

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Avaliação do uso de trombolíticos, antibióticos e analgésicos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em hospital público de Porto Alegre/Brasil

MARIA ISABEL FISCHER

PORTO ALEGRE, 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Avaliação do uso de trombolíticos, antibióticos e analgésicos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em hospital público de Porto Alegre/Brasil

Tese apresentada por **Maria Isabel Fischer**
para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof^a. Dr. Isabela Heineck

Co-Orientador: Prof. Dr. Airton Tetelbom Stein

PORTO ALEGRE, 2014

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 28 de março de 2014, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof^a. Dr. Fernanda Bueno Morrone

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Mauro Silveira de Castro

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr. Tatiane da Silva dal Pizzol

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Fischer, Maria Isabel
Avaliação do uso de trombolíticos, antibióticos e analgésicos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em hospital público de Porto Alegre/Brasil / Maria Isabel Fischer. -- 2014. 129 f.

Orientador: Isabela Heineck.
Coorientador: Airton Stein.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Obesidade. 2. Cirurgia Bariátrica. 3. Antibioticoprofilaxia. 4. Tromboprofilaxia. 5. Analgesia. I. Heineck, Isabela, orient. II. Stein, Airton, coorient. III. Título.

Este trabalho foi desenvolvido em parceria entre o Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica/UFRGS e o Hospital Nossa Senhora da Conceição, HNSC/GHC, Porto Alegre. A autora recebeu bolsa de estudos do CNPq.

Agradecimentos

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul na qual realizei toda minha formação acadêmica, desde a graduação;

À minha querida orientadora, Prof. Isabela Heineck, pelo acompanhamento qualificado, tranquilo, e pela postura ética na condução dos trabalhos;

Ao meu co-orientador, Prof. Airton Stein pela oportunidade de trabalho no GHC, disponibilidade para minhas demandas e por expandir meus horizontes;

À colega Grace Gosmann pelo estímulo para realizar o doutorado;

À Prof. Patrícia Ziegelman, por ter aceitado participar do projeto, pelas análises estatísticas e apoio solidário;

À equipe médica do Centro de Atendimento ao Obeso Grau III do HNSC, Kátia Pires Souto, Nelson Meinhardt e Maurício Ramos pela parceria e participação no projeto.

Ao médico infectologista da CCIH do HNSC, Diego Falci, pela atitude de desprendimento ao colaborar com o projeto, presteza e segurança na análise dos casos;

À Maria Augusta Oliveira pelo carinho e apoio;

À direção e aos funcionários do arquivo médico do GHC;

À equipe da enfermagem 1º B do HNSC;

Aos pacientes que aceitaram participar do estudo;

À colega Fabiana Hennigen pelo apoio inestimável na coleta de dados no HNSC, pela atitude solícita e facilitadora;

À Stephanie Greiner pela organização do banco de dados, pelas rápidas correções solicitadas e pela certeza do sucesso do projeto;

À Bruna Engelman pelo auxílio na construção do banco de dados e pelo empenho nas entrevistas com os pacientes;

Aos amigos Walter Torres, Ivone Job, Maria Cristina Raupp, Denise Baptista e Lisiane Zanini pelo apoio incondicional e estímulo em todas as horas e pela possibilidade de risadas neste período;

À minha querida família, Cícero, Olívia e Cecília pelo carinho, compreensão e apoio. Não teria vindo até aqui sem vocês.

Oli, obrigada pelas “n” caronas ao GHC no início da tarde;

Ciça, obrigada pelas tabelas e revisões no inglês;

Cícero, obrigada por acreditar em mim e ser este companheiro tão especial.

Resumo

Objetivo: Avaliar o uso de trombolíticos, antibióticos e analgésicos e a ocorrência de complicações pós-cirúrgicas em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica (CB) no Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS. **Método:** Foi conduzida uma coorte prospectiva, não controlada no período de junho de 2011 a outubro de 2013. Foram realizadas entrevistas com os pacientes durante o período de internação, 15 e 30 dias após a cirurgia. Para avaliação da profilaxia antibiótica os desfechos foram infecção de ferida operatória (IFO) e óbito. Eventos tromboembólicos foram os desfechos estudados para investigação da trombopprofilaxia, sendo também analisados custos associados. Os dados relativos ao paciente, à cirurgia e aos fármacos utilizados foram coletados a partir do prontuário do paciente. A dor foi avaliada nos três primeiros dias pós-cirurgia por dois instrumentos independentes. **Resultados:** Um total de 149 pacientes fez parte do estudo da profilaxia antibiótica, sendo predominantemente mulheres (89,3%). A idade média foi de 41,6 anos e o índice de massa corporal médio foi de 51,7 kg/m². Comorbidades como diabetes e hipertensão foram observadas em 40,3% e 59,7% dos pacientes, respectivamente. Todos os pacientes receberam profilaxia antimicrobiana (cefazolina 73,8%, cefoxitina 25,5% e gentamicina 0,67%). IFO foi constatada em 9 (6,04%), 4/110 (3,64%) e 5/38 (13,2%) dos pacientes recebendo cefazolina e cefoxitina, respectivamente (RR=3.62 - 95% IC 1,02-12,8, p=0,049). A vigilância pós-alta detectou 4/9 (44,4%) dos casos de IFO. O estudo da trombopprofilaxia contou com 134 pacientes. Enoxaparina 40 ou 60 mg foi administrada em todos os pacientes, sete tiveram doses flutuantes e seis receberam heparina sódica em adição. Um paciente (0,75%) apresentou evento tromboembólico. O custo total da trombopprofilaxia foi de US\$ 3,346.89. No estudo que avaliou a medicação para dor pós-operatória, foi observado que morfina + dipirona foi o esquema analgésico mais freqüente nos dois primeiros dias (69,9% e 61,4% dos pacientes, respectivamente), sendo dipirona isolada mais frequente no terceiro dia. Quando a escala analógica visual foi empregada para avaliação da dor 54,8% e 41,4% dos pacientes apresentaram dor moderada ou intensa nos dois primeiros dias, respectivamente. De acordo com esta escala não foram encontradas diferenças nas doses médias de morfina e

dipirona para as categorias de dor leve, moderada ou intensa. Contudo, usando-se o questionário como instrumento para avaliação da dor, foram observadas doses mais altas de morfina em pacientes com escores de dor mais elevados ($p < 0,01$). **Conclusões:** A escolha do antimicrobiano isoladamente não garante a profilaxia, uma vez que outras variáveis podem influenciar. Os dados demonstram falta de uniformidade na profilaxia antimicrobiana e sugerem a superioridade da cefazolina sobre a cefoxitina na prevenção da infecção de ferida operatória. Em relação aos trombolíticos utilizados na profilaxia foi observado que as diretrizes do hospital estudado não são seguidas. Os custos desta profilaxia variam com o medicamento empregado e indicam a necessidade de uma reavaliação nas diretrizes da instituição. Para analgesia, não observamos diferenças nas doses médias de morfina e dipirona. Uma proporção elevada de pacientes apresentou dor moderada ou intensa nos primeiros dois dias após a cirurgia, sugerindo inadequação da analgesia. O estudo contribui para desenvolvimento de protocolos para profilaxia de IFO e de eventos tromboembólicos, assim como para melhor manejo da dor pós-operatória em pacientes submetidos à CB.

Palavras-chave: obesidade, cirurgia bariátrica, antibioticoprofilaxia, tromboprofilaxia, analgesia.

Abstract

Aim: To study the use of antimicrobials, thrombolytic agents and analgesics and the occurrence of post-surgical complications in patients submitted to bariatric surgery (BS). **Method:** A prospective, non-controlled cohort was carried on in the period June 2011-October 2013. Patients' records and interviews during hospitalization and 15 and 30 days after surgery were used as source of data. Outcomes for antibiotic prophylaxis were surgical site infection (SSI) and death. Thromboembolic events were the outcomes studied in the investigation of thromboprophylaxis. Costs associated to thrombolytic agents were also considered. Pain was evaluated in the first three days after surgery by two independent instruments. **Results:** A total of 149 patients were included in the study of antibiotic prophylaxis, predominantly women (89.3%). Average age was 41.6 ± 8.88 years and body mass index was 51.7 kg/m^2 . Diabetes was identified in 40.3% of the patients and hypertension in 59.7%. All patients received antibiotic prophylaxis (cefazolin 73.8%, cefoxitin 25.5%, and gentamicin 0.67%). The timing of antibiotic administration, redose, and use during 24 hours after surgery were not uniform. SSI was confirmed in 9 (6.04%) patients, 4/110 (3.64%) and 5/38 (13.2%) receiving cefazolin and cefoxitin, respectively, (RR=3.62 - 95% CI 1.02-12.8, $p=0.049$). Four patients had SSI detected after hospital discharge. Among 134 individuals analyzed in the study about thromboprophylaxis, enoxaparin 40mg or 60mg was administered to all patients, seven patients had dose fluctuations between 40 and 80 mg and six patients also received heparin sodium, the drug recommended by hospital guideline for prophylaxis. One patient (0.75%) developed deep vein thrombosis. The total cost of prophylaxis was US\$ 3,346.89. In the evaluation of post surgery pain, we observed that morphine + dipirone was the most frequent analgesic scheme employed in the first two days (69.9% and 61.4%, respectively), while dipirone was predominant in the third day. When the visual analogical scale was used, 54.8% and 41.4% of patients presented moderate or intense pain in the first and second day after surgery, respectively. Also, using this instrument differences were not observed in the average doses for both analgesics for patients presenting light, moderate or severe pain. Having the questionnaire as reference, we observed higher average doses of morphine in

patients with higher scores ($p < 0.01$) in the first day. **Conclusions:** Antibiotic prophylaxis in BS remains controversial and antibiotic choice does not guarantee the prophylaxis; there is also influence of other variables. Our data has shown lack of uniformity on this regard and suggests that cefazolin presented better results over ceftiofloxacin to prevent SSI. Thrombolytic agents were used not accordingly to the hospital guideline, with one related outcome detected. The cost of prophylaxis might, depending on the drug product of heparin used indicating the importance of defining the medication in the guideline of the institution. We did not observe differences in the average dosages for both analgesics. A considerable proportion of patients presented moderate to intense pain during the first two days after surgery, suggesting that the analgesia was inadequate. This study contributes in developing analgesia protocol and points out the importance of pain assessment in these patients. This study contributes to a better use and standardization of antibiotic prophylaxis, thromboprophylaxis, and pain management in patients submitted to BS.

Key-words: obesity, bariatric surgery, antibiotic prophylaxis, thromboprophylaxis, analgesia.

Sumário

1. Introdução	1
1.1 Obesidade	1
1.2. Cirurgia bariátrica	2
1.2.1 Tipos de Cirurgia bariátrica.....	3
1.2.1.2 Gastroplastia vertical com banda (Banda gástrica ajustável).....	4
1.2.1.3 Gastrectomia vertical em banda (Gastrectomia vertical, sleeve gástrico).....	4
1.2.1.4 Gastrectomia com ou sem derivação duodenal (Duodenal Switch)	4
1.3. Segurança do paciente na Cirurgia Bariátrica	4
1.3.1 Infecção de ferida operatória	5
1.3.2 Desfechos tromboembólicos	6
1.3.3 Analgesia e avaliação da dor.....	6
2. Objetivo geral.....	7
2.1 Objetivos específicos.....	8
3. Artigo 1 Antibiotic prophylaxis in obese patients submitted to bariatric surgery: a systematic review	13
4. Artigo 2 Surgical site infection and antibiotic prophylaxis in patients submitted to bariatric surgery in Brazilian public hospital.....	45
5. Artigo 3 Thromboprophylaxis in obese patients submitted to bariatric surgery and adequacy to the guidelines in a Brazilian public hospital.....	63
6. Artigo 4 Analgesia e avaliação da dor pós-operatória em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica em hospital público brasileiro	79
7. Discussão Geral	99
8. Conclusões gerais	100
9. Anexos.....	103

I. INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial (1, 2), que pode ser evitada por meio de mudanças no estilo de vida (1) e tem alcançado proporções epidêmicas afetando seriamente países desenvolvidos e em desenvolvimento (3, 4). É resultado de uma complexa interação entre o ambiente, predisposição genética e comportamento humano (3, 5, 6) sendo os fatores ambientais os que provavelmente mais contribuem para seu caráter epidêmico (3). Considerada um problema de saúde pública de caráter crescente (7), demanda o desenvolvimento de estratégias a nível mundial (1) e abordagem multifatorial no sentido de interromper os direcionadores obesogênicos ambientais (5, 6). A carga econômica e social desta doença prevenível coloca uma questão crucial para a sociedade pelos custos de saúde relacionados (6, 8). O sobrepeso e a obesidade conduzem a efeitos metabólicos adversos sobre a pressão sanguínea (3) níveis de colesterol e triglicerídeos (9) e resistência à insulina aumentando o risco para doenças cardiovasculares (6), infarto e acidente vascular cerebral (6) e diabetes melito (6, 9). Também tem sido associada a doenças digestivas incluindo refluxo gastroesofágico, doenças hepáticas e apneia obstrutiva do sono (9). Este efeito cresce com o aumento do índice de massa corporal (IMC) (10).

Mundialmente, pelo menos 2,8 milhões de pessoas morrem a cada ano por ter sobrepeso ou ser obeso com uma estimativa de 35,8 milhões (2,3%) do cálculo global da soma de anos de vida potencialmente perdidos por morte prematura e anos de vida produtiva perdidos por incapacidade (*DALYs - Disability Adjusted Life Years*). Estes índices de mortalidade crescem com o aumento do grau de sobrepeso medido pelo IMC (10).

O IMC é definido pelo peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado (kg/m^2) sendo a medida de obesidade mais amplamente utilizada pelo seu baixo custo e facilidade de aplicação (4). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como sobrepeso ter um IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m^2 ; e obesidade, ter um IMC maior do que 30,0 kg/m^2 (1, 6). O indivíduo com IMC entre 30 e 34,99 kg/m^2 é considerado obeso classe I, entre 35 kg/m^2 e 39,99 kg/m^2 obeso classe II e $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, obeso classe III (1).

É estimado que em 2030 o número de indivíduos adultos no mundo com sobrepeso e obesos seja 1,35 bilhões e 573 milhões respectivamente (7); 65% da população mundial vive em países onde o sobrepeso e a obesidade matam mais que a desnutrição (4)

De acordo com dados do Ministério da Saúde (VIGITEL – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, 2012) em 2012, 17,4% dos brasileiros adultos estavam obesos e das 27 capitais pesquisadas Porto Alegre apresentava 54,1% de adultos com excesso de peso e 18,4% de pessoas obesas. Está entre as capitais com maior índice de adultos com sobrepeso (2º) e obesidade (11º). De acordo com o estudo, a proporção de pessoas acima do peso no Brasil aumentou de 42,7%, em 2006, para 51 %, em 2012. No mesmo período, o percentual de obesos subiu de 11,4% para 17,4 %. Em Porto Alegre, 11,3% dos homens estava obeso em 2006, já em 2012, este número subiu para 17,8%. Entre as mulheres, os números passaram de 13,8% para 18,9 %. Os altos percentuais podem ser explicados pelo estilo de vida comum à grande parcela da população que vive nas capitais do país, que alia estresse, falta de exercício físico e má alimentação. No Brasil, as doenças crônicas não transmissíveis, que têm como fatores de risco a inatividade física, a alimentação não saudável, o sobrepeso e obesidade, respondem por 72% das mortes (11).

1.2. Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica tem se mostrado uma intervenção clinicamente efetiva e custo-efetiva para obesidade comparada com intervenções não cirúrgicas (12, 13), apesar de grande variabilidade na estimativa de custos e desfechos analisados (13, 14). Tem sido recomendada quando a obesidade é refratária a mudanças no estilo de vida e à farmacoterapia (3, 9, 15-17) e é mais efetiva na perda de peso sustentado (9, 15, 17). Pelo caráter epidêmico e dificuldade de sucesso no tratamento clínico e farmacológico há uma demanda crescente por intervenção cirúrgica nestes pacientes (2, 18, 19).

De acordo com a literatura (13, 14, 16) e critérios do Ministério da Saúde (20) a cirurgia bariátrica é recomendada quando o IMC é maior que 40 kg/m² em indivíduos com idade superior a 18 anos (facultada para pacientes a partir

16 anos com critérios e avaliação médica mais estritos), ou IMC entre 35 kg/m² e 40 kg/m² se o paciente apresentar comorbidades como diabetes, hipertensão arterial, apneia do sono, ausência de distúrbios psiquiátricos e sem resposta satisfatória a tratamentos convencionais por dois anos (20).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) financia o tratamento cirúrgico para obesidade mórbida desde 1999 (18). Levantamento do Ministério da Saúde em 2011 mostra que desde 2003, o número de cirurgias bariátricas passou de 1.773 para 5.332, representando aumento de 200%. Os recursos investidos pelo SUS também cresceram proporcionalmente (427%), passando de R\$ 5,7 milhões, em 2003, para R\$ 30 milhões, em 2011 (21).

Estudos têm avaliado o impacto da cirurgia bariátrica na mortalidade e no controle de outras comorbidades, como diabetes, assim como o seu papel como opção de tratamento a ser considerado mais precocemente do que atualmente recomendado (13, 22).

1.2.1 Tipos de Cirurgia bariátrica

Os procedimentos cirúrgicos podem ser categorizados pelo mecanismo: restrição gástrica ou desabsorção intestinal. Os procedimentos restritivos limitam o tamanho do estômago e assim a ingestão de alimentos. Os procedimentos desabsortivos reduzem a capacidade absorptiva do intestino delgado pela separação do alimento das enzimas digestivas e bile. As cirurgias mistas combinam a restrição e a desabsorção em menor ou maior grau do intestino, dependendo da técnica empregada e da extensão do intestino delgado excluído do trânsito alimentar (23).

No Brasil são aprovadas quatro modalidades diferentes de cirurgia bariátrica e metabólica (24):

1.2.1.1 Gastroplastia com desvio intestinal (*Bypass gástrico, gastroplastia em “Y de Roux”, ou Fobi-Capella*)

É a técnica bariátrica mais praticada no Brasil, correspondendo a 75% das cirurgias realizadas, devido a sua segurança e, principalmente, sua eficácia. Procedimento misto, no qual é feito o grampeamento de parte do estômago, que reduz o espaço para o alimento, e um desvio do intestino inicial, que promove a desabsorção. Essa somatória entre menor ingestão de alimentos e

aumento da saciedade é o que leva ao emagrecimento, além de controlar o diabetes e outras doenças, como a hipertensão arterial.

1.2.1.2 Gastroplastia vertical com banda (Banda gástrica ajustável)

Representa 5% dos procedimentos realizados no País. Apesar de não promover mudanças na produção de hormônios essa técnica é considerada segura e eficaz na redução de peso, o que também ajuda no tratamento do diabetes. Instala-se anel de silicone inflável ajustável ao redor do estômago tornando possível controlar seu esvaziamento.

1.2.1.3 Gastrectomia vertical em banda (Gastrectomia vertical, sleeve gástrico)

O estômago é transformado em um tubo, com capacidade de 80 a 100 mililitros (ml) promovendo perda de peso. É um procedimento relativamente novo, (início dos anos 2000). Tem boa eficácia sobre o controle da hipertensão e de doenças relacionadas aos lipídios (colesterol e triglicérides).

1.2.1.4 Gastrectomia com ou sem derivação duodenal (Duodenal Switch)

É a associação entre gastrectomia vertical e desvio intestinal. Nessa cirurgia, 85% do estômago são retirados, porém a anatomia básica do órgão e sua fisiologia de esvaziamento são mantidas. O desvio intestinal reduz a absorção dos nutrientes, levando ao emagrecimento.

No método cirúrgico de gastroplastia com desvio intestinal, utilizado no hospital em estudo, a perda de peso alcançada é considerada multifatorial, a limitada capacidade do pequeno compartimento gástrico criado é precocemente saciada e a absorção de nutrientes reduzida.

1.3. Segurança do paciente na Cirurgia Bariátrica

Há menos evidências quanto à segurança da cirurgia bariátrica pela qualidade dos dados dos estudos sendo importante ter cautela na interpretação comparativa entre segurança e efetividade (16).

O número de cirurgias bariátricas tem aumentado substancialmente nos últimos anos, porém, existem discussões na literatura e na clínica sobre a efetividade e segurança em longo prazo. Os resultados observados não são

suficientes para generalizar a efetividade e segurança em diferentes sistemas sanitários (25).

O risco de morte e desfechos adversos após a cirurgia é considerado baixo, mas varia com as características dos pacientes e do procedimento cirúrgico e pós-cirúrgico adotados (13, 25-27). A segurança em curto prazo deve ser avaliada em conjunto com os efeitos a longo-prazo e os riscos associados à obesidade (26).

No contexto da avaliação da segurança da cirurgia bariátrica, os eventos infecciosos, particularmente infecção de ferida operatória e os eventos tromboembólicos merecem atenção. Para ambos os desfechos existem esquemas profiláticos propostos para utilização no período pré e pós operatório. Outro aspecto importante e pouco estudado é a ocorrência de dor e sua avaliação e a utilização de analgésicos nestes pacientes.

1.3.1 Infecção de ferida operatória

Dentre as complicações da cirurgia bariátrica encontram-se as infecções de ferida operatória (IFO) (8, 28, 29) cuja magnitude tem sido discutida na literatura.

Embora a obesidade seja um fator de risco independente (30, 31) para infecção da ferida operatória, potenciais fatores específicos entre pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica necessitam melhor definição (8, 29).

Cefalosporinas de primeira geração devido a seu espectro de atividade, segurança e experiência de uso são a profilaxia de escolha na maioria das cirurgias (4). Uma diretriz recente da *American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Surgical Infection Society and the Society for Health Care Epidemiology of America* recomenda o uso da cefazolina para procedimentos cirúrgicos envolvendo o lúmen do trato gastrointestinal (como a cirurgia bariátrica) (32). De acordo com a literatura, este fármaco tem sido largamente utilizado (28, 33-37).

Apesar das recomendações para o uso da cefazolina na profilaxia de Infecção de ferida operatória em cirurgia bariátrica (29, 32) outros fármacos têm sido avaliados como cefoxitina e vancomicina em uso isolado e ceftriaxona e metronidazol em uso combinado (29, 33).

1.3.2 Desfechos tromboembólicos

Em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, a incidência relatada de tromboembolismo venoso varia devido a diferenças nas amostras estudadas, uso de trombopprofilaxia e desfechos medidos (38).

Os dados relativos ao regime profilático em pacientes obesos não são definitivos. Têm sido utilizadas profilaxias farmacológica e mecânica, isoladas ou em associação (38-40).

Diretrizes recomendam para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica a trombopprofilaxia com heparina de baixo peso molecular (hbpm), heparina não fracionada (hnf), ou combinação de um destes agentes com compressão pneumática intermitente e deambulação precoce (38, 39).

Em geral, há uma discrepância entre recomendações de diretrizes e a prática de profilaxia para tromboembolismo venoso em hospitais (40-43).

1.3.3 Analgesia e avaliação da dor

No paciente obeso o objetivo do manejo da dor pós-operatória é fornecer conforto e mobilização precoce e melhora da função respiratória sem causar sedação inadequada e comprometimento respiratório. A presença de comorbidades, a alta prevalência de apneia obstrutiva e a própria fisiologia da obesidade tornam difícil este controle, especialmente após a cirurgia bariátrica. Nos estudos publicados ainda predominam a opinião de especialistas e a falta de recomendações baseadas em evidências (44).

Entre os esquemas analgésicos para o tratamento e/ou prevenção da dor pós-operatória na cirurgia (45, 46) bariátrica (46) está o uso de opioides parenterais – infusão contínua ou intermitente; analgésicos não-opioides parenterais e uso de analgésicos por via oral (quando possível) como paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroidais (45).

A analgesia em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica (44, 47-49) e avaliação da dor pós-operatória tem sido abordada na literatura. Para estes pacientes o controle da dor é de extrema importância considerando que a obesidade é fator de risco para eventos cardiovasculares e complicações respiratórias e que não são descritas diretrizes neste contexto.

No Brasil, as investigações sobre cirurgia bariátrica ainda são preliminares tanto para a profilaxia antimicrobiana (50, 51), profilaxia de eventos tromboembólicos (50, 52, 53) bem como a avaliação da dor e o uso de analgésicos nesta população (54).

A avaliação de aspectos relacionados à segurança da cirurgia bariátrica adquire especial relevância quando consideramos o número crescente de cirurgias bariátricas realizadas no Brasil em hospitais da rede pública e um cenário no qual o uso de diferentes classes de medicamentos, por exemplo, múltiplos agentes antimicrobianos em diferentes regimes, sem evidências consistentes aporta um risco aumentado de resistência microbiana e de desperdício de recursos para o Estado.

Este estudo teve como proposta avaliar os resultados do trabalho desenvolvido no hospital Nossa Senhora da Conceição quanto aos desfechos selecionados possibilitando a melhora das práticas de profilaxia e otimização dos protocolos utilizados. Nos casos para os quais não há padrão de conduta poderá servir de embasamento para a definição de rotinas, protocolos ou mudança de rotinas.

Considerando o risco inerente da cirurgia bariátrica e os fatores de risco associados à condição, os pacientes serão beneficiados com o aumento da segurança e melhora dos procedimentos tornando a cirurgia mais custo-efetiva. Este estudo é estratégico para os hospitais e para o governo na medida em que o aporte de recursos para pagamento destes procedimentos é substancial e considerando a carência de dados nacionais e em países em desenvolvimento.

2. Objetivo geral

Avaliar o uso de trombolíticos, antibióticos e analgésicos e a ocorrência de complicações pós-cirúrgicas em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS acompanhados pelo Centro de Atendimento ao Obeso Grau III (CAO III)

2.1 Objetivos específicos

Avaliar a possível relação dos fatores de risco e/ou comorbidades e/ou características dos pacientes, regimes posológicos utilizados e ocorrência de infecção de ferida operatória.

Identificar os antibióticos utilizados e os respectivos esquemas posológicos para profilaxia e as complicações pós-operatórias: infecção de ferida operatória e óbito

Identificar os trombolíticos utilizados e os respectivos esquemas posológicos para profilaxia e sua adequação aos protocolos do hospital bem como as complicações pós-operatórias: trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar.

Estimar o custo para o hospital com a tromboprofilaxia adotada na cirurgia bariátrica.

Identificar os analgésicos, esquema posológico, quantificando o uso no período pós-operatório e sua relação com os escores de dor apresentados pelos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization, WHO. Global database on body mass index. 2012. Available from: <http://www.who.int/bmi> Acesso em: 10/12/13
2. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Birch D, Karmali S, Manns B, et al. Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obesity Reviews* [Internet]. 2011; 12:[602–21 pp.].
3. Nguyen T, Lau DC. The obesity epidemic and its impact on hypertension. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):326-33.
4. World Health Organization. Fact Sheet nº 311 2013 [cited 2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em 04/01/14
5. Laddu D, Dow C, Hingle M, Thomson C, Going S. A Review of Evidence-Based Strategies to Treat Obesity in Adults. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2011; 26(5):[512-25 pp.].
6. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(1):1-7.
7. Kelly T, Yang W, Chen C, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* [Internet]. 2008; 32(9):[1431-7 pp.].
8. Chopra T, Marchaim D, Lynch Y, Kosmidis C, Zhao JJ, Dhar S, et al. Epidemiology and outcomes associated with surgical site infection following bariatric surgery. *Am J Infect Control*. 2012;40(9):815-9.
9. Echols J. Obesity weight management and bariatric surgery case management programs: a review of literature. *Prof Case Manag*. 2010;15(1):17-26; quiz 7-8.
10. World Health Organization, WHO. Global Health Observatory Data Repository. 2012. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/ Acesso em 04/01/14
11. BRASIL, Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília 2012. p. 134.
12. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Hüttl TP, Tigges H, Mann O, Sauerland S. Bariatric surgery. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(20):341-6.
13. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5934.
14. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(41):1-190, 215-357, iii-iv.
15. Christou N, Efthimiou E. Five-year outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a comprehensive bariatric surgery program in Canada. *Can J Surg* [Internet]. 2009 52(6):[E249-E58 pp.].
16. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD003641.
17. Flum D, Khant T, Dellinger E. Toward the Rational and Equitable Use of Bariatric Surgery. *JAMA* [Internet]. 2007; 298(12):[1442-4 pp.].
18. Santos L, Oliveira I, Peters L, Conde W. Trends in Morbid Obesity and in Bariatric Surgeries Covered by the Brazilian Public Health System. *OBES SURG* [Internet]. 2008:[1-6 pp.].
19. Wolf A, Kortner B, Kuhlmann H. Results of bariatric surgery. *International Journal of Obesity* [Internet]. 2001; 25, Suppl 1:[S113–S4 pp.].
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 390 de 6 julho. 2005 [cited 2012]. Available from: <http://www.planalto.gov.br>.
21. BRASIL. Total de cirurgias de redução de estômago. Brasília [26 Oct. 2012]. Available from: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/reportagensespeciais>.
22. Powell TM, Khera A. Therapeutic approaches to obesity. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010;12(4):381-95.

23. Abeles D, Shikora S. Bariatric Surgery: Current Concepts and Future Directions. *Aesthetic Surg J* [Internet]. 2008; 28(1):[79–84 pp.].
24. BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Nº 425, DE 19 de março de 2013. *Diário Oficial da União*, 2013.
25. Camberos-Solis R, Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M, Culebras JM. [Long-term efficacy and safety of Roux-en-Y gastric bypass and gastric banding: systematic review]. *Nutr Hosp*. 2010;25(6):964-70.
26. Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(5):445-54.
27. Lemanu DP, Srinivasa S, Singh PP, Johannsen S, MacCormick AD, Hill AG. Optimizing perioperative care in bariatric surgery patients. *Obes Surg*. 2012;22(6):979-90.
28. Christou NV, Jarand J, Sylvestre JL, McLean AP. Analysis of the incidence and risk factors for wound infections in open bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(1):16-22.
29. Freeman JT, Anderson DJ, Hartwig MG, Sexton DJ. Surgical site infections following bariatric surgery in community hospitals: A weighty concern? *Obesity Surgery*. 2011;21(7):836-40.
30. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 2010;375(9710):248-51.
31. Brill MJ, Houwink AP, Schmidt S, Van Dongen EP, Hazebroek EJ, van Ramshorst B, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(3):715-23.
32. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283.
33. Chopra T, Zhao JJ, Alangaden G, Wood MH, Kaye KS. Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimens. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(3):317-28.
34. van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, van de Garde EM, van Dongen EP, Wiezer MJ, et al. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(10):985-92.
35. Pories WJ, van Rij AM, Burlingham BT, Fulghum RS, Meelheim D. Prophylactic cefazolin in gastric bypass surgery. *Surgery*. 1981;90(2):426-32.
36. Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, Larson J, Andris D, Hennen C, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery*. 2004;136(4):738-47.
37. Forse R, Karam B, MacLean L, Christou N. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;106(4):750–6.
38. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
39. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(4):493-7.
40. Rocha A, de Paiva E, de Araújo D, Cardoso D, Pereira A, Lopes A, et al. Impacto de um programa para profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes clínicos em quatro hospitais de Salvador. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2010; 56(2):[197-203 pp.].
41. Stein P, Fadi Matta F, Dalen J. Is the Campaign to Prevent VTE in Hospitalized Patients Working? *Chest* [Internet]. 2011; 139:[1317-21 pp.].
42. Barba CA, Harrington C, Loewen M. Status of venous thromboembolism prophylaxis among bariatric surgeons: have we changed our practice during the past decade? *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(3):352-6.
43. Furlanetto M, Ferreira M, Heineck I. Profilaxia de Tromboembolia Venosa em Procedimentos Cirúrgicos Realizados em um Hospital do Sul do Brasil. *Lat Am J Pharm* [Internet]. 2010; 29(2):[248-54 pp.].
44. Schug SA, Raymann A. Postoperative pain management of the obese patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):73-81.

45. Ferreira MBC. Princípios gerais no tratamento da dor. In: Guanabra-Koogan, editor. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4 ed. Rio de Janeiro 2010. p. 214-30.
46. Fernández Meré LA, Álvarez Blanco M. Obesidad y cirugía bariátrica: implicaciones anestésicas. *Nutr Hosp* [Internet]. 2004; 19:[34-44 pp.].
47. Charghi R, Backman S, Christou N, Rouah F, Schricker T. Patient controlled iv analgesia is an acceptable pain management strategy in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. A retrospective comparison with epidural analgesia. *Can J Anesth* [Internet]. 2003 50(7):[672–8 pp.].
48. Kamelgard J, Kim K, Atlas G. Combined preemptive and preventive analgesia in morbidly obese patients undergoing open gastric bypass: a pilot study. *Surgery for Obesity and Related Diseases* [Internet]. 2005; 1:[12–6 pp.].
49. Cohen AR, Smith AN, Henriksen BS. Postoperative Opioid Requirements Following Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients Receiving Continuous Bupivacaine Through a Pump System: A Retrospective Review. *Hosp Pharm*. 2013;48(6):479-83.
50. Ferraz E, Arruda P, Bacelar T, Ferraz A, Albuquerque A, Leão C. Tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. *RevColBrasCir*. 2003;30(2):98 - 105.
51. Ferraz A, Leão C, Campos J, Martins Filho E, Antonio AC, Ferraz E. Profilaxia Antimicrobiana na Cirurgia Bariátrica. *RevColBrasCir* [Internet]. 2007; 34(2):[73-7 pp.].
52. Rocha A, de Vasconcellos A, da Luz Neto E, Araújo D, Alves E, Lopes A. Risk of Venous Thromboembolism and Efficacy of Thromboprophylaxis in Hospitalized Obese Medical Patients and in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obesity Surgery* [Internet]. 2006; 16:[1645-55 pp.].
53. Brasileiro A, Miranda Jr F, Ettinger J, Castro A, Pitta G, de Moura L, et al. Incidence of Lower Limbs Deep Vein Thrombosis After Open and Laparoscopic Gastric Bypass: A Prospective Study OBES SURG [Internet]. 2008 18:[52–7 pp.].
54. Bagatini A, Trindade RD, Gomes CR, Marcks R. [Anesthesia for bariatric surgery: retrospective evaluation and literature review]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56(3):205-22.

3. Artigo aprovado para publicação em Março/2014

revista **Acta Cirúrgica Brasileira**

Antibiotic prophylaxis in obese patients submitted to bariatric surgery: a systematic review

Antibiotic prophylaxis in obese patients submitted to bariatric surgery: a systematic review^I.

Maria Isabel Fischer ^I; Cícero Dias ^{II}, Airton Tetelbom Stein ^{III}, Nelson Guardiola Meinhardt ^{IV}, Isabela Heineck ^V

^I Fellow PhD Degree at Pharmaceutical Sciences Graduate Program at Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. Conception of the study, acquisition and interpretation of data, manuscript writing.

^{II} PhD, Associate Professor of Microbiology at Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil. Acquisition and interpretation of data, manuscript writing.

^{III} PhD Coordinator of Health Technology Assessment of Conceição Hospital, Chairman Full Professor of Department of Public Health at Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) and ULBRA, Porto Alegre, Brazil. CNPq researcher level 2. Conception of the study and critical revision.

^{IV} MD, Surgeon-in-Chief of Obesity Care Center at Conceição Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil. Conception of the study, critical revision.

^V PhD, Associate Professor, Department of Drug Production and Control and Pharmaceutical Sciences Graduate Program at UFRGS, Porto Alegre, Brazil. Conception of the study and critical revision.

Abstract

Purpose: to review the use of cefazolin in prophylaxis of surgical wound infection (SSI) in bariatric surgery (BS). **Methods:** We conducted a systematic review from October to November, 2013 using the following databases: The Cochrane Library, Medline, Lilacs, and EMBASE. The inclusion criteria were randomized clinical trials and observational studies that were evaluated by two independent reviewers. **Results:** We recovered 961 titles and, after preliminary analysis (title and abstract), seven studies remained for final analysis. There were three clinical trials (one with SSI, and two with antibiotic levels as the outcome), and four were observational studies (three cohorts and one case-control, all had SSI as the outcome). After administration of 1g or 2 g, levels of cefazolin in serum and tissue were suboptimal according to two studies. Results from observational studies indicated that different antibiotics were used for prophylaxis of SSI in BS and that use of other drugs may be associated with higher rates of SSI. **Conclusion:** The use of cefazolin for SSI prophylaxis in BS is recommended, however further studies are needed in order to refine parameters as initial dose, redose, moment of administration and lasting of prophylaxis.

Key-words: bariatric surgery, antibiotic prophylaxis, obesity, cefazolin, review

Introduction

Obesity is considered a chronic disease and is reaching epidemic proportions in developed and developing countries^{1,2}. It represents an important burden of disease from clinical and public health perspective³. A long term strategy is required for its prevention and it must be managed with a comprehensive approach¹. Obesity is associated to increase mortality and morbidity^{1, 4}, and this condition is frequently not controlled by diet and pharmacologic therapy. Bariatric surgery, however, is being shown to be more effective in sustained weight reduction⁵ which increases the demand for surgical intervention in these patients⁶.

Although obesity is considered a risk factor for nosocomial infections^{4, 7} particularly surgical site infection (SSI), there were few studies that have evaluated this specific factor among patients submitted to bariatric surgery^{7, 8}. It is considered one of the most common complications in bariatric surgery^{5, 9}, and its magnitude may be underestimated⁵. The frequency of SSI in obese patients ranges from 1–21.7% after bariatric surgeries^{4, 5, 7, 10, 11}, depending on the surgical technique applied⁷. It is important to consider that in these studies there is a poor standardization of antibiotic agents and its posology.

The factors that have been associated to an increase in the risk of post-surgical infections are usually identified as the evaluation of individual risk of the patient, the trans-operative period and procedures that are carried out⁹. Surgical site and prevailing microorganisms drive the antibiotic choice for prophylaxis⁹. The most frequent species isolated from post-surgical infections in bariatric surgery are *Staphylococcus* spp^{10, 12} and *Streptococcus species*^{7, 10}.

First generation cephalosporin's, due to spectrum, safety and experience of use, are the choice in the prophylaxis of most of surgeries⁴. A recent guideline issued by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Surgical Infection Society and the Society for Health Care Epidemiology of America recommends cefazolin for procedures involving entry into lumen of gastrointestinal tract (as in bariatric surgery), with strength of evidence "A"¹³. This drug is, indeed, widely employed^{4, 5, 8, 11, 14, 15}.

Despite the recommendations indicating the use of cefazolin, other drugs and regimens are also employed. In a large observational study, a total of 37 different

antibiotic regimens were found for prevention of SSI in bariatric surgery⁷, indicating that, although cefazolin is the most recommended drug, other options are widely used.

Cefazolin presents a half-life of two hours, giving protection for longer surgeries. It has anti-staphylococcal activity and is the preferred agent in gastrointestinal surgeries in high risk patients (i.e. obesity)⁴. Besides, it is a low cost drug. According to some authors, 2g of cefazolin should be administered in morbidly obese patients; however there is a concern if this dose is sufficient for all patients, considering that average corporal weight is variable as it has increased in the last years^{4, 7, 14, 15}.

There is a need of qualified information not only about the agent to be employed, but also about dosage, moment of administration, posology and pharmacokinetic profile of the drug. The present scenario permits to observe the use of different antimicrobial agents, with different posology without consistent evidence, promoting conditions to an increase in bacterial resistance and related costs⁴.

The objective of this study was to review the use of cefazolin in the prophylaxis of surgical wound infection in bariatric surgery.

Methods

A systematic review was carried out from October to November, 2013 searching the following databases: *The Cochrane Library*, *Medline*, *Lilacs*, and *EMBASE*. The first choice in terms of type of publication was randomized clinical trial and then quasi-experiment. Observational studies were also searched in order to identify those articles that had less risk of bias. After a preliminary recovery, titles and abstracts were examined by two independent reviewers. Cases of disagreement were evaluated by a third reviewer.

To evaluate the quality of reporting in observational studies and clinical trial studies-*STROBE*¹⁶ *CONSORT* statements¹⁷ were respectively employed.

Terms employed (Chart 1):

Mesh terms: bariatric surgery, gastric bypass, antibiotic prophylaxis, surgical site infection, cefazolin, and as free term, surgical wound infection – access: October 2013

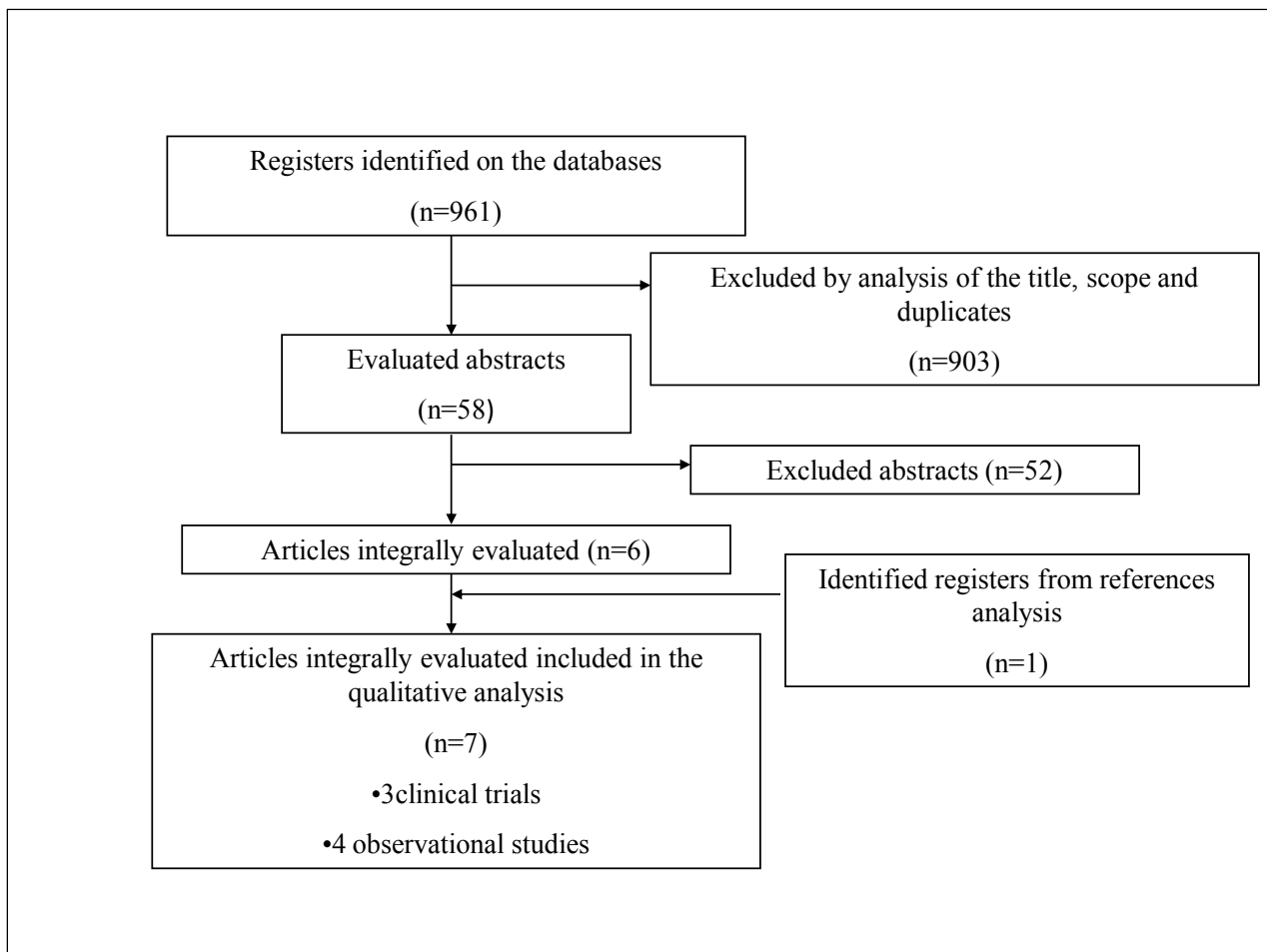
DeCS terms: bariatric surgery, gastric bypass, antibiotic prophylaxis, cefazolin, surgical wound infection – access: October 2013

EMTREE terms: bariatric surgery, antibiotic prophylaxis, cefazolin – access: November 2013

No limits were applied in the search. We also analyzed references included in articles selected (Chart 2).

Chart 1 – Databases strategy search

DATABASE	TERMS	RESULTS
The Cochrane Library (Bireme)	Bariatric surgery and antibiotic prophylaxis	0
	Bariatric surgery and cefazolin prophylaxis	0
	Bariatric surgery and surgical site infection	10
	Bariatric surgery and surgical wound infection	17
	Gastric bypass and antibiotic prophylaxis	10
	Gastric bypass and cefazolin prophylaxis	0
	Gastric bypass and surgical site infection	11
	Gastric bypass and surgical wound infection	26
	Subtotal	74
LILACS	Bariatric surgery and antibiotic prophylaxis	1
	Bariatric surgery and cefazolin prophylaxis	0
	Bariatric surgery and surgical wound infection	1
	Gastric bypass and antibiotic prophylaxis	0
	Gastric bypass and cefazolin prophylaxis	0
	Gastric bypass and surgical wound infection	2
	Subtotal	4
Pubmed	Bariatric surgery and antibiotic prophylaxis	29
	Bariatric surgery and cefazolin prophylaxis	5
	Bariatric surgery and surgical site infection	266
	Bariatric surgery and surgical wound infection	248
	Gastric bypass and antibiotic prophylaxis	13
	Gastric bypass and cefazolin prophylaxis	5
	Gastric bypass and surgical site infection	124
	Gastric bypass and surgical wound infection	117
	Subtotal	807
EMBASE	Bariatric surgery and antibiotic prophylaxis	62
	Bariatric surgery and cefazolin prophylaxis	14
	Subtotal	76
Total		961

Chart 2: Flow chart of databases search

Results

Nine hundred and sixty one (961) titles were identified using the search strategy. The preliminary analysis of title and scope excluded 903 studies. After analysis of the abstract of the 58 remaining studies, 52 were considered inadequate. The remaining six studies, together with one additional included by the references analysis, were integrally analyzed. Among the three clinical trials, one had SSI as the outcome. SSI was the outcome of the four observational studies.

Clinical trials

The use of cefazolin for antibiotic prophylaxis in BS was for the first time supported by a study published more than thirty years ago by Pories et al., 1981¹¹. It was a double blind prospective randomized clinical trial with two arms: one group of patients received cefazolin intravenously, 1g 2 hours prior to surgery, at induction of anesthesia, and then 0.5g every 6 hours for 48 hours while the other group received a placebo. The study was interrupted previously than planned due to evidence that SSI was significantly less frequent in the group that received cefazolin (1/27=4% in the cefazolin group versus 5/23=21% in the placebo group, $p<0.05$). The study became a state of the art on the antibiotic prophylaxis for BS and since this study cefazolin is being widely used on this procedure. We have not identified any new article since the Pories' one, in which cefazolin was confronted to placebo.

Other trials had levels of antibiotic as the outcome. Forse et al., 1989¹⁵ investigated the effect of the mode of administration of cefazolin (1g intramuscular, subcutaneous or intravenous) on drug serum and adipose tissue concentration and found that for all morbidly obese patients levels were significantly lower when compared to those of control (non-obese patients). It was also evident that levels were below the minimal inhibitory concentration, independent of the mode of administration. Only when patients received intravenous 2g of cefazolin prophylaxis were both serum and adipose tissue levels achieved. In a subsequent segment of the study, morbidly obese patients received 2g of cefazolin and SSI rate dropped to 5.6% compared to the previous rate of 16.5%. Levels of cefazolin were measured by Edmiston Jr et al., 2004¹⁴ in patients receiving 2g of cefazolin preoperatively, followed by a second dose at 3 hours in patients assigned in three groups, according to Body Mass Index (BMI). Therapeutic

tissue levels were achieved in 48.1% (BMI= 40-49), 28.6% (BMI= 50-59), and 10.2% (BMI \geq 60), indicating that the dosing strategy may fail to provide adequate prophylaxis.

A synthesis of all clinical trials included on this review are shown on table 1, and quality of reporting studies is shown on Table 2.

Observational studies

Three cohort and one case-control studies have described the issue of antibiotic prophylaxis in BS. The first one, a retrospective cohort, was published as a letter (Mehta et al., 1995)¹⁸. It did not find significant differences in rates of SSI in patients receiving 1 or 2 g of cefazolin (rates of SSI = 7.69% in the group receiving 1g and 10.3% 2g of cefazolin). The authors emphasized that there was a lack of standardization in the prescribing, administration, and duration of antibiotic prophylaxis.

In another retrospective, single center cohort⁵, with 269 individuals submitted to Roux-en-Y gastric bypass, the rate of SSI observed was 20%. Epidural analgesia and delayed antibiotic prophylaxis administration (after incision) increased the odds of SSI (1.6 and 1.9, respectively). Gender, age, BMI, duration of surgery, and diabetes, on the other hand, had no effect on SSI.

In a large (2,012 patients) prospective multicenter (nine community hospitals in the USA) cohort, with 82% of laparoscopic procedures, the overall rate of SSI was 1.4% in patients submitted to BS⁷. A total of 37 different antibiotic regimens were observed and SSI rate was higher in patients receiving vancomycin prophylaxis (relative risk = 9.4; 95% confidence interval = 3.1 – 26.1, p=0.005), when compared to patients that received other antibiotics. It is interesting to observe that cefazolin was administered as the single agent in less than half of the surgeries that had antimicrobial prophylaxis recorded (864/1,989; 43%).

Recently, a case-control study was used to identify factors associated to SSI in patients following Roux-en Y gastric bypass⁹. Each case of SSI (n=91) was matched with three controls (n=273) in the investigation. After multivariate analysis, use of prophylaxis with antibiotics other than cefazolin (OR, 4.2; 95% CI: 1.47-11.7) was identified as a risk factor for SSI. Other variables that had a significant association with SSI included duration of surgery and comorbidities as diagnosis of bipolar disorder and sleep apnea. The authors proposed a score to improve stratification of risk for SSI after BS.

Table 3 presents a summary of observational studies and table 4 shows evaluation according to Strobe Statements.

Studies not involving cefazolin:

Besides cefazolin, other antimicrobial agents were evaluated for prophylaxis of SSI in BS. Kanamycin was considered for the prevention of deep wound infection by infusion of the drug into the subcutaneous space at the time of wound closure¹⁰. The authors evaluated 410 patients submitted to bariatric surgery and none had an infection which started in the subcutaneous space or at the fascial level. The lack of a control group in the study, however, makes impossible a conclusion about the influence of this procedure. In another trial¹⁹, patients were allocated in three groups for antibiotic prophylaxis (ampicillin/sulbactam, ceftriaxone or ertapenem) and the lower rate of infection was observed among patients receiving ertapenem (rates of SSI = 3.78%, 6.81%, and 1.99% for groups receiving ampicillin/sulbactam, ceftriaxone, and ertapenem, respectively). The study was not randomized, and a group receiving cefazolin was not included. Finally, in a recent study²⁰, with a rather limited number of patients submitted to BS, preliminary results were suggestive of the efficacy of ertapenem in the prophylaxis of SSI; however, the need of further studies to confirm these observations was acknowledged by the authors.

ble 1 - Articles identified and selected – clinical trials

Study	Design	n	SSI %	Outcome	Results	Observations
Edmiston, 2004	Clinical trial Cefazolin 2g + second dose in 3 hours	38 A:17 B:11 C:10	17.6 9.1 30	Tissue and seric concentration of cefazolin	Dose regimens may fail to provide adequate prophylaxis	3 BMI groups Therapeutic tissue levels reached A 40-49: 48,1% B 50-59: 28,6% C \geq 60: 10,2%
Forse, 1989	RCT 1 st phase: 1g SC 1g IM 1g IV Control 1g IV 2nd phase: 2g IV	48 9 10 11 10 8	General=16 .5	Tissue and seric concentration of cefazolin	Lower concentration of cefazolin in morbidly obese	Decrease in SSI if 2g were administered (5.6%, 5/89)
Pories, 1981	RCT; Double blind, Cefazolin 1g 2h before and 0.5 g 6/6 h for 48 hours placebo	50 27 23	General=12 4 21	SSI	Study was suspended by the evidence of difference between the two arms. Tissue levels measured by laboratory of the pharmaceutical industry	

RCT : Randomized clinical trial

SSI: surgical site infection

Table 2 - Evaluation of clinical trials quality parameters according Consort statement.

Study		Pories, 1981	Forse, 1989	Edmiston, 2004
Title		no identification as a RCT;	no identification as a RCT;	no identification as a RCT;
Abstract		not structured	not structured	structured
Introduction	Background Objectives	adequate, not clear	adequate adequate	adequate not clear
Methods	Trial design	Adequate	not well described	not well described
	Eligibility criteria settings and locations	adequate unclear	unclear unclear	Unclear unclear
	Intervention	Adequate	adequate	does not have an intervention
	Outcomes	SSI	antibiotic levels	antibiotic levels
	Sample size	not described	not described	not described
	Randomization	no information about sequence generation, allocation and implementation	no information about sequence generation, allocation and implementation	not a RCT
	Blinding	details are not presented	not blinded	not blinded
	Statistical methods	not presented	adequate	Adequate
Results	Participant flow	not presented	not presented	not presented
	Recruitment	unclear; trial was ended and reasons were specified	unclear	Unclear
	Baseline data	Adequate	adequate	Adequate
	Numbers analyzed	Adequate	adequate	Adequate
	Outcomes and estimation	Adequate	adequate	Adequate
	Ancillary analysis	not presented	not presented	not presented
	Harms	not presented	not presented	not presented
Discussion	Limitations	not presented	not presented	not presented
	Generalisability	Adequate	adequate	Adequate
	Interpretation	Adequate	adequate	Adequate
Other information	Registration	not presented	not presented	not presented
	Protocol	not presented	not presented	not presented
	Funding	not presented	not presented	not presented

RCT: randomized clinical trial
SSI: surgical site infection

Study	Design	N	SSI rate (%)	Outcome	Results
Chopra, 2012	Case-control (1:3)	91 cases 273 controls		SSI	OR 4.2 for SSI Use of preoperative antibiotic other than cefazolin
Christou, 2004	Observational, retrospective Cefazolin 2g + 2 doses post-surgery Ticarcillin/clavulanic acid 3.1g	269	20	SSI	Epidural anesthesia and delayed antibiotic prophylaxis increase OR for SSI
Freeman, 2011	Prospective cohort 37 different regimens Cefazolin=43% Cefoxitin= 21%	2012	1.4	SSI	Higher rates of SSI with vancomycin. 82% laparoscopic surgery
Mehta, 1995	Retrospective review Cefazolin 1g Cefazolin 2g	55 26 29	 7.69 10.3	SSI	Significant differences were not observed

Table 3 - Articles identified and selected – observational studies

Table 4: Quality reporting of observational studies, according Strobe checklist.

Parameters	Article 1 Christou et al, 2004 Observational	Article 2 Freeman et al, 2011 Cohort	Article 3 Chopra et al, 2012 Case-control	Article 4 Mehta,1995 Retrospective cohort
Title and abstract	Adequate	Adequate	adequate	does not have an abstract (letter)
Introduction				
· Background	adequate	adequate	adequate	adequate
· Objectives	unclear	adequate	unclear	unclear
Method				
· Study design	unclear	adequate	adequate	unclear
· Setting	unclear	adequate	adequate	unclear
· Participants	eligibility unclear	adequate	adequate	unclear
· Variables	adequate	adequate	adequate	Unclear
· Data sources / measurements	adequate	adequate	adequate	unclear
· Bias	adequate	unclear	adequate	Unclear
· Study size	unclear	unclear	unclear	unclear
· Quantitative variables	unclear	adequate	unclear	unclear
· Statistical methods	adequate	adequate	adequate	unclear
Results				
· Participants	unclear	unclear	unclear	unclear
· Descriptive data	unclear	unclear	adequate	unclear
· Outcome data	adequate	adequate	presents outcomes for each group	unclear
· Main results	adequate	adequate (rate of SSI)	adequate (independent predictors of SSI)	adequate
Discussion				
· Key results	adequate	adequate	adequate	unclear
· Limitations	not presented	adequate	adequate	not presented
· Interpretation	adequate	adequate	adequate	adequate
· Generalizability	limited (one center)	limited to laparoscopic surgery in one center	limited to laparoscopic surgery	limited (one center)
Other information				
· Funding	not presented	Presented	not presented	not presented

SSI: surgical site infection

Discussion

Cefazolin has been routinely used in the prophylaxis of infection in bariatric surgery in guidelines of hospitals worldwide. Even though, there are few well designed studies available in the scientific literature to provide support for issues such as initial dose, need and rationale for redose, moment of administration and lasting of prophylaxis. Only one study was placebo controlled and had SSI as the outcome. Two studies^{14,15} had levels of antibiotic as the outcome and both find that levels of antibiotic in tissues were suboptimal and this observation appears consonant with the recent recommendation of an increased dose (3g) for patients weighing ≥ 120 kg¹³.

Observational studies were also rather heterogeneous. Mehta's study¹⁸ has, among its limitations, a small sample size (26 and 29 for 1 or 2 g of cefazolin, respectively). The cohort by Freeman⁷ points out the high diversity and lack of standardization in antibiotic prophylaxis. The study presented some weaknesses (observational design, low rates of SSI, patients were not directly contacted during post-discharge surveillance), however strengths like multicenter design, prospective and standardized collection of data must be considered. Finally, the case-control study which was included in this review indicated that, besides use of antibiotics other than cefazolin, other variables had a significant association with SSI (duration of surgery and comorbidities as diagnosis of bipolar disorder and sleep apnea)⁹. The influence in SSI of variables that are not related to antibiotic use had been identified previously in Christou's cohort⁵ that showed that use of an epidural catheter for analgesia increased the risk for SSI.

Currently it would not be reasonable a placebo controlled clinical trial in this context, as the 1981 Pories' study¹¹ showed a significant reduction of rates of SSI and there is no antimicrobial agent that presents the necessary characteristics to replace cefazolin with some potential advantage in bariatric surgery. There is a need to emphasize that two observational studies showed that prophylactic use of antibiotics other than cefazolin were significantly associated with SSI^{4,7}.

Conclusion

The results of this systematic review support the use of cefazolin in the prophylaxis of BS.

Página:

41

The other characteristics such as parameters as initial dose, need and rational for redose, moment of administration and lasting of prophylaxis should be evaluated in further studies. There is a need to promote a refinement in the use of cefazolin in the prophylaxis of SSI in patients submitted to BS. Pharmacokinetics studies, with serum and tissue levels analysis in obese patients submitted to BS, could answer some of the remaining questions about the parameters mentioned above.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global database on body mass index 2012 [26 Oct 2012]. Available from: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.
2. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Birch D, Karmali S, Manns B, Hazel M, Sharma AM, Tonelli M. Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. 2011;12(8):602-21.
3. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
4. Chopra T, Zhao JJ, Alangaden G, Wood MH, Kaye KS. Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimens. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(3):317-28.
5. Christou NV, Jarand J, Sylvestre JL, McLean AP. Analysis of the incidence and risk factors for wound infections in open bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(1):16-22.
6. Santos LM, de Oliveira IV, Peters LR, Conde WL. Trends in morbid obesity and in bariatric surgeries covered by the Brazilian public health system. *Obes Surg*. 2010;20(7):943-8.
7. Freeman JT, Anderson DJ, Hartwig MG, Sexton DJ. Surgical site infections following bariatric surgery in community hospitals: A weighty concern? *Obes Surg*. 2011;21(7):836-40.
8. van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, van de Garde EM, van Dongen EP, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Vlamincx B, Deneer VH, Knibbe CA. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(10):985-92.
9. Chopra T, Marchaim D, Lynch Y, Kosmidis C, Zhao JJ, Dhar S, Gheyara N, Turner D, Gulish D, Wood M, Alangaden G, Kaye KS. Epidemiology and outcomes associated with surgical site infection following bariatric surgery. *Am J Infect Control*. 2012;40(9):815-9.
10. Alexander JW, Rahn R, Goodman HR. Prevention of surgical site infections by an infusion of topical antibiotics in morbidly obese patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(1):53-7.
11. Pories WJ, van Rij AM, Burlingham BT, Fulghum RS, Meelheim D. Prophylactic cefazolin in gastric bypass surgery. *Surgery*. 1981;90(2):426-32.
12. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 2010;375(9710):248-51.
13. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RS, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283.
14. Edmiston 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(4):738-47.
15. Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery*. 1989;106(4):750-6; discussion 6-7.
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
17. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):726-32.
18. Mehta U, Malone M, Alger S. Cefazolin use in clinically severe obese patients undergoing gastric restrictive surgery. *Ann Pharmacother*. 1995;29(9):935-6.
19. Ferraz AAB, Leão CS, Campos JM, Martins Filho E, Albuquerque AC, Ferraz EM. Profilaxia antimicrobiana na cirurgia bariátrica. *Rev Col Bras Cir*. 2007;34:73-7.
20. de Werra C, Di Micco R, Pilone V, Formato A, Montella E, Lambiase A, Cerbone D, Catania MR, Forestieri P. Serum in vivo and in vitro activity of single dose of ertapenem in surgical obese patients for prevention of SSIs. *Obes Surg*. 2013;23(7):911-9.

Acknowledgments

To CNPq for doctoral scholarship and Ana Griebler, librarian, for organizing the references.

Correspondence:

Isabela Heineck
Faculdade de Farmácia
Avenida Ipiranga, 2752, sala 203
Bairro Santa Cecília
CEP: 90610-000 - Porto Alegre/RS
Telefone: 55 51 33085527
isabela@farmacia.ufrgs.br

Conflict of interest: none

Financial source: none

¹ Research performed at Pharmaceutical Sciences Graduate Program, School of Pharmacy, Federal University of do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, and Health Technology Assessment Unit of Conceição Hospital, Porto Alegre, Brazil. Part of PhD degree thesis. Tutor: Prof. Isabela Heineck.

4. Artigo a ser submetido para publicação na revista **Obesity Surgery**

Surgical site infection and antibiotic prophylaxis in patients submitted to bariatric surgery in Brazilian public hospital.

Surgical site infection and antibiotic prophylaxis in patients submitted to bariatric surgery in Brazilian public hospital.

Running title: SSI in bariatric surgery

Fischer MI^{1,*}, Stein, AT², Ziegelmann, PK³ Meinhardt, NG⁴, Ramos, M.J⁴; Souto, KEP⁴; Heineck, I¹

¹ Fellow PhD Degree at Pharmaceutical Sciences Graduate Program at Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

² PhD Coordinator of Health Technology Assessment of Conceição Hospital, Chairman Full Professor of Department of Public Health at Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) and ULBRA, Porto Alegre, Brazil.

³ PhD Professor Department of Statistics - UFRGS

⁴ MD, Surgeon-in-Chief of Obesity Care Center at Conceição Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴ MD, Surgeon of Obesity Care Center at Conceição Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴ Endocrinologist of Obesity Care Center at Conceição Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵ PhD, Associate Professor, Department of Drug Production and Control and Pharmaceutical Sciences Graduate Program at UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

¹Graduate Program in Pharmaceutical Sciences/ School of Pharmacy. UFRGS

² Public Health Department UFCSPA and ULBRA; Center for Technology Assessment in Health / GrupoHospitalarConceição (GHC)

³Department of Statistics, UFRGS;

⁴Conceição Hospital, HNCS/GHC

*misabel@portoweb.com.br

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a global burden and bariatric surgery (BS) provides loss and maintenance of weight. Surgical site infection (SSI) remains one the main outcomes.

Purpose: To evaluate the use of prophylactic antibiotics and occurrence of SSI in patients submitted to BS in a Brazilian public hospital. **Materials and**

Methods: A prospective uncontrolled cohort study was conducted with adult patients referred to BS service at Hospital Nossa Senhora da Conceição. The independent variables collected information about surgery, antibiotic, dose, redose, moment of administration, time of surgery. SSI and death were the outcomes evaluated. Data collection was from patient's records and post discharge interview. **Results:** A total of 149 patients were included, predominantly women (89.3%). Average age was 41.6± 8.88 years and body mass index was 51.7 kg/m². Diabetes was identified in 40.3% of the patients and hypertension in 59.7%. The average time of surgery and hospitalization were 253.3±53.9 minutes (4h13min) and 6.42±4.18 days, respectively. All patients received antibiotic prophylaxis (cefazolin 73.8%, cefoxitin 25.5%, and gentamicin 0.67%).The timing of antibiotic administration, redose, and use during 24 hours after surgery were not uniform.SSI was confirmed in 9(6.04%)

patients, 4/110 (3.64%) and 5/38 (13.2%) receiving cefazolin and cefoxitin, respectively, (RR=3.62 - 95% CI 1.02-12.8, p=0.049). **Conclusion:** Antibiotic prophylaxis in BS remains controversial and antibiotic choice does not guarantee the prophylaxis; there is also influence of other variables and our data has shown lack of uniformity on this regard. This study contributes to a better use and standardization of antibiotic prophylaxis on BS.

Key words: Cefazolin, surgical antibiotic prophylaxis, bariatric surgery, surgical site infection.

Introduction

Obesity is considered an independent risk factor for surgical site infection (SSI) (1-5). According to the literature, the frequency of SSI in obese patients ranges from 1 to 20% (4, 6-9). Some authors present a rate of 15% of SSI in patients submitted to bariatric surgery, (5, 7, 10) similar to what has been shown non-bariatric abdominal surgery considering patients without other risk factors (5). There is need, however, to specifically evaluate SSI in obese patients submitted to bariatric surgery (9, 11).

After pneumonia and urinary tract infection, SSI is third reason for hospital infections and one the most common complications in bariatric surgery(4, 6, 11), bringing substantial morbidity for patients as well as increase in costs(12).

A complex interaction of patient related factors (inadequate immunity, nutritional status, presence of co-morbidities such as diabetes), surgical factors (type of procedure, duration), infectious agent factors (concentration and virulence of the agent), and pre-surgical prophylaxis (antibiotic used and time of exposure) is necessary to the development of SSI (2, 13-15).

There is a lack of consensus about the degree of contamination in bariatric surgery (8, 13, 14), however it is generally considered a clean-contaminated surgery (8, 15) (gastrointestinal tract is opened in controlled conditions(13, 16)). Rates of SSI in clean-contaminated surgeries ranges from 1.3% when antibiotic prophylaxis is employed, to 10% when it is not done (13).

Randomized, controlled studies have shown that antibiotic prophylaxis is effective on preventing SSI (13, 14, 17). This prophylaxis is presently recommended in different clean-contaminated and some clean surgeries (13). However, there are reports showing that in many occasions these agents are not administered in the ideal moment or its dosage (15) in order to assure effective concentration during surgery (13, 14).

Guidelines recommending antibiotic prophylaxis for bariatric surgery have been recently published, however, according to some authors, there is a need to a better conclusive evidence about antimicrobial agent, dosage and posology (1,5,15).

Optimization of surgical antibiotic prophylaxis, the development and implementation of policies of antibiotic use, as well as guidelines for prophylaxis and treatment are among the strategies recommended by the World Health Organization to avoid the development of antimicrobial resistance in hospitals (18).

The rising frequency of obesity and the increase in the number of bariatric surgeries impacts the available resources in the health care (4, 6, 19).

Purpose

The objective of this study was to evaluate the use of antibiotic prophylaxis and the occurrence of post-surgery complications (SSI and death) in obese patients submitted to bariatric surgery in a public hospital in South of Brazil.

Methods

Ethical aspects

This study was approved by Research Ethics Committee of Conceição Hospital on March, 2011, with the number 11-016 (Anexo I). Biosafety rules were also followed.

All subjects were previously informed about the procedures and the confidentiality of the information obtained by the informed consent form.

Description of the service

The patients had been followed in the morbid obese unit of Conceição Hospital, a teaching public hospital that has 800 beds and is certified for bariatric surgery by the Ministry of Health. The surgical procedure adopted in the hospital follows the Fobi-Capella technique (gastric bypass), which is basically a restrictive procedure with some degree of disabstortion. The stomach is divided in two compartments (one compartment of about 15-30 ml is connected to the jejunum by gastrojejunostomy Roux-en-Y. The rest of the stomach is excluded from the alimentary tract). The hospital does not have a specific protocol for antibiotic prophylaxis in bariatric surgery.

Inclusion criteria

Patients who had the following characteristics: body Mass Index ≥ 40 kg/m² without comorbidities, or ≥ 35 kg/m² with comorbidities, besides two years of unsuccessful clinical treatment; patients referred for Bariatric Surgery in Hospital Nossa Senhora da Conceição/POA over 18 years of age, who were provided care through – CAOIII (Health Clinic for Class III Obesity Patients) and have agreed to participate in the study by signing the informed consent form (Anexo II).

Exclusion criteria

Patients that did not follow the hospital criteria, or who had problems in understanding the questionnaires, or refused to answer the questionnaires or to take part of the study were excluded.

Design

Non-controlled prospective cohort.

Application of instruments

The questionnaire was based on the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in order to identify and classify SSI and to recognize potential risk factors according to what is described in the literature (Annex IV).

A preliminary evaluation was performed with the equivalent of 10% of the sample in order to verify and adjust the instruments (Anexo III).

The independent variables were related to patients (age, gender, schooling, weight, height, period of hospitalization, comorbidities), to surgery and post-surgical period (duration of surgery, re-hospitalization, re-intervention, number of days post-surgery), and antibiotics used (name, class, dose, redose, interval of administration, begin and end of usage, number of days after surgery). The outcomes were occurrence of SSI and death.

Data collection staff has received training for the application of electronic health data as well as from patient interview. Printed forms have been provided for standardization of questions and, in an effort to assure understanding by patients, simple terms were provided to replace technical terms.

The staff involved on obtaining data from the patients was composed by the author (application of the initial questionnaire, interview at 15 and 30 days after surgery, reviewing of medical records, contacts with infection control service), a pharmacist of the hospital (application of initial questionnaire), and a pharmacy student (interviews at 15 and 30 days).

Patient data and comorbidities already present on admission, information concerning drugs used were obtained from the interview, patient records (both electronic and paper versions), and the patient medical history from the Endocrinology and Nutrition Service. Confirmation by the endocrinologist was necessary when conflicting data were observed.

Data about surgery, antibiotic used, dose, redose, moment of administration, and period of surgery were obtained from anesthesiologist's report or, when these information were not available, from the electronic report of surgery or of the pharmacy at the surgical unit.

The evaluation of antibiotics administered after the surgery have been collected from the nursing reports, and the dose considered in this study was the one effectively registered.

As this service has been the reference for the patients in case of intercurrents, medical records were evaluated 30 days after surgery in order to verify the occurrence of infection related outcomes. This was also considered a quality control assessment, as data collection of drugs and doses schemes applied during surgery and the post-surgical period were performed.

As there was a possibility that patients would miss the appointment which had been defined by the BS service, a phone interview was carried out with patients at 15 and 30 days after surgery.

The occurrence of SSI had been evaluated using the information collected directly from the patient or from the medical records. The SSI diagnosis was based on CDC criteria (2) and a confirmation by an infectologist linked to the infection control service.

The CDC's definition of SSI is the most frequently used in the United States and consider those observed at the surgical site or tissue manipulated during surgical procedure, up to 30 days after surgery (2) (Anexo IV).

Data about the moment of administration of antibiotics during surgery were obtained from the anesthesiologist's report and categorized in the interval of time between the incision and 60 minutes before, or after the incision.

The primary response was SSI. The study required an estimated sample size of 164 in order to estimate response rate by using a 95% confidence interval with 3% of error (based on a 4% rate of SSI from previous data: six month period before the beginning of effective data collection). Beginning in June 2011, patients were consecutively enrolled until October, 2013.

Information placed on forms and questionnaires were transferred and coded in a database developed in Microsoft Excel 2007® software. Data were entered twice and reviewed independently by different persons. SPSS version 18.0® (SPSS, Chicago, IL) was used for all analysis. Categorical data was described using frequencies and quantitative data using mean and standard deviation. The overall response rate and exact two-sided 95% confidence interval were calculated by mean of Clopper-Pearson method. The SSI group was compared with the group without SSI by using the Student's t test for quantitative factors and the Fisher exact test for categorical factors. Statistical significance was defined for $p \leq 0.05$.

The magnitude of the associations was estimated by relative risk (RR) with a confidence interval of 95% (CI95%).

Results

The number of patients originally projected, 164, was not obtained due to different factors that included a reduction in the number of surgeries in the hospital and the influenza epidemic in 2012. During the period of this study, 152 patients were submitted to bariatric surgery. Two patients refused to take part of the study and one patient had been missed due to identification problems. A total of 149 patients were included in the study, 133 (89.3%) were women; ranged from 22 to 62 years old (average 41.6, standard deviation - $SD \pm 8.88$). Average time of schooling was 8.5 years ($SD \pm 3.13$ ranging between

1 and 15 years. The average BMI of the patients was 51.7 kg/m² (SD±7.63), ranging between 36.9 and 76.7 kg/m². Table 1 contains these data and the frequency of comorbidities.

The average period of surgery was 253.29 minutes (SD±53.95) (4 hours and 13 minutes), ranging from 140 (2h20min) to 330 (5h30min) minutes. Patients remained hospitalized between 3 and 35 days, average of 6.42 (SD±4.18) days (Table 1).

SSI was observed in 9/149 patients (6.04% CI 2.80-11.2%). Four cases were detected in a post-discharge surveillance process. All patients received antibiotic prophylaxis: cefazolin (n=110), ceftiofexim (n=38), or gentamicin (n=1). Cases of infection among patients receiving cefazolin and ceftiofexim were 4/110 (3.64%) and 5/38 (13.2%), respectively. The relative risk for SSI was 3.62 (95% confidence interval 1.02-12.8) for ceftiofexim in relation to cefazolin (p=0.049) (Table 2). Two deaths were observed, one in each group, (sepsis and acute myocardial infarct). Table 2 contains data about time of surgery and hospitalization, antibiotic use, comorbidities and BMI in the two groups (with SSI and those that did not present SSI).

In eight of the patients that presented SSI the moment of antibiotic administration was registered and seven received the drug within the period of 60 minutes before incision. Redose was utilized in four patients that presented SSI. Antibiotic use for 24 hours after surgery was observed in 91 patients, including two that developed SSI. Sleeping apnea was identified in 46 patients and three of these developed SSI (Table 2).

Nine patients returned for a new period of hospitalization; three patients need a surgical intervention (two for abscess drainage and one for suture of the abdominal wall).

Among the nine cases of SSI, cultures from the site of infection were performed in two patients, one culture was negative and the other was positive for *Staphylococcus aureus*.

Discussion

In nine patients (6.04%) the occurrence of SSI was confirmed, being within the limits reported in the literature (4, 6-9). The post-discharge

surveillance used in our study is recommended (20) by Center for Disease Control and Prevention (2) that point out that dependence solely on inpatient case-finding will result in underestimates of SSI rates for some operation. Since the length of postoperative hospitalization continues to decrease, many SSIs may not be detected for several weeks after discharge and may not require readmission to the operating hospital. In our study, four SSI case were detected after discharge, three in a 15 day interview and one in the 30 day interview. Without the post discharge approach, the SSI rate would be limited to 3.36%, as opposed to 6.04% that was observed.

Female gender was predominant (89.3%) and the average of school years was 8.50. Comorbidities as diabetes (40.3%) and systemic arterial hypertension (59.7%) were common, as expected for obese patients (5, 9, 11).

SSI is among the most important complications of bariatric surgery (4, 6, 11). Rates of SSI are variable and there is concern about the possibility of underestimation of this outcome. It is important to consider that different studies that define the prevalence of SSI in this surgery may be hard to compare, since they show results involving different surgical techniques and prophylactic regimens (6, 7, 9, 21). Time of surgery, antibiotic used in prophylaxis, sleep apnea and obesity are among independent predictors of SSI, according to case-control studies (11)

All patients included in the present study received antibiotic prophylaxis, and cefazolin was the most frequent (73.8%). Among nine patients that developed SSI, four had received cefazolin while the remaining five received cefoxitin. Use of cefazolin in the prophylaxis of SSI in bariatric surgery is based on a study done in the 1980 (22) and it is frequently used in prophylaxis in bariatric surgery. According to a case-control study, the use of an agent other than cefazolin was an independent predictor of SSI (11). Our study does not allow, due to the low number of SSI confirmed, a definitive conclusion about this issue. The antibiotic choice in itself does not assure the adequate prophylaxis, since the moment of administration has an influence on the outcome (13-15). In the group of patients that did not develop SSI, the moment of administration was registered, 41/132 (31.8%) patients received antibiotic at the moment or even after incision. Among the nine patients that presented SSI, in seven

antibiotic administration occurred within 60 minutes before incision (in one patient of this group, the information was not registered). Literature recommends antibiotic administration in, at most, 60 minutes before incision (13, 15) and points out the need of pharmacokinetic studies to better define the effective dose to these patients (3, 5, 15, 23)

An extended time of surgery is associated with a higher rate of infection in different procedures (13-15). Our results indicated a rather extended period of surgery (4 hours 13 minutes), and antibiotic redose was administered in 52 patients (4 with and 48 without SSI), however it was not possible to establish a relation between period of surgery and redose. It is necessary to emphasize that 91 patients received antibiotic for 24 hours, including two patients that developed SSI, and the currently available evidences are not definitive (13, 15, 24).

Conclusion

Results of the present study indicate a lack of standardization of antibiotic prophylaxis in bariatric surgery; antibiotic, moment of administration, redose, and use over 24 hours varied in both groups (SSI and non-SSI). The incidence of infection observed in the present study, however, is within limits presented in other studies for this procedure. This study contributes to a better use and standardization of antibiotic prophylaxis in bariatric surgery.

The current study has some limitations such as data collected by interview; there may be inconsistencies in the medical records, and omission of information on the part of patients. Besides this, due to low number of SSI cases, confounders were not controlled.

This is a preliminary study measuring SSI rates in bariatric surgery in Brazil and may be a reference for future investigations. The design of the study, a prospective cohort, permits to estimate the relative risk of a variable and our data strongly suggest a protective action of cefazolin over cefoxitin on the prophylaxis of SSI in bariatric surgery. Besides this, we find a potential benefit of use of antibiotic during 24 hours; however this observation may be confirmed in further studies. Another relevant aspect to be pointed out is the importance of postdischarge surveillance for identification of cases. The questionnaire

employed may be the basis for development of tools for better recognition of outcomes in either hospitalized or postdischarge patients.

Table 1. General characteristics of 149 patients submitted to bariatric surgery at Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil.

Variable	N=149
Gender - Female n (%)	133 (89.3)
Age in years(average \pm SD)	41.60 (8.88)
Schooling in years (average \pm SD)	8.50(3.13)
Body Mass Index, kg/m ² (average \pm SD)	51.7 (7.63)
Diabetes n (%)	60 (40.3)
Systemic arterial hypertension, n (%)	89(59.7)
Sleeping apnea n (%)	46 (30.9)
Period of hospitalization in days (average \pm SD)	6.42 \pm 4.18
Period of surgery in minutes (average \pm SD)	253.29 \pm 53.95

Table 2. Time of surgery and hospitalization, antibiotic use, comorbidities and BMI in the two groups (SSI and those that did not present SSI) among 149 patients submitted to bariatric surgery at Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil.

Variable	Patients with SSI N=9	Patients without SSI N=140	Relative Risk (95% Confidence interval)	P value
Antibiotic prophylaxis n(%)*				
Cefoxitin	5 (13.2)	33 (86.8)	3.62 (1.02-12.8)	0.049
Cefazolin	4 (3.64)	106 (96.4)	1	
Moment of antibiotic administration, n (%) **				0.435
Before or at incision	7 (7.78)	83 (92.2)	3.27 (0.41-25.7)	
After incision	1 (2.38)	41 (97.6)	1	
Redose				
Yes	4 (7.69)	48 (92.3)	1.48 (0.41-5.26)	0.720
No	5 (5.15)	92 (94.9)	1	
Antibiotic at 24 hours***				
Yes	2 (2.20)	89 (97.8)	0.20 (0.04-0.98)	0.054
No	6 (10.5)	51 (89.5)	1	
Diabetes				
Yes	6 (10.0)	54 (90.0)	2.97 (0.77-11.4)	0.158
No	3 (3.37)	86 (96.6)	1	
Sleep apnea****				
Yes	3 (6.52)	43 (93.5)	1.32 (0.33-5.28)	0.706
No	5 (4.95)	96 (95.1)	1	
Period of surgery (minutes)	255±54.3	226.1±41.1		0.073
Period of hospitalization (days)	11.6±10.9	6.09±3.16		0.172
Body Mass Index (kg/m ²)	52,2±3.11	51.7±7.84		0.661

*One patient received gentamicin and did not develop SSI.

**Information available for 132 patients.

***Information available for 148 patients.

**** Information available for 147 patients.

Statement: no conflict of interest

REFERÊNCIAS

1. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 2010;375(9710):248-51.
2. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999;27(2):97-132; quiz 3-4; discussion 96.
3. Brill MJ, Houwink AP, Schmidt S, Van Dongen EP, Hazebroek EJ, van Ramshorst B, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(3):715-23.
4. Anaya DA, Dellinger EP. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7(5):473-80.
5. Chopra T, Zhao JJ, Alangaden G, Wood MH, Kaye KS. Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimens. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(3):317-28.
6. Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, Dorje P. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg*. 2007;31(3):556-60; discussion 61.
7. Alexander JW, Rahn R, Goodman H. Prevention of surgical site infections by an infusion of topical antibiotics in morbidly obese patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(1):53-7.
8. Christou NV, Jarand J, Sylvestre JL, McLean AP. Analysis of the incidence and risk factors for wound infections in open bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(1):16-22.
9. Freeman JT, Anderson DJ, Hartwig MG, Sexton DJ. Surgical site infections following bariatric surgery in community hospitals: A weighty concern? *Obesity Surgery*. 2011;21(7):836-40.
10. Topaloglu S, Avsar FM, Ozel H, Babacan M, Berkem H, Yildiz Y, et al. Comparison of bariatric and non-bariatric elective operations in morbidly obese patients on the basis of wound infection. *Obes Surg*. 2005;15(9):1271-6.
11. Chopra T, Marchaim D, Lynch Y, Kosmidis C, Zhao JJ, Dhar S, et al. Epidemiology and outcomes associated with surgical site infection following bariatric surgery. *American Journal of Infection Control*. 2012.
12. Ho V, Barie P, Stein S, Trencheva K, Milsom J, Lee S, et al. Antibiotic Regimen and the Timing of Prophylaxis are Important for Reducing Surgical Site Infection after Elective Abdominal Colorectal Surgery. *Surgical Infections [Internet]*. 2011; 12(4):[255-60 pp.].
13. Talbot T, Kaiser A. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. In: Gerald L. Mandell JEB, Raphael Dolin., editor. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. 2005.
14. Wannmacher L, Ferreira M, Dalla Costa F. Profilaxia antiinfecçiosa com antimicrobianos. In: Koogan G, editor. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 4 ed. Rio de Janeiro 2010. p. 478-84.
15. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283.
16. Polk HC, Lopez-Mayor J. Postoperative Wound infection: study of determinant factors and prevention Surgery [Internet]. 1969; 66(1):[97-103 pp.].
17. Swedish Council on Health Technology Assessment. Antibiotic Prophylaxis for Surgical Procedures - a Systematic Review. Stockholm: 2010. Available in: http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content1/1/eng_smf_antibiotika_110520.pdf Acesso em: 05/02/14
18. World Health Organization, WHO. Step-by-step approach for development and implementaton of hospital antiobtc policy and standard treatment guidelines. Índia: 2011, SEA-HLM-414.
19. Chopra T, Marchaim D, Lynch Y, Kosmidis C, Zhao JJ, Dhar S, et al. Epidemiology and outcomes associated with surgical site infection following bariatric surgery. *Am J Infect Control*. 2012;40(9):815-9.
20. Oliveira A, Ciosak S, D'Lorenzo C. Vigilância pós-alta e o seu impacto na incidência da infecção do sítio cirúrgico. *Rev Esc Enferm USP [Internet]*. 2007; 41(4):[653-9 pp.].
21. Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(5):445-54.
22. Pories W, van Rij A, Burlingham B, Fulghum R, Meelheim D. Prophylactic cefazolin in gastric bypass surgery. *Surgery [Internet]*. 1981; 90(2):[426-32 pp.].
23. Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, Larson J, Andris D, Hennen C, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery*. 2004;136(4):738-47.
24. Behar P, Dias LC. Antibioticoprofilaxia para infecção de ferida operatória: Norma Técnica do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC). *Revista Técnico-Científica Grupo Hospitalar Conceição*. 2004;17:30-7.

5. Artigo a ser submetido para publicação na revista *International Journal of Clinical Pharmacy*

Thromboprophylaxis in obese patients submitted to bariatric surgery and adequacy to the guidelines in a Brazilian public hospital

Thromboprophylaxis in obese patients submitted to bariatric surgery and adequacy to the guidelines in a Brazilian public hospital

Fischer MI^{1,*}, Stein, AT², Ziegelmann, PK³ Meinhardt, NG⁴, Ramos, M.J⁴; Souto, KEP⁴; Heineck, I¹

¹ Graduate Program in Pharmaceutical Sciences/ School of Pharmacy. UFRGS

² Public Health Department UFCSPA and ULBRA; Center for Technology Assessment in Health / Grupo Hospitalar Conceição (GHC)

³ Department of Statistics, UFRGS;

⁴ Conceição Hospital, HNSC/GHC

Correspondence to
Maria Isabel Fischer
Rua Anita Garibaldi, 1921/607
Porto Alegre/RS
Brazil
55 51 33285435
misabel@portoweb.com.br

Abstract

Background: Obesity represents a major burden to the health system and bariatric surgery (BS) has been effective in sustained weight reduction and control of comorbidities. Venous thromboembolism (VET) is an important post-surgical complication, although the choice of the anticoagulant, dose regimen and duration of prophylaxis are not yet definitive. **Objective:** To describe the use of thromboprophylaxis on BS and its suitability for hospital guideline, the occurrence of related outcomes and estimate the cost of different prophylactic regimens. **Setting:** patients undergoing BS in a public hospital in Brazil. **Method:** uncontrolled cohort study conducted between June 2011 and October 2013. Data on BS variables, thromboembolism events, drugs utilization and mobilization were collected from medical records and patients interviews. Information about outcomes, through telephone contact 15 and 30 days after surgery. **Main outcome measure:** pulmonary embolism, deep vein thrombosis. **Results:** Of 149 patients, 13 were excluded for using a thrombolytic agent not provided by the hospital, one patient died and one remained in intensive care after surgery. Of the 134 individuals analyzed, 119 were women; the average age was 41.15 ± 8.75 years. The body mass index ranged between 40.1 kg/m^2 and 68.1 kg/m^2 . The mean time of surgery and hospitalization was 4 hours and 13 minutes ± 55.53 minutes and 6.32 ± 3.55 days, respectively. Enoxaparin 40mg or 60mg was administered to all patients, 7 patients had dose fluctuations

between 40 and 80 mg. Six patients also received heparin sodium, the drug recommended by hospital guideline for prophylaxis. One patient (0.75% CI 95% 0.018%; 4.09%) developed deep vein thrombosis of the lower limb. The total cost of prophylaxis was US\$ 3,346.89 and US\$ 2,706.73 for the exclusive use of enoxaparin 40 mg 1Xday and US\$ 5,796.17 and US\$ 2,416.62 for use of heparin sodium 3Xday, in 5000UI and 25000UI drug product, respectively.

Conclusion: Thrombolytic agents were used not accordingly to the hospital guideline, with one related outcome detected. The cost of prophylaxis might differ from the calculated for this sample, depending on the drug product of heparin used indicating the importance of defining the medication in the guideline of the institution.

Key-words: thromboprophylaxis, heparin, bariatric surgery, obesity

Statements on the impact of the research findings on pharmacy or clinical practice.

- The proper prescription of thromboprophylaxis is an indicator of quality of care in hospitals, although the choice of the anticoagulant, dose regimen and duration of prophylaxis are not yet definitive.
- In this study patients with higher BMI received higher doses of heparin without presenting hemorrhagic events.
- The cost of prophylaxis may differ, depending on the drug product of heparin used indicating the importance of defining the medication in the guideline of the institution.

Introduction

The venous thromboembolism (VTE) represents a set of diseases that includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (1-4). Despite the incidence being considered low (5), it remains a significant cause of morbidity and mortality in patients undergoing bariatric surgery (1, 2, 5-8).

The prevailing evidence is that obesity is associated with an increased risk of VTE, even though this association is controversial (1, 2). It is regarded as a highly prevalent risk factor in hospitalized patients (1). Obese patients undergoing bariatric surgery are considered at moderate to high risk of developing thromboembolic complications like VTE (5) and should receive preventive measures in the perioperative period (1, 5).

Data on the incidence of venous thromboembolism in obese patients varies (1, 2, 9), and considered higher in these patients than in the general population (2). The reported incidence varies due to differences in the samples studied, use of thromboprophylaxis and measured outcomes (10, 11).

Currently, as most services that perform Bariatric Surgery have guidelines for prophylaxis, the incidence of DVT and PE varies from 0%-5.4% and 0% – 6.4%, respectively. Most studies report VTE rates of less than 1% for patients with average risk, comparable to rates for several other elective surgeries(5).

At the Nossa Senhora da Conceição hospital, patients submitted to Bariatric Surgery are considered high-risk and the guideline for thrombolytic prophylaxis recommends the use of unfractionated heparin 5,000 IU 8/8 hours (12).

The ideal prophylaxis for complications of VTE in bariatric surgery remains to be elucidated (1, 5, 9); measures ranging from use of intermittent pneumatic compression device (IPC) and early ambulation to pharmacological prophylaxis and use of vena cava filter (2, 5, 13). Early ambulation and perioperative use of sequential compression devices are safe and suggested for all patients undergoing Bariatric Surgery when feasible (5). Pharmacological methods to prevent VTE are considered safe and cost-effective and

recommended as routine for guidelines (1, 3, 5) unless contraindicated. Reasons for the contraindication of anticoagulation include known adverse reaction or allergy to medication, heparin-induced thrombocytopenia, coagulation disorder, the presence of active bleeding or increased risk of bleeding (5). Currently, there is no consensus in the choice of anticoagulant, dose regimen and duration of prophylaxis (including post discharge administration) (1, 2, 5, 11).

Although considering that there is no class I evidence that directs the type, dosage or duration of prophylaxis for VTE in patients undergoing Bariatric Surgery, the guidelines of the *American College of Chest Physicians* recommend using low molecular weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin, or combination of these agents associated with intermittent pneumatic compression and early ambulation (13).

Given the low rate of incidence of VTE and the relatively low quality of data analyzed, there was no reported difference in rates of VTE among different prophylactic regimens, although some authors concluded that heparin doses adjusted by weight have increased the incidence of major bleeding with no advantage in terms of reduction of VTE (14).

The *Agency Healthcare Research and Quality* offers more specific recommendations for high-risk patients, a category which includes the patients that underwent Bariatric Surgery: low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin 40 mg subcutaneous prescribed once a day, oral warfarin, heparin or unfractionated heparin (UFH), heparin sodium 5,000 subcutaneous units every 8 hours according to the results of laboratory tests and if warfarin is not present as an option (3). The Brazilian guideline does address thromboprophylaxis recommendations for clinical hospitalized patients (15).

In patients undergoing general surgery LMWH is effective in the prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in postoperative patients of high risk (obesity, history of deep vein thrombosis, embolism, aged over 40 years, major surgeries). LMWH is usually preferred over unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolism because they are effective and have a lower risk of inducing thrombocytopenia. In relation to security, LMWH presents less risk of bleeding, which has been attributed to

greater selectivity, constancy of antagonism of coagulation factors and less effect on platelets (16).

Thromboprophylaxis has been usually underutilized, including in Brazil (7, 8, 17-19), even though the proper prescription is an indicator of quality of care in hospitals and (12, 20) investigations on prophylaxis of thromboembolic events in bariatric surgery are still preliminaries (1, 21, 22). Considering the high prevalence of obesity in our society and the risk of VTE associated with it, studies investigating the ideal regimen of prophylaxis in obese patients, especially the ones that undergo a BS are still required (7).

Aim of Study

The objective of the present study is to describe the use of prophylactic thrombolytic drugs in bariatric surgery and its suitability in a Brazilian public hospital guideline, the occurrence of related outcomes, and estimate the cost of different prophylactic regimens.

Ethical approval

This study was approved by Research Ethics Committee of Conceição Hospital on March 16, 2011, with the number 11-016 (Annex I).

Method

An uncontrolled cohort study was conducted from June 2011 to October 2013 at Hospital Nossa Senhora da Conceição, in Porto Alegre/Brazil, a teaching hospital with 800 beds accredited for performing bariatric surgery by the Ministry of Health, performing on average, 4 to 8 surgeries/month.

Patients over 18 years old who performed Bariatric Surgery and were followed in the Health Clinic for Class III Obesity of Conceição Hospital, Porto Alegre and have agreed to participate in the study by signing the informed consent form (Annex II).

Patients who used medication not provided by the hospital for thromboprophylaxis, or remained in intensive care after surgery, died, or had

difficulty to understand the questions or were deemed not able of answering the questionnaires, or refused to respond the questionnaire were excluded from the study.

Patient data and comorbidities already present on admission, information concerning drugs used, and ambulation after surgery were obtained from the interview, or medical records (electronic and paper versions). Conflicting data was confirmed with the endocrinologist (Annex III).

The assessment of use of thrombolytic prophylaxis was restricted to the period of hospitalization of the patient. Related outcomes, venous thromboembolism, pulmonary embolism and hemorrhage were investigated during hospitalization and through telephone interview at 15 and 30 days after surgery and confirmed in the electronic records.

The cost of heparin (enoxaparin 40 mg, 60 mg, heparin sodium 5,000 IU and 25,000 IU) used in the hospital has been collected from data from in November 2013: enoxaparin 40 mg US\$ 3.76/dose, 60 mg US\$ 4.60/dose and 80 mg US\$ 7.94/dose, heparin sodium 5000 IU/0.25 ml injectable solution US\$ 2.19 and heparin sodium 25000 IU/5 ml injectable solution, US\$ 3.11. The additional cost of the nursing service in the preparation of heparin sodium 5000 and 25000UI was US\$ 0.50 per application, as estimated by the nursing staff equivalent to fractionation or preparation time. For the cost estimate of the different treatments, we considered the cost of the dose of the thrombolytic agent used, the number of doses/day, the number of days used, the number of patients in each dose category and the preparation of medicine.

Information placed on forms and questionnaires were transferred and coded in a database developed in Microsoft Excel 2007® software. Data were entered twice and reviewed independently by two different persons. SPSS version 18.0® (SPSS, Chicago, IL) was used for all analysis. Categorical data was described using frequencies and quantitative data using mean and standard deviation. The overall response rate and exact two-sided 95% confidence interval were calculated by mean of Clopper-Pearson method. Mean differences and relative risks with 95% confidence interval were also evaluated in order to measure the impact of each factor. Analysis of Variance (ANOVA)

followed by Tukey's test when necessary was used to compare mean BMI across heparin doses. Statistical significance was defined for $p \leq 0.05$.

Results

A total of 149 inpatients were enrolled in the study. Thirteen were excluded because, during the hospitalization, thrombolytic agents were not provided by the hospital and information regarding administration was not available on the records. Two other patients (one due to death and another who remained in intensive care after surgery) were also excluded. Of the 134 patients who were included in the study, 119 (88.8%) were female, had an average age of 41.2 years (± 8.75) and remained hospitalized for 6.32 days (± 3.55). The remaining data is presented in Table 1.

All patients were assessed for VTE prophylaxis during the period of hospitalization and for ten days after hospital discharge, according to medical prescription. Enoxaparin 40 mg (1x/day) was administered to 56 (41.8%) patients and enoxaparin 60 mg (1x/day) to 65 (48.5%) patients. In 7 (5.2%) patients, it was verified fluctuation in daily doses ranging from 40 to 80 mg and in 6 patients enoxaparin, as well as heparin sodium 5,000 IU was used, being the last the recommended prophylaxis at the hospital. (Table 1). The patients who received enoxaparin 60 mg ($56.1 \text{ kg/m}^2 \pm 5.75$), presented an average BMI higher than those who received 40 mg ($45.5 \text{ kg/m}^2 \pm 3.15$) $p < 0.001$.

An outcome of deep vein thrombosis of lower limb was detected in the period of 30 days (0.75% CI 95% 0.018%; 4.09%)

The total cost of anticoagulants applied for prevention, considering the period of hospitalization, was US\$ 3,346.89 for the 134 patients. When calculating an estimate that took into account the number of days that patients actually received anticoagulants, the values for heparin sodium for the 5,000IU and 25,000 IU drug products were, respectively, US\$ 5,796.17 and US\$ 2,416.62 (Table 2).

Discussion

Several studies that have shown that LMWH administered subcutaneously can be as effective as unfractionated heparin for the treatment of deep venous thrombosis and that it does not increase the probability of major hemorrhagic complications (5, 13, 16, 22).

All patients studied received thromboprophylaxis during hospitalization for Bariatric Surgery and after discharge. In 90.3% of cases fixed dosages were employed with two groups using two different doses of the same anticoagulant agent, 40 mg and 60 mg. The data showed that the dose varied with the value of BMI, with statistically significant association observed between the groups, although, according to some authors, doses of LMWH adjusted by weight have increased the incidence of major bleeding with no advantage in terms of reduction of VTE (14). We did not detect bleeding events in patients even considering the association between heparin doses and BMI.

The enoxaparin, the heparin primarily used in this study, is among those suggested in guidelines and recommendations of agencies and medical associations (3, 5). The evidence indicates that the LMWH are considered effective and cost-effective for household use by patients. Although the heparin used is considered safe and cost-effective (23, 24), it differs from the guidelines of the hospital, which recommends heparin sodium, noting that there is a disagreement between the guideline and the routine of the institution.

The hospital's guideline identifies the duration of prophylaxis during hospitalization (12). Pharmacological VTE prophylaxis for critical patients for at least 10 ± 4 days is described even for the period after hospital discharge (1), however the ideal duration of prophylaxis for the bariatric patient is still unknown (1, 5, 13). Patients in the study received a prescription of enoxaparin for a period of 10 days after discharge.

One patient (0.75% CI 95% 0.018%; 4.09%) presented related outcome (lower limb DVT), in line with the rates presented in the literature for outcomes related to VTE (5, 11). These rates are modulated by the presence of VTE history and other risk factors According to guideline used for evaluation of risk of developing VTE, patients in this study present at least two risk factors,

obesity (BMI > 25), and long surgery (> 45 min). This confers a moderate to high risk of developing a thromboembolic event and the recommendation of use of IPC or LMWH, or LMWH alone or in combination with elastic medium or IPC (5, 13).

The literature points out the need to assess the cost of prophylaxis beyond clinical benefits (16). In this study the cost of prophylaxis presented differences depending on the drug product of heparin chosen.

The current study has some limitations such as data collected by interview; there may be inconsistencies in the records. It is also worth noting that the cost presented is estimated and does not consider the totality of the materials involved.

Conclusion

Thromboprophylaxis was performed in all patients included in the study. The agent was different from hospital guideline and doses were not standardized. Patients with higher BMI used higher doses without negative outcomes. Cost of prophylaxis depends on the drug product of heparin used, which indicates the importance of defining the drug product of the medication in the institutional guideline. The results of this study may contribute to a reevaluation of standardized drug and dosing regimen may represent direct financial savings according to the purchase price and the drug product of heparin used and the lower number of administrations considered necessary by the nursing staff.

Table 1. General characteristics of patients undergoing Bariatric Surgery, HNSC/RS.

Variable	N=134
Female gender, n (%)	119 (88.8)
Age, years (average \pm SD)	41.15 (8,75)
Education, years (average \pm SD)	8.40 \pm 3.08
BMI, kg/m ² (average \pm SD)	51.7 kg/m ² (SD \pm 6.35)
Duration of hospitalization (days)	6.32 \pm 3.55
Duration of surgery (minutes)	252.87 \pm 55.53

BMI – Body Mass Index
SD – Standard Deviation

Table 2: Cost* of thrombolytic prophylaxis used and estimates for schemes with heparin 5000 IU and heparin 25000 IU.

Anticoagulants/dose	n	Average days / patients	Cost (US\$)	Estimated cost (US\$)		
				Enoxaparin 40 mg 1 x day	Heparin 5000 IU**	Heparin 25000 IU**
Enoxaparin 40 mg	56	5.20	1,142.36	1,094.46	2,343.68	977.16
Enoxaparin 60 mg	65	5.40	1,641.68	1,319.22	2,824.97	1,177.74
Fluctuating enoxaparin	7	7.71	379.89	202.84	434.37	181.10
Enoxaparin+ Heparin sodium	6	4.0	182.96	90.20	193.16	80.53
Total	134	-	3,346.89	2,706.73	5,796.17	2,416.53

* Cost of anticoagulant used and nursing service

**Dose and interval: 5000 IU 3X/day

Conflict of interest: none to declare

REFERENCES

1. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araújo DM, Alves ES, Lopes AA. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006;16(12):1645-55.
2. Clements RH, Yellumhanthi K, Ballem N, Wesley M, Bland KI. Pharmacologic prophylaxis against venous thromboembolic complications is not mandatory for all laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass procedures. *J Am Coll Surg.* 2009;208(5):917-21; discussion 21-3.
3. Maynard G, Stein J. Preventing Hospital-Acquired Venous Thromboembolism: A Guide for Effective Quality Improvement. In: *Medicine SoH*, editor. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
4. Schiro TA, Sakowski J, Romanelli RJ, Jukes T, Newman J, Hudnut A, et al. Improving adherence to best-practice guidelines for venous thromboembolism risk assessment and prevention. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(22):2184-9.
5. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(4):493-7.
6. Tanner BD, Allen JW. Complications of bariatric surgery: implications for the covering physician. *Am Surg.* 2009;75(2):103-12.
7. Rocha AT, Paiva EF, Araújo DM, Cardoso DN, Pereira AC, Lopes AA, et al. Impact of a program for venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients in four hospitals in Salvador. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(2):197-203.
8. Barba CA, Harrington C, Loewen M. Status of venous thromboembolism prophylaxis among bariatric surgeons: have we changed our practice during the past decade? *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(3):352-6.
9. El-Solh A. Clinical Approach to the Critically Ill, Morbidly Obese Patient *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 169: 557–61, pp.
10. Geerts W, Bergqvist D, Pineo G, Heit J, Samama C, Lassen M, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *CHEST.* 2008; 133: 381S–453S pp.
11. Agarwal R, Hecht TE, Lazo MC, Umscheid CA. Venous thromboembolism prophylaxis for patients undergoing bariatric surgery: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(2):213-20.
12. Waldemar F, Fuzinato F, Wajner A, Bess G, Schuh J, Hopf J, et al. Profilaxia de Tromboembolismo Venoso em Pacientes Clínicos e Cirúrgicos no Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre 2009. p. 1-4.
13. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
14. Becattini C, Agnelli G, Manina G, Noya G, Rondelli F. Venous thromboembolism after laparoscopic bariatric surgery for morbid obesity: clinical burden and prevention. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(1):108-15.
15. Associação Médica Brasileira - AMB. Tromboembolismo Venoso: Profilaxia em Pacientes Clínicos – Parte I. *Rev Assoc Med Bras* 2009 55(2): 95-107 pp.
16. Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, Krishnan JA, Streiff MB, Eng J, et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety, and costs. *Am J Med.* 2003;115(4):298-308.
17. Furlanetto M, Ferreira M, Heineck I. Profilaxia de Tromboembolia Venosa em Procedimentos Cirúrgicos Realizados em um Hospital do Sul do Brasil. *Lat Am J Pharm.* 2010; 29(2): 248-54 pp.
18. Stein P, Fadi Matta F, Dalen J. Is the Campaign to Prevent VTE in Hospitalized Patients Working? *Chest.* 2011; 139:1317-21 pp.
19. Deheinzeln D, Braga AL, Martins LC, Martins MA, Hernandez A, Yoshida WB, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1266-70.
20. Shekelle PG, Morton SC, Maglione M, Suttrop M, Tu W, Li Z, et al. Pharmacological and surgical treatment of obesity. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2004(103):280 p.
21. Ferraz EM, Arruda PCL, Bacelar TS, Ferraz ÁAB, Albuquerque AC, Leão CS. Tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. *Rev Col Bras Cir.* 2003;30(2):98-105.
22. Brasileiro A, Miranda Jr F, Ettinger J, Castro A, Pitta G, de Moura L, et al. Incidence of Lower Limbs Deep Vein Thrombosis After Open and Laparoscopic Gastric Bypass: A Prospective Study *OBES SURG.* 2008 18:52–7 pp.

23. Segal J, Bolger D, Jenckes M, Krishnan J, Streiff M, Eng J, et al. Outpatient Therapy with Low MolecularWeight Heparin for the Treatment of Venous Thromboembolism: A Review of Efficacy, Safety, and Costs Am J Med 2003; 115: 298-308 pp.
24. Hamad G, Choban P. Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Morbidly Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery: Findings of the Prophylaxis Against VTE Outcomes in Bariatric Surgery Patients Receiving Enoxaparin (PROBE) Study Obesity Surgery. 2005; 15:1368-74 pp.

6. Artigo a ser submetido para publicação na revista *Pain Medicine*

Analgesia e avaliação da dor pós-operatória em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica em hospital público brasileiro

Analgesia e avaliação da dor pós-operatória em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica em hospital público brasileiro

Fischer MI^{1,*}, Stein, AT ², Ziegelmann, PK³ Meinhardt, NG ⁴, Ramos, M.J ⁴; Souto, KEP ⁴; Heineck, I¹

Running title: Analgesia in bariatric surgery

¹Fellow PhD Degree at Pharmaceutical Sciences Graduate Program at Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

²PhD Chairman Full Professor of Department of Public Health at Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) and ULBRA, Porto Alegre, Brazil.

³PhD Professor Department of Statistics - UFRGS

⁴MD, Surgeon-in-Chief of Obesity Care Center at Conceição Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴MD, Surgeon of Obesity Care Center at Conceição Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴Endocrinologist of Obesity Care Center at Conceição Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵PhD, Associate Professor, Department of Drug Production and Control and Pharmaceutical Sciences Graduate Program at UFRGS, Porto Alegre, Brazil

Correspondence to
Maria Isabel Fischer
Rua Anita Garibaldi, 1921/607
Porto Alegre/RS
Brazil
55 51 33285435
[*misabel@portoweb.com.br](mailto:misabel@portoweb.com.br)

Abstract

Objective: To evaluate the analgesia and the postoperative pain in patients submitted to bariatric surgery (BS). **Design:** non-controlled cohort **Setting:** Hospital Nossa Senhora da Conceição, Brazil **Subjects:** patients submitted to BS. **Methods:** The study was carried out from June 2011 to October 2013; data about patients, BS and drugs were obtained from the patient's charts and personal interview during the first three days after surgery. Pain was evaluated with visual analogical scale (VAS) and questionnaire (Q) proposed by Levandovski and col. **Results:** From 146 patients, 130 were females. The BMI ranged from 36.93kg/m² to 76.73 kg/m². Morphine + dipirone was the most frequent analgesic scheme employed in the first two days (69.9% and 61.4%, respectively), while dipirone was predominant in the third day. When the VAS was used, 54.8% and 41.4% of patients presented moderate or intense pain in the first and second day after surgery, respectively. Also, using VAS differences were not observed in the average doses for both analgesics for patients presenting light, moderate or severe pain. Having the Q as reference, we observed higher average doses of morphine in patients with higher scores (7mg, 9.52mg, 10.7mg, 12.9mg, and 14.4 mg for scores 0 – 4, respectively, p<0.01) in the first day. **Conclusions:** We did not observe differences in the average dosages for both analgesics. A considerable proportion of patients presented moderate to intense pain during the first two days after surgery, suggesting that the analgesia was inadequate. This study contributes in developing analgesia protocol and points out the importance of pain assessment in these patients.

Key-words: analgesia, postoperative pain, pain assessment, obesity, bariatric surgery.

INTRODUÇÃO

A dor pós-operatória é um dos problemas mais importantes enfrentados pelos pacientes submetidos à cirurgia e seu controle permanece um desafio mesmo com o desenvolvimento de novos analgésicos e de diferentes estratégias, como o estabelecimento de protocolos (1, 2) e abordagens multimodais (1-3).

A dor é resultado da associação de diferentes experiências sensoriais, emocionais, e mentais desagradáveis com respostas fisiológicas e comportamentais (4). Quando não tratada traz desconforto e sofrimento desnecessários afetando, por exemplo, sistema cardiovascular, respiratório e endócrino (4, 5). Pode aumentar o risco de morbi-mortalidade e o tempo de internação. O objetivo do manejo da dor pós-operatória é fornecer conforto, mobilização precoce e melhora da função respiratória sem causar sedação excessiva e problemas respiratórios (3, 6).

Apesar dos avanços na pesquisa sobre o tema, dados sugerem que menos da metade dos pacientes recebe analgesia pós-operatória adequada (4) especialmente aqueles que vivem em países com baixo acesso a analgésicos opióides (7). Entre os esquemas analgésicos para o tratamento e/ou prevenção da dor pós-operatória (5, 8) são citados o uso de opióides parenterais – infusão contínua ou intermitente, de analgésicos não-opióides parenterais, de analgésicos por via oral, (quando possível) ou anti-inflamatórios não esteroidais (5). Outra técnica adequada é a analgesia controlada pelo paciente (ACP) observando a preservação da função respiratória quando são utilizados opióides (5, 8).

A fisiologia da obesidade, as comorbidades associadas e a alta prevalência de apneia obstrutiva do sono nestes pacientes fazem da analgesia segura um desafio. Em geral as revisões que abordam anestesia e analgesia em pacientes obesos são ainda baseadas em evidências que incluem opinião de especialistas (3, 6)

A influência da técnica cirúrgica na dor pós-operatória (4), incluindo a cirurgia bariátrica (9), tem sido abordada na literatura apontando melhores resultados para a via laparoscópica que é menos invasiva (9, 10). No entanto,

independente da técnica cirúrgica empregada, a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica expressam dor pós-operatória intensa severa ou suficiente para a utilização de tratamento com opioides (9)

Poucos estudos têm avaliado os diferentes tipos de analgesia em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica (11, 12) para os quais o controle da dor é de extrema importância considerando que a obesidade está associada a comorbidades como complicações cardiovasculares e respiratórias (11, 13).

Apesar de pacientes obesos com apneia obstrutiva do sono (14, 15) terem risco aumentado induzido por opioides, estes muitas vezes ainda são necessários no manejo da dor pós-operatória (2). É importante considerar que informações sobre o uso de morfina em paciente obeso no período pós-operatório são limitadas (2). Também tem sido estudada nestes pacientes a ACP com anestésicos locais por não apresentarem os efeitos colaterais dos opioides (9).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza para tratamento de dor leve o uso de analgésicos não opioides, na dor moderada o uso de associação de analgésicos não opioides com um opioide e em dor intensa, analgésicos opioides ou associação de analgésicos não opioide e opioide, em todas as categorias com ou sem terapia adjuvante (5). De acordo com a OMS é previsto o uso de morfina no tratamento de dor aguda, moderada a intensa e na dor crônica (16).

Para a maioria dos pacientes que necessitam analgésicos potentes, a morfina é eficaz e aceitável e outros opioides potentes devem ser considerados como alternativa em caso de reações adversas intoleráveis (2, 17). No entanto, estudos clínicos de analgesia pós-operatória com morfina têm mostrado grande variabilidade intra e inter-individual na concentração plasmática e grande variabilidade na dose necessária (2). Entre os analgésicos não opióides citados para o tratamento da dor está o paracetamol em associação ou não (5).

A avaliação da dor por meio de medidas cognitivas, comportamentais ou fisiológicas, depende das condições clínicas de cada paciente, de sua capacidade de comunicação e habilidade dos cuidadores em interpretar indicadores comportamentais e fisiológicos. De qualquer forma, o padrão ouro para a sua avaliação é o autorrelato, pois reflete a subjetividade inerente à sua

natureza (5). A categorização da dor pela intensidade é muito utilizada para a seleção de analgésicos para o tratamento de dores agudas e crônicas, sendo a Escala Analógica Visual (EAV) uma das mais utilizadas (5, 18). Um aspecto menos estudado da avaliação da dor pós-operatória é a aquela que o paciente apresenta quando em movimento. Uma das estratégias utilizadas, de mais difícil execução, é avaliação da intensidade da dor utilizando a EAV em repouso ao caminhar e ao tossir (10).

A crescente utilização de avaliações padronizadas de dor, de implementação de protocolos e de técnicas de analgesia multimodal mostram que o desafio de aprimorar o manejo da dor continuará ainda por muito tempo, sendo necessárias investigações adicionais (1). Uma efetiva analgesia no período pós-operatório da cirurgia bariátrica previne a dor crônica, as complicações respiratórias (p.ex. infecções), favorece a deambulação precoce, o conforto do paciente, reduzindo a permanência no hospital (4, 8).

Neste contexto, este estudo pretende avaliar o esquema de analgesia adotado pelo hospital e sua relação com escores de dor apresentados pelos pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC).

MÉTODO

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição em março de 2011, sob número 11-016 (Anexo I). O hospital conta com 800 leitos e realiza 4 a 8 cirurgias/mês em atendimento exclusivo pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O estudo foi realizado na forma de uma coorte não controlada com pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica no hospital Nossa Senhora da Conceição de junho de 2011 a outubro de 2013 e que aceitaram participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).

No hospital em estudo a gastroplastia com derivação, técnica cirúrgica para perda de peso é realizada de forma padronizada, com técnica aberta, sendo um procedimento restritivo com algum grau de desabsorção.

No hospital não há avaliação de dor com utilização sistemática de escalas quando o paciente está no quarto. A analgesia segue o regime posológico prescrito pelo médico que inclui esquema de doses fixas e uso conforme a necessidade do paciente.

Dados sobre o uso de analgésicos, características do paciente e de comorbidades prévias, foram obtidos a partir dos prontuários do paciente (físico e eletrônico) e entrevista pessoal 24, 48 e 72 horas após a cirurgia. A marcação utilizada pela equipe de enfermagem foi observada para identificar as doses efetivamente administradas (Anexo III).

Para avaliação da intensidade da dor foi aplicada a Escala Analógica Visual constituída de uma linha com 100 mm, em que cada extremidade representa ausência de dor, escore zero ou dor intensa, escore 100 (5, 18). O paciente fazia um traço vertical no ponto equivalente à dor naquele momento. Foram estabelecidas três categorias de dor: leve (0-39mm), moderada (40-69mm) e intensa (70-100mm) (Anexo V).

Para avaliação da dor em movimento foi utilizado um questionário proposto por Levandovski e col. (19) composto de quatro perguntas que após foram combinadas em categorias: zero = ausência de dor ao tossir; 1 = dor ao tossir, mas não ao respirar profundamente; 2 = dor ao respirar profundamente, mas não em repouso; 3 = dor leve em repouso, mas sem desejo de analgesia; 4 = dor em repouso com desejo de mais analgesia (19).

O Programa estatístico SPSS versão 18.0® (SPSS, Chicago, IL) foi utilizado para todas as análises. Dados categóricos foram descritos utilizando freqüências e, dados quantitativos utilizando médias e desvio padrão. Análise de variância (ANOVA) complementada pelo teste de Tukey, quando necessário, foi utilizada para comparar doses médias de morfina e dipirona entre categorias de dor. A normalidade foi testada utilizando teste de Shapiro-Wilks. Um p-valor ≤ 0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Dos 152 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no período de acompanhamento um paciente não foi identificado e dois recusaram participar da pesquisa. Dos 149 pacientes originalmente arrolados, 146 fizeram parte deste estudo (dois pacientes permaneceram na UTI mais de três dias e um paciente foi a óbito). Mulheres eram 130, a idade variou entre 22 a 61 anos, 39% apresentavam Diabetes Mellitus, 58,9% hipertensão e 30,8%, apneia do sono. A escolaridade média foi de 8,6 anos. O IMC variou de 36,93kg/m² a 76,73 kg/m².

A Tabela 1 apresenta os diferentes analgésicos empregados nos três primeiros dias após a cirurgia. No primeiro dia foram entrevistados 146 pacientes, no segundo, 145 (um paciente necessitou de cuidados na unidade de terapia intensiva) e no terceiro, 123 (22 haviam recebido alta no momento da entrevista e 1 paciente permanecia em tratamento de terapia intensiva). Todos os pacientes receberam algum esquema analgésico no primeiro dia; no segundo 140/145 (96,6%), e no terceiro dia 107/123 (87,0%) ainda recebiam analgésicos. O esquema mais utilizado nos dois primeiros dias foi morfina + dipirona (102/146 pacientes, 69,9% e 89/145 61,4%, respectivamente), sendo que no terceiro dia apenas 32,5% (40/123) dos pacientes permaneciam sob este esquema e a utilização de dipirona isolada foi o esquema predominante, 58/123 (47,2%). A morfina, isolada ou em combinação, foi empregada em 130/146 (89%) pacientes, no primeiro no segundo dia 100/145 (69,0%), enquanto que no terceiro dia apenas 55/123 (44,7%) permaneceram recebendo este analgésico. Cabe salientar que apesar de estarem recebendo analgesia 54,8% e 41,4% dos pacientes apresentavam dor moderada ou intensa no primeiro e segundo dia, respectivamente.

Dos pacientes que utilizaram morfina no primeiro dia 78/130 (60%) utilizaram esquema de doses fixas, enquanto que nos demais 52 (40%) houve variabilidade de doses, o que sugere administração por demanda. No segundo dia, dentre os 100 pacientes que receberam morfina, 56 (56,0%) receberam doses fixas e no terceiro dia foram 28/55 (50,9%). Em relação às doses médias de morfina utilizadas, não houve diferenças no grupo de pacientes que apresentava apneia do sono em relação aos demais (primeiro dia 11,2 mg x

11,9 mg $p=0,61$, segundo dia 10,0 mg x 9,94 mg, $p=0,94$, terceiro dia 9,00 mg x 7,05 mg, $p=0,11$).

As tabelas 2 e 3 apresentam resultados das doses médias de morfina e dipirona aplicadas nos três primeiros dias, de acordo com as duas diferentes medidas de dor utilizadas. Não houve diferenças significativas nas doses médias nos três dias para dor leve, moderada ou intensa de acordo com avaliação da dor pela escala analógica visual. Contudo, ao realizarmos a avaliação de dor verificamos no primeiro dia uma associação significativa entre a utilização de doses mais elevadas de morfina nos pacientes com escores mais altos de dor ($p=0,01$). Em relação à utilização da dipirona, não houve diferença significativa nas doses médias em relação ao escore da dor, independente do instrumento de avaliação empregado.

DISCUSSÃO

Embora não adotada em alguns países, no Brasil a dipirona é muito utilizada em analgesia tendo sido um dos fármacos mais utilizados neste estudo para manejo da dor pós-operatória.

Na literatura é discutido o uso de morfina em pacientes obesos pelo risco de ocorrência de depressão das vias aéreas superiores em pacientes que apresentam risco de apneia obstrutiva do sono (14). No hospital HNSC os pacientes recebem morfina endovenosa direta no período pós-operatório consonante com recomendação da OMS (5, 16) de que opioides sejam utilizados para tratamento da dor neste período (16). Na amostra estudada, 30,8% dos pacientes apresentavam apneia do sono sendo que apenas um não utilizou morfina o que revela que este parâmetro não influenciou na escolha do esquema analgésico. Apesar de a morfina não parecer a escolha mais óbvia para obtenção de alívio imediato da dor, ela tem sido avaliada em diversos estudos para manejo de dor pós-operatória imediata utilizando fracionamento da dose (2).

Foi constatada a utilização de doses variadas de morfina nos dois primeiros dias, 54/130 (40%) e 44/100 (44,0%) dos pacientes, para o primeiro e segundo dia, respectivamente, sugerindo prescrição por demanda, o que não é recomendado nas primeiras 48 horas após a cirurgia (5). A complementação de

dose pode estar sendo necessária em função de possível não ajuste pelo peso ou por receio de provocar depressão respiratória, embora um estudo realizado em unidades pediátricas mostre que este problema raramente é observado pelos profissionais (20).

Verifica-se uma tendência à utilização de um esquema analgésico mais leve no terceiro dia, com utilização de dipirona isolada em 58/123 (47,2%) pacientes, contrastando com os 14/146 (9,6%) no primeiro dia.

Avaliação da dor de forma válida e confiável é essencial para o manejo efetivo da dor na clínica e em pesquisa. É recomendado que a experiência de dor e a resposta do paciente ao tratamento analgésico sejam documentadas no período pós-operatório. A natureza da dor dificulta sua medida objetiva (2, 5). A dor pode ser avaliada em repouso ou durante a execução de movimentos (dor dinâmica). No período pós-operatório, a primeira é importante, pois seu tratamento eficaz faz com que o paciente se sinta confortável no leito (5, 18). Entretanto, alívio adequado da dor durante mobilização, respiração profunda e tosse também são relevantes, por reduzir riscos de complicações cardiopulmonares e tromboembólicas após diferentes tipos de cirurgia (5, 18)

A EAV detecta melhor a avaliação da dor que o paciente apresenta no momento da entrevista. (5, 18). Embora o presente estudo não tenha tido o objetivo de comparar as diferentes escalas de dor, é importante considerar que a escolha na forma de avaliação da dor pode influenciar a análise dos resultados de estudos que avaliam analgesia.

É importante considerar algumas limitações do estudo, como a possibilidade de inconsistências no registro da prescrição e administração dos analgésicos e a subjetividade nas respostas dos pacientes. Pela impossibilidade de aplicar a escala para avaliação da intensidade da dor durante os movimentos realizados pelo paciente foi aplicado questionário com categorização posterior das respostas. Embora não tenha sido objetivo específico deste trabalho a avaliação de ocorrência de depressão respiratória no pós-operatório dos pacientes a possibilidade de ocorrência pode ter influenciado na utilização de doses menores de morfina.

Novos estudos direcionados especificamente para avaliação da influência da condição respiratória pré e pós- cirúrgica dos obesos são necessários.

CONCLUSÃO

Em geral, não foram observadas diferenças significativas nas doses médias de morfina e dipirona em termos de dor definida pelas duas formas de avaliação utilizadas ainda que no primeiro dia tenha sido observado que a utilização da morfina em pacientes com escore mais alto de dor quando avaliado pelo questionário tenha sido significativamente maior. Um percentual elevado de pacientes referiu dor moderada a intensa nos dois primeiros dias sugerindo uma inadequação do esquema analgésico utilizado. A presença de apneia obstrutiva do sono não influenciou o uso da morfina na analgesia pós-operatória nestes pacientes.

Este estudo pode contribuir no desenvolvimento de um protocolo de analgesia para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica considerando sua condição especial de obesidade e comorbidades associadas, auxiliando na prevenção da ocorrência de dor crônica pós-operatória, na diminuição de efeitos colaterais e no tempo de internação. Também pode auxiliar na padronização e melhoria dos registros dos medicamentos prescritos e administrados qualificando os dados a serem disponibilizados para o serviço e para pesquisas futuras.

Tabela 1. Analgésicos utilizados nos três primeiros dias em 146 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e classificação conforme escala analógica visual e dor categorizada.

DIA	FÁRMACO* (n)	Escore dor			Questionário dor em movimento ***					
		LEVE	MODERADA	INTENSA	0	1	2	3	4	
1 (n=146)	D	(14)	11	2	1	2	6	3	1	2
	M	(5)	2	2	1	1	0	2	0	2
	M+D	(102)	42	35	25	4	22	32	13	31
	M+D+C	(15)	7	5	3	1	2	4	2	6
	Outros**	(10)	4	6	0	0	1	6	2	1
	Total		66	50	30	8	31	47	18	42
2 (n=145)	Nenhum	(5)	4	0	1	0	3	2	0	0
	D	(38)	29	5	4	8	15	13	2	0
	M	(6)	3	2	1	0	1	3	1	1
	M+D	(89)	47	26	16	8	29	24	14	14
	M+D+C	(1)	1	0	0	0	0	1	0	0
	Outros**	(6)	1	3	2	0	1	4	0	1
Total		85	36	24	16	49	47	17	16	
3 (n=123)	Nenhum	(16)	15	1	0	6	8	2	0	0
	D	(58)	49	6	3	17	20	12	4	5
	M	(7)	5	2	0	1	2	3	1	0
	M + D	(40)	28	10	2	13	15	5	3	4
	Outros **	(2)	1	1	0	0	1	0	0	1
	Total		98	20	5	37	46	22	8	10

*M= morfina; D= dipirona; C= cetoprofeno;

**Outros: pacientes que utilizaram esquemas variados de analgesia: morfina, dipirona, paracetamol ou a associação paracetamol+codeína

*** Proposto por Levandovski e col. Zero = ausência de dor ao tossir; 1 = dor ao tossir, mas não ao respirar profundamente; 2 = dor ao respirar profundamente, mas não em repouso; 3 = dor leve em repouso, mas sem desejo de analgesia; 4 = dor em repouso com desejo de mais analgesia

Tabela 2. Dose média de morfina (mg) e de dipirona (g) de acordo com escore de dor obtido pela escala analógica visual nos três primeiros dias

Analgésico	Dia	Morfina e dipirona/ escore dor			Total	Valor-p*
		Leve (dose média±SD)	Moderada (dose média±SD)	Intensa (n) (dose média±SD)		
Morfina (mg)	1	10,87±7,60 (54)	12,19±6,16 (47)	12,31±7,22 (29)	130	0,55
	2	9,20±5,71 (51)	10,19±5,96 (31)	12,71±6,33 (17)	99	0,11
	3	7,74±4,67 (35)	8,33±4,98 (12)	8,50±0,71 (2)--	49	0,97
Dipirona (g)	1	3,69±1,29 (64)	3,59±1,50(47)	3,45±1,35 (29)	140	0,74
	2	3,55±0,80 (78)	3,43±1,14 (35)	3,59±0,91 (22)	135	0,75
	3	3,00±1,06 (78)	3,12±1,05 (17)	3,60±0,89(5)--	100	0,45

*p valor do teste de Anova

Tabela 3. Dose média de morfina (mg) e dipirona (g) de acordo com avaliação da dor categorizada nos três primeiros dias.

Analgésico	Dia	Morfina e dipirona / dor categorizada (dose média±SD)					Total	Valor -p*
		0	1	2	3	4		
Morfina (mg)	1	7,00± 3,90 (6)	9,52±6,04 (25) [§]	10,70±5,50 (44)	12,88±5,45 (16)	14,36±8,93 (39) [§]	130	0,01
	2	6,13±3,36(8)	10,10±6,42 (30)	10,10±5,58 (30)	13,33±6,89 (15)	9,13±4,86 (16)	99	0,08
	3	5,86±3,37(14)	9,56±3,37 (14)	6,78±3,67 (9)	6,25±2,36 (4)	12,00±7,75 (4)	49	0,05
Dipirona (g)	1	3,29±1,38 (7)	3,84±1,13 (31)	3,62±1,50 (45)	4,05±1,11 (18)	3,26±1,46 (39)	140	0,22
	2	3,37±1,02 (16)	3,51±0,84 (45)	3,53±0,93 (43)	3,44±0,96 (16)	3,80±0,94 (15)	135	0,75
	3	3,07±1,11 (30)	2,92±1,00 (36)	3,29±0,98 (17)	3,14±1,21 (7)	3,00±1,15 (10)	100	0,82

*p valor do teste de Anova

§ diferença significativa(0,047) pelo teste de Tukey

** zero = ausência de dor ao tossir; 1 = dor ao tossir, mas não ao respirar profundamente; 2 = dor ao respirar profundamente, mas não em repouso; 3 = dor leve em repouso, mas sem desejo de analgesia; 4 = dor em repouso com desejo de mais analgesia

REFERÊNCIAS

1. Ogboli-Nwasor E, Sule ST, Yusufu L. Pattern of postoperative pain management among adult surgical patients in a low-resource setting. *Journal of Pain Research* . 2012; 5:117–20 pp.
2. Aubrun F, Mazoit JX, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. *British Journal of Anaesthesia*. 2012; 108(2):193–201 pp.
3. Schug SA, Raymann A. Postoperative pain management of the obese patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):73-81.
4. IASP. Acute pain and surgery. International Association for the Study of Pain; 2011. Endereço: <http://www.iasp-pain.org/> acesso em 10/09/13
5. Ferreira MB . Princípios gerais no tratamento da dor. In: Guanabara-Koogan, editor. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 4 ed. Rio de Janeiro 2010. p. 214-30.
6. Schumann R. Anaesthesia for bariatric surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):83-93.
7. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological treatment of persisting pain in adults with medical illnesses. 2012. p. 28. Acesso em 04/01/14
8. Fernández Meré LA, Álvarez Blanco M. Obesidad y cirugía bariátrica: implicaciones anestésicas. *Nutr Hosp*. 2004; 19:34-44 pp.
9. Cohen AR, Smith AN, Henriksen BS. Postoperative Opioid Requirements Following Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients Receiving Continuous Bupivacaine Through a Pump System: A Retrospective Review. *Hosp Pharm*. 2013;48(6):479-83.
10. El Shobary H, Christou N, Backman SB, Gvodcic B, Schricker T. Effect of laparoscopic versus open gastric bypass surgery on postoperative pain and bowel function. *Obes Surg*. 2006;16(4):437-42.
11. Charghi R, Backman S, Christou N, Rouah F, Schricker T. Patient controlled iv analgesia is an acceptable pain management strategy in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. A retrospective comparison with epidural analgesia. *Can J Anesth*. 2003 50(7):672–8 pp.
12. Kamelgard J, Kim K, Atlas G. Combined preemptive and preventive analgesia in morbidly obese patients undergoing open gastric bypass: a pilot study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2005; 1:12–6 pp.
13. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, Farmakalidou H, Neonaki M, Christodoulakis M, et al. Continuous Spinal Anesthesia/Analgesia for Perioperative Management of Morbidly Obese Patients Undergoing Laparotomy for Gastroplastic Surgery. *Obesity Surgery*. 2000; 10:220-9 pp.
14. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*. 2006; 104(5):1081-93 pp.
15. Bagatini A, Trindade RD, Gomes CR, Marcks R. Anesthesia for bariatric surgery: retrospective evaluation and literature review. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56(3):205-22.
16. World Health Organization. Medicines: access to controlled medicines (narcotic and psychotropic substances). 2010. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs336> Acesso em 04/01/14
17. World Health Organization. Persisting pain in children package: WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: www.who.int. Acesso em 04/01/14
18. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, et al. Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101(1):[17–24 pp.
19. Levandovski RM. Avaliação do impacto da medicação pré-anestésica e da dose de morfina na infecção da ferida operatória de histerectomia abdominal. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
20. Freitas GR, Jr. Castro CG, Castro SMJ, Heineck I. Degree of Knowledge of Health Care Professionals About Pain Management and Use of Opioids in Pediatrics Pain Medicine. 2014:13 (no prelo).

7. Discussão Geral

O estudo foi proposto considerando o caráter epidêmico da obesidade no Brasil e no mundo e os resultados demonstrados pela cirurgia bariátrica, que se apresenta como uma alternativa importante para pacientes com insucesso no tratamento clínico, para redução e manutenção de peso e para melhora ou controle de comorbidades (por exemplo, o diabetes).

Outro aspecto relevante envolvido na construção deste projeto de pesquisa foi a carência de dados no âmbito internacional, mas particularmente de dados nacionais, relativos à segurança nesta cirurgia e ao cuidado destes pacientes. Isto se reflete na necessidade de avaliação das rotinas de antibioticoprofilaxia e tromboprofilaxia, a ocorrência de desfechos relacionados, como infecção de ferida operatória, eventos tromboembólicos e das rotinas de analgesia e avaliação de dor pós-operatória.

Cabe salientar a relevância do aporte de recursos públicos pelo Sistema Único de Saúde que desde 1999 financia este procedimento.

O trabalho foi desenvolvido dentro do proposto no projeto apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, com a ressalva de que houve diminuição do número de cirurgias por razão de superlotação hospitalar e surto de gripe H1N1 em 2012, resultando no acompanhamento de 90,85% dos pacientes em relação ao número previsto no cálculo do tamanho de amostra (164).

Na revisão sistemática realizada foram recuperados 961 títulos, sendo que sete fizeram parte da análise final. Três estudos eram ensaios clínicos (um tendo como desfecho infecção de ferida operatória, dois avaliando níveis séricos de cefazolina). Dentre os quatro estudos observacionais, foi verificada uma variedade de esquemas profiláticos e que o uso de antimicrobianos outros que cefazolina foi associado a pior desfecho. Os resultados obtidos na avaliação da antibioticoprofilaxia utilizada na cirurgia bariátrica apontam que o uso de cefazolina na profilaxia para infecção de ferida operatória é recomendada, porém que outros estudos são necessários para definir parâmetros como dose inicial, redose e duração da profilaxia.

Na coorte deste estudo foi avaliado o uso profilático de antimicrobianos e o desfecho infecção de ferida operatória (SSI). Foram acompanhados 149 pacientes, e SSI foi confirmada em nove, (6,04%). Todos os pacientes receberam esquemas profiláticos e aqueles que receberam cefoxitina ao invés de cefazolina apresentaram um risco relativo de 3,64 para desenvolvimento de infecção de ferida operatória. Foi também destacada a importância da vigilância pós-alta na detecção de casos de infecção, na medida em que 44,4% (4/9) dos casos foram detectados neste período.

O estudo sobre a trombofilaxia revelou a utilização de diferentes esquemas, alguns diferentes da padronização do hospital. Foi feita uma estimativa de custo associado a cada esquema utilizado mostrando variabilidade de acordo com o medicamento e apresentação comercial utilizados. Apenas um paciente apresentou desfecho trombose venosa profunda de membro inferior.

A avaliação sobre analgésicos abordou as práticas de analgesia utilizadas no hospital e a avaliação de dor pós-operatória quanto à intensidade (escala analógica visual) e ao movimento (proposta por Levandovski e col). Os resultados mostraram que a morfina e a dipirona são os dois analgésicos mais empregados e que um número expressivo de pacientes permaneceu com dor moderada ou intensa nos dois primeiros dias, o que contraria o preconizado na literatura. Foi possível verificar uma relação entre dose de morfina e intensidade de dor no primeiro dia após a cirurgia, de acordo com a escala analógica visual.

8. Conclusões gerais

Os resultados obtidos no acompanhamento desta coorte possibilitaram reconhecer características do paciente obeso, especialmente no que concerne ao processo envolvido na cirurgia bariátrica, que merecem atenção por parte da equipe multiprofissional do hospital.

Na antibioticoprofilaxia houve predominância no uso de cefazolina no procedimento cirúrgico, porém, não foi identificada padronização no uso de redose, momento da administração e utilização pós-cirúrgica por até 24h.

Foi possível identificar variabilidade nas rotinas do hospital. Há protocolo para trombotoprofilaxia com indicações específicas enquanto para profilaxia antimicrobiana não há recomendações direcionadas para esta cirurgia nestes pacientes. Houve variabilidade nos medicamentos e nas doses utilizadas nas profilaxias sendo que, na trombotoprofilaxia houve associação entre o IMC do paciente e a dose.

Não foi identificada na rotina do hospital avaliação de forma sistemática da dor com utilização de instrumentos para mensuração. Na analgesia é utilizado esquema de doses fixas e por demanda. O esquema de doses fixas e por demanda, utilizado na analgesia não tem sido efetivo para o controle da dor nos primeiros dias do pós-operatório

Os resultados deste estudo, em relação à cirurgia bariátrica, contribuem para:

- Definir protocolo específico para profilaxia antimicrobiana, indicando o agente de escolha – cefazolina - uso de redose e necessidade de utilização por até 24h.
- Atualizar o protocolo para trombotoprofilaxia, reavaliando o fármaco de escolha, as questões de preparação, de administração e custo envolvido.
- Desenvolver instrumento de coleta de dados e prática de avaliação pós-alta para detecção de casos de infecção de ferida operatória e de eventos tromboembólicos neste período.

Em relação a práticas gerais do hospital o trabalho pode auxiliar na melhora a padronização dos registros relacionados aos medicamentos prescritos, dispensados e administrados ao paciente.

Para a comunidade científica traz dados de incidência dos desfechos avaliados que podem servir de base para estimativas e delineamentos de estudos futuros.

Perspectivas

Como perspectiva de continuidade deste trabalho, cabe salientar o desenvolvimento do **Projeto Avaliação farmacocinética da cefazolina em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em hospital de Porto Alegre/Brasil** (aprovado no Edital FAPERGS/MS/CNPq/SESRS n. 002/2013,

Programa Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em saúde (PPSUS) da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul/FAPERGS em parceria com o Ministério da Saúde/MS, com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPQ e a Secretaria de Estado da Saúde do RS/SES-RS, por intermédio da Escola de Saúde Pública/RS) que vai abordar necessidade já apontada na literatura e, especificamente, pela Revisão Sistemática **Antibiotic prophylaxis in obese patients submitted to bariatric surgery: a systematic review**, de Fischer, MI e cols realizada e publicada durante o desenvolvimento deste doutorado, de dados sobre as doses efetivas de cefazolina e necessidade de ajuste de dose conforme IMC do paciente na profilaxia antimicrobiana da cirurgia bariátrica.

9. Anexos

ANEXO I



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A.
Av. Francisco Trein, 595
CEP 91060-200 - Porto Alegre - RS
Fone: 3592.2390
CNPJ: 02.787.118/0001-20

HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO
Unidade Pediátrica do Hospital Nossa
Senhora da Conceição S.A.
CNPJ: 02.787.118/0001-20

HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.
Rua Domingos Príncipe, 25
CEP 91060-200 - Porto Alegre - RS
Fone: 3592.2167
CNPJ: 02.787.126/0001-20

HOSPITAL FEMINA S.A.
Rua Mostardas, 17
CEP 91520-901 - Porto Alegre - RS
Fone: 3314.5270
CNPJ: 02.691.134/0001-21



Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/GHC

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em 16 de março de 2011, reavaliou o seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 11-016

Versão do Projeto:

Versão do TCLE:

Pesquisadores:

MARIA ISABEL FISCHER
ISABELA HEINECK
PATRÍCIA ZIEGELMANN
MAURÍCIO JACQUES RAMOS
NELSON GUARDIOLA MEINHARDT
KÁTIA ELISABETE PIRES SOUTO
AIRTON TETELBOM STEIN

Título: Avaliação do uso trombolíticos, antibióticos e analgésicos em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica em hospital de Porto Alegre, Brasil.

Documentação: Aprovados
Aspectos Metodológicos: Aprovados
Aspectos Éticos: Aprovados

Parecer final: Este projeto, por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de APROVADO.

Considerações Finais: Toda e qualquer alteração do projeto, deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/GHC. Lembramos do compromisso de encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição e ao Centro de Resultado onde a pesquisa for desenvolvida.

Porto Alegre, 16 de março de 2011.

Daniel Demétrio Faustino da Silva
Coordenador-geral do CEP/GHC

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Estudo: Avaliação do uso de trombolíticos, antibióticos e analgésicos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no HNSC/Brasil

Instituição: Ambulatório de Endocrinologia – Hospital Nossa Senhora da Conceição

Objetivos do Estudo: Este estudo tem como objetivo avaliar o uso de antibióticos, trombolíticos e analgésicos, por pessoas incluídas no programa de cirurgia bariátrica pelo ambulatório da obesidade CAO III do Hospital Nossa Senhora da Conceição, antes, durante e depois do procedimento cirúrgico, contribuindo para uma maior efetividade e segurança do tratamento.

Nome do Paciente: _____ **n :** _____

O(a) Sr.(a) irá responder a algumas perguntas referentes a seus dados demográficos e sobre o uso de analgésicos (medicamentos para a dor). Será necessário que o(a) Sr.(a) dedique alguns minutos do seu tempo (em torno de 15 min) para responder a estas perguntas, em três momentos, 24, 48 e 72 horas (1 dia, dois dias e três dias) após a realização da cirurgia. Os resultados deste trabalho deverão contribuir para maior efetividade e segurança no tratamento de futuros pacientes.

A sua participação na pesquisa não é obrigatória, sua liberdade em participar esta assegurada, sem qualquer prejuízo ao atendimento que vem recebendo junto ao ambulatório CAO III. O seu consentimento pode ser retirado em qualquer momento de realização do estudo.

Os participantes do estudo não serão identificados e as informações individuais coletadas são confidenciais. As informações obtidas a partir deste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica e de forma anônima, mantendo a privacidade do entrevistado. Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, armazenados pelo pesquisador principal durante 5 (cinco) anos e após totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 196/96).

Declaro estar ciente das informações acima referidas e que me foi concedida liberdade para perguntar e esclarecer dúvidas e que para questões éticas, poderei entrar em contato com o Coordenador-geral do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC pelo telefone 3357-2407.

Ao assinar este termo voluntariamente, aceito as condições proposta e a participação neste estudo.

Airton Tetelbom Stein

Pesquisador responsável
End. Av. Francisco Trein, 596 – 3º andar GEP
Fone: 33572376

Entrevistado

Testemunha: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 2012

De acordo com a Res. 196/1996 do C. Nacional de Saúde, assinado em duas vias, uma para o entrevistado. Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora da Conceição (CEP/HNSC) Av. Francisco Trein, 596- Bairro Cristo Redentor - Porto Alegre – RS Fone: (51) 3357-2407 e-mail: gerencia-gep@ghc.com.

ANEXO III

MÉDICO:

Nº REGISTRO:

NOME DO PACIENTE: _____		DATA INTERNAÇÃO: / /	
ENDEREÇO: _____	TELEFONE () _____	CELULAR () _____	
RESPONSÁVEL: _____	TELEFONE () _____	CELULAR () _____	
GÊNERO: FEMININO <input type="checkbox"/> MASCULINO <input type="checkbox"/>	PESO: _____ kg	ALTURA: _____ m	
DATA DE NASCIMENTO: / /	IDADE: _____	IMC: _____ kg/m ²	DATA DE ALTA: / /

<u>PRÉ-CIRÚRGICO</u>	<u>CIRURGIA</u>	DATA: / /
DIABETES MELLITUS: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	INÍCIO: _____	TÉRMINO: _____
HIPERTENSÃO ARTERIAL SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	DURAÇÃO: _____ horas	
HISTÓRICO DE TEP SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	ANTIBIOTICOPROFILAXIA	
HISTÓRICO DE TVP SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	1) NOME: _____	CLASSE: _____ DOSE: _____ HORÁRIO: _____
VARIZES SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	NOVA DOSE: SIM NÃO	HORÁRIO: _____ DOSE: _____
HISTÓRICO DE FLEBITE SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	2) NOME: _____	CLASSE: _____ DOSE: _____ HORÁRIO: _____
DISTÚRBO DO SONO: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	NOVA DOSE: SIM NÃO	HORÁRIO: _____ DOSE: _____
APNÉIA DO SONO: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>		
USO DE CPAP: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>		
DISPNEIA: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>		
OUTROS: _____		

PÓS-CIRÚRGICO

DEAMBULAÇÃO: DATA INÍCIO: _____ DATA FIM: _____

REINTERVENÇÃO: NOVA CIRURGIA: DATA: _____OUTRA INTERVENÇÃO: DATA: _____ QUAL: _____NÃO SEROMA: SIM NÃO MORTE: SIM NÃO DATA: _____ CAUSA/ATESTADO: _____**ANTIBIOTICOPROFILAXIA**

1) NOME: _____ DOSE/INTERVALO _____ INÍCIO: _____ TÉRMINO: _____ N° DE DIAS: _____

2) NOME: _____ DOSE/INTERVALO _____ INÍCIO: _____ TÉRMINO: _____ N° DE DIAS: _____

3) NOME: _____ DOSE/INTERVALO _____ INÍCIO: _____ TÉRMINO: _____ N° DE DIAS: _____

TROMBOPROFILAXIA

1) NOME: _____ DOSE/INTERVALO _____ INÍCIO: _____ TÉRMINO: _____ N° DE DIAS: _____

ANALGESIA

1) NOME: _____ DOSE/INTERVALO _____ INÍCIO: _____ TÉRMINO: _____ N° DE DIAS: _____

2) NOME: _____ DOSE/INTERVALO _____ INÍCIO: _____ TÉRMINO: _____ N° DE DIAS: _____

3) NOME: _____ DOSE/INTERVALO _____ INÍCIO: _____ TÉRMINO: _____ N° DE DIAS: _____

DESFECHOS

INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO									
<u>Pós operatório</u>			<u>15 dias</u>			<u>30 dias</u>			
DRENAGEM PURULENTA: NÃO			DRENAGEM PURULENTA: NÃO			DRENAGEM PURULENTA: NÃO			
SIM 1º DIA QUE APARECEU			SIM 1º DIA QUE APARECEU			SIM 1º DIA QUE APARECEU			
SUPERFICIAL			SUPERFICIAL			SUPERFICIAL			
INCISIONAL PROFUNDA			INCISIONAL PROFUNDA			INCISIONAL PROFUNDA			
ÓRGÃO/ESPAÇO			ÓRGÃO/ESPAÇO			ÓRGÃO/ESPAÇO			
CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL:	SIM	NÃO	CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL:	SIM	NÃO	CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL:	SIM	NÃO	
ORGANISMOS ISOLADOS DE CULTURA:	SIM	NÃO	ORGANISMOS ISOLADOS DE CULTURA:	SIM	NÃO	ORGANISMOS ISOLADOS DE CULTURA:	SIM	NÃO	
QUAL:			QUAL:			QUAL:			
DOR LOCAL:	SIM	NÃO	DOR LOCAL:	SIM	NÃO	DOR LOCAL:	SIM	NÃO	
SENSIBILIDADE NO LOCAL:	SIM	NÃO	SENSIBILIDADE NO LOCAL:	SIM	NÃO	SENSIBILIDADE NO LOCAL:	SIM	NÃO	
INCHAÇO LOCALIZADO:	SIM	NÃO	INCHAÇO LOCALIZADO:	SIM	NÃO	INCHAÇO LOCALIZADO:	SIM	NÃO	
VERMELHIDÃO:	SIM	NÃO	VERMELHIDÃO:	SIM	NÃO	VERMELHIDÃO:	SIM	NÃO	
FEBRE > 38°C:	SIM	NÃO	FEBRE > 38°C:	SIM	NÃO	FEBRE > 38°C:	SIM	NÃO	
CALOR LOCAL:	SIM	NÃO	CALOR LOCAL:	SIM	NÃO	CALOR LOCAL:	SIM	NÃO	
INCISÃO ABERTA DELIBERADAMENTE PELO MÉDICO:	SIM	NÃO	INCISÃO ABERTA DELIBERADAMENTE PELO MÉDICO:	SIM	NÃO	INCISÃO ABERTA DELIBERADAMENTE PELO MÉDICO:	SIM	NÃO	
DEISCÊNCIA ESPONTÂNEA DE INCISÃO PROFUNDA:	SIM	NÃO	DEISCÊNCIA ESPONTÂNEA DE INCISÃO PROFUNDA:	SIM	NÃO	DEISCÊNCIA ESPONTÂNEA DE INCISÃO PROFUNDA:	SIM	NÃO	
ABCESSO/ OUTRA EVIDÊNCIA DE INFECÇÃO:	SIM	NÃO	ABCESSO/ OUTRA EVIDÊNCIA DE INFECÇÃO:	SIM	NÃO	ABCESSO/ OUTRA EVIDÊNCIA DE INFECÇÃO:	SIM	NÃO	
DIAGNÓSTICO ISC: MÉDICO			DIAGNÓSTICO ISC: MÉDICO			DIAGNÓSTICO ISC: MÉDICO			
CLASSIFICADO PELOS PESQUISADORES			CLASSIFICADO PELOS PESQUISADORES			CLASSIFICADO PELOS PESQUISADORES			
NÃO			NÃO			NÃO			

EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS - PÓS-CIRÚRGICO	15 dias	30 dias
DATA DE OCORRÊNCIA: _____	DATA DE OCORRÊNCIA: _____	DATA DE OCORRÊNCIA: _____
NÚMERO DE DIAS APÓS A CIRURGIA:	NÚMERO DE DIAS APÓS A CIRURGIA:	NÚMERO DE DIAS APÓS A CIRURGIA:
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: SIM NÃO	TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: SIM NÃO	TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: SIM NÃO
DOR NA PERNA: SIM NÃO	DOR NA PERNA: SIM NÃO	DOR NA PERNA: SIM NÃO
CLAUDICAÇÃO: SIM NÃO	CLAUDICAÇÃO: SIM NÃO	CLAUDICAÇÃO: SIM NÃO
EDEMA: SIM NÃO	EDEMA: SIM NÃO	EDEMA: SIM NÃO
FLEBITE: SIM NÃO	FLEBITE: SIM NÃO	FLEBITE: SIM NÃO
PELE QUENTE/VERMELHA: SIM NÃO	PELE QUENTE/VERMELHA: SIM NÃO	PELE QUENTE/VERMELHA: SIM NÃO
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: SIM NÃO	TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: SIM NÃO	TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: SIM NÃO
DISPNEIA/TAQUIPNEIA: SIM NÃO	DISPNEIA/TAQUIPNEIA: SIM NÃO	DISPNEIA/TAQUIPNEIA: SIM NÃO
SANGRAMENTO GASTRINTESTINAL: SIM NÃO	SANGRAMENTO GASTRINTESTINAL: SIM NÃO	SANGRAMENTO GASTRINTESTINAL: SIM NÃO
ALTO ENDOSCOPIA DIGESTIVA SIM NÃO	ALTO ENDOSCOPIA DIGESTIVA SIM NÃO	ALTO ENDOSCOPIA DIGESTIVA SIM NÃO
BAIXO SANGUE OCULTO FEZES SIM NÃO	BAIXO SANGUE OCULTO FEZES SIM NÃO	BAIXO SANGUE OCULTO FEZES SIM NÃO
DOR TORÁCICA: SIM NÃO	DOR TORÁCICA: SIM NÃO	DOR TORÁCICA: SIM NÃO
ASSOCIADA COM TOSSE OU ESFORÇO: SIM NÃO	ASSOCIADA COM TOSSE OU ESFORÇO: SIM NÃO	ASSOCIADA COM TOSSE OU ESFORÇO: SIM NÃO
DIFUSA: SIM NÃO	DIFUSA: SIM NÃO	DIFUSA: SIM NÃO
LOCALIZADA: SIM NÃO NA INCISÃO: SIM NÃO	LOCALIZADA: SIM NÃO NA INCISÃO: SIM NÃO	LOCALIZADA: SIM NÃO NA INCISÃO: SIM NÃO
TOSSE: SIM NÃO	TOSSE: SIM NÃO	TOSSE: SIM NÃO
COM SECREÇÃO: SIM NÃO COM PUS: SIM NÃO	COM SECREÇÃO: SIM NÃO COM PUS: SIM NÃO	COM SECREÇÃO: SIM NÃO COM PUS: SIM NÃO

ANEXO IV

Center for Disease Control and Prevention

www.cdc.gov/hicpac/SSI/table1

Criteria For Defining A Surgical Site Infection (SSI)*

Superficial Incisional SSI	<p>Infection occurs within 30 days after the operation <i>and</i> infection involves only skin or subcutaneous tissue of the incision <i>and</i> at least <i>one</i> of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Purulent drainage, with or without laboratory confirmation, from the superficial incision. 2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue from the superficial incision. 3. At least one of the following signs or symptoms of infection: pain or tenderness, localized swelling, redness, or heat <i>and</i> superficial incision is deliberately opened by surgeon, <i>unless</i> incision is culture-negative. 4. Diagnosis of superficial incisional SSI by the surgeon or attending physician. <p>Do <i>not</i> report the following conditions as SSI:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stitch abscess (minimal inflammation and discharge confined to the points of suture penetration). 2. Infection of an episiotomy or newborn circumcision site. 3. Infected burn wound. 4. Incisional SSI that extends into the fascial and muscle layers (see deep incisional SSI). <p><i>Note:</i> Specific criteria are used for identifying infected episiotomy and circumcision sites and burn wounds.</p>
Deep Incisional SSI	<p>Infection occurs within 30 days after the operation if no implant† is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation <i>and</i> infection involves deep soft tissues (e.g., fascial and muscle layers) of the incision <i>and</i> at least <i>one</i> of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Purulent drainage from the deep incision but not from the organ/space component of the surgical site. 2. A deep incision spontaneously dehisces or is deliberately opened by a surgeon when the patient has at least one of the following signs or symptoms: fever (>38°C), localized pain, or tenderness, unless site is culture-negative. 3. An abscess or other evidence of infection involving the deep incision is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination. 4. Diagnosis of a deep incisional SSI by a surgeon or attending physician. <p><i>Notes:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Report infection that involves both superficial and deep incision sites as deep incisional SSI. 2. Report an organ/space SSI that drains through the incision as a deep incisional SSI.
Organ/Space SSI	<p>Infection occurs within 30 days after the operation if no implant† is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation <i>and</i> infection involves any part of the anatomy (e.g., organs or spaces), other than the incision, which was opened or manipulated during an operation <i>and</i> at least <i>one</i> of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Purulent drainage from a drain that is placed through a stab wound‡ into the organ/space. 2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue in the organ/space. 3. An abscess or other evidence of infection involving the organ/space that is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination. 4. Diagnosis of an organ/space SSI by a surgeon or attending physician.

* Horan TC et al

† National Nosocomial Infection Surveillance definition: a nonhuman-derived implantable foreign body (e.g., prosthetic heart valve, nonhuman vascular graft, mechanical heart, or hip prosthesis) that is permanently placed in a patient during surgery.

‡ If the area around a stab wound becomes infected, it is not an SSI. It is considered a skin or soft tissue infection, depending on its depth.

ANEXO V**Dados coletados em entrevista**

Nome do paciente:

Data:

Código do paciente:

O Sr(a) poderia responder às seguintes perguntas:

Escolaridade: _____ (anos de estudo)

História de fumo: Sim Não N° de cigarros por dia: _____Paciente: Deitado Sentado Em pé
Caminhou Não Sim Data: _____

Sente dor ao tossir?

Sim Não

Sente dor ao respirar profundamente?

Sim Não

Sente dor em repouso?

Sim Não

Deseja analgesia?

Sim Não

Como o senhor mostraria sua sensação de dor nesta régua considerando que o ponto mais à esquerda representa ausência de dor e, a outra ponta, representa a pior dor possível. Marque claramente a linha com um traço vertical.

Observação - A linha deve ter 10 cm. O escore é dado pela medida obtida.

Resposta do paciente: _____ mm