

Jan J. De Waele¹

O que todo intensivista deveria saber sobre o tratamento da peritonite na unidade de terapia intensiva

What every intensivist should know about the management of peritonitis in the intensive care unit

1. Department of Critical Care Medicine, Ghent University Hospital - Ghent, Belgium.

Introdução

As infecções intra-abdominais complicadas (IIAc) estão entre as mais desafiadoras observadas na unidade de terapia intensiva, não apenas por conta de, tipicamente, associarem-se com disfunções de órgãos mais graves,⁽¹⁾ como também pela necessidade de intervenção ser mais importante do que no caso de outras infecções.⁽²⁾ Nos últimos anos, acrescentaram-se diversos outros desafios, que complicaram ainda mais a tomada de decisão em pacientes frequentemente vulneráveis. Neste documento, focalizaremos os elementos-chave no tratamento destes pacientes e revisaremos a evidência mais recente.

A resistência a múltiplos fármacos é uma questão séria também na peritonite...

A resistência a múltiplos fármacos (RMF) vem crescendo em todo o mundo, com importantes diferenças geográficas para diversos patógenos.⁽³⁾ Enquanto a maior parte dos dados a respeito de RMF se focaliza nas infecções do trato respiratório, ela é uma preocupação semelhante nas IIAc, mais notavelmente em pacientes com infecções adquiridas no hospital.^(4,5)

Há uma série de motivos para que a RMF seja um tópico altamente relevante nas IIAc. Primeiramente, as IIAc são tipicamente infecções polimicrobianas, e a resistência pode se fazer presente tanto para patógenos *Gram*-negativos (mais notavelmente *Enterobacteraceae*) como para *Gram*-positivos, como *Enterococcus faecium* no mesmo paciente. Em segundo lugar, a duração da terapia antibiótica é geralmente mais longa, com frequência por conta da falta de controle do foco, com necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas.^(6,7) Isto se reflete de forma mais explícita em pacientes com peritonite terciária, na qual patógenos resistentes, difíceis de erradicar, provocam inflamação persistente na cavidade peritoneal.⁽⁸⁾

A RMF é particularmente problemática em pacientes hospitalizados e em pacientes que foram expostos a antibióticos antes ou para o tratamento do quadro atual de IIAc.^(9,10) Porém, também nas infecções adquiridas na comunidade a RMF vem crescendo, sendo as bactérias produtoras de betalactamase de amplo espectro (ESBL - *extended-spectrum beta-lactamase*) o problema mais disseminado no mundo, embora ocorram importantes variações regionais em termos de prevalência.^(11,12) Nas infecções nosocomiais,^(4,9,13) podem encontrar-se patógenos tanto *Gram*-positivos quanto *Gram*-negativos, que são resistentes a múltiplos fármacos, e incluem *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA - *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE - *vancomycin-resistant enterococci*), *Enterobacteraceae* produtoras de ESBL,

Conflitos de interesse: Nenhum.

Jan J. De Waele recebe apoio financeiro por meio de uma bolsa de estudos para investigador sênior da Research Foundation - Flanders (FWO).

Submetido em 18 de julho de 2017
Aceito em 10 de outubro de 2017

Autor correspondente:

Jan J. De Waele
Department of Critical Care Medicine
Ghent University Hospital
De Pintelaan, 185
9000 Ghent, Belgium
E-mail: Jan.DeWaele@UGent.be

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20180007



mas também *Enterobacteraceae* resistente a carbapenemas (CRE - *carbapenem-resistant Enterobacteraceae*), *Pseudomonas aeruginosa* RMF, e *Acinetobacter* spp, mais uma vez com importantes variações geográficas.

...o que torna o uso racional de antibióticos ainda mais importante atualmente

A ameaça da RMF inevitavelmente representa problemas para o tratamento empírico das IIAC, e o uso de múltiplos antibióticos de amplo espectro é uma consequência lógica, o que alimenta o círculo vicioso.⁽³⁾

A antibioticoterapia empírica deve basear-se no conhecimento da epidemiologia local, e se deve preferir o antibiótico com o menor espectro.⁽¹⁴⁾ Pacientes com maior risco de RMF incluem os que foram tratados com antibióticos e os que permaneceram no hospital nas semanas prévias. Em razão do mesmo problema de RMF, é obrigatório colher culturas intraoperatórias nos casos de infecções nosocomiais;⁽¹⁵⁾ a redução de antibióticos pode ser realizada com segurança quando se dispõe de culturas.⁽⁶⁾

Porém, a primeira questão deve ser se o paciente realmente precisa de antibióticos. Há uma série de condições que frequentemente se observam na unidade de terapia intensiva (UTI) que não necessitam de antibioticoterapia, além dos antibióticos profiláticos relacionados a intervenções cirúrgicas (Tabela 1).⁽¹⁴⁾ Particularmente relevante para a UTI é o caso dos pacientes pós-operatórios após trauma abdominal de isquemia intestinal com necessidade de intervenção. Outra fonte de preocupações nos pacientes tratados por infecções abdominais são os drenos abdominais; as culturas dos drenos abdominais devem ser interpretadas com cautela, pois presença de biofilme e colonização são muito frequentes. Como é frequentemente difícil diferenciar infecção de colonização, não se recomendam culturas rotineiras de drenos abdominais. Embora estas possam indicar infecções recorrentes ou controle inadequado do foco, seu valor real não foi demonstrado para o controle das infecções abdominais.

Tabela 1 - Condições nas quais a terapêutica antibiótica (> 24 horas) não é recomendada, assumindo que o foco foi adequadamente controlado*

Perfuração entérica traumática ou iatrogênica operada dentro de 12 horas
Perfurações gastroduodenais operadas dentro de 24 horas
Apendicite aguda ou gangrenosa sem perfuração
Colecistite aguda ou gangrenosa sem perfuração
Necrose intestinal transmural sem perfuração, ou peritonite estabelecida ou abscesso

* Fonte: Baseado em: Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1-76.⁽¹⁴⁾

As propriedades farmacocinéticas dos antibióticos não foram estudadas de forma suficiente em pacientes com infecções intra-abdominais complicadas

Há ampla evidência de que a farmacocinética dos antibióticos em pacientes críticos é diferente da que se observa em voluntários saudáveis ou naqueles na enfermaria geral.⁽¹⁶⁾ Isto ocorre principalmente por conta do aumento do volume de distribuição e modificações na eliminação do fármaco. A maior parte dos antibióticos utilizados no tratamento da peritonite é betalactâmica, sendo eliminada da circulação por via renal. Assim, a eliminação pode ser incrementada (por exemplo, em pacientes com aumento da depuração renal) ou reduzida (por exemplo, em pacientes com lesão renal aguda - LRA).

Estas alterações farmacocinéticas se encontram aumentadas na peritonite por uma série de outros desafios.⁽¹⁷⁾ Primeiramente, estes pacientes com frequência necessitam de cirurgia, na qual a perda sanguínea e a reposição de volume podem diminuir ainda mais a concentração do antibiótico. Também, no período pós-operatório, o sangramento da ferida cirúrgica pode persistir e afetar a farmacocinética. Mais ainda, as perdas de fluidos – frequentemente ricos em proteína – pode levar a mais perdas de antibióticos via drenos abdominais. Em pacientes tratados com terapia de abdome aberto na fase pós-operatória inicial, a pressão negativa ativa pode induzir relevantes perdas de fluidos pela cavidade abdominal.

Como resultado, as concentrações de antibióticos no líquido peritoneal, no foco da infecção, são altamente imprevisíveis, e isto ainda foi pouco investigado.

Estão disponíveis novos agentes antibióticos para patógenos resistentes a múltiplos fármacos, porém devem ser usados de forma seletiva

Foram recentemente introduzidos diversos novos antibióticos que incluem em seu espectro patógenos RMF, e a maior parte deles foi estudada, de fato, em IIAC.⁽¹⁸⁾ Embora existam referências ao fato de os pacientes críticos terem sido frequentemente excluídos destes estudos, pode-se assumir que novos antibióticos, ou novas combinações de antibióticos, como ceftolozana/tazobactam, ceftazidima/avibactam, e eravaciclina podem ter sido utilizados com sucesso em pacientes de UTI com IIAC⁽¹⁹⁻²¹⁾ (Tabela 2), apesar de os fármacos baseados em cefalosporina necessitem ser combinados com metronidazol para cobrirem adequadamente também patógenos anaeróbicos. Considerando-se o número de novos fármacos que chegam ao mercado, estes devem ser utilizados somente em pacientes com alto risco de envolvimento de patógenos RMF, ou para terapia direcionada.^(12,22)

Tabela 2 - Antibióticos recentemente introduzidos para infecções intra-abdominais complicadas e posologia recomendada

Antibiótico	Classe de antibióticos	Dose	Frequência de administração	Disponibilidade de formulação oral	Principais aspectos do espectro antimicrobiano	Comentários
Ceftolozana/tazobactam	Cefalosporinas + inibidores da betalactamase	1.000mg/500mg	3 vezes/dia	Não	<i>Enterobacteraceae</i> produtoras de ESBL selecionadas e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> RMF, mas não KPC	Em combinação com metronidazol para cobertura de anaeróbios
Ceftazidima/avibactam	Cefalosporinas + inibidores de betalactamase	2.000mg/500mg	3 vezes/dia	Não	<i>Enterobacteraceae</i> produtoras de ESBL selecionadas e CRE, inclusive KPC	Combinado com metronidazol para cobertura de anaeróbios Taxa de cura clínica em estudo fase 3 foi inferior em pacientes com comprometimento renal
Eravaciclina	Fluorociclinas	1mg/kg	2 vezes/dia	Sim	MRSA, VRE, ESBL <i>Enterobacteraceae</i> e CRE, mas não <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

ESBL - betalactamase de espectro ampliado; RMF - resistente a múltiplos fármacos; KPC - *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*; CRE - *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenem; MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VRE - *Enterococcus* resistente a vancomicina.

A candidíase intra-abdominal é uma infecção grave, para a qual o tratamento adequado precoce é importante, porém a profilaxia antifúngica para todos os pacientes com peritonite não parece ser benéfica

É comum o envolvimento de fungos em IIAc, particularmente em infecções hospitalares e em pacientes previamente expostos à antibioticoterapia.⁽²³⁾ A candidíase intra-abdominal tem sido relacionada à elevada mortalidade, e o retardo da administração de tratamento é um fator de risco para mortalidade (entre outros fatores, como a severidade da doença).^(24,25) Embora possa existir variação regional, *Candida albicans* continua a ser o patógeno mais comumente encontrado.^(25,26) Assim como em outras infecções, o controle do foco é um elemento crítico na candidíase intra-abdominal,⁽²⁶⁾ e, quando ausente, a terapia antifúngica adequada não tem um impacto relevante.

A presença ou suspeita de candidíase intra-abdominal é, portanto, um importante fator para desencadear o tratamento antifúngico em pacientes cirúrgicos críticos. No passado, foram feitas muitas tentativas para identificar os pacientes em risco de candidíase intra-abdominal. As ferramentas frequentemente utilizadas para prever o envolvimento de *Candida* em infecções na UTI incluem *Colonization Index*,⁽²⁷⁾ *Candida Score*,^(28,29) *Clinical Prediction Rule*. Estas ferramentas apresentaram bom desempenho na coorte original de pacientes, mas sua validade externa parece ser limitada, e sua utilidade na clínica prática é mínima.⁽³⁰⁾ Para prever o envolvimento de *Candida* nas infecções abdominais, Dupont et al. desenvolveram um escore que incluía tempo de permanência antes da cirurgia, insuficiência cardiovascular pré-operatória, peritonite generalizada e perfuração do trato gastrointestinal superior

como fatores de risco importantes;⁽³¹⁾ a utilidade deste modelo ainda precisa ser confirmada.

Nos últimos anos conduziram-se mais estudos para tentar identificar o papel da terapia antifúngica. Um grande estudo randomizado e controlado, que comparou micafungina com placebo em pacientes com necessidade de cirurgia e admitidos à UTI, não conseguiu demonstrar qualquer vantagem do tratamento antifúngico nestas condições, embora a terapia antifúngica tenha sido administrada muito tarde para ser efetiva.⁽³²⁾

Presentemente, a profilaxia antifúngica pode ser considerada em pacientes com extravasamento de anastomoses após uma cirurgia abdominal, com base em estudos menores (e mais antigos).⁽³³⁾ Quando se confirma a presença de *Candida* spp., é imperativo realizar o tratamento adequado, sendo uma equinocandina o tratamento preferível em pacientes críticos;⁽³⁴⁾ quando possível, pode ser considerado reduzir o tratamento para azóis em pacientes com melhora clínica.

O controle do foco é um componente fundamental do tratamento das infecções intra-abdominais complicadas

Em pacientes com sepse e choque séptico, a terapia antibiótica tem sido estudada de forma intensiva e é consistentemente considerada crítica para o controle das infecções graves.⁽³⁵⁾ Embora os antibióticos sejam mesmo essenciais, o controle do foco é, no mínimo, tão importante quanto antibióticos e altamente relevante em pacientes com infecções abdominais – porém foi pouco estudado, sendo difícil de quantificar, e necessita da ajuda de outras especialidades, como cirurgia e radiologia intervencional. O controle da fonte converge para a eliminação do foco séptico e para o controle da contaminação subsequente, e, no

contexto de um paciente com IIAC, ela geralmente exige intervenção cirúrgica ou drenagem percutânea. A falta de controle do foco é um problema particular e inevitavelmente contribui para antibioticoterapia prolongada, seleção de patógenos resistentes e peritonite terciária. Dados recentes mostram que o controle do foco em tempo oportuno é igualmente importante, e, em pacientes críticos, Bloos et al. identificaram que um atraso superior a 6 horas se associou com um aumento de 2,3 vezes na mortalidade; na verdade, o controle do foco foi o único fator modificável de risco presente.⁽³⁶⁾ A drenagem percutânea vem sendo cada vez mais utilizada e evita o risco de lesões adicionais durante intervenções cirúrgicas, embora nem todos os pacientes ou infecções sejam apropriados para tratamento com drenagem percutânea.⁽³⁷⁾ Se há contaminação em curso, se há múltiplos abscessos, se há necrose espessa ou peritonite difusa, a drenagem percutânea pode ter um valor limitado. Os exames de imagem têm um papel crítico neste caso e ajudam a selecionar adequadamente os pacientes para cada tipo de intervenção. Os obstáculos para o controle precoce do foco são múltiplos e incluem a falta de sintomas clínicos, presença de infecções concomitantes, e a necessidade percebida de mais investigações, além da disponibilidade de ferramentas de investigação, inclusive a radiologia e o ultrassom.⁽³⁵⁾ Questões institucionais como acesso problemático ao centro cirúrgico também podem estar presentes.

No que se refere à duração da antibioticoterapia, menos é mais

Em geral a duração da antibioticoterapia não é uma das prioridades no tratamento de pacientes com IIAC. Na maioria dos relatos, a terapia é mantida por 10 a 14 dias, com cursos tipicamente mais longos nos casos de infecções nosocomiais. A incerteza sobre o controle do foco e a interpretação inadequada das culturas de drenos abdominais certamente contribuem para este fenômeno. Demonstrou-se que a continuidade da antibioticoterapia não previne a falha do tratamento em pacientes com IIAC.⁽³⁸⁾ Recente estudo randomizado e controlado conduzido na França identificou desfechos semelhantes em pacientes com peritonite pós-operatória tratados por 8 ou por 15 dias (Montravers P, comunicação pessoal). Em 2015, o STOP-IT, estudo randomizado e controlado multicêntrico conduzido nos Estados Unidos, identificou que pacientes com peritonite e adequado controle do foco podem ser tratados com 4 dias de antibioticoterapia. Este foi um estudo bem delineado, embora, em sua maioria, os pacientes não eram críticos, e a extrapolação dos dados para a UTI

deve ser feita com cautela.⁽³⁹⁾ Análises de subgrupos em pacientes com sepse não identificaram qualquer vantagem no prolongamento do tratamento além de 4 dias, porém os números são pequenos e o estudo não teve poder estatístico para detectar efeitos nos principais parâmetros de avaliação.⁽⁴⁰⁾ As diretrizes atualizadas da *Surgical Infection Society* (SIS) recomendam que se limitem os antimicrobianos a 96 horas em pacientes com controle adequado do foco, e 5-7 dias nos pacientes nos quais não se realizou um procedimento para controle definitivo do foco.⁽¹⁴⁾ Em um subgrupo de pacientes com IIAC incluídos no estudo SAPS, a duração da antibioticoterapia guiada por procalcitonina (PCT) não foi diferente do tratamento padrão.⁽⁴¹⁾ Aparentemente, os casos de IIAC são diferentes de outras infecções, no que se refere ao papel da PCT para guiar a antibioticoterapia.

O fechamento abdominal temporário vem sendo cada vez mais utilizado no contexto da peritonite

Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento do uso de terapia de abdome aberto, principalmente no controle de pacientes de trauma, para prevenção ou tratamento de síndrome compartimental abdominal.⁽⁴²⁾ No entanto, os conceitos de controle do dano nas condições de trauma estão sendo atualmente aplicadas também em pacientes com peritonite grave. Isto inclui uma intervenção rápida, com a finalidade de remover o foco de infecção e a necrose associada, ter controle temporário da contaminação em andamento (por exemplo utilizando grampos para fechamento das perfurações), e ter plano de reparação secundária após restauração da fisiologia do paciente. Como no trauma, estes pacientes têm risco elevado de hipertensão intra-abdominal por conta do aumento do volume intra-abdominal, em razão do íleo, da obstrução, da lesão por isquemia/reperfusão e do acúmulo de fluidos utilizados para ressuscitação, assim como pela diminuição da complacência abdominal, que advém da dor na incisão da laparotomia. A terapia de abdome aberto vem sendo então cada vez mais aplicada como estratégia preventiva. Quando se usa a abordagem de terapia de abdome aberto, a terapia com pressão negativa na ferida (TPNF) com tração da fâscia é relatada como a melhor solução em termos de taxas de complicações e fechamento;⁽⁴³⁾ técnicas como a bolsa de Bogotá, malha ou Zipper se associam com um risco significativo de fístulas, e tendem a ter baixas taxas de fechamento abdominal.

Alguns estudos também investigaram os potenciais efeitos da TPNF, em termos de remoção de citocinas inflamatórias da cavidade abdominal; na verdade, em um

modelo em animais ocorreu atenuação da inflamação sistêmica pela remoção de fluidos abdominais com a técnica de TPNF, acarretando efeitos benéficos à função dos órgãos.⁽⁴⁴⁾ No único estudo até aqui realizado em seres humanos, Kirkpatrick et al. identificaram redução da mortalidade com o uso de TPNF, mas não puderam demonstrar qualquer efeito na inflamação sistêmica,⁽⁴⁵⁾ de forma que o exato papel da TPNF ainda precisa ser esclarecido.

Conclusão

O tratamento das infecções intra-abdominais complicadas na unidade de terapia intensiva continua a ser uma questão desafiadora. O aumento das infecções por cepas resistentes a múltiplos fármacos é a ameaça mais iminente aos pacientes com peritonite. Isto enfatiza ainda mais o papel do uso racional de antibióticos, tanto os mais antigos quanto os recém-introduzidos, como ceftolozana/

tazobactam, ceftazidima/avibactam e eravaciclina, que devem ser preferivelmente utilizados em pacientes com documentação de infecção por cepas resistentes a múltiplos fármacos, ou com risco aumentado de envolvimento destas cepas. Neste contexto, tem ocorrido um aumento do interesse na farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos nas infecções abdominais, porém ainda restam muitas questões a responder. A duração da antibioticoterapia deve ser cuidadosamente considerada, porém há crescente evidência de que cursos mais curtos são igualmente eficazes em relação aos mais longos, desde que a infecção tenha sido controlada. Além dos antibióticos, o controle do foco é central para um desfecho positivo. As técnicas de drenagem percutânea são uma alternativa valiosa à intervenção cirúrgica, porém seu papel exato ainda precisa ser determinado. O fechamento abdominal temporário é uma técnica promissora, mas deve ser utilizada de forma seletiva, até que existam mais evidências.

REFERÊNCIAS

- De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, Leone M, Vincent JL; EPIC II Investigators. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis*. 2014;14:420.
- De Waele JJ. Abdominal Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(8):23.
- Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):776-95.
- Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Lob SH, Sahm DF. Resistance among Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Latin American countries: SMART 2013-2015. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(3):343-8.
- Chang YT, Coombs G, Ling T, Balaji V, Rodrigues C, Mikamo H, et al. Epidemiology and trends in the antibiotic susceptibilities of Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region, 2010-2013. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(6):734-9.
- Montravers P, Augustin P, Grall N, Desmard M, Allou N, Marmuse JP, et al. Characteristics and outcomes of anti-infective de-escalation during health care-associated intra-abdominal infections. *Crit Care*. 2016;20:83.
- Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, Politano AD, Rosenberger LH, Tura KC, et al. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15(4):417-24.
- Ballus J, Lopez-Delgado JC, Sabater-Riera J, Perez-Fernandez XL, Betbese AJ, Roncal JA. Factors associated with the development of tertiary peritonitis in critically ill patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(5):588-95.
- Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIA study. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(4):785-74.
- Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care*. 2010;14(1):R20.
- Steinbach CL, Töpper C, Adam T, Kees MG. Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015;14:48.
- Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med*. 2016;42(8):1234-47.
- Jannasch O, Kelch B, Adolf D, Tammer I, Lodes U, Weiss G, et al. Nosocomial infections and microbiologic spectrum after major elective surgery of the pancreas, liver, stomach, and esophagus. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(3):338-45.
- Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1-76.
- Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2013;8(1):3.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51; quiz 859.
- Adnan S, Paterson DL, Lipman J, Kumar S, Li J, Rudd M, et al. Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics in patients with intra-abdominal disease: a structured review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13(1):9-17.
- Bassetti M, Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(5):402-11.
- Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1462-71.
- Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infection: Results from a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis*. 2016;62(11):1380-9.

21. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating gram-negative infections treated with eravacycline (ignite 1) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017;152(3):224-32.
22. Syue LS, Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. New drugs for the treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(4):250-8.
23. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O; AmarCand study group. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(7):1061-7.
24. Montravers P, Leroy O, Eckmann C. Intra-abdominal candidiasis: it's still a long way to get unquestionable data. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1682-4.
25. Montravers P, Perrigault PF, Timsit JF, Mira JP, Lortholary O, Leroy O, Gangneux JP, Guillemot D, Bensoussan C, Bailly S, Azoulay E, Constantin JM, Dupont H; AmarCAND2 Study Group. Antifungal therapy for patients with proven or suspected *Candida* peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(2):117.e1-117.e8.
26. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1601-10.
27. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220(6):751-8.
28. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006;34(3):730-7.
29. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses.* 2011;54(1):46-51.
30. Playford EG, Lipman J, Kabir M, McBryde ES, Nimmo GR, Lau A, et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(12):2141-5.
31. Dupont H, Guilbart M, Ntomba A, Perquin M, Petiot S, Regimbeau JM, et al. Can yeast isolation be predicted in complicated secondary non-postoperative intra-abdominal infections? *Crit Care.* 2015;19:60.
32. Knitsch W, Vincent JL, Utzolino S, François B, Dinya T, Dimopoulos G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1671-8.
33. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999;27(6):1066-72.
34. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):409-17.
35. De Waele J, De Bus L. How to treat infections in a surgical intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2014;14:193.
36. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, Harbarth S, Simon P, Riessen R, Keh D, Dey K, Weiß M, Toussaint S, Schädler D, Weyland A, Ragaller M, Schwarzkopf K, Eiche J, Kuhnle G, Hoyer H, Hartog C, Kaisers U, Reinhart K, MEDUSA Study Group. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care.* 2014;18(2):R42.
37. Politano AD, Hranjec T, Rosenberger LH, Sawyer RG, Tache Leon CA. Differences in morbidity and mortality with percutaneous versus open surgical drainage of postoperative intra-abdominal infections: a review of 686 cases. *Am Surg.* 2011;77(7):862-7.
38. Hassinger TE, Guidry CA, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O'Neill PJ, Mazuski JE, Askari R, Napolitano LM, Namias N, Miller PR, Dellinger EP, Coimbra R, Cocanour CS, Banton KL, Cuschieri J, Popovsky K, Sawyer RG. Longer-Duration Antimicrobial Therapy Does Not Prevent Treatment Failure in High-Risk Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(6):659-63.
39. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015;372(21):1996-2005.
40. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG, Askari R, Banton KL, Claridge JA, et al. Patients with complicated intra-abdominal infection presenting with sepsis do not require longer duration of antimicrobial therapy. *J Am Coll Surg.* 2016;222(4):440-6.
41. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):819-27.
42. De Waele JJ, De Laet I, Malbrain ML. Understanding abdominal compartment syndrome. *Intensive Care Med.* 2016;42(6):1068-70.
43. Atema JJ, Gans SL, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in non-trauma patients. *World J Surg.* 2015;39(4):912-25.
44. Kubiak BD, Albert SP, Gatto LA, Snyder KP, Maier KG, Vieau CJ, et al. Peritoneal negative pressure therapy prevents multiple organ injury in a chronic porcine sepsis and ischemia/reperfusion model. *Shock.* 2010;34(5):525-34.
45. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Faris PD, Ball CG, Kubes P, Tiruta C, et al. Active negative pressure peritoneal therapy after abbreviated laparotomy: the intraperitoneal vacuum randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2015;262(1):38-46.