

Selective decontamination of the digestive tract – An overview 32 years later...

Descontaminação seletiva do tubo digestivo – 32 anos depois...

ISA SANTOS^{1,2}, NUNO FIGUEIREDO³

RESUMO

A descontaminação seletiva do tubo digestivo constitui um tema de ampla discussão científica nos últimos 30 anos. Originalmente descrita como uma estratégia profilática para doentes imunodeprimidos em Unidades de Cuidados Intensivos, os benefícios demonstrados determinaram a sua implementação em vários países, não só em doentes com patologia médica, mas também cirúrgica.

No entanto, e apesar dos diferentes ensaios clínicos elaborados sobre este tema, permanecem dúvidas quanto à sua real utilidade. O risco de desenvolvimento de resistências e a incerteza quanto aos efeitos ecológicos da recolonização do tubo digestivo, constituem alguns dos principais obstáculos à sua implementação generalizada.

Para além da necessidade de esclarecer os conceitos, neste trabalho pretende-se clarificar os benefícios desta intervenção na prevenção das infeções peri-operatórias e abordar os problemas inerentes à sua utilização.

ABSTRACT

Selective decontamination of the digestive tract has been a subject of broad scientific discussion in the last 30 years. Originally described as a prophylactic strategy for immunosuppressed patients in Intensive Care Units, the demonstrated benefits led to its implementation in many countries, not only in patients with medical conditions but also surgical disorders.

Despite many clinical trials on this controversial topic, different questions remain unanswered as to its real effectiveness. The risk of inducing antibiotic resistance and the uncertainty about the ecological effects of re-colonization of the digestive tract, are some of the obstacles to its widespread implementation. Besides clarifying several concepts, this paper aims to describe the benefits of this intervention in the prevention of peri-operative infections, while addressing some problems inherent in their use.

INTRODUÇÃO

A descontaminação seletiva do tubo digestivo (SDD pela sigla inglesa de *selective decontamination of the digestive tract*) é porventura a intervenção mais estudada no campo da Medicina Intensiva. Desde a sua primeira descrição na literatura, em 1984 por Stoutenbeek,¹ já foram realizados mais de 65 ensaios clínicos controlados e aleatorizados, envolvendo mais de 15.000 doentes em todo o mundo. Ao todo, estão publicadas 11 meta-análises demonstrando múltiplos benefícios, desde a redução das infeções nosocomiais até à redução da mortalidade hospitalar.

No entanto, e apesar dos benefícios demonstrados, este tópico permanece controverso e atual, o que determinou a realização desta revisão.

O CONCEITO

A descontaminação seletiva do tubo digestivo (SDD) foi originalmente descrita como uma

estratégia profilática utilizada nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), cujo objectivo era a prevenção ou redução do impacto clínico das infeções endógenas e exógenas, causadas por micro-organismos potencialmente patogénicos (*potentially pathogenic micro-organisms* - PPM). Este conceito derivou da experiência em hemat-oncologia,² onde as infeções graves em doentes ganulocitopénicos constituem a principal causa de morbidade e mortalidade (Quadro 1).³ Nesta população com elevado risco de infeção nosocomial foram descritas as primeiras tentativas de erradicação de PPMs (Gram-negativos aeróbios, *Staphylococcus aureus* metilicina-sensíveis e fungos) da orofaringe e do trato digestivo, com redução das taxas de infeção, sem aumento da colonização/infeção por microorganismos multiresistentes.

Por infeção endógena entende-se toda a infeção causada por PPMs que primeiro colonizaram

¹Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de São Bernardo - Setúbal, ²Innate Immunity and Inflammation, Instituto Gulbenkian de Ciência - Oeiras, ³Cirurgia Colorectal, Unidade de Cancro Digestivo, Fundação Champalimaud - Lisboa

Correspondência: Nuno Figueiredo · E-mail: nuno.figueiredo@fundacaochampalimaud.pt · Morada: Unidade de Cancro Digestivo, Champalimaud Centre for the Unknown, Avenida Brasília, 1400 - 038 Lisboa, Portugal · Telefone: +351 210 480 200

■ QUADRO 1

Microorganismos potencialmente patogénicos (PPMs)

PPMs da Comunidade	PPMs Hospitalares
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella</i>
<i>Haemophilus influenza</i>	<i>Proteus</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Morganella</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Citrobacter</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Serratia</i>
	<i>Acinetobacter</i>
	<i>Pseudomonas</i>

o tubo digestivo: a) endógena primária – infecção por micro-organismos que fazem parte da flora residente “normal”; b) endógena secundária - infecção por micro-organismos que colonizaram de novo o tubo digestivo.¹

A infecção exógena é causada por PPMs isolados apenas no local de infecção, sem colonização prévia do tubo digestivo (Quadro 2).⁴

A “resistência à colonização” é o mecanismo através do qual a flora microbiana saprófita intestinal protege o organismo contra a invasão de novos microorganismos, muitas vezes patogénicos. Uma das explicações para o efeito protetor da SDD pode derivar do seu efeito benéfico sobre a “resistência à colonização”. Ao suprimir os PPMs, sem alterar a flora anaeróbia, condiciona uma redução do risco de infecção sem o aumento concomitante da colonização / infecção por microrganismos resistentes aos agentes antimicrobianos habitualmente utilizados.

O protocolo originalmente descrito por Stoutenbeek incluía a descontaminação seletiva da cavidade orofaríngea (*selective oropharyngeal decontamination – SOD*), através da utilização de uma pasta contendo polimixina E 2%, tobramicina 2% e anfotericina B 2%, aplicada 4 vezes por dia. Para além disto, o intestino era também descontaminado utilizando o mesmo conjunto de antibióticos não absorvíveis (polimixina E 100mg, tobramicina 80mg e anfotericina B 500mg) administrado 4 vezes por dia. Outra combinação descrita consiste na associação de vancomicina e nistatina. A SDD tem como objectivo eliminar seletivamente bacilos aeróbicos gram-negativos,

Staphylococcus aureus, fungos e leveduras, mantendo inalterada a flora anaeróbia.

A colonização corresponde à presença das mesmas espécies de PPMs num determinado local/órgão, por mais de 3 dias (> 2 isolamentos positivos), sem sinais de infecção.

UTILIZAÇÃO DA SDD NAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

A SDD não deve ser confundida com terapêutica antibiótica, nem com a noção de “esterilização” do tubo digestivo. O seu objectivo é controlar os Gram-negativos aeróbios entéricos, evitar a hiperproliferação bacteriana no estômago (diminuindo o risco de pneumonia associada ao ventilador) e reduzir o risco de translocação bacteriana com sépsis, sem interferir com a flora anaeróbia e com os Gram-positivos. Assim, um dos requisitos é que a combinação de antibióticos usada, sob a formulação de gel ou pasta (na orofaringe) ou em suspensão (no trato gastro-intestinal (GI)), não seja absorvida no tubo digestivo, permitindo a descolonização efetiva sem interferência na flora endógena.

Algumas das mais recentes meta-análises reportam um efeito benéfico na redução da mortalidade nos adultos submetidos a SDD nas UCIs.⁵ No entanto, e apesar desta evidência clínica bem documentada, existe ainda um número elevado de clínicos que não concorda com a sua utilização, argumentando que: 1) podem ocorrer surtos de bactérias resistentes aos antibióticos usados na SDD; 2) em doentes a fazer SDD pode existir o desenvolvimento de resistências secundárias; 3) a utilização de SDD não tem sido eficaz no controlo de outros surtos infecciosos nas UCIs.

Os efeitos da descontaminação seletiva podem ser traduzidos em reduções da taxa de mortalidade em 3,5% com a SDD e 2,9% somente com a SOD.⁶ Embora tenha custos mais elevados comparativamente à SOD, a SDD está associada a uma menor taxa de bacteriémia adquirida na UCI e a um menor estado de portador retal de bactérias Gram-negativas multiresistentes.

Em 2003, Jonge e col. reportaram que em UCIs com uma baixa prevalência de *Enterococcus* resistentes à vancomicina e de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, a utilização de SDD diminuiu a mortalidade hospitalar, a mortalidade

■ QUADRO 2
Infeções nas UCIs

Tipo de infeção	Início	Incidência (%)	Controlo
Endógena 1 ^ª	< 1 semana	55	ABs endovenosos
Endógena 2 ^ª	> 1 semana	30	Higiene + ABs entéricos
Exógena	Qualquer altura na UCI	15	Higiene + ABs tópicos

na UCI e a colonização global com bactérias aeróbicas Gram-negativas multiresistentes.⁷

Outros ensaios clínicos realizados em UCIs com baixos níveis de resistência antibiótica sugerem que esta estratégia é segura, desde que se mantenha a premissa de uma correta vigilância microbiológica. No entanto, a generalização desta abordagem a todas as UCIs, apesar de estar associada a baixos índices de resistência antibiótica, não registou diferenças no tempo de internamento, nem na mortalidade aos 28 dias.⁸

Os benefícios da SOD/SDD em UCIs com bactérias Gram-negativas multiresistentes endémicas são menos claros, estando em curso alguns ensaios clínicos multicêntricos com vista a esclarecer este tópico.⁹

O efeito de pressão ecológica da SDD é outro dos pontos críticos à sua adoção generalizada nas UCIs, sendo mesmo referido um efeito *rebound* na emergência de múltiplas estirpes Gram-negativas após a sua paragem.¹⁰ Contudo, em estudos mais recentes provenientes da Holanda¹¹ e de Espanha,¹² os dados apontam para uma segurança ecológica (e até mesmo uma tendência para a diminuição das resistências aos antimicrobianos) com a utilização prolongada (3 a 7 anos) quer da SDD, quer da SOD.

Porém, e mesmo em locais com baixa prevalência de resistências antibióticas, a utilização de SDD/SOD não demonstrou ser eficaz no controlo de surtos de Gram-negativos multiresistentes, nem tão pouco impede que estes surtos ocorram.¹³ Alguns autores reiteram que a SDD não deve ser empregue em situações de surtos de resistência antibiótica, especialmente quando as medidas de controlo da transmissão falham. Este ponto realça novamente o facto de que a SDD é uma medida preventiva e não terapêutica.

Apesar dos bons resultados publicados, a implementação da SDD está ainda longe de ser

rotina nas UCIs uma vez que: a) a ausência de emergência de resistências aos antibacterianos com a sua utilização não é facilmente entendida, e carece de uma explicação científica cabal; b) o período de *follow-up* dos estudos foi relativamente curto e pode ser argumentado que as alterações ecológicas, nomeadamente a emergência de resistências, não tiveram tempo de se manifestar; c) a maioria destes trabalhos foram realizados em UCIs com um perfil microbiológico extremamente controlado (utilização antibiótica muito restrita), o que não é a realidade para a maioria das UCIs.¹⁴ Acresce ainda que a visão completa sobre o potencial risco de desenvolvimento de resistências só conseguirá ser documentado se a resistência antimicrobiana for avaliada meses/anos após estes doentes terem recebido SDD e terem tido alta hospitalar.

Pouco se sabe acerca do processo de recolonização do tubo digestivo após descontinuação da terapêutica, e menos ainda, sobre o padrão de resistências antibióticas deste novo microbioma.

Finalmente, falta ainda caracterizar o efeito da SDD sob as espécies não isoláveis em cultura mas que estão presentes na flora intestinal “normal”, e que podem constituir um reservatório de genes de resistência antibiótica.¹⁵

UTILIZAÇÃO DA SDD EM CIRURGIA DIGESTIVA

A cirurgia digestiva tem inerente uma percentagem significativa de complicações que influenciam de forma negativa o prognóstico a longo prazo destes doentes. Inúmeros são os fatores que concorrem para o aumento da taxa de complicações pós-operatórias, como é o caso da comorbilidade associada, da desnutrição/obesidade, do tempo cirúrgico prolongado, e da necessidade de suporte transfusional. As complicações imediatas mais temíveis são a infeção do local cirúrgico (19-26%)¹⁶ e a deiscência anastomótica (8-10%),¹⁷ podendo

■ QUADRO 3

Estudos comparativos da SDD com profilaxia antibiótica vs profilaxia antibiótica na cirurgia coloretal (Adaptado de Roos e col.)

Estudo	N	Preparação mecânica	SDD (dias)	Antibióticos Orais	Antibióticos sistêmicos
Lau <i>et al</i> , 1988	132	Sim	1	Neomicina + Eritromicina	Metronidazol + Gentamicina
Stellato <i>et al</i> , 1990	102	Sim	1	Neomicina + Eritromicina	Cefoxitina
Ishida <i>et al</i> , 2001	143	Sim	2	Canamicina + Eritromicina	Cefotiam
Lewis <i>et al</i> , 2002	215	Sim	½	Neomicina + Metronidazol	Amicacina + Metronidazol
Kobayashi <i>et al</i> , 2007	491	Sim	1	Canamicina + Eritromicina	Cefmetazole
Roos <i>et al</i> , 2011	289	Sim	≥ 5	Polimixina B + Tobramicina + Anfotericina B	Cefuroxima + Metronidazol

esta última atingir taxas de mortalidade de 37%.

Em relação à doença oncológica, é bem descrito na literatura o impacto negativo que as complicações peri-operatórias têm sobre a sobrevida a longo prazo dos doentes submetidos a ressecção cirúrgica potencialmente curativa.¹⁸

Tendo em conta as consequências nefastas que qualquer infeção no período peri-operatório acarreta, assumem especial relevo as medidas que as possam reduzir ou mesmo evitar. Atualmente, a única estratégia preventiva globalmente aceite é a profilaxia antibiótica, que se baseia na administração profilática de antibiótico endovenoso nos 60 minutos anteriores à incisão cirúrgica.

A utilização de SDD na cirurgia digestiva permanece um tema ainda pouco difundido e longe de obter consenso. Os seus benefícios parecem advir da redução da inflamação no local da anastomose e da redução da endotoxemia peri-operatória, diminuindo a translocação bacteriana intra-operatória e atenuando a resposta inflamatória sistémica.¹⁹ No entanto, apenas uma pequena percentagem de cirurgiões utiliza SDD na cirurgia GI eletiva.

Numa revisão sistemática de Roos e col.²⁰ foram comparados os efeitos da SDD peri-operatória em associação com antibióticos sistémicos profiláticos (grupo SDD) com um grupo de controlo onde foi efetuada apenas profilaxia antibiótica.

Nesta revisão foram incluídos 8 estudos envolvendo 1668 doentes, divididos em 2 grupos: 828 no grupo SDD e 840 no grupo de controlo. A meta-análise demonstrou uma diferença significativa na taxa de complicações pós-operatórias, com uma menor incidência de deiscência anastomótica, de infeção de ferida operatória e de infeção respiratória. A incidência de infeções do trato urinário não foi diferente entre os 2 grupos. Quando analisados separadamente os subgrupos da cirurgia digestiva do andar supra ou infra-mesocólico, verificou-se em ambos os subgrupos menos complicações infecciosas, e menor taxa de fistulas anastomóticas no grupo SDD comparativamente ao controlo. Apesar destes resultados, não se objetivaram diferenças na mortalidade intra-hospitalar ou aos 30 dias de pós-operatório (Quadro 3).²⁰

No entanto, a interpretação das conclusões desta grande revisão carece de alguma cautela dada a elevada heterogeneidade na duração da SDD, nos esquemas antibióticos utilizados e na evolução temporal entre o primeiro e o último estudo incluído.

PROBLEMAS NA SUA IMPLEMENTAÇÃO

Considerando os benefícios da SDD demonstrados pelos estudos já efetuados e tendo em conta os poucos efeitos secundários descritos, porque não

se utiliza de forma sistemática na prática clínica?

A controvérsia gerada em torno deste tópico deriva de algumas questões metodológicas lançadas sobre os trabalhos que utilizaram descontaminação seletiva:

- 1) confusão de terminologia e definições;
- 2) elevada heterogeneidade entre os desenhos dos vários ensaios clínicos reportados;
- 3) grandes diferenças na seleção da população de doentes incluídos;
- 4) assimetrias na intervenção efetuada e nos processos diagnósticos conduzidos nos vários estudos.

Para além disto, é necessária muita cautela ao interpretar os efeitos aparentemente favoráveis reportados pelas várias meta-análises, pois não nos devemos esquecer que derivam do mesmo grupo de dados e não acrescentam informação ao previamente reportado nos ensaios.

Um outro aspecto a ter em conta é custo adicional que a SDD tem nos orçamentos hospitalares, pois o facto de não existirem formulações comerciais determina a necessidade de preparação hospitalar da pasta ou da solução entérica. Além destes custos diretos associados com a preparação, a necessidade de administrar 4x/dia incrementa os índices de trabalho, já por si elevados nos doentes em UCI, gerando também custos indiretos.

Finalmente, existe sobretudo uma clara indefinição quanto aos grupos de doentes que realmente beneficiam desta estratégia. Este é um tema difícil de estudar em estudos aleatorizados e duplamente cegos, já que ao colocar no mesmo espaço físico doentes submetidos a descontaminação e doentes contaminados, pode influenciar as taxas de infeção e colonização dos respectivos grupos e afetar de forma significativa os resultados obtidos.

CONCLUSÃO

Apesar dos resultados benéficos demonstrados em vários ensaios clínicos, a implementação generalizada da SDD ainda está longe de ser uma realidade. Particularmente interessante para os cirurgiões, tendo em conta os potenciais efeitos na redução das infeções do local cirúrgico e na diminuição da taxa de deiscência anastomótica, a sua utilização ainda carece de ser suportada em evidência clínica robusta. Decorridos mais de 30 anos de discussão científica, continua a não existir

consenso sobre a utilidade da aplicação da descontaminação seletiva do tubo digestivo, e o “mundo” médico ainda precisa de ser convencido... ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stoutenbeek, C.P., et al., The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med*, 1984, 10(4): p. 185-92.
2. Schimpff, S.C., Infection prevention during profound granulocytopenia. New approaches to alimentary canal microbial suppression. *Ann Intern Med*, 1980, 93(2): p. 358-61.
3. Baxby, D., et al., Selective decontamination of the digestive tract: 13 years on, what it is and what it is not. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7): p. 699-706.
4. Silvestri, L., M.A. de la Cal, and H.K. van Saene, Selective decontamination of the digestive tract: the mechanism of action is control of gut overgrowth. *Intensive Care Med*, 2012, 38(11): p. 1738-50.
5. Price, R., et al., Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2014, 348: p. g2197.
6. de Smet, A.M., et al., Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*, 2009, 360(1): p. 20-31.
7. de Jonge, E., et al., Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 362(9389): p. 1011-6.
8. Oostdijk, E.A., et al., Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 312(14): p. 1429-37.
9. The SuDDICU Study of Antibiotic Prophylaxis in Critical Illness (SuDDICU). Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02389036>.
10. Oostdijk, E.A., et al., Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(5): p. 452-7.
11. Houben, A.J., et al., Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(3): p. 797-804.
12. Ochoa-Ardila, M.E., et al., Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: a 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 2011, 37(9): p. 1458-65.
13. Halaby, T., et al., Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(7): p. 3224-9.
14. Vincent, J.L. and F. Jacobs, Effect of selective decontamination on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(5): p. 337-8.
15. van der Meer, J.W. and C.M. Vandenbroucke-Grauls, Resistance to selective decontamination: the jury is still out. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(4): p. 282-3.
16. Smith, R.L., et al., Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg*, 2004, 239(5): p. 599-605; discussion 605-7.
17. Biondo, S., et al., Risk factors for surgical site infection after elective resection for rectal cancer. A multivariate analysis on 2131 patients. *Colorectal Dis*, 2012, 14(3): p. e95-e102.
18. McArdle, C.S., D.C. McMillan, and D.J. Hole, Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg*, 2005, 92(9): p. 1150-4.
19. de Ruiter, J., et al., The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection*, 2009, 37(6): p. 522-7.
20. Roos, D., et al., Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg*, 2013, 100(12): p. 1579-88.