagem.

As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas frequências absolutas e relativas – porcentagens. As variáveis numéricas foram descritas através de medidas de tendência central e dispersão. Para testar a associação entre a variável independente – esquema antibiótico – e as variáveis dependentes ou desfechos categóricos – íleo paralítico, deiscência de sutura, obstrução intestinal, abscesso intra-abdominal e evisceração, foram calculados os riscos relativos com respectivos intervalos de confiança de 95% e utilizado o teste exato de Fischer. Para desfechos numéricos – picos febris e dias de dor abdominal, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, devido à distribuição assimétrica dos dados. A análise de sobrevida, através da técnica de Kaplan-Meier, foi utilizada para investigar a associação entre o esquema antibiótico e os desfechos temporais – tempo decorrido até a alta hospitalar e tempo de antibioticoterapia, com a confecção dos gráficos das curvas de sobrevida. As análises estatísticas foram realizadas com o software Stata versão 9.0. Foram consideradas estatisticamente significativas as associações com valor p < 0,05 – nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética da Universidade Federal de Santa Catarina no dia quatro de setembro de 2007, conforme o protocolo de número 047/2007.

Resultados

Foram selecionados 346 prontuários para o estudo. Desses, 170 prontuários foram de pacientes submetidos

à antibioticoterapia com ceftriaxone e metronidazol em doses únicas diárias (esquema 1), e 176, de pacientes submetidos ao plano antibiótico de ceftriaxone em dose única diária e metronidazol fracionado em três doses diárias (esquema 2).

Tabela 1. Médias e desvios-padrão dos desfechos numéricos – picos de febre e dias de dor abdominal, conforme o esquema de antibioticoterapia e análise bruta da associação entre esquema de antibioticoterapia e desfechos selecionados entre os pacientes submetidos à apendicectomia por apendicite aguda complicada, no período de 1º de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2007, no Hospital Infantil Joana de Gusmão

Variáveis	Esquema 1*	Esquema 2†	p‡
	Média (desvio-padrão)	Média (desvio-padrão)	
Picos de febre	0,3 (1,1)	0,5 (1,4)	0,718
Dias de dor abdominal	2,8 (1,9)	2,5 (1,7)	0,052

Fonte: SAME – HIJG.

*Esquema 1: Ceftriaxone e metronidazol em doses únicas diárias.

† Esquema 2: Ceftriaxone em dose única diária e metronidazol fracionado em três doses diárias.

‡ Teste de Mann-Whitney

Tabela 2. Frequências dos desfechos conforme o esquema de antibioticoterapia e análise bruta da associação entre esquema de antibioticoterapia e desfechos selecionados – íleo paralítico e complicações pós-operatórias, nos pacientes submetidos à apendicectomia por apendicite aguda complicada, no período de 1º de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2007, no Hospital Infantil Joana de Gusmão (n=346)

Variáveis	Esquema 1* n (%)	Esquema 2† n (%)	Risco relativo	p‡
			(IC 95%)†	
Íleo paralítico	11 (6,5)	18 (10,2)	0,63 (0,31; 1,29)	0,246
Deiscência de sutura	1 (0,6)	1 (0,6)	1,03 (0,07; 16,42)	1,000
Obstrução intestinal	-	1 (0,6)	-	1,000
Abscesso intra-abdominal	5 (2,9)	7 (3,9)	0,74 (0,24; 2,28)	0,771

Fonte: SAME – HIJG.

*Esquema 1: Ceftriaxone e metronidazol em doses únicas diárias.

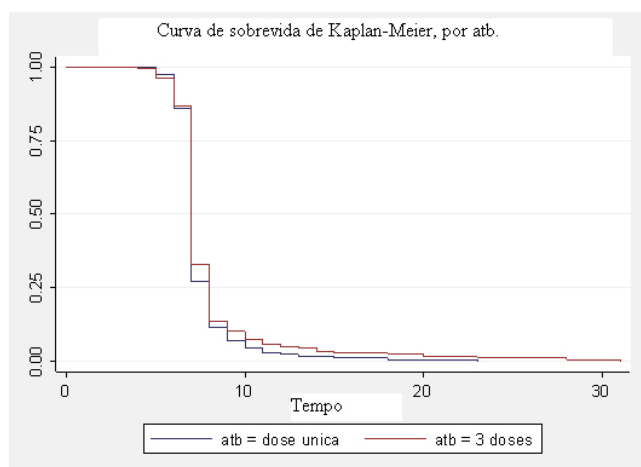
† Esquema 2: Ceftriaxone em dose única diária e metronidazol fracionado em três doses diárias.

‡ Intervalos de confiança de 95%

§ Teste exato de Fisher bicaudal

O número de dias de internação, entre todos os pacientes em estudo, variou de 4 a 31 dias, com média de 7,7 dias e mediana de 7 dias. No grupo dos pacientes que receberam o antibiótico em dose única, o número de dias de internação variou de 5 a 23 dias, com média de 7,49 dias e mediana de 7 dias. No grupo dos pacientes que receberam o antibiótico em três doses, o número de dias de internação variou de 4 a 31 dias, com média de 7,91 e mediana de 7 dias.

Figura 1. Curvas de sobrevida do tempo decorrido até a alta, conforme o esquema de antibioticoterapia, nos pacientes submetidos à apendicectomia por apendicite aguda complicada, no período de 1º de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2007, no Hospital Infantil Joana de Gusmão (n=346)



Na análise de sobrevida, não houve associação estatisticamente significativa (hazard ratio=0,95, IC95%=0,76-1,18, p=0,616) entre os esquemas em estudo e o tempo decorrido até a alta.

Em relação aos custos gerados ao hospital, foi contabilizada uma diferença de R\$2,16 por dia entre o esquema 2 e o esquema 1. Considerando-se que o número de dias de antibioticoterapia no esquema 1 foi de 1.224, e no esquema 2, de 1.229 dias, tem-se que a diferença total de custos entre os dois esquemas, durante o período de 1º de janeiro de 2004 até 31 de dezembro de 2007, foi de R\$2.666,04, com valores maiores no grupo que recebeu metronidazol em três doses diárias.

Discussão

Em relação à taxa de complicações no pós-operatório de pacientes com apendicite aguda, observou-se, em

duas revisões,^{9,10} a ocorrência de abscessos intra-abdominal e pélvico em aproximadamente 5% a 8% dos pacientes com apendicite. Silva *et al.*¹¹ observaram a presença de febre pós-operatória em 7,4% dos pacientes, íleo paralítico em 5,2% deles, taxa de abscesso intracavitário de 3,8% e de deiscência de sutura de 1,2%. Peter *et al.*⁸ compararam a evolução pós-operatória em apendicite perfurada após o uso de ceftriaxone e metronidazol em doses únicas diárias e um esquema tríplice e observaram uma taxa de abscesso intra-abdominal de 8,8%, sem diferença estatística significativa. No presente estudo, não houve associação estatisticamente significativa entre a taxa de intercorrências e complicações entre os dois esquemas antibióticos.

Apesar da escassez de estudos, é recomendado que a antibioticoterapia intravenosa seja mantida até que a criança responda bem à dieta, mantenha-se afebril e tenha contagem leucocitária normal (Grau de evidência 2C).⁴ A terapêutica antimicrobiana na maioria das infecções intra-abdominais não deve durar mais do que cinco a sete dias e, caso não haja melhora clínica, deve-se fazer investigação diagnóstica adicional. Nesses casos, o prolongamento da terapia é permitido (Grau de evidência C3).⁵ Peter *et al.*⁸ encontraram uma média de internação de 6,8 dias em pacientes tratados com ceftriaxone e metronidazol em doses únicas diárias, após apendicectomia por apendicite aguda perfurada. Na presente casuística, o número de dias de internação variou de quatro a 31 dias, com média de 7,7 dias e mediana de 7 dias (Figura 4). Na análise de sobrevida, não houve associação estatisticamente significativa (p=0,616) entre os esquemas em estudo e o tempo decorrido até a alta.

Nesse estudo, foi encontrada uma diferença de custos de R\$2.666,04 entre os dois esquemas, com valores maiores naquele em que o metronidazol foi fracionado em três doses. Esse valor corresponderia, aproximadamente, ao tratamento antibiótico de mais oito pacientes do esquema 1; considerando-se, hipoteticamente, crianças com 20 kg, tratadas por sete dias.

Ao selecionar um antibiótico, é necessário avaliar a posologia, a facilidade na administração, o espectro de atividade, a duração do tratamento, a prevenção de efeitos adversos e as potenciais interações medicamentosas.¹² Não havendo diferença clinicamente relevante entre duas drogas, deve escolher-se a de menor custo.¹³ A utilização de antibióticos em doses únicas diárias é uma prática que deve ser estimulada sempre

que possível, haja vista que contempla características como a maior praticidade, a redução nos riscos de efeitos adversos, a menor manipulação do paciente e a vantagem econômica. Nos pacientes em pós-operatório de apendicite aguda, isso implica em saída precoce do leito e até mesmo alta hospitalar antecipada.

Referências bibliográficas:

1. Cameron JL. Current Surgical Therapy. 8. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2004.
2. Coelho JCU, Baretta GAP, Okawa L. Seleção e uso de antibióticos em infecções intra-abdominais. Arquivos de Gastroenterologia. 2007 Jan/Mar;44(1).
3. Nadler EP, Gaines BA. The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial Therapy for Children with Appendicitis. Surgical Infections. 2008 Feb;9(1):75-83.
4. UpToDate.com [Homepage na Internet]. Founded by Burton D Rose, MD & Joseph M Rush, MD. Published since 1992. © 2008 UpToDate, Inc. Licensed to: Hospital Universitário. [acesso em 2008 Mar 10]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
5. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, *et al.* The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. Surgical Infections. 2002 Fall;3(3):175-233.
6. Navarro NS, Campos MI, Alvarado R, Quintero N, Branicki FJ, Wei J, *et al.* Ertapenem versus ceftriaxone and metronidazole as treatment for complicated intra-abdominal infections. International Journal of Surgery (London, England). 2005;3(1):25-34.
7. Wang S, Cunha BA, Hamid NS, Amato BM, Feuerman M, Malone B. Metronidazole single versus multiple daily dosing in serious intraabdominal/pelvic and diabetic foot infections. Journal of Chemotherapy. 2007 Aug; 19(4):410-6.
8. St Peter SD, Little DC, Calkins CM, Murphy JP, Andrews WS, Holcomb GW, *et al.* A simple and more cost-effective antibiotic regimen for perforated appendicitis. Journal of Pediatric Surgery. 2006 May;41(5):1020-4.
9. Snelling CM, Poenaru D, Drover JW. Minimum postoperative antibiotic duration in advanced appendicitis in children: a review. Pediatric Surgery International. 2004; 20(11-12):838-845.
10. Emil S, Laberge JM, Mikhail P, Baican L, Flageole H, Nguyen L, *et al.* Appendicitis in children: A ten-year update of therapeutic recommendations. J Pediatr Surg. 2003; 38(2):236-242.
11. Silva SM, Almeida SB, Lima OAT, Guimarães GNM, Silva ACC, Soares AF. Fatores de Risco para as Complicações após Apendicectomias em Adultos. Revista Brasileira de Coloproctologia. 2007;27(1):31-36.
12. Simoens S, Decramer M, Laekeman G. Economic aspects of antimicrobial therapy of acute exacerbations of COPD. Respiratory Medicine. 2007 Jan;101(1):15-26.
13. Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 2. ed. São Paulo:Ed Atheneu; 1996.

Endereço para correspondência:

Louise Cardoso Schweitzer
R. Cristóvão Nunes Pires, 170, ap. 806 Centro
Florianópolis, SC – Brasil.
CEP:88010-120
E-mail: louissecs84@gmail.com