

Antibióticos em tonsilectomias: terapêutico ou profilático? Necessário ou abusivo?

Antibiotics in tonsillectomies: therapeutic or prophylactic? Necessary or outrageous?

Otávio Bejzman Piltcher¹, Fabiana Bortoncello Scarton²

Palavras-chave: antibióticos, tonsilectomias, profilaxia, morbidade pós-operatória.
Key words: antibiotics, tonsillectomies, prophylaxis, post-operative morbidity.

Resumo / Summary

A adenotonsilectomia é uma das cirurgias mais comumente realizadas na população pediátrica e adulta jovem. A morbidade pós-operatória de tal procedimento cirúrgico é importante incluindo odinofagia, disfagia, otalgia, febre, halitose, perda ponderal e redução da aceitação por via oral. Após a tonsilectomia, com ou sem adenoidectomia, a colonização da loja tonsilar aberta pela flora bacteriana oral causaria uma exacerbação da reação inflamatória local, piorando a dor pós-operatória. A hipótese de que a redução da população bacteriana na ferida cirúrgica aberta possa diminuir a inflamação local, promover o processo cicatricial e acelerar a recuperação pós-operatória determinou inúmeros estudos que abordaram a relação entre o uso perioperatório de antibióticos e a morbidade pós-operatória da adenotonsilectomia. Apesar desses estudos se definirem como avaliadores do uso profilático cirúrgico de antibióticos nessas cirurgias, não houve seguimento das normas de antibioticoprofilaxia cirúrgica internacionalmente aceitas, sendo que a maioria utiliza antibióticos por sete dias pós-operatórios. Através de uma revisão crítica da literatura, os autores discutem os prós e contras do uso de antibiótico nas tonsilectomias ou adenotonsilectomias, assim como a correta definição para sua utilização.

Adenotonsillectomy is one of the most commonly performed surgeries in the pediatric e young adult populations. The post-operative morbidity of such surgical procedure is frequently significant, including odynophagia, dysphagia, fever, halitosis, loss of weight and reduced oral intake. After tonsillectomy, with ou or without adenoidectomy, the colonization of the open tonsilar fossae by the bacterial population of the oral cavity would cause an exacerbation of the local inflammatory response worsening post-operative pain. The hypothesis that a reduction of the bacterial population of an open surgical wound could minimize the local inflammation, stimulate the cicatricial process and hasten recovery triggered a considerable number of studies which addressed the relationship between the use of perioperative antibiotics and post-operative morbidity of adenotonsillectomy. In spite of the fact that those studies claim to perform an assessment of the surgical prophylactic use of antibiotics, their outline is not in agreement with the worldwide accepted principles of surgical antibiotic prophylaxis. By performing a critical review of literature, the authors discuss the advantages and disadvantages of antibiotic use in tonsillectomies or adenotonsillectomies, as well as the most appropriate definition for its utilization.

¹ Mestre em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo Doutor em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e Universidade de Pittsburgh, EUA. Médico contratado do serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Residente do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço para correspondência: Otávio Bejzman Piltcher - Rua São Vicente 110 ap. 501 90630-180 Porto Alegre RS.
Artigo recebido em 26 de maio de 2005. Artigo aceito em 28 de julho de 2005.

INTRODUÇÃO

A adenotonsilectomia é uma das cirurgias mais comumente realizadas na população pediátrica e adulta jovem.¹ Enquanto complicações graves são raras, a morbidade pós-operatória é, freqüentemente, significativa incluindo odinofagia, disfagia, otalgia, febre, halitose, perda ponderal e redução da aceitação por via oral.^{1,2} Tais manifestações podem prolongar o período de convalescença e, ocasionalmente, tornar necessária a internação hospitalar para hidratação intravenosa e analgesia adequada.¹

Após a tonsilectomia, com ou sem adenoidectomia, a colonização da loja tonsilar aberta, pela flora bacteriana oral, pode causar reação inflamatória local intensa, exacerbando a dor pós-tonsilectomia.² Dessa forma, é racional admitir que a redução da população bacteriana na ferida cirúrgica aberta possa diminuir a inflamação local, promover o processo cicatricial e acelerar a recuperação.³

Essa hipótese determinou inúmeros estudos que abordaram a relação entre o uso perioperatório de antibióticos e a morbidade pós-operatória da adenotonsilectomia. Existem, na literatura, vários estudos bem delineados (grau de evidência A), defendendo o uso de antibióticos para diminuir a morbidade do pós-operatório das tonsilectomias (febre, halitose, alimentação por via oral e retorno às atividades normais).¹⁻⁴ Apesar desses estudos se definirem como avaliadores do uso profilático cirúrgico de antibióticos nessas cirurgias, não houve seguimento das normas de antibioprofilaxia cirúrgica internacionalmente aceitas, isto é, até duas horas no período pré-operatório e até seis horas no pós-operatório.⁵

Esse artigo visa a discutir, através de uma revisão crítica da literatura, os prós e contras do uso de antibiótico nas tonsilectomias ou adenotonsilectomias, assim como a correta definição para sua utilização.

REVISÃO DA LITERATURA

Pode-se afirmar que há unanimidade na literatura ao considerar a tonsilectomia, com ou sem adenoidectomia, um procedimento cirúrgico de elevada morbidade no pós-operatório.^{1-3,5,6} Adultos freqüentemente necessitam de até duas semanas para se recuperar completamente de uma tonsilectomia.³

Além do trauma determinado pelo ato cirúrgico, com suas variabilidades decorrentes da técnica empregada (descolamento a frio, bisturi elétrico, laser, *coblation*, etc.), a reação fundamental dos tecidos à presença dos microorganismos é a inflamação.⁷ Após a tonsilectomia, com ou sem adenoidectomia, a colonização da loja tonsilar aberta, pela flora bacteriana oral, pode causar reação inflamatória local intensa, exacerbando a dor pós-operatória.¹ Mesmo com o uso de medicações narcóticas, a dor e o desconforto são sintomas de significativa magnitude no período pós-operatório.³

A dor orofaríngea, após a tonsilectomia, origina-se da musculatura sob a loja tonsilar. A causa da dor é a exposição de terminações nervosas, e a ação dos mediadores químicos da inflamação, tais como ácido láctico, leucotrienos e prostaglandinas que levam a um espasmo muscular. O espasmo muscular, por sua vez, leva à isquemia e a um ciclo de dor prolongado.⁴ Os problemas relacionados à dor decorrente desse processo inflamatório cicatricial podem incluir até a hospitalização para hidratação intravenosa e analgesia parenteral.^{1,3,6}

Em 1956, com o propósito de diminuir essa morbidade, Orzac testou o uso de antibióticos no pré (pela via oral) e pós-operatório (pela via intramuscular), identificando efeito no alívio da dor pós-tonsilectomia, menor número de casos de hemorragia e dos mais variados tipos de infecções.⁸ Em 1986, Telian realizou o primeiro ensaio clínico, prospectivo, randomizado e controlado, muito citado na literatura, para testar os efeitos dos antibióticos na recuperação de tonsilectomia em crianças. Utilizou ampicilina sódica ou solução salina intravenosa no pré-operatório seguida de um curso pós-operatório de sete dias de amoxicilina ou placebo. Seus resultados mostraram uma significativa melhora nos seguintes critérios controlados para o grupo que recebeu antibiótico em relação ao grupo placebo: febre, retorno à dieta normal, menor período subjetivo de dor e intensidade de odor em cavidade oral e retorno às atividades diárias em menor tempo.² O retorno às atividades normais, seja escola ou trabalho, é um indicador de recuperação e bem-estar.³ Em outro estudo, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado contra placebo, desta vez com adultos, Grandis et al. também encontraram diferenças significativas em relação ao retorno à dieta normal em menos tempo, menor intensidade de odor em cavidade oral e retorno mais rápido às atividades normais. Porém, quanto à dor, foi observada somente tendência a sua diminuição. Nesse estudo, foram analisados 101 pacientes com 12 anos ou mais submetidos a tonsilectomia, com ou sem adenoidectomia. Após a remoção das tonsilas, administrou-se a primeira dose do antibiótico pela via intravenosa (ticarcilina + ácido clavulânico). O grupo placebo recebeu injeção salina estéril. Mais duas doses de antibiótico intravenoso foram administradas em intervalos de 6 horas. Na alta hospitalar, os pacientes do grupo experimental receberam amoxicilina com ácido clavulânico para ser administrado na dose de 250 mg de 8/8h por sete dias. A menor morbidade no grupo do antibiótico foi clinicamente significativa e a teoria relativa a sua utilização biologicamente plausível, qual seja: a erradicação perioperatória de bactérias em uma ferida aberta diminuiria a chance de infecção, estimularia a cicatrização e aceleraria a recuperação. Os autores salientam, ainda, que, mesmo que não se tenha observado diferença significativa entre os dois grupos, no que se refere a efeitos colaterais no grupo que recebeu antibiótico, a baixa incidência de efeitos adversos nesta

amostra relativamente pequena reduz a chance de se detectar um efeito colateral raro, mas grave, tal como anemia hemolítica ou anafilaxia.³

Em estudo clínico não-randomizado e não-cego, mais recente, Colreavy et al. compararam dois grupos de crianças; o Grupo A, o qual recebeu sete dias de amoxicilina-clavulanato após tonsilectomia; e o Grupo B que nada recebeu. Neste estudo, as crianças que receberam antibiótico no pós-operatório apresentaram morbidade consideravelmente menor quando comparada ao grupo que nada recebeu, em relação a critérios como menor necessidade de analgesia ($p=0,038$), retorno mais precoce à dieta normal ($p=0,0072$) e melhor pontuação nos escores de dor ($p=0,0006$).⁴

Em 1999, foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, englobando 36 adultos submetidos a tonsilectomia, os quais foram subdivididos em quatro grupos: o primeiro grupo recebeu apenas placebo; o segundo grupo recebeu ampicilina no trans-operatório e amoxicilina 7 dias após a cirurgia; os grupos 3 e 4 realizaram bochechos com clindamicina e amoxicilina-clavulanato ou ticarcilina-clavulanato, respectivamente, no pré, trans e com 8 horas de pós-operatório. Os resultados demonstraram que o uso tópico perioperatório de ticarcilina/clavulanato ou amoxicilina/clavulanato ou clindamicina levou à diminuição da dor orofaríngea e odor em cavidade oral quando comparado tanto com placebo quanto com ampicilina seguida de amoxicilina, sendo ambas administradas por via sistêmica.¹

Existem estudos na literatura sugerindo que a infecção da fossa tonsilar pode contribuir para e, até mesmo, ser a causa de uma hemorragia secundária. A estimativa da literatura acerca da incidência de hemorragia pós-tonsilectomia varia de 0 a 20%.⁹ Quanto ao papel do uso trans-operatório de antibióticos na prevenção desta complicação, há um estudo, publicado em 1986, propondo que uma das razões para a baixa taxa de sangramento possa ter sido o uso pós-operatório de antibiótico. Neste estudo, 38 crianças amigdalectomizadas, de um total de 1445, apresentaram sangramento pós-operatório, perfazendo uma porcentagem de 2,62%.¹⁰

A única razão estabelecida para o uso de antibióticos em regime profilático em pacientes que serão submetidos à tonsilectomia é a prevenção de endocardite e septicemia. A relação entre bacteremia pós-tonsilectomia e o desenvolvimento de septicemia e endocardite, em pacientes com doença valvular cardíaca, foi estabelecida por diversos autores.^{11,12} Embora a doença valvular cardíaca seja menos comum atualmente, os cirurgiões estão cientes da necessidade do uso profilático de antibióticos em pacientes com implantes, tais como válvulas de *Splintz-Holter* e equipamentos de fixação ortopédica *in situ*. A bacteremia transitória nestas circunstâncias poderia levar ao desenvolvimento de infecções graves destes locais.¹¹

Salienta-se, ainda, a favor do uso de antibióticos na tonsilectomia, que, uma vez destinada a reduzir a incidência de infecção pós-operatória e, conseqüentemente, todas as repercussões advindas desta, a antibioticoprofilaxia pode reduzir os custos globais ao evitar despesas atribuíveis à infecção e ao diminuir o tempo de hospitalização.¹³

Em relação ao tipo de antibiótico a ser utilizado, as mudanças no perfil microbiológico do tecido tonsilar nos últimos 10 anos têm afetado essa escolha.⁴ No estudo de Telian et al., foram utilizadas a ampicilina e amoxicilina visando à cobertura do *Streptococcus Pyogenes*, o qual era o patógeno responsável por 90% dos casos de tonsilite crônica. No entanto, nos últimos dez anos, vêm ganhando força as evidências de que o *Haemophilus influenzae* e o *Staphylococcus aureus* podem ter um papel predominante nestas afecções.⁴ DeDio et al., em sua revisão da microbiologia das tonsilas palatinas e adenóides, publicada em 1988, identificaram o *Haemophilus influenzae* e o *Staphylococcus aureus* como os patógenos mais comuns nestes tecidos. Ambos os microorganismos são produtores de β -lactamases e caracterizam-se por multi-resistência aos antibióticos. Espécies de *Haemophilus* foram identificadas em 54%, e do *S. Aureus* em 46% dos seus pacientes. Apenas 8% de todos *S. aureus* isolados mostraram-se suscetíveis à penicilina G ou amoxicilina. Ainda neste estudo, 17 a 20% das espécies de *Haemophilus* eram produtoras de β -lactamase.¹⁴ Baseando-se nestes fatos, Mevio et al. chegaram à conclusão de que a amoxicilina-clavulanato seria o antimicrobiano mais efetivo na erradicação destes microorganismos, opinião compartilhada por Grandis et al e outros.^{3,4} Além disso, este tipo de cobertura atuaria nos anaeróbios também presentes nessa área.⁴

No entanto, a idéia de que a utilização de um antibiótico de maior espectro ofereceria resultados melhores não se confirmou no estudo de Jones et al. Os autores compararam a eficácia do cefaclor em relação à amoxicilina na recuperação de crianças após tonsilectomia. Os resultados mostraram que não houve diferenças entre os dois grupos no que se refere à intensidade e duração dos sintomas pós-operatórios assim como quanto a complicações.¹⁵

Há um único trabalho que apresenta resultados não-favoráveis ao uso pós-operatório de antibióticos na recuperação dos pacientes pediátricos submetidos à amigdalectomia. Neste estudo, 54 crianças receberam antibióticos no pós-operatório em comparação a 41 crianças que nada receberam. Não houve redução significativa de nenhuma das medidas de morbidade nos pacientes tratados com antibiótico. Na verdade, a quantidade de analgésico e a incidência de otalgia e irritabilidade no sexto e sétimo dia, e de hemorragia secundária foi maior no grupo que utilizou antibiótico.¹⁶

Antibioticoprofilaxia em Cirurgia

A antibioticoprofilaxia em cirurgia diz respeito à utilização do antibiótico em pacientes sem evidências de

processo infeccioso estabelecido, com o objetivo de prevenir a infecção sistêmica ou da ferida operatória que eventualmente possa ocorrer.¹⁷ Isso é obtido pela redução do número de bactérias viáveis abaixo de um nível crítico na ferida capaz de promover o processo infeccioso, ou seja, 10 milhões por grama de tecido, salvo se houver corpo estranho presente (prótese, por exemplo).^{7,16}

O uso de antimicrobianos profiláticos em cirurgia está indicado nas intervenções cirúrgicas com alta probabilidade de haver uma infecção da ferida operatória, como é o caso das cirurgias limpo-contaminadas ou potencialmente contaminadas, nas operações em que uma complicação séptica represente uma perda total, como ocorre nos procedimentos cirúrgicos com implantação de próteses, e em pacientes imunodeprimidos.^{17,18} As altas taxas de infecção sem antibiótico e sua redução com o uso, em estudos clínicos controlados, justificam a profilaxia nestas circunstâncias.¹³ No caso das cirurgias contaminadas e infectadas, a indicação de antibióticos é feita com finalidade curativa e não profilática, obedecendo às normas já estabelecidas para a antibioticoterapia clássica.¹⁷

Tanto a flora usual encontrada durante a cirurgia como os organismos responsáveis pela infecção pós-operatória influenciam na escolha do antibiótico profilático, mas a cobertura é direcionada, primariamente, para aqueles organismos que causam a infecção pós-operatória. Há certa controvérsia na literatura sobre o fármaco a ser utilizado, considerando-se, em geral, com droga de eleição, o antimicrobiano cefazolina (1g intravenoso) no pré-operatório.¹⁹

A partir de estudos experimentais, concluiu-se que, para ser maximamente efetivo, o antibiótico deve estar presente em concentrações adequadas no sítio cirúrgico o mais precocemente possível no intervalo decisivo (de 3h do início da cirurgia) e durante o tempo em que a ferida permanecer aberta.^{20,21}

Quanto à duração da profilaxia antimicrobiana, o curso efetivo mais curto deve ser utilizado. Na maioria das circunstâncias, isto consiste em cobertura antibiótica apenas enquanto o paciente estiver na sala cirúrgica. Os erros mais graves, em se tratando de antibioticoprofilaxia cirúrgica, são o uso inapropriado de agentes terapêuticos de largo espectro e a administração por tempo excessivamente longo.⁵

DISCUSSÃO

A busca de terapias que minimizem a elevada morbidade das tonsilectomias é completamente compreensível e desejável. O uso de analgésicos não controla, de forma completa e segura, a dor e suas conseqüências no pós-operatório desses pacientes.

A hipótese de que o processo inflamatório da loja tonsilar traumatizada é intensificado e prolongado pela comprovada presença de bactérias nesse sítio levou vários

autores a testarem o uso de antibióticos nessa situação, denominando esse de profilático.

A forma que essas drogas foram testadas (trans-operatório com seguimento de mais sete dias) não permite defini-la como profilática segundo as normas internacionalmente definidas e comprovadas para profilaxia cirúrgica. A utilização dos antibióticos para diminuição da colonização na loja tonsilar com intuito de diminuir os sintomas advindos desse processo inflamatório cicatricial, independente de sua eficácia, deveria ser denominado de terapêutico, mesmo que não exista um processo infeccioso vigente. Neste contexto, poder-se-ia utilizar o termo profilático no sentido de prevenir, ao menos parcialmente, a morbidade intensa pós-tonsilectomia, especialmente no que se refere à dor pós-operatória. Os artigos disponíveis apontam, com uma exceção, para uma diferença significativa em favor do uso trans e pós-operatório dos antibióticos, em relação a placebo, na diminuição da morbidade usual a esse procedimento. Há somente um estudo comprovando a eficácia do uso de antibióticos como uso tópico e em curto prazo. Essa possibilidade precisa ser mais explorada.

Outro aspecto discutível são os critérios para eleição dos antibióticos a serem utilizados. Partindo do conhecimento da flora bacteriana da superfície e do interior das tonsilas, os autores têm justificado a escolha de drogas com espectro mais amplo e ação contra a enzima β -lactamase. Partindo do fato de que as tonsilas são removidas no procedimento, permanecendo a flora da orofaringe na loja tonsilar, é provável que as bactérias responsáveis pela resposta inflamatória não sejam as mesmas identificadas nas tonsilas.

Não temos a disposição cálculos do NNT (número de pacientes necessários para que o efeito encontrado se verifique). Este tipo de abordagem estatística poderia ser útil para pesarmos, de forma mais prática, os riscos e benefícios do emprego dos antibióticos nas tonsilectomias conforme testado na literatura. É provável que o tipo de técnica cirúrgica possa influenciar esta evolução, sendo que nos EUA, local da realização desses estudos, a maioria dos centros utiliza termo-cautério, sabidamente gerador de mais dor no pós-operatório. Os riscos individuais e comunitários relacionados à crescente resistência bacteriana, os potenciais efeitos adversos do uso dos antibióticos (diarréia, reações alérgicas, etc.) e os custos do tratamento devem ser criteriosamente pesados em relação ao provável benefício de menor tempo com dor, retorno mais breve à alimentação e menos reintervenções.

No momento, a conduta dos autores é reservar o uso de antibióticos como terapia para um melhor pós-operatório em pacientes adultos, nos quais a evolução é pior. É possível que, na população pediátrica, tenhamos menor morbidade pela maior facilidade de remoção dos tecidos, além do tipo e técnica, em geral, dissecação fria. O uso profilático propriamente dito segue sendo utilizado para os casos com indicação estabelecida (próteses, doença valvular cardíaca,

etc.). A partir dessa revisão, foram estabelecidos dois protocolos de pesquisa, sendo um deles para definição da flora da loja tonsilar, e outro para avaliação do uso de antibióticos, de forma exclusivamente profilática, tanto tópico como sistêmico, na evolução desse tipo de procedimento cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mann ER, Blair EA, Levy AJ, Chang A. Effect of topical antibiotic therapy on recovery after tonsillectomy in adults. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 1999; 121 (3): 277-82.
2. Grandis J et al. The efficacy of perioperative antibiotic therapy on recovery following tonsillectomy in adults: Randomized double-blind placebo controlled trial. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 1992; 106(2): 137-42.
3. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds - Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128: 79-88.
4. Orzac E. Medical care of the child before and after adenoidectomy and tonsillectomy. *New York: J. Med* 1956; 886.
5. Strong MT. Wound infection in otolaryngologic surgery and the in expediency of antibiotic prophylaxis. *Laryngoscope* 1963; 73(2): 165-84.
6. Carithers JS, Gebhart DE, Williams JL. Postoperative risks of pediatric tonsillectomy. *Laryngoscope* 1987; 97: 422-9.
7. Colreavy MP, et al. Antibiotic prophylaxis post-tonsillectomy: is it of benefit? *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1999; 50: 15-22.
8. Mann DG, St. George C, Scheiner E, et al. Tonsillectomy - some like it hot. *Laryngoscope* 1984; 94:677-9.
9. Handler SD, Miller LR, Richmond KH, Baranak CC. Post-tonsillectomy hemorrhage: incidence, prevention and management. *Laryngoscope* 1986; 96: 1243-7.
10. Gaffney RJ, Walsh MA, McSchane DP, Cafferkey MT. Post-tonsillectomy bacteraemia. *Clin Otolaryngol* 1992; 17: 208-10.
11. Soldado L, Esteban F, Delgado-Rodríguez M, Solanellas J, Florez C, Martín E. Bacteraemia during tonsillectomy: a study of the factors involved and clinical implications. *Clin Otolaryngol* 1998; 23: 63-6.
12. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds - Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128: 79-8.
13. DeDio RM et al. Microbiology of the tonsils and adenoids in a pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 763-5.
14. Jones J et al. The efficacy of cefaclor vs amoxicillin on recovery after tonsillectomy in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 590-3.
15. Lee WC, Duignan MC, Walsh RM, McRae-Moore JR. An audit of prophylactic antibiotic treatment following tonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1996; 110(4): 357-9.
16. Pitrez FA, Pioner SR, Kiss G. In: Pitrez FA, Pioner SR et al. *Pré e pós-operatório em cirurgia geral e especializada*, segunda edição. Porto Alegre: ArtMed; 2003. p.117-29.
17. Solomkin J. In: Baker RJ, Fischer J. *Mastery of surgery*. Fourth edition. Philadelphia, Lippincott: Williams & Wilkins; 2001. p.146-54.
18. Fairbanks DN. In: Bayley BJ, Calhoun KH et al. *Head and Neck Otolaryngology*. Third edition. Philadelphia, Lippincott: Williams & Wilkins; 2001. p.47-54.
19. Miles AA, Miles EM, Burke J. The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol* 1957; 38: 79-96.
20. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50: 161-8.
21. DiPiro J, Cheung R, Boeden T, Mansberger J. Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections. *Surgical Pharmacology* 1986; 152: 5.