

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA NA CIRURGIA BARIÁTRICA

ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN BARIATRIC SURGERY

Álvaro Antonio Bandeira Ferraz TCBC-PE¹; Cristiano de Souza Leão, ACBC-PE²;
Josemberg Marins Campos, TCBC-PE³; Euclides Martins Filho, TCBC-PE²;
Antonio Cavalcanti de Albuquerque, TCBC-PE²; Edmundo Machado Ferraz, TCBC-PE⁴

RESUMO: Objetivo: Analisar os resultados da incidência de infecção do sítio cirúrgico com três diferentes esquemas antimicrobianos. **Método:** No período de Janeiro de 1999 a Dezembro de 2004 foram realizadas 716 cirurgias para o tratamento da Obesidade mórbida, seguindo a técnica proposta por Fobi/Capella. Foram estudados comparativamente três grupos de pacientes: Grupo I – (185) em que foi realizada a profilaxia antimicrobiana com ampicilina/sulbactam, na dose de 3g em duas doses; Grupo II (280) em que a profilaxia foi com ceftriaxona na dose de 1g (dose única); e Grupo III (251) em que a profilaxia foi com ertapenem, na dose de 1 g (dose única). **Resultados:** O resultado do presente estudo demonstra taxas de infecção do sítio cirúrgico de 3,78% no grupo de profilaxia com ampicilina-sulbactam, 6,81% no grupo de profilaxia com ceftriaxona e de 1,99% no grupo de ertapenem. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso da associação ampicilina/sulbactam ou ceftriaxona com relação à incidência de infecção do sítio cirúrgico. No entanto, quando comparados os resultados do Grupo II (Ceftriaxona) com o Grupo III (Ertapenem), houve uma diferença estatisticamente significativa. **Conclusão:** A utilização do ertapenem, de maneira profilática, no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida, determinou taxas de infecção do sítio cirúrgico estatisticamente inferiores ao grupo de ceftriaxona e similar ao de ampicilina-sulbactam (*Rev. Col. Bras. Cir.* 2007; 34(2): 73-77).

Descritores: Infecção da ferida operatória; Cirurgia bariátrica; Infecção; Antibioticoprofilaxia; Gastroplastia; Obesidade mórbida.

INTRODUÇÃO

O aumento do número de casos de obesidade mórbida tratados cirurgicamente, atingiu grandes proporções. O número de cirurgias bariátricas realizadas em todo o mundo cresceu essencialmente baseados em dois fatores: os bons resultados do tratamento cirúrgico e do crescimento exponencial da obesidade.

Para que uma antibioticoprofilaxia seja realizada de maneira eficaz, se faz necessário dentre os requisitos mínimos, além daqueles recomendados^{1,2} que se apresente em concentrações máximas nos tecidos no momento da incisão. O texto³, que serviu de base a estes estudos, no entanto, foram baseados em pacientes sadios e não obesos.

A utilização de drogas e sua distribuição em pacientes obesos e particularmente em obesos mórbidos não está ainda divulgada e se torna ainda mais escassa em se tratando de antimicrobianos. Pouco se sabe sobre a farmacocinética de antibióticos em pacientes com IMC acima de 40⁴.

Os pacientes obesos por sua composição corporal absorvem, distribuem, metabolizam e excretam as drogas de maneira diferente⁴⁻⁷. Recentemente têm sido avaliadas as rela-

ções existentes entre o tamanho do corpo, funções fisiológicas e variáveis farmacocinéticas na população obesa. Algumas alterações fisiológicas próprias do obeso mórbido apresentam potenciais conseqüências para a cinética das drogas. Dentre estas alterações podemos citar: massa corpórea aumentada; débito cardíaco e volume sanguíneo total aumentado; clearance renal aumentado; aumento da deposição gordurosa no fígado; alterações nos níveis plasmáticos de proteínas.

A incidência de infecção do sítio operatório no tratamento da obesidade mórbida é alta e as atuais recomendações de antibioticoprofilaxia são falhas⁸. Neste tipo de paciente, a infecção do sítio cirúrgico tende a apresentar significativa morbidade.

O objetivo deste estudo foi analisar os resultados da incidência de infecção do sítio cirúrgico com três diferentes esquemas antimicrobianos.

MÉTODO

No período de Janeiro de 1999 a Dezembro de 2004 foram realizadas 716 operações para o tratamento da obesidade mórbida, seguindo a técnica proposta por Fobi/Capella

1. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Chefe da Unidade de Transplantes do HC da UFPE; Mestre e Doutor em Medicina pela UFPE. Especialização em Infecção em Cirurgia no Medical College of Wisconsin – EUA; Fellow da Surgical Infection Society; Professor Livre-Docente USP-Ribeirão Preto.
2. Professor Substituto do Departamento de Cirurgia da UFPE; Aluno da Pós-graduação em Cirurgia da UFPE – nível Doutorado.
3. Mestre e Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal de Pernambuco.
4. Professor Titular de Cirurgia Abdominal e Bases da Técnica Cirúrgica da UFPE; Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da UFPE; Doutor e Livre Docente pela UFPE; Fellow do American College of Surgeons (FACS) e da Surgical Infection Society.

Recebido em 01/09/2006

Aceito para publicação em 04/11/2006

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de Financiamento: nenhuma

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da UFPE.

(Septação gástrica com reconstituição em Y de Roux proximal) por via convencional. O estudo realizado foi do tipo prospectivo e controlado, com controle temporal dos grupos.

A indicação cirúrgica foi definida quando o Índice de Massa Corpóreo (IMC) foi igual ou superior a 40kg/m^2 ou \geq a 35kg/m^2 com comorbidades associadas.

Quando da admissão, os pacientes eram examinados e orientados no que se refere ao banho com lavagem da cabeça e do local da cirurgia. A tricotomia foi realizada após a indução anestésica. A identificação de infecção comunitária determinou a suspensão do procedimento eletivo.

Para abertura da cavidade foi utilizada uma incisão mediana supra-umbilical em todos os pacientes. Após a abertura da pele, o subcutâneo adjacente era aberto com tração suave dos bordos, evitando uma agressão maior e consequentemente diminuir a formação de seroma. O fechamento da aponeurose fez-se com sutura contínua com fio absorvível número 1. Foi realizada a sutura do tecido celular subcutâneo para aproximação e diminuição do espaço morto. Não foram aplicados drenos no tecido subcutâneo. A pele foi fechada por sutura ou grampeamento.

Foram estudados comparativamente três grupos de pacientes: Grupo I – (185 pacientes) em que foi realizada a profilaxia antimicrobiana com ampicilina/sulbactam, na dose de 3g em duas doses; Grupo II (280 pacientes) em que a profilaxia foi com ceftriaxona na dose de 1g (dose única); e Grupo III (251 pacientes) em que a profilaxia foi com ertapenem, na dose de 1 g (dose única). A dose de antimicrobiano foi administrada na indução anestésica^{1,2,9}.

A dose do antibiótico foi recalculada de acordo com o peso corporal total e o peso corporal ideal⁴. No grupo III (ertapenem) foi utilizado a mesma dose, independente do peso do paciente.

Os pacientes foram seguidos ambulatorialmente por um período mínimo de 30 dias para o controle e o diagnóstico de complicações infecciosas^{10,11}.

Todas as operações foram classificadas em contaminadas de acordo com a definição quanto ao grau de contaminação cirúrgica.

A presença de pus foi o critério utilizado para classificar a ferida como infectada. Detectada infecção no sítio, a ferida era aberta e tratada com curativos diários. Seromas foram tratados por expressão manual sem abertura de pontos.

Números absolutos e percentagens foram utilizadas para demonstração dos dados e o método do Chi-quadrado para a análise estatística, sendo considerado significativo o nível de confiança de 95% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Não houve diferença nos grupos estudados, quando analisados a idade, sexo, peso pré-operatório, índice de massa corpóreo (IMC) e quanto à presença de comorbidades (Tabela 1).

Nesta série, as complicações cirúrgicas mais frequentes estão relacionadas na tabela 2. Não houve necessidade de re-operação para tratamento de complicações da ferida ou mortalidade relacionada a esta complicação.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso da associação ampicilina/sulbactam ou ceftriaxona com relação à incidência de infecção do sítio cirúrgico. No entanto, quando comparados os resultados do Grupo II (Ceftriaxona) com o Grupo III (Ertapenem), houve uma diferença estatisticamente diferente (Tabela 3).

Não foram observados durante o estudo efeitos colaterais ou reações adversas que pudessem ser atribuídas aos agentes antimicrobianos empregados profilaticamente.

DISCUSSÃO

A profilaxia para infecção no paciente obeso segue as mesmas recomendações adotadas para o paciente não obeso. Em abril de 1999 foi publicado um consenso em prevenção de infecção do sítio cirúrgico que recomenda a utilização de antimicrobianos de maneira profilática, quando indicado, por via intravenosa, de modo que se apresente em concentrações plasmáticas máximas no momento da incisão. Os níveis terapêuticos, devem ser mantidos no sangue e nos tecidos, durante toda a cirurgia, ou no máximo, por mais algumas horas após o fechamento da pele⁹.

O paciente obeso, por sua composição corporal, absorve, distribui, metaboliza e excreta as drogas de maneira diferente. A literatura ainda dispõe de pouca informação no que diz respeito à farmacoterapia para o paciente obeso, e os dados disponíveis são limitados a pequeno número de drogas. Assim como as drogas anestésicas, agentes quimioterápicos, e alguns outros medicamentos,

Tabela 1 - Estratificação dos grupos.

	Ampicilina/sulbactam (n=185)	Ceftriaxona (n=280)	Ertapenem (n=251)
Sexo - Feminino	109 – 58,9%	173 – 61,8%	156 – 62,1%
Masculino	76 – 41,1%	107 – 38,2%	95 – 37,8%
Idade média (anos)	33,2 (16 - 61)	33,7 (20 - 59)	36,1 (15 - 62)
Peso médio (Kg)	124,8 (86 - 215)	136,2 (97 - 287)	136,9 (85 - 232)
IMC médio (Kg/m ²)	44 (35 - 79)	46 (35 - 98)	45 (35 - 72)
Presença de comorbidades	136 – 73,5%	196 – 70,0%	182 – 72,5%

Tabela 2 - Complicações.

Complicações	Grupo I		Grupo II		Grupo III		TOTAL
	Ampicilina/ sulbactam		Ceftriaxona		Ertapenem		
	(185)		(280)		(251)		(716)
Seroma	72	(38,9%)	81	(29,0%)	101	(40,2%)	254 - 35,5%
Atelectasia	09	(4,8%)	17	(6,1%)	18	(7,2%)	44 - 6,1%
Infecção respiratória	05	(2,7%)	08	(2,8%)	3	(1,2%)	16 - 2,2%
Infecção urinária	03	(1,6%)	11	(3,9%)	5	(2,0%)	19 - 2,6%
Fístula gástrica	03	(1,6%)	04	(1,4%)	0		7 - 1,0%
Fenômenos tromboembólicos	02	(1,1%)	06	(2,1%)	2	(0,8%)	10 - 1,4%
Infecção intra-abdominal	03	(1,6%)	06	(2,1%)	2	(0,8%)	11 - 1,5%
Óbito pós-operatório	0		04	(1,4%)	0		4 - 0,6%

os antimicrobianos podem sofrer forte interferência da obesidade e de modificações determinadas por procedimentos cirúrgicos. Poucos dados na literatura relacionam dose de antimicrobianos com obesidade mórbida⁴.

O volume e velocidade de distribuição das drogas são influenciados por muitos fatores, incluindo a massa corporal, o fluxo sanguíneo tissular, ligação protéica e tissular, e cinética de eliminação das drogas nos tecidos. A importância relativa de cada um destes fatores varia com as características físicas e químicas da droga, incluindo sua lipossolubilidade. A maior parte dos antimicrobianos são substâncias polares, ou hidrofílicas, que distribuem-se bem em água, mas não no tecido adiposo. O conteúdo de água no tecido adiposo é de aproximadamente 30% do de outros tecidos, então, o volume de distribuição de drogas hidrofílicas neste tecido deve ser de apenas 30% do volume de distribuição nos demais tecidos. A distribuição de antimicrobianos hidrofílicos na água em tecido adiposo justifica o aumento na dose, proporcionalmente ao excesso de peso corporal, com o uso do fator de correção da dose com o peso (FCDP):

Peso a ser considerado para cálculo da dose = FCDP (PCT - PCI) + PCI, onde PCT é o peso corporal total, e PCI é o peso corporal ideal¹².

Sob peso e condições normais, o fluxo sanguíneo no tecido gorduroso é baixo e representa aproximadamente 5% do output cardíaco, enquanto que em tecido sem gordura este fluxo chega a 22%¹³. Deste modo, é importante reconsiderar a profilaxia na obesidade mórbida.

Vancomicina e aminoglicosídeos são antibióticos cuja farmacocinética foram extensivamente estudados na população de obesos. Embora os dados ainda não sejam definitivos, recomendações iniciais podem ser sugeridas. Doses de vancomicina devem ser calculadas de acordo com o PCT. Doses de aminoglicosídeos devem ser baseadas no volume de distribuição, utilizando um FCDP de aproximadamente 0,4. O intervalo entre as doses deve ser individualizado, através de dosagens de concentrações séricas destas drogas¹⁴.

Allard *et al.*¹⁵ estudaram o volume de distribuição e a depuração da ciprofloxacina em obesos, e observaram que a concentração plasmática máxima de ciprofloxacina é menor em indivíduos obesos que em não-obesos após infusão de 400 mg EV, mas as concentrações ainda permanecem dentro da faixa terapêutica recomendada. Estes autores concluem que a dose de ciprofloxacina deve ser baseada no PCI mais o FCDP de 0,45.

Edmiston *et al.*¹⁶ enfatizaram a necessidade de uma melhor análise da profilaxia na obesidade mórbida e inclusive

Tabela 3 - Incidência de infecção da ferida operatória.

	Total pacientes	Infecção ferida	%
GRUPO I			
Ampicilina/sulbactam	185	07	3,78%
GRUPO II			
Ceftriaxona	280	19	6,81%
GRUPO III			
Ertapenem	251	05	1,99%
TOTAL	716	31	4,33%

Chi-quadrado - $p = 0,023$.

Grupo I x Grupo II - $p = 0,241$.

Grupo I x Grupo III - $p = 0,404$.

Grupo II x Grupo III - $p = 0,014$.

nos subgrupos com índice de massa corpórea (IMC) de 50-59 e IMC acima de 60. Avaliando a concentração de cefazolina no seu local de ação, observaram que níveis terapêuticos foram obtidos em apenas 28,6% dos pacientes com IMC entre 50 e 59 kg/m², e em apenas 10,2% dos pacientes com IMC igual ou superior a 60 kg/m².

Nem sempre o simples aumento da dose administrada é suficiente para garantir uma boa cobertura profilática. A redução da incidência de infecção do sítio operatório de 16,5% para 5,6% pode ser obtida elevando a dose profilática de cefazolina de 1g para 2g¹⁷. No entanto, alguns esquemas profiláticos devem ser repensados e até mesmo, substituídos, em se tratando de obesidade mórbida.

As profilaxias das gastroplastias com cefazolina apresentam taxas de infecção do sítio operatório que variam de 5,6-20%, mesmo com ajustes de doses^{8,16,17}.

A incidência de infecção do sítio cirúrgico no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida é alta e as atuais recomendações de antibioticoprofilaxia são falhas⁸. Este é o nosso sentimento e deste modo, estamos desde 1997 estudando esquemas de profilaxia seguros e eficientes.

Comparando pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux proximal, submetidos à profilaxia antimicrobiana com ampicilina/sulbactam, na dose de 3g (em duas doses), com os que receberam ceftriaxona, na dose de 1g (dose única), não há diferença significativa com relação à incidência de infecção no sítio cirúrgico¹⁸.

O ertapenem é um carbapenêmico do Grupo 1 com ação em bactérias aeróbias e anaeróbias comunitárias. A inclusão em sua fórmula de um grupo trans-1-hidroetil permite uma ação antibacteriana eficaz contra a maioria dos organismos produtores de beta-lactamases. Apresenta uma meia vida

de 4-20 horas, sua excreção é essencialmente renal e apresenta uma forte ligação protéica^{19,20,21}. Estas características permitem a sua utilização em dose única diária e com grandes potenciais na profilaxia cirúrgica¹⁹.

É uma preocupação a utilização indiscriminada de carbapenêmicos, pela possibilidade da emergência de bactérias resistentes, no entanto é importante considerar que após mais de 17 anos da utilização de imipenem, os casos de identificação de carbapenases continuam raros, e principalmente, porque as carbapenases ocorrem essencialmente em bactérias não fermentadoras, fora do espectro do ertapenem¹⁹.

A escolha da utilização da profilaxia com ertapenem foi baseada nas seguintes características^(19,20,21): Amplo espectro contra bactérias comunitárias; Ativo contra bactérias gástricas e do intestino delgado proximal;

Características que possibilitam a utilização em dose única (meia vida longa); Excreção majoritariamente renal; Forte adesão a proteínas plasmáticas; boa penetração nos tecidos celular subcutâneo; baixa toxicidade e efeitos colaterais.

O resultado do presente estudo demonstra taxas de infecção do sítio cirúrgico de 3,78% no grupo de profilaxia com ampicilina-sulbactam, 6,81% no grupo de profilaxia com ceftriaxona e de 1,99% no grupo de ertapenem.

A distribuição temporal dos pacientes evitou que houvesse interferência na curva de aprendizado nos resultados dos diferentes grupos.

A utilização do ertapenem, de maneira profilática, no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida, determinou resultado bastante promissor. No entanto, estudos relacionados ao seu impacto na microflora hospitalar e sua repercussão na emergência de bactérias resistentes carecem de maiores estudos.

ABSTRACT

Background: To analyze the results of the incidence of wound infection under 3 different antibiotics regimens. **Methods:** Between January, 1999 and December, 2004, 716 bariatric surgeries had been performed using the technique proposed by Fobi/Capella. Three groups of patients had been compared, according to the antibiotic prophylaxis regimen: Group I: (n=185) ampicillin/sulbactam, 3g in two doses; Group II (n=280): ceftriaxone, 1g (single dose); and Group III: (n=251) ertapenem, 1g (single dose). **Results:** Our results demonstrate a rate of wound infection of 3.78% with ampicilina-sulbactam, 6.81% with ceftriaxona and 1.99% in the ertapenem group. There was no significant differences between ampicilina/sulbactam or ceftriaxona in relation to the incidence of wound infection. However, there was a statistically significant difference between Group II (Ceftriaxona) and Group III (Ertapenem). **Conclusion:** The use of ertapenem as the antibiotic prophylaxis for the surgical of morbid obesity was associated to a lower incidence of wound infection than with the use of ceftriaxone, while being similar than ampicillin/sulbactam.

Key words: Surgical wound infection; Bariatric surgery; Infection; Antibiotic prophylaxis; Gastroplasty; Obesity, morbid.

REFERÊNCIAS

1. Ferraz EM, Ferraz AAB. Antibioticoprofilaxia. In: Ferraz EM. Infecção em cirurgia. Rio de Janeiro: MEDSI; 1997. p. 345-52.
2. Ferraz AAB, Ferraz EM. Antibioticoprofilaxia em cirurgia. In: Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Programa de atualização. 2002;1(2):4-18.
3. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery. 1961;50:161-8.
4. Ferraz AAB, Albuquerque AC. Farmacocinética no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. In: Garrido Jr A, Ferraz EM, Barroso FL, Marchesini JB, Szego T. Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu. 2002; p.135-40.

5. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(3):199-213.
 6. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clin Pharmacokinet.* 1982;7(2):108-24.
 7. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1993;25(2):103-14.
 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. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(4):247-78; quiz 279-80.
 10. Ferraz EM, Ferraz AAB, Coelho HSTA, Viana VP, Sobral SML, Vasconcelos MDMM, Bacelar TS. Postdischarge surveillance for nosocomial wound infection: does a judicious monitoring find cases? *Am J Infect Control.* 1995;23(2):290-4.
 11. Ferraz EM, Ferraz AAB, Bacelar TS, D'Albuquerque HS, Vasconcelos MDMM, Leão CS. Controle de infecção em cirurgia geral. Resultado de um estudo prospectivo de 23 anos e 42.274 cirurgias. *Rev Col Bras Cir.* 2001;28(1):17-26.
 12. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis.* 1997;25(1):112-8.
 13. Lesser GT, Deutsch S. Measurement of adipose tissue blood flow and perfusion in man by uptake of ⁸⁵Kr. *J Appl Physiol.* 1967;23(5):621-30.
 14. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(5):415-26.
 15. Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sorgel F, LeBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54(4):368-73.
 16. 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.
 17. Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery.* 1989;106(4):750-6; discussion 756-7.
 18. Ferraz AAB, Arruda PCL, Spencer Netto FAC, Albuquerque AC, Lima MH, Ferraz EM. Estudo comparativo entre ampicilina/sulbactam e ceftriaxona na antibioticoprofilaxia de cirurgia bariátrica. *Rev Bras Med.* 2003;60(8):617-21.
 19. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(3):331-44. Epub 2003 Aug 13.
 20. Pletz MW, Rau M, Bulitta J, De Roux A, Burkhardt O, Kruse G, Kurowski M, Nord CE, Lode H. Ertapenem pharmacokinetics and impact on intestinal microflora, in comparison to those of ceftriaxone, after multiple dosing in male and female volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(10):3765-72.
 21. Hammond ML. Ertapenem: a Group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53 Suppl 2:ii7-9.
- Como citar este artigo:
Ferraz AAB, Leão CS, Campos JM, Martins Filho E, Albuquerque AC, Ferraz EM.
Profilaxia antimicrobiana na cirurgia bariátrica: ampicilina/sulbactam x ceftriaxona x ertapenem. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2007; 34(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:
Av. Beira Rio 240, Apto 2501
Madalena
50750-400 - Recife-PE
Tel.: 081- 3227.29.91
FAX: 081- 3271.15.26
E.mail: aabf@truenet.com.br