

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública

"AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA ASSISTÊNCIA QUANTO À
ANTIBIOTICOPROFILAXIA NA HISTERECTOMIA ABDOMINAL ELETIVA, NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFRJ"

por

Ricardo Justen Moreira da Costa

Orientadora: Dra. Lécia Krauss Silva

Co-orientadora: Dra. Maria Alicia Domingues Ugá

Dissertação submetida à Banca Examinadora do Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública - FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre

Outubro de 2000

Ricardo Justen Moreira da Costa, 2000
Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública

"AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA ASSISTÊNCIA QUANTO À
ANTIBIOTICOPROFILAXIA NA HISTERECTOMIA ABDOMINAL ELETIVA, NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFRJ"

por

Ricardo Justen Moreira da Costa

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Diana Maul de Carvalho (UFRJ)

Profa. Dra. Cláudia Maria de Rezende Travassos (FIOCRUZ)

Profa. Dra. Leticia Krauss Silva (FIOCRUZ)

Rio de Janeiro, Outubro de 2000

Dedico essa obra à N.S. Jesus Cristo,
Aos meus pais, Herbert Moreira de Santana Costa
e Cléa Justen Moreira da Costa,
Aos meus irmãos Antônio Jorge Justen Moreira da Costa e
Heloisa Justen Moreira de Souza
À minha sobrinha e afilhada Vívian Moreira de Souza e
demais familiares,
Ao amigo Décio Jorge de Azevedo Machado,
À amiga Joana D'Arc de Carvalho,
Ao Professor Walter Tavares,
e ao Professor Levy Gomes Ferreira

"O que marca o homem imaturo
é querer morrer heroicamente
por uma causa; o homem
maduro por ela vive
humildemente."

Wilhelm Stekel

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua luz em todos os Momentos

Aos pacientes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ, que tornaram possível essa obra

Às pessoas que contribuíram para a realização desse trabalho:

Meus pais e familiares

Profa. Letícia Krauss Silva, minha orientadora

Profa. Maria Alícia Domingues Ugá, minha co-orientadora

Prof. Walter Tavares

Prof. Levy Gomes Ferreira

Farmacêutica Joana D'Arc de Carvalho

Prof. Paulo Murillo Neufeld

Professores da ENSP-FIOCRUZ

Farmacêutico Mário Teixeira Antônio

Estatístico Marcelo Rubens dos Santos do Amaral

Aos Médicos José Gustavo Andrade Dias e Alexandre Naegle de Oliveira

À Médica Áurea Braga

Aos Funcionários do Serviço de Documentação Médica do HU-UFRJ

Aos funcionários do DAPS e da Secretaria Acadêmica da ENSP-FIOCRUZ

Aos Funcionários das Bibliotecas da ENSP-FIOCRUZ, CCS-UFRJ, Maternidade Escola-UFRJ, Manguinhos-FIOCRUZ, Instituto de Neurologia-UFRJ e IFF- FIOCRUZ

Aos funcionários do Centro Cirúrgico do HU-UFRJ

RESUMO

Objetivo: avaliar a qualidade da assistência cirúrgica com relação à prevenção da infecção pós-operatória, através do uso profilático de antimicrobianos, tomando como caso a histerectomia abdominal eletiva no Hospital Universitário da UFRJ.

Metodologia: a abordagem utilizada na elaboração de instrumentos para a avaliação da qualidade - *análises de processo, de resultado e de processo-resultado* – foi baseada em evidências científicas relativas à antibioticoprofilaxia cirúrgica, considerando as dimensões de *eficácia, segurança e custos*. A seleção do referente para o estudo levou também em conta a qualidade e a disponibilidade de dados e a relevância do estudo para as diferentes clínicas cirúrgicas do Hospital Universitário. O subgrupo cirúrgico (referente) selecionado para o estudo foi a *histerectomia abdominal eletiva*. A seguir, foram cumpridas 5 etapas metodológicas: **a)** estudo dos fatores prognósticos relativos à infecção pós-cirúrgica, e particularmente, à infecção pós-histerectomia **b)** exame das meta-análises e dos ensaios clínicos disponíveis sobre antibioticoprofilaxia cirúrgica relativos à histerectomia abdominal eletiva; **c)** avaliação dos dados disponíveis nos prontuários e outras fontes, relativos aos pacientes operados no período de agosto de 1998 a junho de 1999; **d)** delimitação dos instrumentos da avaliação _ referente, indicadores e padrões de processo e de resultado; **e)** análises de processo, de resultado e de processo-resultado relativas à antibioticoprofilaxia para o referente delimitado. Foi utilizado como indicador de processo o percentual de pacientes do referente submetidos à profilaxia cirúrgica, e como indicador de resultado o percentual de infecção da ferida cirúrgica. O padrão de processo elaborado foi de 100%, e o padrão de resultado estimado foi de 7% (intervalo de confiança [95%]: 3 a 11%).

Resultados: Análise de processo: a antibioticoprofilaxia cirúrgica foi empregada em apenas 54 % dos 61 casos de *histerectomia abdominal eletiva*. Análise de resultado: 20 % do referente desenvolveu infecção da ferida operatória. Análise de processo - resultado: houve consistência do resultado da análise de processo com o da análise de resultado, isto é, o uso da antibioticoprofilaxia abaixo do padrão de processo (100%) foi acompanhado por uma taxa de infecção acima do padrão de resultado (7%).

Conclusão: a qualidade da assistência aos casos de histerectomia abdominal eletiva, quanto ao uso de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica, no Hospital Universitário da UFRJ, durante o período estudado, foi considerada insatisfatória.

ABSTRACT

Objective: our objective is to assess the quality of surgery assistance related to prevention of post-operative infection, through the prophylactic use of antimicrobials, in the case of elective abdominal hysterectomy at the UFRJ University Hospital.

Methodology: the approach used on the elaboration of instruments for quality assessment - *process, outcome and process-outcome analyses* - was based on scientific evidences related to surgical antibiotic prophylaxis, considering the dimensions of *efficacy, safety and costs*. The selection of referent took also in account the quality and availability of data and the study importance for the different surgical clinics of University Hospital. The *elective abdominal hysterectomy* was the surgical subgroup (referent) selected for the study. Then, it has been performed 5 methodological steps: **a)** study of prognostic factors related to surgical infection, and particularly, to post-hysterectomy infection; **b)** examination of available meta-analyses and clinical trials about surgical antibiotic prophylaxis related to elective abdominal hysterectomy; **c)** estimation of available data from records and other sources related to patients operated between August/1998 to June/1999; **d)** delimitation of assessment instruments _ referent, indicators and standards of process and outcome; **e)** process, outcome and process-outcome analyses related to surgical antibiotic prophylaxis for the delimited referent. The percentual of patients from the referent undergone to surgical prophylaxis was used as process indicator; the percentual of surgical wound infection was utilized as outcome indicator. The process standard was 100% and the estimated outcome standard was 7% (confidence interval [95%]: 3 to 11%).

Results: Process analysis: surgical antibiotic prophylaxis was utilized in only 54% of 61 cases of *elective abdominal hysterectomy*. Outcome analysis: 20% of referent developed surgical wound infection. Process-outcome analysis: there has been consistence of the process analysis result with the result of outcome analysis, that is, the use of antibiotic prophylaxis below process standard (100%) was followed by a infection rate above outcome standard (7%).

Conclusion: the quality of assistance to elective abdominal hysterectomy cases, as to the use of antimicrobials in surgical prophylaxis, at the University Hospital of UFRJ, during the period of study, was considered not satisfying.

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGIA	9
3.1 Definição do subgrupo a ser analisado	9
3.2 Revisão sistemática da literatura	13
3.2.1 <u>Conceito e definições dos tipos de técnicas cirúrgicas para histerectomia</u>	15
3.2.2 <u>Fatores prognósticos para a infecção pós-operatória</u>	18
3.2.2.1 <i>Fatores prognósticos para a infecção do sítio cirúrgico em geral</i>	18
3.2.2.2 <i>Classificação da histerectomia frente aos estudos gerais de fatores prognósticos para a infecção pós-cirúrgica</i>	26
3.2.2.3 <i>Estudos sobre fatores prognósticos de infecção em cirurgias de histerectomia</i>	31
3.2.2.3.1 Fatores prognósticos: histerectomia ampliada x simples; total x subtotal	38
3.2.2.3.2 Fatores prognósticos e procedimentos operatórios concorrentes	38
3.2.3 <u>Revisão das evidências científicas sobre histerectomia abdominal eletiva, não radical</u>	42
3.2.3.1 <i>Exame da eficácia</i>	43
3.2.3.1.1 Quando a profilaxia deve ser iniciada?	45
3.2.3.1.2 Qual deve ser a duração da profilaxia cirúrgica	49
3.2.3.2 <i>O prolongamento do uso de antimicrobianos é seguro?</i>	58
3.2.3.3 <i>A importância dos custos</i>	61
3.3 Análise dos resultados (end-points) empregados nos ensaios clínicos	64
3.4 Definição preliminar de instrumentos para a avaliação da qualidade	65
3.5 Análise mais detalhada dos dados dos prontuários	66
3.6 Análise dos ensaios que empregaram profilaxia em regime de dose única, com resultado para infecção da ferida operatória	69
3.7 Definição final dos instrumentos para a avaliação da qualidade	70
4. RESULTADOS	72
4.1 Análise de processo	72
4.2 Análise de resultado	74
5. DISCUSSÃO	75
6. CONCLUSÃO	98
7. ANEXO 1	99
8. ANEXO 2	125
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129

1. INTRODUÇÃO

Um subgrupo das infecções hospitalares - a *infecção pós-cirúrgica* - é um problema relevante de saúde. Nos E.U.A., estima-se que 23 milhões de cirurgias são realizadas por ano, com o desenvolvimento de pelo menos 920.000 infecções da ferida operatória, que estão associadas ao aumento do tempo de internação, das taxas de letalidade e dos gastos hospitalares (Kluytmans, 1997). Por outro lado, existem soluções que visam minimizar esse problema, como é o caso da utilização de antimicrobianos com o objetivo de prevenir a ocorrência de infecção pós-cirúrgica. Essa intervenção, conhecida como antibioticoprofilaxia cirúrgica, é definida como um procedimento utilizado para reduzir os riscos de infecção no sítio da cirurgia, não possuindo como finalidade reduzir o risco de infecção em outros sítios, como o trato respiratório ou o urinário (Brasil, Ministério da Saúde, 1998).

Existem, por outro lado, evidências científicas de benefício da antibioticoprofilaxia cirúrgica para diversos tipos de cirurgia, a partir dos resultados de meta-análises de ensaios clínicos controlados e randomizados, como para a cirurgia biliar (Meijer & col., 1990), cirurgia colorretal (Baum et al., 1981; Song & Glennly 1998), cirurgia cardíaca (Kreter & Woods 1992), neurocirurgia (Langley & col., 1993), cirurgia ortopédica (Gillespie, 1997), histerectomia abdominal (Polk, 1981; Wttewaall-Evelaar, 1990; Mittendorf & col., 1993; Mittendorf & col., 1995), histerectomia vaginal Polk, 1981) e cesariana (Polk, 1981).

Os países desenvolvidos têm dado importância às atividades de avaliação tecnológica, que é uma forma de pesquisa que examina os efeitos das tecnologias e as conseqüências sociais a curto e a longo prazo da aplicação da tecnologia. Através da síntese do conjunto dessas informações, a avaliação tecnológica pode ajudar na tomada

de decisões racionais quanto à incorporação e utilização das tecnologias (Banta & Luce, 1993), subsidiando assim os processos de melhoria da qualidade da atenção médica.

Na área da saúde, a principal proposta da avaliação tecnológica é promover a utilização apropriada das tecnologias, inclusive com relação à dimensão *custo*. Logo, é preciso também verificar se o benefício vale o custo empregado, isto é, examinar as alternativas existentes quanto à relação custo-efetividade (Banta & Luce, 1993).

Ao nível das organizações de saúde, vários profissionais estão envolvidos na adoção de tecnologias, como os administradores, farmacêuticos, médicos e financiadores. Por outro lado, a decisão de usar uma tecnologia normalmente é efetuada pelos médicos, que ainda possuem um alto grau de autonomia na prescrição de medicamentos e solicitação de recursos de diagnóstico.

Diversos fatores influenciam a difusão das tecnologias, como o conhecimento sobre sua eficácia e segurança, existência de vantagem sobre tecnologias anteriores, nível de treinamento do médico, promoção pelas indústrias, além dos aspectos culturais e demandas da população por tecnologias sofisticadas. Por outro lado, talvez o fator mais importante seja o sistema de pagamento, sobretudo em função da existência dos mecanismos de seguro e de diferentes políticas de cobertura dos serviços de saúde.

Banta & Luce (1993) propuseram uma estratégia sistemática para a avaliação tecnológica do cuidado à saúde, que inclui quatro etapas interdependentes:

1) Identificação: a decisão para realizar avaliações tecnológicas deve ter como precedente a identificação de tecnologias que necessitam de avaliação, em função do estabelecimento de prioridades. Exemplos: tecnologias benéficas que são desconsideradas; tecnologias suspeitas, que podem ser inúteis e/ou causar danos; tecnologias caras e/ou largamente utilizadas.

2) Testes (coleta de dados): essa etapa inclui a realização de estudos e a coleta de dados sobre a tecnologia selecionada, a partir de estudos bem desenhados, buscando-se evidência relativa à eficácia, segurança, efetividade e custos.

3) Síntese: é a etapa-chave da avaliação tecnológica, onde os dados coletados e as análises parciais são reanalisados e sintetizados criticamente, para que possa ser feito um juízo sobre a tecnologia avaliada.

4) Disseminação: A informação resultante da síntese deve ser disseminada de forma que influencie a tomada de decisão pelas autoridades de saúde (registro, financiamento) e o comportamento dos profissionais de saúde quanto à utilização da tecnologia avaliada.

Por outro lado, a utilização apropriada das tecnologias na área da saúde, considerando-se os aspectos como segurança, eficácia e custos, está diretamente associada ao conceito de qualidade do cuidado à saúde, como veremos a seguir.

Segundo Donabedian (1980), o conceito de qualidade com relação aos serviços de saúde envolve uma questão de juízo sobre o cuidado prestado. O cuidado à saúde pode ser dividido em técnico e interpessoal. A qualidade do cuidado técnico à saúde consiste na aplicação da ciência médica e da tecnologia de uma forma que maximize os seus benefícios para a saúde, sem que haja um correspondente aumento de seus riscos. O grau de qualidade é dado pela extensão na qual o cuidado fornecido consegue alcançar o balanço mais favorável entre riscos e benefícios.

O custo também deve ser visto como um dos componentes necessários para o julgamento da qualidade. Segundo Donabedian (1980), quanto maior for a aplicação de um cuidado considerado desnecessário e prejudicial, mais pobre será a sua qualidade, pois esse caso não considera nenhuma expectativa de benefício para ser balanceado com o prejuízo causado. O gasto de tempo e de dinheiro na aplicação de um dado cuidado

implica em uma diminuição no montante que pode ser gasto em outros valores individuais e da sociedade.

Portanto, o julgamento da qualidade deve passar pelo entendimento de que a utilização desnecessária, ineficiente e/ou prejudicial à saúde implica em uma perda de benefícios individuais e sociais em função da não aplicação dos recursos da melhor forma.

Para a realização da avaliação da qualidade do cuidado à saúde, Donabedian (1980) propôs estratégias que incluem a avaliação da estrutura, avaliação do processo e avaliação do resultado do processo de cuidado:

- ⇒ a estrutura diz respeito aos recursos humanos e financeiros, instrumentos disponíveis, e aos arranjos físicos e organizacionais onde ocorre o cuidado;
- ⇒ o processo de cuidado envolve conjunto de atividades que ocorrem entre os profissionais e os pacientes;
- ⇒ o resultado significa uma mudança nas condições de saúde corrente ou futura do indivíduo, que pode ser atribuída a um cuidado prévio de saúde.

De acordo com Donabedian (1980), a utilização da estrutura como indicador da qualidade é limitada, pois é difícil estabelecer uma relação entre estrutura e performance do cuidado. Também é limitado usar somente o resultado como indicador da qualidade, pois outros fatores que não estão relacionados ao cuidado podem ter influência sobre as mudanças nas condições de saúde, havendo a necessidade de separá-los, para que seja obtido o resultado real do cuidado. Nesse sentido, para que as inferências a respeito da qualidade sejam válidas, é necessário que exista uma validade causal entre processo e resultado, isto é, que seja possível encontrar determinados resultados sob condições específicas. A validade causal refere-se à capacidade de um processo específico produzir resultados específicos sob condições específicas (Donabedian, 1980).

Uma vez estabelecido que os procedimentos usados em determinadas situações estão claramente associados a bons resultados, a presença ou a ausência desses procedimentos podem ser aceitas como uma evidência de uma qualidade boa ou ruim, respectivamente (Donabedian, 1980).

Por outro lado, a consequência do cuidado é, normalmente, influenciada pelo prognóstico associado às condições do paciente , isto é, à gravidade com que a doença se expresa em cada paciente. Assim, quando os resultados são empregados para a obtenção de inferências a respeito da qualidade, é preciso controlar a influência dos prognósticos dos pacientes sobre os resultados do cuidado, para que se tenha certeza de que o resultado pode realmente ser atribuído ao cuidado implementado. A validade atribuível refere-se à influência relativa à capacidade de um processo específico produzir resultados específicos em uma situação particular. Ocorre quando um resultado utilizado para fazer inferências sobre a qualidade do cuidado pode ser, de fato, atribuído ao cuidado (Donabedian, 1980).

Donabedian (1980) recomenda que se faça, sempre que possível, uma avaliação da relação processo-resultado, ou seja, que se utilize simultaneamente os achados das análises de processo e de resultado para proceder a uma avaliação de qualidade. Nesse sentido, as medidas do resultado podem ser medidas confirmatórias ou suplementares dos aspectos do processo, permitindo testar se os elementos do processo continuam sendo especificados e mensurados adequadamente. As medidas dos elementos do processo, por sua vez, permitem observar se os resultados estão sendo especificados e medidos apropriadamente. Dessa forma, o sistema de avaliação incorpora a verificação da sua própria validade, permitindo apurar se o sistema está medindo o que deve ser medido. A má especificação das condições sob as quais a relação processo-resultado é

medida contribui para uma maior vulnerabilidade do resultado à perda de validade atribuível.

As avaliações de processo, resultado, e da relação processo-resultado são aplicadas a referente(s) específico(s), de acordo com critérios, indicadores e padrões derivados preferencialmente de bases científicas fundamentadas, como os estudos clínicos randomizados bem desenhados (Donabedian, 1982). Referente é aquele ao qual os critérios, indicadores e padrões são aplicados. Geralmente, é um diagnóstico, mas pode ser uma condição, problema ou situação. Ou ainda uma população que demanda um serviço. Critério é o fenômeno que se mede para avaliar a qualidade do cuidado médico, podendo pertencer tanto à categoria de estrutura, como à de processo, ou à de resultado. O indicador se refere ao fenômeno que mensura o processo e o resultado. O padrão é a especificação numérica precisa do que constitui um grau aceitável de qualidade, que pode ser expresso de forma nominal (presente ou ausente) ou quantitativa, dependendo dos elementos que estão sendo medidos. Os padrões de processo, em geral, são expressos como uma proporção ou taxa (Donabedian, 1982).

Em nosso país, existem relatos apontando falhas na incorporação de tecnologias e na execução de procedimentos custo-efetivos relevantes, comprometendo a qualidade técnica dos serviços (Krauss Silva, 1992; Krauss Silva & col., 1999a; 1999b). A incorporação e difusão de tecnologias médicas tem sido freqüentemente feita de forma inapropriada, gerando repercussões negativas para o financiamento do setor saúde e para a equidade no acesso e utilização de serviços (Banta, 1986). A avaliação da qualidade dos serviços de saúde, em nosso meio, tem se limitado geralmente ao exame parcial da estrutura física, aos aspectos quantitativos de produção de serviços e à avaliação precária de morbimortalidade, utilizando-se muitas vezes, parâmetros, indicadores e padrões inadequados ou obsoletos. Por isso, é importante que sejam

desenvolvidos referentes, critérios, indicadores e padrões com base em evidência científica que permitam uma avaliação apropriada da qualidade técnica dos serviços de saúde, buscando-se, com isto, um aumento da sua eficiência (Krauss Silva & col.,1996).

O presente trabalho foi concebido em função da existência de um problema de saúde relevante, como a infecção pós-cirúrgica, e da existência de evidências de que o uso de antimicrobianos pode ser eficaz na prevenção desse tipo de infecção. E também em função da importância da avaliação tecnológica e da avaliação da qualidade dos serviços de saúde, frente a uma necessidade de utilização mais adequada dos medicamentos.

Tendo em vista o longo espectro e complexidade do campo da cirurgia médica, a análise de todas as subáreas cirúrgicas relevantes certamente demandaria muito tempo. Portanto, buscou-se selecionar um subgrupo cirúrgico para o qual a avaliação da qualidade pudesse mostrar-se útil e tecnicamente viável.

Nesse sentido, foram formulados o objetivo geral e os objetivos específicos do presente trabalho, apresentados a seguir.

2. OBJETIVOS

- Objetivo geral:

⇒ Avaliar a qualidade da assistência cirúrgica com relação à prevenção da infecção pós-operatória, focalizando o procedimento antibioticoprofilaxia cirúrgica no Hospital Universitário da UFRJ.

- Objetivos específicos:

⇒ Definir o subgrupo cirúrgico a ser analisado;

⇒ Revisar sistematicamente a literatura para a síntese da evidência científica dos efeitos da antibioticoprofilaxia em relação ao subgrupo selecionado;

⇒ Delimitar instrumentos para a avaliação da qualidade da assistência com relação à antibioticoprofilaxia cirúrgica;

⇒ Avaliar a qualidade da assistência ao subgrupo cirúrgico selecionado, com relação ao uso profilático de antimicrobianos, através das análises de processo, de resultado, e de processo-resultado.

3. METODOLOGIA

3.1 Definição do subgrupo a ser analisado:

A definição do subgrupo a ser analisado compreendeu duas etapas:

a) A *análise preliminar* das revisões sistemáticas¹ e meta-análises² existentes, no sentido de identificar: - os subgrupos cirúrgicos para os quais existem evidências de benefício relevante com o uso da antibioticoprofilaxia cirúrgica, em termos de prevenção da infecção pós-operatória; - as características gerais relativas aos pacientes, incluídos/excluídos, à intervenção e à delimitação da infecção pós-cirúrgica.

b) A *análise preliminar* de amostras dos registros de internação e ambulatoriais do Hospital Universitário da UFRJ, relativos aos subgrupos cirúrgicos para os quais existem evidências de benefício relevante com o uso da antibioticoprofilaxia, no sentido de: - obter indicações sobre a existência ou não de rotina do uso profilático de antimicrobianos; - estimar a qualidade dos dados com relação às informações relativas aos pacientes, à intervenção cirúrgica, à prescrição de medicamentos, e às complicações infecciosas. Ou seja, avaliar se os dados do serviço provavelmente permitiriam a

¹ Revisão sistemática: revisão que utiliza métodos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e para coletar e analisar os dados dos estudos incluídos na revisão (The Cochrane Collaboration Handbook, 1998).

² Meta-análise: revisão sistemática quantitativa (Mulrow, 1996); combinação quantitativa dos resultados de vários estudos, para a obtenção de uma estimativa única do resultado (Dickersin & Manheimer, 1998).

realização de uma avaliação da qualidade do processo de cuidado e do resultado (Donabedian, 1980; 1982), i.e., se os dados disponíveis relativos ao referente, à intervenção e aos resultados (Donabedian, 1982) seriam satisfatórios, conforme a descrição básica desses elementos nas meta-análises.

Quanto à primeira etapa, o levantamento das revisões sistemáticas e meta-análises disponíveis incluiu a seguinte estratégia de busca: pesquisas efetuadas no *Medline*, 1966-2000, *Web of Sciences*, 1966-2000 e *Cochrane Library*, 1998, 2nd Quarter. As palavras-chaves utilizadas foram: *antimicrobia**³; *antibioti**⁴, *prophyla**⁵, *chemoprophyla**⁶, *surger**⁷, *operatio**⁸, *meta**⁹, *combi**¹⁰, *pool**¹¹, *systematic*, *review*, *overview* e *synthesis*. Também foram consultadas as referências das revisões encontradas e dos capítulos sobre profilaxia cirúrgica de dois livros textos: Tavares (1996a) e Trilla & Mensa (1997). Somente foram incluídas revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos controlados e randomizados, possuindo comparação entre grupo submetido à profilaxia versus grupo-placebo ou sem medicamento.

Foram encontradas 12 meta-análises, que compreenderam 6 áreas cirúrgicas. Os resultados são mostrados a seguir, na Tabela 1.

³ *Wild-card* que inclui as palavras *antimicrobial* ou *antimicrobials*.

⁴ *Wild-card* que inclui os termos *antibiotic* ou *antibiotics*.

⁵ *Wild-card* que considera as palavras *prophylaxis* ou *prophylactic*.

⁶ *Wild-card* que considera os termos *chemoprophylaxis* ou *chemoprophylactic*.

⁷ *Wild-card* que inclui os termos *surgery* ou *surgeries*.

⁸ *Wild-card* que considera as palavras *operation* ou *operations*.

⁹ *Wild-card* que inclui os termos *meta-analysis* ou *metaanalysis* ou *meta-analyses*.

¹⁰ *Wild-card* que inclui os termos *combining* ou *combination*.

¹¹ *Wild-card* que inclui os termos *poling* ou *pooled*.

Tabela 1
Meta-Análises de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados Sobre Uso de
Antibioticoprofilaxia Cirúrgica

Área Cirúrgica	Tipo de Cirurgia	Nº de Ensaios	Resultados
a) Cirurgia biliar: Meijer & col. (1990)	colecistectomias, explorações do ducto biliar comum e coledocoenterostomias	42 ensaios placebo-controlados	<i>odds-ratio</i> = 0,30 em favor do grupo de pacientes submetidos à profilaxia; intervalo de confiança (95%): 0,23 a 0,38 ; $p < 0,05$.
b) Cirurgias colorretais: Baum & col. (1981)	procedimentos colorretais, exceto apendicectomia	26 ensaios placebo-controlados	diferença entre taxas (antimicrobiano versus placebo) = 20% ; intervalo de confiança (95%): 16 a 24 % ; $p < 0,01$;
Song & Glennly (1998)	não foi especificado	4 ensaios placebo-controlados (publicados após 1984)	<i>odds-ratio</i> = 4,08 em favor da profilaxia ; intervalo de confiança (95%): 2,33 a 7,13.
c) Cirurgia cardíaca: Kreter & Woods (1992)	Revascularização do miocárdio, inserção/troca valvular cardíaca	4 ensaios controlados: dois com grupo-placebo e dois com grupo controle que não recebeu profilaxia	<i>odds ratio</i> = 4,96 em favor da profilaxia ; intervalo de confiança (95%): 2,06 a 9,72.
d) Neurocirurgia: Langley & col. (1993)	Implante de shunt de fluido cerebroespinal	12 ensaios placebo-controlados	<i>odds-ratio</i> = 0,52 em favor da profilaxia; intervalo de confiança (95%): 0,37 a 0,73 ; $p = 0,0002$.
e) Cirurgia ortopédica: Gillespie (1997)	artroplastia de quadril	4 ensaios placebo-controlados	<i>odds-ratio</i> = 0,24 em favor da profilaxia; intervalo de confiança (95%): 0,15 a 0,37.
f) Cirurgia ginecológica: Polk (1981)	Histerectomia abdominal	6 ensaios placebo-controlados	fração prevenível total = 49% ; $p < 0,005$.
Wttewaall-Evelaar (1990)	Histerectomia abdominal	17 ensaios placebo-controlados	diferença entre taxas (antimicrobiano versus placebo) = 10% ; $p < 0,001$;
Mittendorf & col. (1993)	Histerectomia abdominal	25 ensaios controlados (24 com grupo-placebo)	diferença entre taxas (antimicrobiano versus placebo) = 12% ; $p < 0,00001$;
Mittendorf, R., et al. (1995)	Histerectomia abdominal	4 ensaios placebo-controlados (somente o antimicrobiano tinidazol)	diferença entre taxas (antimicrobiano versus placebo) = 12% ; $p < 0,0002$.
Polk (1981)	Histerectomia. vaginal	11 ensaios placebo-controlados	fração prevenível total = 82% ; $p < 0,005$.
Polk (1981)	Cesariana	15 ensaios placebo-controlados	fração prevenível total = 55% ; $p < 0,005$.

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostraram que existe evidência científica a favor do uso da antibioticoprofilaxia cirúrgica para os seguintes procedimentos: cirurgia biliar, revascularização do miocárdio, troca valvular cardíaca, cirurgia colorretal, implante de shunt cerebrospinal, artroplastia de quadril, histerectomia e cesariana.

A análise preliminar de amostras dos registros de internação e ambulatoriais do HU-UFRJ foi efetuado da seguinte maneira: a partir dos mapas diários de cirurgias do Centro Cirúrgico, foram coletados aleatoriamente 10 prontuários de pacientes submetidos aos procedimentos operatórios referidos acima, no período de agosto de 1998 a junho de 1999 (10 meses). Porém, não foram coletados prontuários de pacientes submetidos à cesariana, pois esse procedimento não é realizado no Hospital Universitário da UFRJ. Os documentos para verificar a completitude e legibilidade dos dados relativos aos pacientes, intervenção cirúrgica, prescrição de medicamentos e complicações infecciosas foram: o sumário de alta, boletim operatório, ficha de anestesia, ficha de prescrição médica, e a evolução médica de internação e ambulatório.

Por fim, a análise preliminar das evidências científicas, a partir das meta-análises disponíveis, e a análise preliminar dos registros dos serviços cirúrgicos do Hospital Universitário levou-nos a selecionar para avaliação da qualidade a assistência relativa ao procedimento *histerectomia abdominal*, pois:

- ⇒ Foi o subgrupo cirúrgico para o qual foi encontrado o maior número de meta-análises publicadas, mostrando evidência a favor do uso da antibioticoprofilaxia cirúrgica;
- ⇒ O uso de antibioticoprofilaxia para histerectomias não parecia ser rotina no Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário da UFRJ;
- ⇒ Os prontuários das pacientes do Serviço de Ginecologia desse hospital apresentavam-se com boa completitude e legibilidade de dados relevantes.
- ⇒ Apesar de existirem ensaios clínicos sobre três subtipos de histerectomias - *abdominal*¹², *vaginal*,¹³ e *radical*¹⁴ -, o percentual de histerectomias

¹²Conforme meta-análises de Mittendorf & col. (1993), Mittendorf & col. (1995), Polk (1981) e Wittwaall-Evelar (1990).

¹³ Conforme meta-análise de Polk (1981).

¹⁴ Não foram encontradas revisões sistemáticas sobre o uso da profilaxia em histerectomias radicais. Porém, 5 ensaios foram localizados: Hemsell & col. (1989), Marsden & col. (1985), Micha & col. (1987), Rosenshein & col. (1981) e Sevin & col. (1984).

abdominais, segundo a amostra preliminar de prontuários, alcançou 90% (9 prontuários), as vaginais corresponderam a 10% (um prontuário), não havendo caso de histerectomia radical.

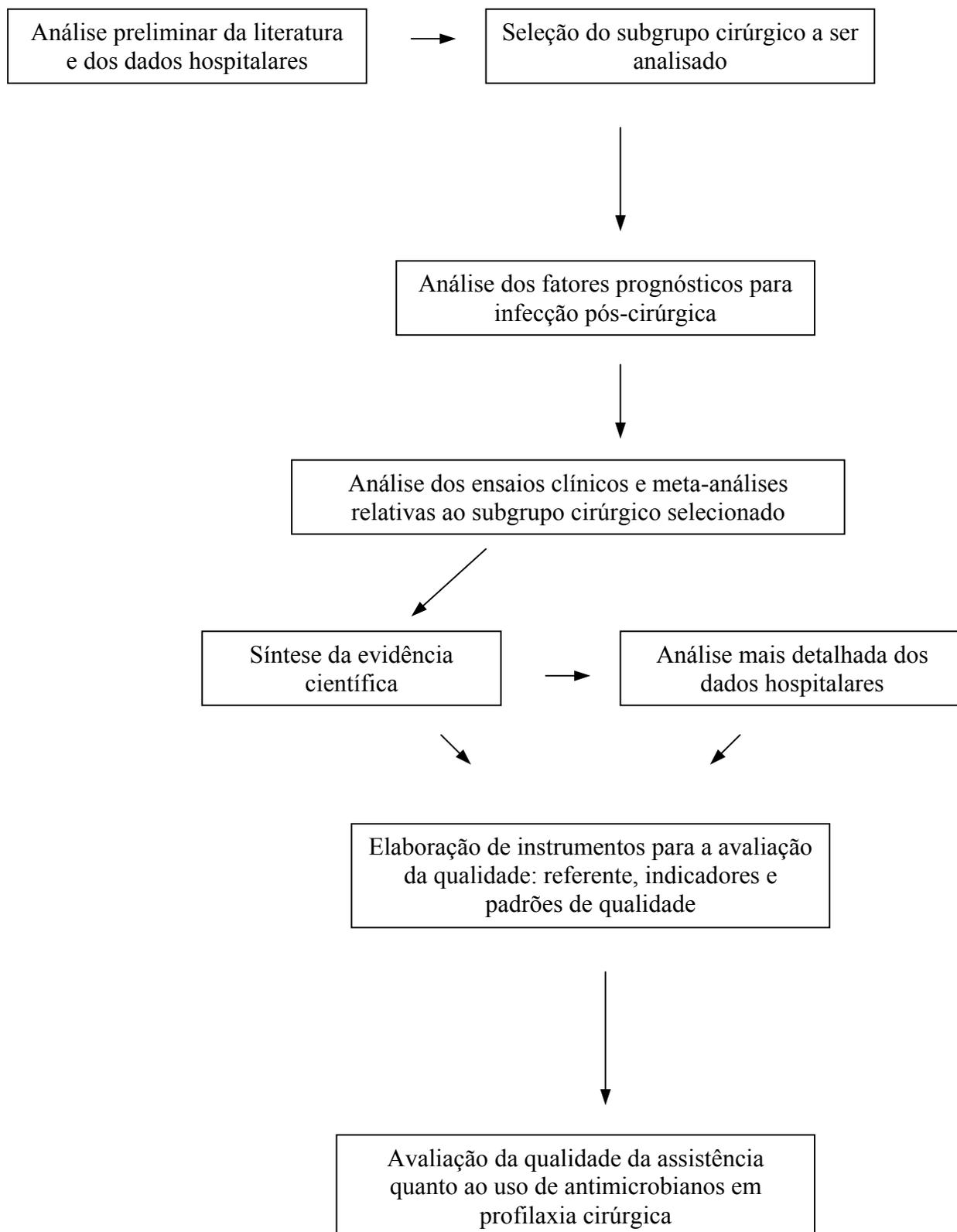
Em função dos motivos acima, somados à limitação de tempo, decidimos focalizar nosso trabalho na *histerectomia abdominal eletiva, não radical*.

3.2 Revisão sistemática da literatura:

Antes de revisar sistematicamente, e com o detalhamento necessário, a literatura para a síntese de evidência científica, e de analisar em maior detalhe a disponibilidade e qualidade dos registros hospitalares com relação à histerectomia abdominal eletiva não radical para proceder a avaliação de qualidade, passamos a: *a)* conceituar histerectomia, revisar as técnicas cirúrgicas correspondentes e procedimentos operatórios concorrentes; *b)* analisar os estudos sobre fatores prognósticos para infecção pós-cirúrgica em geral e no subgrupo selecionado.

O conhecimento sobre os fatores prognósticos nos permitirão realizar uma análise mais adequada dos ensaios clínicos de interesse para o presente estudo, no sentido de avaliar as questões relacionadas a viés e confundimentos.

A seguir é apresentado um esquema geral, ilustrando os passos metodológicos descritos anteriormente:

Etapas da Metodologia Até a Avaliação da Qualidade Propriamente Dita:

3.2.1 Conceito e definições dos tipos de técnicas cirúrgicas para histerectomia:

A histerectomia é considerada uma cirurgia de grande porte (Stovall, 1996). Esta envolve primariamente a remoção do útero, a qual pode ser total ou subtotal. A histerectomia subtotal (também chamada de supracervical) envolve a remoção do fundo uterino, deixando o colo *in situ* (Stedman, 1990). Pode ser empregada em casos de obliteração ou dilatação ao nível do colo, e também com o objetivo de não comprometer a função sexual (Stovall, 1996).

Com relação à via operatória, a histerectomia pode ser dividida em abdominal ou vaginal. Esta última não requer uma incisão abdominal para a retirada do útero, e pode ser assistida por laparoscopia. Em relação às histerectomias abdominais, alguns procedimentos operatórios concorrentes podem ser considerados:

⇒ *Salpingo-ooforectomia (também chamada de anexectomia)*: remoção cirúrgica de ovário e trompa, que pode ser unilateral ou bilateral (Stovall, 1996). Indicada principalmente para pacientes portadores de câncer de corpo uterino em estágio inicial (Lurain, 1996), câncer tubário e alguns tipos de câncer ovariano (Berek & col., 1996).

⇒ *Linfadenectomia pélvica*: remoção do tecido linfático que reveste a artéria ilíaca externa, veia ilíaca externa, artéria ilíaca interna, e a fossa acima do nervo obturador (Larson & col., 1992). Indicada principalmente para pacientes com câncer de colo uterino (Hatch & Fu, 1996), podendo ser empregada naqueles com câncer de corpo uterino (Lurain, 1996).

⇒ *Linfadenectomia paraórtica*: retirada do tecido linfático que reveste a parte superior da artéria ilíaca, aorta e veia cava, ao nível imediatamente abaixo da veia renal (Larson & col., 1992). Indicada efetivamente para pacientes com câncer de corpo

uterino (Lurain, 1996), podendo ser empregada em alguns casos de carcinoma de colo uterino (Hatch & Fu, 1996).

- ⇒ *Apendicectomia*: a ressecção do apêndice pode ser executada em conjunto com a histerectomia para prevenir apendicite e/ou remover possíveis anormalidades presentes, como alterações histológicas e tumores carcinóides (Stovall, 1996).
- ⇒ *Uretropexia retropúbica*: procedimento caracterizado pela suspensão cirúrgica da uretra a partir da superfície posterior da sínfise púbica, para a correção da incontinência urinária de esforço (Stedman, 1990).

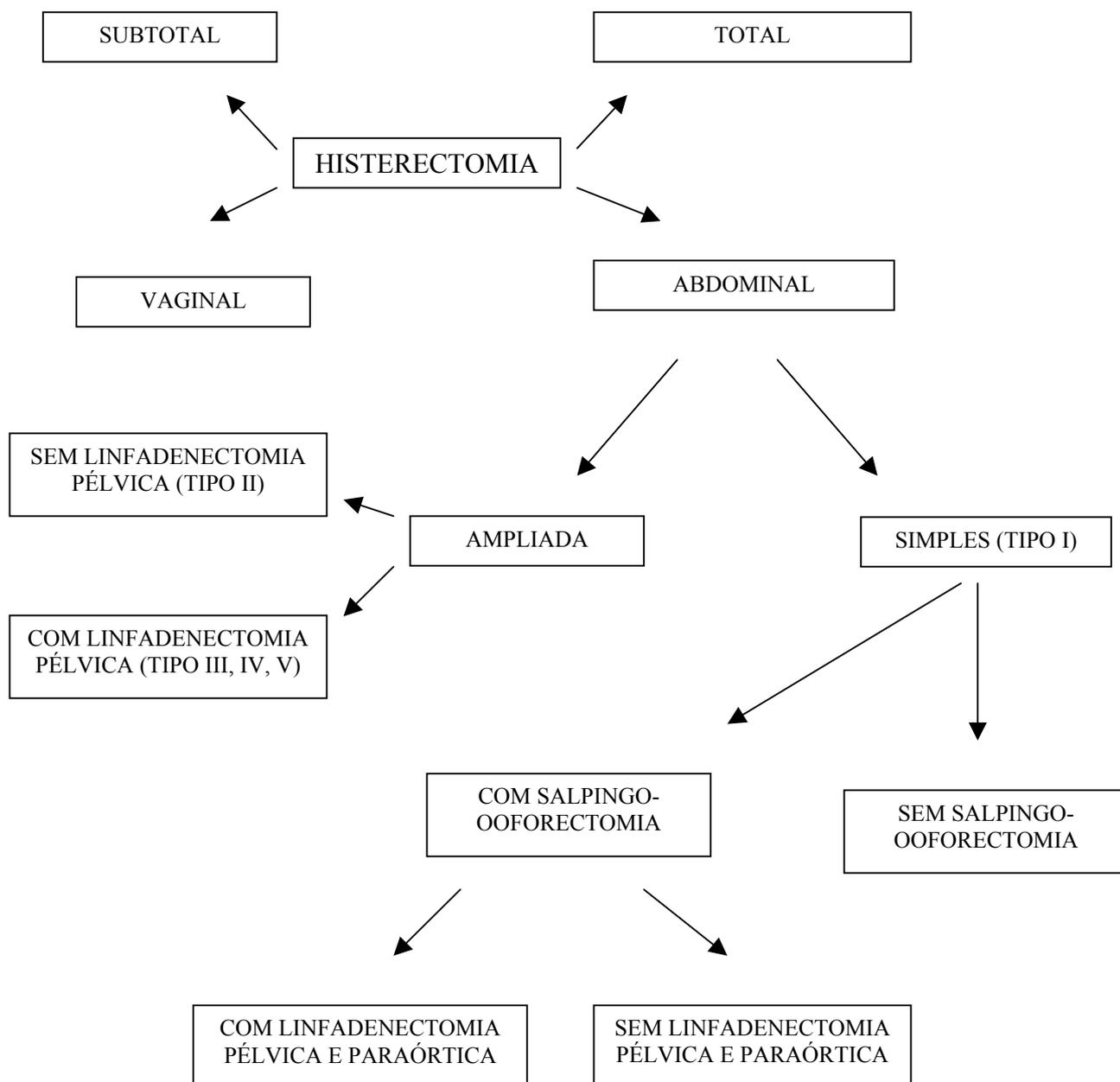
Outra subdivisão cirúrgica da histerectomia abdominal diz respeito à remoção (histerectomia radical, histerectomia ampliada) ou não (histerectomia simples) das estruturas relacionadas ao tecido conjuntivo do assoalho pélvico (paramétrio). A seguir, para um melhor entendimento, é mostrada uma classificação das histerectomias considerando-se a amplitude tecidual operatória envolvida (Hatch & Fu, 1996):

- ⇒ *Histerectomia tipo I*: histerectomia simples
- ⇒ *Histerectomia tipo II (ou radical modificada)*: descrita por Wertheim, é menos ampliada do que a histerectomia radical. Envolve a remoção de parte dos ligamentos cardinais e uterossacrais.
- ⇒ *Histerectomia tipo III (radical ou de Wertheim-Meigs)*: descrita por Meigs, inclui a dissecação dos linfonodos pélvicos, com a remoção da maior parte dos ligamentos cardinais e uterossacrais, e do terço superior da vagina.
- ⇒ *Histerectomia tipo IV (radical ampliada)*: remoção do tecido peri-uretral, da artéria vesical superior e de até três quartos da vagina.
- ⇒ *Histerectomia tipo V (exenteração parcial)*: porções do ureter distal e da bexiga são também ressectadas.

A histerectomia ampliada é normalmente empregada no tratamento de pacientes com câncer de colo uterino (cérvix), em estágio inicial. O manuseio cirúrgico (mais ou

menos ampliado) depende sobremaneira do grau de invasão do tumor. A histerectomia do tipo V (exenteração parcial), é raramente executada, devido à possibilidade de obtenção de maior sucesso com a aplicação da radioterapia (Hatch & Fu, 1996).

Abaixo é apresentada uma ilustração didática do texto, mostrando esquematicamente os diversos tipos de histerectomia e suas subdivisões:



3.2.2 Fatores prognósticos para a infecção pós-operatória:

Para que uma avaliação da qualidade do uso de uma tecnologia em saúde possa ser feita de forma adequada, dois aspectos iniciais devem ser considerados:

- 1) presença na literatura de estudos bem desenhados, que comprovem a eficácia, segurança e custo-efetividade de tal tecnologia;
- 2) existência ou não de semelhança de prognóstico para a infecção pós-cirúrgica entre os pacientes incluídos em tais estudos e aqueles do serviço cirúrgico a ser avaliado.

No presente trabalho, o ponto central é a prevenção da infecção pós-operatória a partir do uso da antibioticoprofilaxia cirúrgica. Nesse sentido, apresentamos a seguir uma revisão da literatura, considerando trabalhos bem desenhados e representativos, sobre fatores prognósticos da infecção pós-operatória.

3.2.2.1 *Fatores prognósticos para infecção do sítio cirúrgico em geral*

Na década de 60, já existia uma preocupação com a associação entre o tipo de procedimento cirúrgico e o risco do desenvolvimento de infecção da ferida operatória. Em 1964, os resultados do estudo pioneiro da National Academy of Sciences (*apud* Mayhall, 1993) mostraram que, quanto maior era a contaminação bacteriana do sítio operatório, maior era a probabilidade de haver infecção. Assim, foi proposta uma classificação da ferida em função do sítio cirúrgico e da respectiva carga bacteriana envolvida, utilizada até os dias atuais. Tal classificação permitiu a separação dos pacientes por grupos cirúrgicos de menor e de maior risco de desenvolvimento de infecção na ferida operatória:

- ⇒ Feridas limpas: são aquelas decorrentes de cirurgias eletivas, primariamente fechadas e sem drenos. Não são traumáticas nem infectadas. Não há presença de processo inflamatório, nem quebra da técnica asséptica. Não há envolvimento dos tratos respiratório, alimentar, genitourinário ou orofaríngeal. Estas podem ser subdivididas em feridas ultra-limpas (taxa de infecção encontrada: 3,3%) e outras feridas limpas (taxa de infecção encontrada: 7,4%).
- ⇒ Feridas limpas-contaminadas: são originadas a partir de cirurgias que penetram os tratos respiratório, alimentar, genitourinário ou orofaríngeal sob condições controladas e sem contaminações incomuns. Ex.: o trato genitourinário não deve apresentar urinocultura positiva, assim como não deve haver bile contaminada em cirurgias do trato biliar. As feridas decorrentes de apendicectomias também pertencem a este grupo, nas mesmas condições de controle. Outros exemplos são as feridas onde há utilização de dreno mecânico e àquelas decorrentes de cirurgias onde ocorreu pequena quebra de técnica asséptica. Taxa de infecção encontrada: 10,8%.
- ⇒ Feridas contaminadas: são consideradas as feridas traumáticas, abertas e recentes, feridas decorrentes de cirurgia do trato digestivo quando houver contaminação grosseira e aquelas localizadas em tecidos onde há inflamação não purulenta. Outros exemplos são as decorrentes de quebra grosseira de técnica asséptica ou quando houver envolvimento dos tratos genitourinário ou biliar, na presença de urina ou bile infectadas. Taxa de infecção encontrada: 16,3%.

⇒ Feridas sujas-infectadas: são as feridas traumáticas com tecidos desvitalizados, corpos estranhos, contaminação fecal, ou atraso no tratamento. São também classificadas neste grupo àquelas onde há processo inflamatório bacteriano agudo presente, com secreção purulenta, bem como quando houver perfuração de vísceras. Taxa de infecção encontrada: 28,6%.

Conseqüentemente, as cirurgias também passaram a ser classificadas como limpas, limpas-contaminadas, contaminadas, ou sujas-infectadas, dependendo do tipo de ferida encontrada.

Segundo Haley & col. (1985), a classificação acima considerava apenas o fator *contaminação bacteriana* no que diz respeito à probabilidade de infecção. Para uma análise de risco mais adequada, seria necessário considerar também a suscetibilidade do paciente. Neste sentido, estes autores realizaram um estudo retrospectivo clássico (parte do Projeto SENIC - Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control), com a participação de 338 hospitais dos E.U.A., com o objetivo de identificar pacientes sob o risco do desenvolvimento de infecção da FO, e construir um índice preditor desta suscetibilidade. Foram estudados dois grupos de pacientes:

⇒ 58.498 pacientes, no ano de 1970, para identificação dos fatores de risco e desenvolvimento do índice preditor;

⇒ 59.352 pacientes, no período de 1975-76, para validação do modelo preditivo.

Foram estudados 11 possíveis fatores prognósticos: 1) nº total de operações; 2) nº de procedimentos cirúrgicos executados durante a intervenção; 3) duração da cirurgia; 4) classificação tradicional da ferida operatória; 5) localização anatômica do local de intervenção; 6) nº de dias de internação pré-operatória; 7) uso de terapia imunossupressiva; 8) presença de infecção em sítio remoto antes da cirurgia, 9) idade;

10) sexo; 11) nº de comorbidades no momento da alta (excluindo-se a infecção da ferida operatória e suas complicações). Obs.: os autores não definiram as comorbidades. A partir destas variáveis, foram encontrados os seguintes fatores preditores mais significativos, através de análise multivariada (em ordem de importância, ao nível de significância de $p < 0,0001$):

- ⇒ cirurgia envolvendo o abdome (coef. regressão = 1,12)
- ⇒ duração da cirurgia > 2 h (coef. regressão = 1,04);
- ⇒ operação cuja classificação cirúrgica seja de contaminada ou infectada (coef. regressão = 1,04);
- ⇒ presença de três ou mais comorbidades (coef. regressão = 0,86).

Como os coeficientes de regressão foram similares (entre 0,86 e 1,12), os autores os arredondaram para 1,0. Isto resultou em um índice aditivo simples, com valores entre 0 a 4. Este índice de risco (IR) pode ser calculado para um dado paciente através da contagem de quantos destes quatro fatores prognósticos tal paciente possui (total de cinco categorias, sendo a categoria 0 a de mais baixo risco, e a 4 a de mais alto risco). Isto permitiu uma separação mais refinada de pacientes em grupos de risco de desenvolvimento de infecção, quando comparado ao tradicional sistema de classificação da ferida operatória (Tabela 2):

Tabela 2
Taxas de Infecção da ferida Operatória, Categorizadas pela Classificação Tradicional da Ferida e pelo Índice de Risco

Classificação da Ferida (% infecção)	Taxa de Infecção por Paciente (%)				
	IR = 0	IR = 1	IR = 2	IR = 3	IR = 4
Limpa (2,9%)	1,1	3,9	8,4	15,8	-
Limpa-contaminada (3,9%)	0,6	2,8	8,4	17,7	-
Contaminada (8,5%)	-	4,5	8,3	11,0	23,9
Infectada (12,6%)	-	6,7	10,9	18,8	27,4

O estudo de Haley & col. (1985) não relata qualquer informação a respeito do emprego de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica, bem como seu critério, de forma

que fosse possível avaliar a ocorrência de confundimento. Também não foram encontrados estudos norte-americanos sobre utilização de antibioticoprofilaxia cirúrgica, no período de 1968 a 1977. Porém, estudos realizados neste período, em outros países, indicam que a antibioticoprofilaxia já era uma prática corrente. Kensit & Herxheimer (1977) relataram diversos regimes profiláticos adotados nos serviços cirúrgicos de cinco hospitais-escola situados em Londres, durante o período de 1974 a 1975. Porém, as taxas e os critérios de utilização não foram relatados. Michel & col. (1977) estudaram o uso da antibioticoprofilaxia cirúrgica em seis serviços cirúrgicos de um hospital universitário de Israel, durante o período de 1972 a 1973, onde foi observada uma taxa de utilização que variou, por serviço, de 12,8 a 47,8%. A maioria dos cursos profiláticos foi iniciada no pós-operatório. O estudo mostra uma utilização acima de 70% nos indivíduos com fatores prognósticos potenciais para infecção, segundo os autores (ver a Tabela 3):

Tabela 3
Percentagem de Pacientes que Receberam Antibioticoprofilaxia
por Tipo de Operação e Presença de Fatores Prognósticos

Tipo de Operação	Todos os pacientes		Pacientes de Alto Risco*		Pacientes de Baixo Risco**	
	nº	% c/ profilaxia	nº	% c/ profilaxia	nº	% c/ profilaxia
Estômago	218	38,5	29 ^a	72,5	189	33,3
Intestino	90	80,0	70 ^a	84,3	20	65,0
Vesícula	296	48,3	160 ^b	69,4	136	23,5
Reparo de hérnia	358	15,7	29 ^c	89,6	329	8,0

* Fatores potenciais prognósticos:

a) Presença de malignidade

b) Presença de colecistite aguda, ou colangite ascendente, icterícia obstrutiva, cálculos no ducto comum ou idade \geq 65 anos.

c) Presença de hérnia encarcerada

** Baixo risco: sem os fatores supracitados.

Esses estudos sugerem que pode ter havido a utilização de antibioticoprofilaxia no estudo de Haley & col. (1985), o que poderia confundir o efeito de fatores prognósticos para infecção.

Mais recentemente, Culver & col. (1991) propuseram uma adaptação para o índice anterior, a partir de 14 hospitais participantes do NNIS-CDC¹⁴. Estes empregaram três parâmetros para o cálculo do índice, ao invés de quatro. Porém, não foi feita uma modelagem utilizando-se a análise multivariada. Também não houve relato sobre o uso de antimicrobiano profilático, bem como do critério utilizado para isso. Abaixo, o a Tabela 4 apresenta os componentes de cada índice para uma comparação.

Tabela 4
Comparação entre os Parâmetros Utilizados para o Cálculo
do Índice Preditor de Infecção da Ferida Cirúrgica
SENIC versus NNIS-CDC

SENIC (1985)	NNIS - CDC (1991)
Cirurgia envolvendo o abdomen	-
Duração da cirurgia > 2 h	Duração da cirurgia > <i>ponto de corte</i> ^a "T" horas
Cirurgia contaminada ou infectada	Cirurgia contaminada ou infectada
Presença de três ou mais comorbidades	Paciente com escore ASA ^b de III, IV ou V

a) Foi obtido a partir 75^o percentil da distribuição da duração da cirurgia para cada tipo de procedimento estudado. Exemplo: histerectomia abdominal: T = 2 h. Cirurgia cardíaca: T = 5 h.

b) Escore utilizado para determinar as condições físicas gerais do paciente antes da cirurgia, que varia de I (paciente saudável) a V (paciente moribundo).

O índice obtido também é calculado de forma aditiva, conforme o número de fatores prognósticos apresentados, variando de 0 (menor risco) a 3 (maior risco). Novamente, foi obtida uma separação mais refinada dos pacientes em relação ao sistema tradicional de classificação da ferida cirúrgica.

Na mesma época, foi publicado outro estudo abrangente (Garibaldi & col., 1991), onde foram obtidos dados prospectivos a partir de 1852 cirurgias. A maioria dos pacientes (79%) foi submetida a procedimentos relacionados à cirurgia geral, seguida pela cirurgia ginecológica (19%). Mais de 95% das cirurgias foram do tipo limpa ou limpa-contaminada. Mais de 98% das cirurgias foram eletivas. O antimicrobiano

¹⁴ NNIS-CDC: National Nosocomial Infection Surveillance System - Centers of Disease Control.

profilático foi empregado em 48% dos casos. Porém, não foram relatados os critérios para a sua utilização. Foram estudados diversos possíveis fatores prognósticos (ver o a tabela 5, abaixo):

Tabela 5
Possíveis Fatores Prognósticos para Infecção da ferida Cirúrgica

POSSÍVEIS FATORES PROGNÓSTICOS	
Associados às Condições dos Pacientes	Associados aos Procedimentos
1) <i>Severidade da doença:</i> a) Escore ASA b) Doenças imunodepressivas b.1) Diabetes Mellitus c) Estimativa de prognóstico	1) <i>Natureza do procedimento (eletivo/emergência)</i> 2) <i>Técnica de remoção de pelos</i> 3) <i>Serviço</i> 4) <i>Cirurgião</i> 5) <i>Número de procedimentos efetuados</i>
2) <i>Estado nutricional</i> a) Nível de albumina no soro b) Peso	6) <i>Emprego do antimicrobiano peri-operatório</i> 7) <i>Classificação tradicional da ferida operatória</i> 8) <i>Contaminação intraoperatória</i>
3) <i>Duração da internação pré-operatória</i>	9) <i>Duração da cirurgia</i>
4) <i>Presença de infecção em outro sítio</i>	10) <i>Uso de drenos</i>
5) <i>Idade</i>	11) <i>Uso de compressas</i>
6) <i>Sexo</i>	12) <i>Campo cirúrgico</i> 13) <i>Irrigação cirúrgica</i> 14) <i>Fechamento primário ou secundário da incisão</i> 15) <i>Perfuração da luva</i>

Segundo a análise multivariada, quatro fatores prognósticos independentes foram preditivos da infecção da ferida cirúrgica, e são mostrados na Tabela 6:

Tabela 6
Associação entre Fatores Prognósticos e Infecção da Ferida Cirúrgica, Segundo a Análise Multivariada

Fator de Risco	OR (IC, 95%)	p valor
Tipo de ferida	2,7 (1,9 a 4,6)	< 0,0001
Duração da cirurgia > 2 horas	3,0 (1,6 a 3,6)	< 0,0001
Contaminação intra-operatória ^a	3,0 (2,0 a 4,6)	< 0,0001
Escore ASA III, IV ou V	2,4 (1,8 a 4,0)	< 0,001

a) definida a partir de uma cultura tecido sub-cutâneo > 30 ufc de bactéria.

Não foi apresentada a estratificação de risco por tipo de ferida cirúrgica no modelo multivariado. Porém, a separação foi evidenciada pela análise univariada conforme mostrado na Tabela 7:

Tabela 7
Associação entre a Classificação Tradicional da Ferida e a Infecção da Ferida Operatória

Classificação	Nº	Taxa de Infecção da FO		Odds Ratio (IC 95%)
		Nº	%	
a) Ferida limpa	788	21	2,6	-
b) Ferida limpa-contaminada	1.009	81	8,0	3,2 (2,0 - 5,2)
c) Ferida contaminada + Ferida infectada	38 17	11 10	28,0 41,2	22,6 (11,3 - 45,2)

Em resumo, os índices apresentados mostram que a classificação tradicional das feridas é limitada para discriminar os pacientes por grupos de risco de infecção. Esta leva em conta somente a carga bacteriana relacionada ao ato cirúrgico. Além do *tipo de ferida*, os fatores *duração da cirurgia > 2 horas* e *estado geral do paciente*, indicado pelo número de comorbidades ou pelo escore ASA, parecem também ter grande importância. Porém, esta conclusão deve ser feita com ressalva, pois estes trabalhos incluíram vários tipos de cirurgias, sendo que, no estudo de Garibaldi & col. (1991), foi utilizado antimicrobiano em percentual relevante de pacientes, com critérios não definidos. No estudo de Haley & col. (1985), a questão da utilização de antimicrobianos sequer foi comentada, embora seja possível que parte dos pacientes tenha recebido a profilaxia. Também é provável que, nos dois estudos, o uso do antimicrobiano tenha diminuído ou anulado o efeito de possíveis fatores predisponentes de infecção, desde que este fator tenha sido critério para o emprego deste medicamento. Como exemplo, temos a *idade dos pacientes*: Kluytmans (1997) aponta esta variável como um possível fator de risco, em função do declínio da imunidade, sendo plausível que os idosos apresentem maior chance de infecção. Sendo assim, uma rotina de utilização de antibioticoprofilaxia em pacientes mais idosos comprometeria a análise desta variável como fator prognóstico. É necessário verificar o efeito destes e de outros possíveis fatores prognósticos em amostras com uma representação maior de pacientes

submetidos aos diversos tipos de histerectomia. Isso será abordado após a tentativa de categorização da histerectomia segundo os três fatores gerais de risco.

3.2.2.2 *Classificação da histerectomia frente aos estudos gerais de fatores prognósticos para a infecção pós-cirúrgica:*

Antes da abordagem dos estudos específicos de histerectomia, é preciso responder à seguinte pergunta: como a cirurgia de histerectomia pode ser classificada diante dos três fatores apontados pelos estudos gerais?

a) Quanto à classificação da ferida operatória:

Segundo o estudo clássico da National Academy of Sciences (*apud* Hemsell & col., 1983) sobre a classificação da ferida operatória, a histerectomia abdominal pertence à categoria "limpa", desde que o procedimento seja eletivo, e não exista inflamação aguda no campo operatório. Nesse estudo, foi encontrada uma taxa de infecção da ferida pós-histerectomia abdominal igual a 6,1%, dentro da faixa esperada para as cirurgias limpas, que vai de 3 a 7%. Por outro lado, essa classificação considera como "limpas-contaminadas" as feridas localizadas nos tratos respiratório, gastrintestinal e genitourinário, quando não ocorrer contaminação incomum. Logo, levando-se em conta que a vagina permanece colonizada mesmo após a sua antisepsia, a histerectomia abdominal poderia ser classificada como "limpa-contaminada" (Hemsell & col., 1983). Entretanto, a National Academy of Sciences valorizou a incidência de infecção pós cirúrgica na histerectomia abdominal para classificá-la como "limpa", pois foi encontrada uma taxa de infecção da ferida compatível com as cirurgias "limpas".

Isso indica que a colonização fisiológica da vagina não resulta em um acréscimo importante ao risco do desenvolvimento de infecção da ferida operatória. No caso de haver uma colonização patológica, como a vaginose, a histerectomia abdominal passaria ser classificada como "contaminada" (National Academy of Sciences, *apud* Mayhall, 1993).

Portanto, a histerectomia abdominal eletiva, sem a presença de colonização incomum da vagina, pode ser caracterizada como um procedimento "limpo".

b) Quanto a duração da cirurgia:

Conforme já mostrado, o estudo abrangente de Culver & col. (1991) apresentou uma comparação entre dois índices preditores de infecção da ferida cirúrgica. Nesta análise, que envolveu 44 hospitais norte-americanos, foram incluídas 4.002 histerectomias abdominais. Para estas, o tempo aproximado de 2 horas correspondeu ao 75^o percentil do gráfico de distribuição dos pacientes pela duração da cirurgia. Conseqüentemente, o tempo de 2 horas foi adotado como ponto de corte para este tipo de cirurgia, nos hospitais estudados.

Dentre os ensaios clínicos publicados sobre uso de antibioticoprofilaxia em histerectomias abdominais, pelo menos quatro apresentaram informação sobre tempo médio de cirurgia, com o respectivo desvio-padrão: Polk & col. (1980): $1,2 \pm 0,4$ h; Duff (1982): $1,9 \pm 0,2$ h ; Hemsell & col. (1983): $2,9 \pm 1,1$ h ; Evaldson & col. (1986): $2,2 \pm 0,1$ h. A duração média das cirurgias e o desvio-padrão aproximado¹⁵, levando-se em conta o total de 718 pacientes operados nestes trabalhos, foi de $1,7 \pm 0,5$ horas. Os estudos de Duff (1982), Hemsell & col. (1983) e Evaldson & col. (1986) são

¹⁵ Desvio-padrão aproximado = raiz quadrada de $\Sigma A / \Sigma N$, onde $A = S^2 \times N$; S^2 = variância da duração da cirurgia de um dado ensaio ; $N = n^o$ de pacientes do ensaio.

semelhantes quanto à realização de procedimentos concomitantes¹⁶ às histerectomias. Nos dois primeiros, a operação foi realizada por médicos residentes. Porém, no estudo de Hemsell & col. (1983), 42% das mulheres apresentavam salpingite crônica ou aderência peritubária no campo cirúrgico. Isso pode ter contribuído para o maior tempo médio de cirurgia apresentado neste ensaio. O ensaio de Polk & col. (1980) não apresenta informações sobre a realização de procedimentos concomitantes, bem como sobre o tipo de cirurgião que efetuou a cirurgia.

Entre nós, Bravo Neto & col. (1992) publicaram um estudo com 4.063 pacientes operados pelos serviços cirúrgicos do Hospital Universitário da UFRJ. Cerca de 70% dos 419 procedimentos operatórios executados pelo Serviço de Ginecologia tiveram uma duração menor que 2 horas. Porém, não foi feita uma estratificação por tipo procedimento, não havendo, portanto, dados específicos sobre a histerectomia abdominal.

Assim, de acordo com o estudo de Culver & col. (1991) e ensaios clínicos, a histerectomia abdominal eletiva pode ser caracterizada como um procedimento com duração próxima a 2 horas, isto é, um procedimento de baixo risco para infecção da ferida operatória. É provável que a presença de complicações no sítio operatório, como processos inflamatórios crônicos e/ou aderências, contribua para o aumento do tempo operatório.

- c) Quanto à estrutura de comorbidades e estado geral dos pacientes (score ASA):

Bravo Neto & col. (1992) apresentaram dados sobre a infecção da ferida ou da cavidade operada estratificados pelo número de comorbidades apresentadas pelos

¹⁶ Procedimentos concomitantes: salpingo-ooforectomia, apendicectomia e uretropexia.

pacientes. Cerca de 86% das mulheres operadas por diferentes patologias pelo Serviço de Ginecologia do HU-UFRJ possuíam menos de três comorbidades, índice portanto bastante elevado. Porém, não foi feito qualquer relato sobre os tipos de comorbidades apresentadas por elas.

Dentre os ensaios clínicos sobre antibioticoprofilaxia e histerectomia abdominal disponíveis na literatura, dois estudos apresentaram dados sobre a presença de comorbidades que poderiam predispor os pacientes à infecção pós-cirúrgica. No estudo de Duff (1982), de 91 pacientes operados, 15 (16,5%) apresentavam, pelo menos, uma das seguintes comorbidades: diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, obesidade mórbida, malignidade não pélvica, terapia imunossupressiva. Porém, não foram mostrados dados sobre o número de pacientes com mais de uma ou duas comorbidades. Conforme relatado anteriormente, Hemsell & col. (1983) encontraram uma taxa elevada (42%) de pacientes com salpingite crônica ou aderência peritubária.

Em resumo, os estudos disponíveis sobre histerectomia abdominal trazem pouca informação sobre a estrutura de comorbidades nas pacientes operadas. Portanto, a caracterização do risco de infecção da ferida operatória da histerectomia quanto à presença de comorbidades é difícil.

Em relação ao estado geral das pacientes, expresso pelo score ASA, a caracterização da histerectomia também foi difícil, porque nenhum dos estudos disponíveis específicos sobre histerectomia apresentou dados estratificados por score ASA. Por outro lado, no estudo de Culver & col. (1991), já citado, são mostrados dados sobre a distribuição dos pacientes de histerectomia abdominal pelo número de fatores prognósticos associados à infecção da ferida operatória, incluindo score ASA, e sobre o percentual de infecção da ferida cirúrgica associado a cada classe de risco (Tabela 8):

Tabela 8
Taxas de Infecção da Ferida Cirúrgica em Função do Índice de Risco NNIS - CDC

Procedimento	Índice de Risco (Número de Fatores Prognósticos*)							
	0		1		2		3	
	N ^o ^	Taxa ^Ψ	N ^o ^	Taxa ^Ψ	N ^o ^	Taxa ^Ψ	N ^o ^	Taxa ^Ψ
Hist. Abdominal	2.634	1,37	1.206	4,06	156	5,13	6	0

* Fatores prognósticos: duração da cirurgia >2 h; ferida contaminada ou infectada; escore ASA = III, IV ou V.

^ Número de operações.

Ψ Número de feridas infectadas por 100 operações.

A Tabela 8 mostra que 2.634 histerectomias abdominais (65%) foram executadas em pacientes sem nenhum dos três fatores prognósticos estudados (duração da cirurgia >2 h; ferida contaminada ou infectada; escore ASA = III, IV ou V). Somando-se este número às cirurgias de pacientes com apenas um fator prognóstico, chega-se a 3.840 histerectomias, que correspondem a 96% do total. Portanto, é provável que a maioria das pacientes que se submetem à histerectomia abdominal apresentem-se em boas condições clínicas, com um índice de risco baixo, entre zero e um.

O estudo de Culver & col. (1991) permite também que seja feito um juízo sobre o efeito do aumento do índice de risco sobre as taxas de infecção da ferida operatória. Essas taxas variaram de 1,37% em pacientes com nenhum fator prognóstico, para 4,06%, no caso de mulheres com um fator prognóstico, sendo o último valor quase três vezes maior que o primeiro. Para pacientes com dois fatores prognósticos, a taxa foi de 5,13%. Também é provável que poucas mulheres submetidas a essa cirurgia apresentem-se com os três fatores prognósticos apresentados na Tabela 6. Essas taxas de infecção não devem ser usadas na elaboração de padrões de resultados para infecção da ferida pós-histerectomia abdominal, uma vez que também houve uso de antibioticoprofilaxia nesse estudo, com intensidade e critérios não apresentados, o que pode ter gerado confundimento.

3.2.2.3 Estudos sobre fatores prognósticos de infecção em cirurgias de histerectomia:

Shapiro & col. (1982) realizaram um estudo prospectivo, onde buscaram a identificação de fatores prognósticos relacionados à ocorrência de infecção no sítio operatório em pacientes submetidos à histerectomia, com e sem antibioticoprofilaxia. Foram excluídos 63 pacientes submetidos à histerectomia ampliada. A amostra foi composta de 1034 pacientes, 283 histerectomias vaginais e 1014 histerectomias abdominais. O antimicrobiano cefazolina foi utilizado na profilaxia, tendo sido administrada de forma randomizada em 515 pacientes¹⁷, e de forma não randomizada nos 782 restantes. Não foram relatadas informações sobre os critérios de uso da profilaxia nos pacientes não randomizados.

Através das análises uni e multivariada, foram estudadas 12 possíveis variáveis prognósticas: 1) localização anatômica da intervenção; 2) tipo de serviço; 3) uso da antibioticoprofilaxia; 4) status menopausal; 5) obesidade; 6) utilização recente de antimicrobianos; 7) sítio presumido da doença; 8) diagnóstico patológico; 9) idade; 10) duração da cirurgia; 11) momento do início da profilaxia; 12) perda de sangue. A variável *comorbidades* não foi estudada. Segundo a análise univariada, quatro fatores foram significativamente associadas ao risco de infecção (dados apresentados em *odds ratio*[OR], com intervalo de confiança de 95%):

- Via abdominal: 2,53 (1,59-4,01)
- Serviço hospitalar público: 2,03 (1,39-2,96)
- Profilaxia não administrada: 1,88 (1,36-2,96)
- Duração da cirurgia (incremento de 60 min): 1,63 (1,32-2,00)
- Perda estimada de sangue (incremento de 250 ml): 1,14 (1,04-1,25)

¹⁷ São os pacientes estudados no ensaio clínico de Polk & col. (1980).

Com relação à análise multivariada, todas as variáveis que foram significativas no modelo anterior, o foram também neste, exceto para a variável perda estimada de sangue. Quando esta foi controlada pela duração da operação, tornou-se insignificante. Quando a interação entre *duração da cirurgia e profilaxia* foi incluída no modelo, a duração da cirurgia tornou-se menos importante. A OR para a antibioticoprofilaxia foi modificada de maneira significativa pela duração da cirurgia: a OR para a infecção em pacientes que não receberam profilaxia, em relação aos que receberam, foi igual a 6,23 (2,27 - 17,09) para operações até 1,5 horas; esse valor decresceu progressivamente para 1,28 (0,84 - 1,97) no caso de cirurgias que duraram mais de 2,75 horas. De acordo com o modelo final de regressão, o efeito protetor da profilaxia foi considerado como inexistente a partir de uma duração de cerca de 3,3 horas. Abaixo (Tabela 9) são apresentados os dados sobre a interação entre a duração da cirurgia e a profilaxia. Em seguida (Tabela 10), são mostrados os resultados da análise multivariada para estas variáveis:

Tabela 9
Interação entre Duração da Operação e Profilaxia para o Efeito *Infecção do Sítio Cirúrgico*

Duração da Operação (h)	Profilaxia Recebida		Odds Ratio (Não x Sim)	IC (95%)
	Não	Sim		
≤ 1,25	13/62	2/49	6,23	2,27-17,09
> 1,25-1,75	31/189	6/129	4,02	2,22-7,27
> 1,75-2,25	37/233	17/181	1,82	1,22-2,72
> 2,25-2,75	27/149	16/115	1,37	0,88-2,13
> 2,75	31/107	20/83	1,28	0,84-1,97

Tabela 10
Associação entre Antibioticoprofilaxia, Duração da cirurgia e a Infecção do Sítio Operatório
Análise Multivariada

Variável	Coefficiente	IC (95%)	P Valor do Coeficiente
Constante	-2,0897		
Profilaxia	-0,8783	-1,256, -0,500	< 0,001
Duração total (h) da operação <i>menos</i> 2 horas	0,0028	-0,001, +0,008	0,242
Profilaxia x Duração total (h) da operação <i>menos</i> 2 horas	0,0112	-0,004, +0,018	0,003

O achado de que o efeito protetor da profilaxia foi considerado como inexistente 3,3 horas de cirurgia é consistente com a meia-vida do antimicrobiano cefazolina (média \pm DP): $1,8 \pm 0,4$ h (Scheld, apud Benet & col., 1996). Porém, os resultados quanto a relação entre o momento de início da aplicação do antimicrobiano e a taxa de infecção não foram conclusivos a este respeito (ver, a seguir).

Momento de início da profilaxia:

\Rightarrow Entre 1 a 2 horas antes do início da cirurgia RR = 1,00

\Rightarrow > 1 hora antes do início da cirurgia RR = 1,10 ; IC (95%): 0,49 - 2,47

É importante frisar que a análise do *momento do início da profilaxia* foi feita somente em relação aos pacientes randomizados (515 dos 1.034 pacientes). Para estes, o esquema profilático foi composto pela cefazolina, 1 g, via IM, três doses, de 6 em 6 horas, sendo que a 1ª dose foi administrada em até 2 horas antes da cirurgia. O gradiente utilizado na análise acima é muito pequeno, diante da meia vida da cefazolina. Por outro lado, a análise do *uso ou não uso da profilaxia* incluiu todos os pacientes, randomizados e não randomizados. No grupo não randomizado, a profilaxia foi considerada como tendo sido administrada somente se a primeira dose tivesse sido aplicada antes do paciente ter saído da sala operatória. Logo, é provável que existam pacientes "tratados" que começaram receber a profilaxia somente após o início da cirurgia, o que é diferente do esquema efetuado nos randomizados. Por outro lado, é possível que alguns pacientes tenham recebido a antibioticoprofilaxia nas primeiras horas após a operação, o que pode ter diminuído o efeito da intervenção.

Em outro estudo envolvendo análise uni e multivariada, Soper & col. (1995) analisaram prospectivamente 150 pacientes submetidos à histerectomia abdominal. Não incluíram indivíduos com câncer, e não submetem as pacientes à antibioticoprofilaxia. Dos 150 pacientes, 17 (11,3%) apresentaram infecção na ferida

operatória. Os fatores estudados foram: 1) espessura do tecido subcutâneo; 2) índice de massa corporal; 3) peso; 4) altura; 5) concentração de hemoglobina pré-operatória; 6) concentração pré-operatória de albumina; 7) tipo de procedimento executado (HTA¹⁸, HTA + SOB¹⁹, HTA + URP²⁰); 8) tipo de incisão; 9) duração da cirurgia; 10) perda estimada de sangue. O fator *comorbidades* não foi avaliado. Através de análise univariada, foram identificados quatro fatores prognósticos significativos associados à infecção da ferida cirúrgica (dados apresentados como *média ± DP*):

- espessura do tecido subcutâneo (cm) - não infectados: $3,4 \pm 1,7$; infectados: $5,1 \pm 2,1$ ($p = 0,0004$);
- albumina sérica pré-operatória (g/dl) - não infectados: $3,7 \pm 1,4$; infectados: $4,1 \pm 0,3$ ($p = 0,0015$);
- peso (Kg) - não infectados: $77,3 \pm 19,9$; infectados: $92,6 \pm 16,8$ ($p = 0,0029$);
- índice de massa corporal (Kg/m^2) - não infectados: $29,7 \pm 7,9$; infectados: $35,6 \pm 5,3$ ($p = 0,0032$).

Em relação à variável duração da cirurgia, não houve relato de dados estratificados por tipo de procedimento. Foi apresentada apenas uma média geral, com o respectivo desvio-padrão: $2,5 \pm 0,8$ horas. Isso significa dizer, em termos aproximados, que a maioria dos procedimentos apresentou um tempo operatório que variou entre 1 e 4 horas. No entanto, apesar dessa variação, o fator duração da cirurgia não se mostrou significativo no modelo univariado. Esse achado é consistente com o resultado apresentado por Shapiro & col. (1982): esses autores, não observaram um incremento

¹⁸ HTA: histerectomia total abdominal.

¹⁹ HTA +SOB: histerectomia total abdominal + salpingo-ooforectomia bilateral.

²⁰ HTA + URP: histerectomia total abdominal + uretropexia retropúbica (suspensão cirúrgica da uretra a partir da superfície posterior da sínfise púbica, para correção de incontinência urinária de esforço).

significativo na probabilidade de ocorrer infecção nos pacientes não submetidos à profilaxia, a medida que o tempo de operação aumentou de 1 para 4 horas.

Na análise por regressão logística, a espessura do tecido subcutâneo foi o único fator prognóstico associado à infecção da ferida cirúrgica [OR = 1,37; IC (95%): 1,01 - 1,86] cuja significância foi marginal [p = 0,04]. Nenhuma paciente com espessura do tecido subcutâneo < 3 cm apresentou infecção da ferida operatória (p = 0,013). Os autores identificaram como sub-grupo de maior risco aquele cujos pacientes apresentaram uma espessura ≥ 6cm [OR = 8,96; IC (95%): 2,46 - 31,42, p = 0,0003].

Portanto, o estudo levanta um novo fator prognóstico: espessura do tecido subcutâneo, embora com efeito pequeno e significância marginal. Esse fator torna-se importante no caso de valores a partir de 6 cm.

Persson & col. (1996), em um trabalho prospectivo e multicêntrico, acompanharam 1060 histerectomias realizadas em todos os serviços de ginecologia da Suécia, que usaram ou não antimicrobianos em profilaxia cirúrgica. A grande maioria das histerectomias foi efetuada pela via abdominal. Seus objetivos foram estudar as taxas de infecção do sítio operatório (bainha vaginal, FO e infecção pélvica profunda) e investigar sub-grupos de indivíduos mais adequados para intervenção profilática com antimicrobianos. A utilização de profilaxia / tratamento com estes medicamentos foi feita de acordo com critérios do ginecologista ou em função da rotina de utilização local. Porém, a definição de tais critérios e o esquema profilático não foram apresentados no estudo. Foram acompanhados quatro grupos de pacientes por tipo de cirurgia:

- histerectomia abdominal subtotal: n = 223;
- histerectomia abdominal total: n = 743;
- histerectomia vaginal: n = 66;
- histerectomia radical (Wertheim-Meigs): n = 28

As seguintes variáveis foram analisadas: 1) tipo de procedimento (HTA, SubHTA²¹, HTV²² e HWM²³); 2) perda estimada de sangue; 3) presença de vaginose bacteriana²⁴ pré-operatória; 4) presença de malignidade; 5) uso de radioterapia; 6) contaminação intestinal durante a cirurgia; 7) utilização de profilaxia / tratamento com antimicrobianos. Não foram incluídos os fatores *duração da cirurgia e comorbidades*. A partir de uma análise univariada, foram identificadas as seguintes condições de risco significativas para a ocorrência de infecção do sítio cirúrgico²⁵:

- histerectomia de Wertheim-Meigs: 6 pacientes com infecção (21,4%) ; risco relativo (RR) = 3,0 ; IC (95%): 1,1-10,4; (p = 0,03);
- perda de sangue > 1000 ml (15/100 infectados x 59/960 não infectados ; RR = 2,4 ; p < 0,001);
- Vaginose bacteriana pré-operatória [12/72 com vaginose bacteriana (17%) x 29/363 sem vaginose bacteriana (8%), odds ratio (OR) = 2,3; IC (95%): 1,04-5,0; p < 0,05] entre as mulheres submetidas à histerectomia total e subtotal, e que não receberam antibiótico profilático (435).

Os autores relataram que, de uma maneira geral, a taxa de infecção pós-operatória não dependeu da utilização do antimicrobiano no pré ou pós-operatório, exceto para a histerectomia vaginal: nenhuma infecção em 28 pacientes tratados x 8 infecções em 38 pacientes não tratados (p < 0,01).

²¹ SubHTA: histerectomia abdominal subtotal.

²² HTV: histerectomia total vaginal.

²³ HWM: histerectomia de Wertheim-Meigs.

²⁴ Definida pelos autores pela presença, no esfregaço, de células-guia (clue cells) e ausência ou pequeno número de lactobacilos. Mead (1992) acrescenta ainda um pH > 4,5 e a presença de um crescimento exacerbado de *gardenerella vaginalis* e de bactéria anaeróbias. Este aponta esta condição como uma possível fonte de inoculação de microrganismos virulentos relacionados às infecções pélvicas observadas após as histerectomias.

²⁵ Definida pela presença de infecção da bacia abdominal/ abscesso abdominal ou infecção da ferida cirúrgica.

Esse estudo indica que a presença de vaginose pré-operatória aumenta o risco do desenvolvimento de infecção do sítio cirúrgico, em pacientes submetidas às histerectomias abdominais totais e sub-totais. Porém, apresenta a limitação de não terem sido considerados outros fatores prognósticos, como a presença de comorbidades e a duração da cirurgia. O achado de risco relacionado à cirurgia de Wertheim-Meigs e à perda de sangue são consistentes com os achados de maior risco de infecção associado ao tempo cirúrgico superior à 2 horas, especialmente na presença de antibioticoprofilaxia. A cirurgia de Wertheim-Meigs é um procedimento mais demorado, com média em torno de 3,8 horas, conforme apontam os ensaios de Micha & col. (1987) e Hemsell & col. (1989).

Em resumo, os fatores prognósticos estatisticamente mais relevantes nas cirurgias de histerectomia abdominal são: duração da cirurgia > 2 horas, em coortes onde foi utilizada antibioticoprofilaxia, e via cirúrgica abdominal. O primeiro achado é consistente com os estudos gerais. A variável comorbidade/ estado geral não foi estudada nas histerectomias, mas sua importância não pode ser esquecida, em função dos resultados dos estudos gerais. A espessura do tecido subcutâneo apresentou maior significância apenas em indivíduos com valores iguais ou maiores que 6 cm. Porém, esta mensuração não é feita rotineiramente nos serviços cirúrgicos. A presença de vaginose também apresentou uma associação com infecção do sítio cirúrgico, o que é plausível; mas a significância estatística foi marginal. As associações dos fatores perda de sangue e procedimento de Wertheim-Meigs com a infecção do sítio cirúrgico não foram analisadas em modelo multivariado, com controle de duração da cirurgia. Isso pode ter confundido o efeito daqueles fatores nas análises univariadas.

3.2.2.3.1 Fatores prognósticos: *histerectomia ampliada* x *simples* ; *total* x *subtotal*

Conforme visto anteriormente, a histerectomia ampliada envolve uma remoção tecidual maior do que a histerectomia simples. É plausível que o procedimento ampliado seja, por si só, um fator prognóstico associado ao incremento da morbidade infecciosa pós-operatória, conforme os resultados acima relatados do trabalho de Persson & col. (1996). Porém, a significância apresentada foi marginal (amostra de 28 pacientes, $p = 0,03$), além de se tratar de um estudo com um desenho observacional.

Não foram detectados ensaios clínicos que tivessem comparado os dois procedimentos.

Outra questão diz respeito ao possível aumento de morbidade infecciosa associada à histerectomia total, quando comparada à histerectomia subtotal. Soper & col. (1995), afirmaram que é possível que ocorra uma maior taxa de infecção do sítio cirúrgico quando a cérvix é removida, já que este procedimento expõe à cirurgia abdominal a vagina (normalmente contaminada). Porém, isto não foi observado no estudo de Persson & col. (1996), embora os ICs tenham sido largos. Este assunto pode ser melhor esclarecido por futuros estudos de risco com amostras mais representativas e por ensaios clínicos que abordem as duas técnicas cirúrgicas.

3.2.2.3.2 Fatores prognósticos e procedimentos operatórios concorrentes:

Conforme relatado, as histerectomias podem ser acrescidas de outros procedimentos cirúrgicos: salpingo-ooforectomia, linfadenectomia, apendicectomia e uretropexia. Neste sentido, surge a seguinte questão: a adição de tais procedimentos resultaria em um aumento de morbidade infecciosa pós-histerectomia? Infelizmente, a

literatura disponível sobre esta questão é escassa, e com desenhos metodológicos limitados, conforme veremos.

a) *Morbidade pós-op. relacionada à adição de linfadenectomia pélvica e paraórtica:*

Poucos estudos foram delineados com o objetivo de verificar as taxas de infecção pós-operatórias frente à adição de procedimentos concorrentes. Pelo menos três estudos apresentaram como proposta a investigação da morbidade pós-operatória associada à linfadenectomia:

Moore & col. (1989), em um estudo retrospectivo com 292 pacientes, investigaram o impacto da biópsia dos linfonodos pélvicos e paraórticos sobre as complicações perioperatórias em mulheres com câncer de corpo uterino. Do total, 191 pacientes foram biopsiadas, e 101 não o foram. As taxas de infecção pós-operatórias foram as seguintes: biopsiadas \Rightarrow 17,8% x não biopsiadas \Rightarrow 24,8%. Segundo os autores, a diferença não alcançou significância estatística. Não foi analisado o papel de possíveis variáveis confundidoras, como o uso de antibioticoprofilaxia, radioterapia e quimioterapia prévia. Também não foi informado o número de linfonodos removidos.

Em outro trabalho retrospectivo com 300 pacientes, Homesley & col. (1992) avaliaram a possibilidade de um aumento de morbidade associada à adição destes procedimentos em pacientes com carcinoma endometrial. A análise univariada mostrou que a adição de linfadenectomia pélvica e paraórtica resultou em um incremento significativo ($p < 0,05$) na morbidade pós-histerectomia. O estudo mostrou ainda que a duração da cirurgia aumenta com o número de linfonodos removidos. Essa associação também é expressa na análise multivariada, a partir do achado de que o efeito da linfadenectomia sobre a taxa de infecção torna-se irrelevante quando a variável n^o de

linfonodos removidos é incluída na equação, após a inclusão da variável duração da cirurgia.

Larson & col. (1992) desenvolveram um estudo semelhante, com 77 pacientes. Eles compararam a morbidade pós-operatória entre pacientes com câncer endometrial submetidos à histerectomia abdominal com ou sem linfadenectomia pélvica e paraórtica. Apresentaram a morbidade febril, definida como uma temperatura oral $\geq 38,5^{\circ}$ C por mais de 48 h no pós-operatório, como único dado relevante associado à morbidade infecciosa, não encontrando diferença estatística:

Grupo c/ linfadenectomia \Rightarrow 0/42 x Grupo s/ linfadenectomia \Rightarrow 2/35 (p = 0,203).

Morbidade febril, todavia, não pode ser considerada como diagnóstico de infecção. Embora a febre seja um dos sinais de infecção, o diagnóstico de infecção é baseado, segundo o Centers of Disease Control, na combinação de febre e a evidência clínica e laboratorial de um foco infeccioso (Horan & col. 1992). Além disto, a definição de morbidade febril utilizada nesse estudo não está de acordo com o que a literatura preconiza²⁶.

Em resumo, a adição da linfadenectomia à histerectomia resulta em um aumento do tempo de operação, o que parece contribuir para um incremento na taxa de infecção pós-operatória, embora a evidência nesse sentido seja frágil

b) *Morbidade pós-operatória associada à adição de salpingo-ooforectomia e/ou apendicectomia e/ou uretropexia:*

Dos trabalhos estudados, apenas Soper & col. (1995), com pacientes não submetidos à antibioticoprofilaxia, incluíram a adição da salpingo-ooforectomia

²⁶ A definição-padrão de morbidade febril para pacientes cirúrgicos utilizadas nos ensaios clínicos tem sido, em geral, a presença de temperatura $\geq 38^{\circ}$ C em pelo menos duas ocasiões separadas por 4 a 6 horas no período pós-operatório, excluindo-se as primeiras 24 horas (Stage & col. 1982; Grossman III & col., 1979; Itskovitz & col., 1980; Hemsell & col., 1983).

bilateral e da uretropexia retropúbica à histerectomia abdominal total, na análise de fatores prognósticos de infecção da ferida operatória. Não foi encontrada associação, mas apenas quatro pacientes foram submetidos à histerectomia total abdominal + uretropexia. Os resultados da análise univariada são apresentados na Tabela 11:

Tabela 11
Relação entre Procedimento Executado e Ocorrência
de Infecção da Ferida Cirúrgica

Variável	Número de Pacientes	Número de Infectados	P Valor
<i>Procedimento Executado:</i>			
HTA	47	5 (10,6%)	Não significativo
HTA + SOB	99	12 (12,1%)	Não significativo
HTA + URP	4	0	Não significativo

Não foram encontrados outros trabalhos que abordassem a questão da morbidade pós-operatória associada ao acréscimo destes procedimentos. Com relação ao acréscimo da apendicectomia, nenhum trabalho foi detectado. A estratégia de busca à literatura incluiu pesquisas efetuada no *Medline*, 1966 a 2000, e *Cochrane Library*, 1998, 2nd Quarter. As palavras-chaves utilizadas foram: *risk* or *risks*, *factor* or *factors*, *hysterectom**. Também foram consultados, sem sucesso, dois livros textos relativos ao assunto: Berek & col. (1996) e Thompson & Rock (1992).

Assim, pela escassez de estudos na literatura, não é possível afirmar que a adição de apendicectomia e/ ou uretropexia retropúbica à histerectomia resultaria em um aumento na taxa de infecção cirúrgica. O acréscimo da salpingo-ooforectomia bilateral foi abordado em apenas um estudo, não tendo sido verificada uma associação significativa com a ocorrência de infecção na ferida operatória. Ao levarmos em conta que estes procedimentos pouco acrescentam ao tempo de cirurgia, sendo efetuados no

mesmo sítio operatório, é pouco plausível que a sua adição resulte em um aumento da taxa de infecção da histerectomia abdominal.²⁷

3.2.3 Revisão das evidências científicas sobre histerectomia abdominal eletiva, não radical

Conforme mencionado na introdução, o exame da evidência científica relacionada às tecnologias médicas para o objetivo da avaliação da qualidade pressupõe a avaliação de diversas dimensões. No caso da antibioticoprofilaxia cirúrgica, as dimensões consideradas foram *eficácia*, *segurança* e *custos*.

A análise dessas evidências, levando em conta as evidências relativas aos fatores prognósticos de infecção cirúrgica, e a análise dos registros do Serviço a ser avaliado, serão as bases para a construção de instrumentos para a avaliação da qualidade da prescrição de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica.

Para proceder à análise sistemática e detalhada da evidência necessária à avaliação em pauta, foi feita uma busca à literatura para identificação de ensaios clínicos que abordassem o tema antibioticoprofilaxia cirúrgica destinada à histerectomia abdominal eletiva. A estratégia de busca incluiu pesquisas efetuadas no *Medline*, 1966-2000, *Web of Sciences*, 1966-2000 e *Cochrane Library*, 1998, 2nd Quarter. As palavras-chaves utilizadas foram: *hysterectom**²⁸, *antimicrobia**²⁹, *antibioti**³⁰, *prophyla**³¹, *chemoprophyla**³², *surger**³³, e *operatio**³⁴. Também foram consultadas as referências bibliográficas dos ensaios clínicos e de quatro meta-análises publicadas sobre o tema

²⁷ É plausível que a probabilidade de ocorrer infecção aumente a medida que exista um processo inflamatório/supurativo associado (Alexandre Naegle de Oliveira, Cirurgião Geral do Hospital Geral de Bonsucesso, comunicação pessoal).

²⁸ *Wild-card* que inclui as palavras *hysterectomy* ou *hysterectomies*.

²⁹ *Wild-card* que inclui as palavras *antimicrobial* ou ***antimicrobials***.

³⁰ *Wild-card* que inclui os termos *antibiotic* ou *antibiotics*.

³¹ *Wild-card* que considera as palavras *prophylaxis* ou *prophylactic*.

³² *Wild-card* que considera os termos *chemoprophylaxis* ou *chemoprophylactic*.

³³ *Wild-card* que inclui os termos *surgery* ou *surgeries*.

³⁴ *Wild-card* que considera as palavras *operation* ou *operations*.

(Mittendorf & col., 1993; Mittendorf & col., 1995; Polk, 1981; Wttewaall-Evelaar, 1990), já utilizadas na análise preliminar, além dos capítulos de dois livros textos relativos ao assunto: Mead (1992) e Clarke-Pearson & col. (1996).

Foram considerados os seguintes critérios para inclusão do ensaio clínico no presente trabalho:

- a) ser um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego;
- b) apresentar comparação entre grupo(s) submetido(s) a antibioticoprofilaxia e grupo controlado por placebo;
- c) ter iniciado a profilaxia pela via parenteral em até 2 horas antes do início da cirurgia, ou por outra via e momento de início (*timing*)³⁵ que permitam o alcance de concentrações plasmáticas antibacterianas no começo da operação.

A partir dos critérios acima, foram selecionados 25 estudos, que totalizaram 30 comparações entre profilaxia *versus* placebo.

3.2.3.1 Exame da eficácia:

As principais características e resultados dos 25 ensaios selecionados são apresentados a seguir, na Tabela 12.

Tabela 12
Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo com Profilaxia e Grupo Placebo quanto à Taxa de Infecção do Sítio Cirúrgico; Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

Referência (1º autor)	Número de Pacientes (Plac x Atm)	Características da Amostra	Infecção do Sítio Operatório (%)		Razão de Taxas (RT) e Intervalo de Confiança (95%)
			Plac	Atm	
Allen, 1972	83 x 85	HTA, com realização de apendicectomia e BSO. Sem maiores detalhes.	18 (22%)	7 (8%)	RT = 0,38 0,17 a 0,86
Ohm, 1976	46 x 47	Em 20%: HTA simples. Nos demais: HTA c/ salpingo-ooforectomia, apendicectomia, dilatação, procedimento de Marshall-Marchetti (todos sem detalhes numéricos).	12 (26%)	3 (6%)	RT = 0,24 0,07 a 0,81
Mathews, 1977	29 x 30	Sem detalhes	11 (38%)	8 (26%)	RT = 0,70 0,33 a 1,49
Jennings, 1978	52 x 50	Sem detalhes	6 (11,5%)	0	RT = 0,08 0 a 1,38
Appelbaum, 1978	50 x 54	Histerectomia abdominal eletiva. Sem mais detalhes.	25 (50%)	8 (15%)	RT = 0,30 0,15 a 0,59

³⁵ Alguns ensaios empregaram a via oral, cujo *timing* foi efetuado antes de duas horas.

Referência (1º autor)	Número de Pacientes (Plac x Atm)	Características da Amostra	Infecção do Sítio Operatório (%)		Razão de Taxas (RT) e Intervalo de Confiança (95%)
			Plac	Atm	
Holman, 1978	38 x 42	Histerectomia abdominal eletiva. Principal indicação: leiomiomas (26 x 30).	13 (34%)	2 (5%)	RT = 0,14 0,03 a 0,58
Roberts, 1978	22 x 25	Grande maioria: HTA + SOB	3 (14%)	1 (4%)	RT = 0,29 0,03 a 2,62
Grossman, 1979	84 x 76	Histerectomia total abdominal eletiva. Sem mais detalhes.	Plac 9 (11%)	Pen 4 (5%)	RT = 0,49 0,16 a 1,53
Grossman, 1979	84 x 79	Ídem.	Plac 9 (11%)	Cef 9 (11%)	RT = 1,06 0,44 a 2,54
Adno, 1979	19 x 18	Grande maioria: histerectomia abdominal simples.	2 (10%)	0	RT = 0,21 0,01 a 4,11
Polk, 1980	223 x 203	Possivelmente incluíram salpingo-ooforectomias. Não incluíram a histerectomia radical.	47 (21%)	29 (14%)	RT = 0,68 0,44 a 1,03
Itskovitz, 1980	36 x 33	Cerca de 65%: HTA c/ salpingo-ooforectomia. Restante: HTA simples.	10 (28%)	1 (3%)	RT = 0,11 0,01 a 1,81
Stage, 1982	42 x 68	Sem detalhes	1 (2,4%)	2 (3%)	RT = 1,22 0,12 a 13,21
Duff, 1982	46 x 45	Maioria dos pacientes (75%): salpingo-ooforectomia. Cerca de 15%: apendicectomia.	12 (27%)	8 (18%)	RT = 0,68 0,31 a 1,51
Vicelette, 1982	53 x 53	Maioria: histerectomia s/ BSO (40%) + histerectomia c/ BSO (40%).	7 (13%)	7 (13%)	RT = 1,00 0,38 a 2,65
Walker, 1982	42 x 46	Nenhum caso de adenocarcinoma de útero. Não relataram maiores detalhes.	1 (2,4%)	1 (2%)	RT = 0,91 0,06 a 14,4
Hemsell, 1983	50 x 50	Somente 30% dos pacientes tiveram a anexa preservada. Em cerca de 20%, foi feita HTA + apendicectomia. Não incluiu hist. radical.	16 (32%)	6 (12%)	RT = 0,37 0,16 a 0,88
Gall, 1983	17 x 22	Diagnósticos de leiomioma, massa pélvica, endometriose, dor pélvica crônica. Não relatou os procedimentos.	Plac 5 (23%)	Cefo 0	RT = 0,07 0 a 1,20
Gall, 1983	17 x 19	Ídem.	Plac 5 (23%)	Cefa 0	RT = 0,08 0 a 1,38
Kaupilla, 1983	54 x 58	Histerectomia total abdominal. Possivelmente alguns casos de salpingo-ooforectomia.	9 (17%)	0	RT = 0,05 0 a 0,82
Houang, 1984	49 x 51	Sem detalhes	Plac 12 (24%)	A 2 (4%)	RT = 0,16 0,04 a 0,68
Houang, 1984	49 x 58	Ídem	Plac 12 (24%)	B 2 (3%)	RT = 0,14 0,03 a 0,60
Gonen, 1985	53 x 63	Hist. total abdominal, c/ ou s/ ooforectomia. Alguns casos de hist. subtotal. Não foi possível calcular as proporções.	20 (38%)	9 (14%)	RT = 0,38 0,19 a 0,76
Crosthwaite 1985	34 x 33	Sem detalhes	2 (6%)	1 (3%)	RT = 0,51 0,05 a 5,41
Evaldson, 1986	49 x 49	Cerca de 30%:HTA. Em 34%, HTA + SO. Em 17%, HTA + apendicectomia. Em 19%, HTA + SO + apendicectomia.	11(22%)	5(10%)	RT = 0,45 0,17 a 1,21
Hakim, 1986	53 x 52	Hist. total abdominal, c/ ou s/ ooforectomia (cerca de 90%). Alguns casos de hist. subtotal (cerca de 10%).	Plac 20 (38%)	Cef 12 (23%)	RT = 0,61 0,33 a 1,12
Hakim, 1986	53 x 54	Ídem	Plac 20 (38%)	Mez 10 (18%)	RT = 0,49 0,25 a 0,95
Davey, 1988	102 x 97	85% de doenças benignas. Não constam os procedimentos operatórios.	Plac 29 (28%)	Cefr 16 (16%)	RT = 0,58 0,34 a 1,00
Davey, 1988	102 x 101	Ídem	Plac 29 (28%)	Mez 22 (22%)	RT = 0,77 0,47 a 1,24
Henriksson, 1998	124 x 134	HTA não radical. Não constam maiores detalhes.	16 (13%)	8 (6%)	RT = 0,46 0,21 a 1,04
TOTAL ⇒ Grupo Placebo: 1755 pacientes ; Grupo Atm: 1795 pacientes			392 (22%)	183 (10%)	RT = 0,46 IC (95%): 0,39 a 0,54 Diferença de Taxas: 12% IC (95%): 9 a 15%

A combinação dos resultados dos 25 ensaios selecionados apontou a existência de benefício da antibioticoprofilaxia cirúrgica para a prevenção da infecção genérica do sítio operatório (Tabela 12): razão de taxas sumária = 0,45 (intervalo de confiança [95%]: 0,39 a 0,56) ; diferença de taxas = 12% (intervalo de confiança [95%]:10 a 15%).

A avaliação mais detalhada dos ensaios - *análise de inclusões/exclusões, descrição da intervenção, descrição dos resultados avaliados (end-points) e da forma como foram medidos (vide anexo nº 1, à pág.99)* - mostrou existir uma grande diversidade de intervenções do ponto de vista do início (em relação ao começo da cirurgia) e duração da profilaxia. Esses pontos são examinados em maior detalhe, a seguir. Também existia diversidade quanto à via, dosagem, e tipo de antimicrobiano empregados. Essas questões são examinadas posteriormente.

A seguir, são apresentadas as evidências de estudos *in vitro* e *in vivo*, sobre início e duração da antibioticoprofilaxia cirúrgica, considerando-se um amplo espectro de cirurgias e também especificamente as histerectomias abdominais eletivas.

3.2.3.1.1 Quando a profilaxia cirúrgica deve ser iniciada?

a) Estudos in vitro:

A questão do momento em que a antibioticoprofilaxia deve ser iniciada (*timing*), se antes, durante ou após a cirurgia, começou a ser estudada há cerca de 40 anos atrás. Burke (1961) utilizou para isso modelos animais em ensaio clínico: porquinhos-da-índia foram submetidos à infecção experimental subcutânea com *S. aureus*. Foi demonstrado

graficamente que a administração do antimicrobiano (penicilina G, IV, dose única) dentro de uma hora antes da inoculação reduziu significativamente o tamanho das lesões resultantes, quando comparadas àquelas encontradas no grupo controle. Também foi verificado um aumento progressivo da lesão a cada atraso de uma hora na administração da droga. Shapiro & col. (1980) encontraram resultados semelhantes. Eles utilizaram o mesmo modelo animal, mas com a inoculação de cepas de *B. fragilis* e *S. aureus*, além do cloranfenicol como antimicrobiano, sendo a significância estatística da redução das lesões correspondente a $p < 0,001$.

b) *Estudo in vivo descritivo:*

Em se tratando de humanos, é plausível esperar que a administração antes da cirurgia ofereça condições de garantir níveis teciduais inibitórios do antimicrobiano no momento da incisão. Este aspecto foi estudado por Classen & col. (1992) realizaram um estudo prospectivo, onde foram acompanhados 2.847 pacientes submetidos à cirurgias eletivas, classificadas como limpas ou limpas-contaminadas (inclusive histerectomias abdominais). Quatro grupos foram delimitados:

- pacientes que receberam a primeira dose do antimicrobiano entre 2 a 24 h antes da incisão (administração precoce): n = 369;
- pacientes que a receberam em até 2h antes da incisão (administração pré-operatória): n = 1.708;
- pacientes cuja primeira dose do antimicrobiano foi administrado nas primeiras 3 h após a incisão (administração peri-operatória): n = 282;
- pacientes que a receberam no período de 3 a 24 h após a incisão (administração pós-operatória): n = 488.

Nesse estudo, todos os pacientes mantiveram a profilaxia por, no mínimo, 24 horas após a cirurgia, e mais de 80% dos indivíduos a mantiveram por, pelo menos, 48 horas.

Foram obtidos os seguintes resultados (taxa de infecção da ferida operatória, risco relativo [RR] em relação ao grupo cuja administração foi pré-operatória):

- administração pré-operatória: 0,6% (RR = 1,0).
- administração peri-operatória: 1,4% (p = 0,12 ; RR = 2,4 ; IC[95%]: 0,9 a 7,9).
- administração pós-operatória: 3,3% (p < 0,0001 ; RR = 5,8 ; IC[95%]: 2,6 a 12,3).
- administração precoce: 3,8% (p < 0,0001 ; RR = 6,7 ; IC[95%]: 2,9 a 14,7).

Os resultados acima não foram estratificados por cirurgia limpa *versus* cirurgia limpa-contaminada, ou seja, por carga microbiana. Foram apresentados dados estratificados somente para os percentuais gerais de infecção da ferida operatória:

- Cirurgias limpas (1.359 procedimentos): 1,2%
- Cirurgias limpas-contaminadas (1.488 procedimentos): 1,9% (p = 0,17)

Foi também empregada regressão logística, tomando-se por base as seguintes variáveis: 1) idade; 2) sexo; 3) tipo de serviço hospitalar; 4) médico atendente; 5) presença de comorbidade; 6) serviço de enfermagem;³⁶ 7) cirurgião; 8) tipo de cirurgia; 9) duração da operação; 10) procedimentos pós-operatórios; 11) momento de início da administração do antimicrobiano. Destas, somente cinco foram significativas (p < 0,05): *presença de comorbidade; serviço de enfermagem; tipo de cirurgia; duração da cirurgia; momento de início da administração do antimicrobiano*. Porém, as definições das variáveis (ver anteriormente) e os resultados somente foram apresentados de forma detalhada para o fator *momento de início da antibioticoprofilaxia*:

³⁶ Os autores não explicaram o significado da variável serviço de enfermagem. Possivelmente diz respeito à qualidade do atendimento ao paciente.

- administração pré-operatória: OR = 1,0
- administração peri-operatória: OR = 2,1; IC (95%): 0,6 a 7,4 (p = 0,23).
- administração pós-operatória: OR = 5,8 ; IC (95%): 2,4 a 13,8 (p=0,0001).
- administração precoce: OR = 4,3 ; IC (95%): 1,8 a 10,4 (p = 0,001)

Os autores concluíram que a administração da droga dentro de um intervalo de 2 horas que precede o momento de incisão foi associada ao menor risco de ocorrência de infecção da ferida operatória, embora os resultados da regressão logística mostrem apenas uma tendência ao maior benefício da administração pré-operatória em relação à peri-operatória, no que diz respeito ao desenvolvimento de infecção cirúrgica (OR = 2,1; IC [95%]: 0,6 a 7,4 [p = 0,23]).

c) Estudo in vivo - ensaio clínico:

Stone & col. (1977), através de um ensaio clínico controlado, duplo-cego, que incluiu indivíduos submetidos à cirurgia gástrica, biliar ou de cólon (total de 400 pacientes). Estes foram randomizados em quatro grupos de 100 pacientes, cada:

- I) antimicrobiano (cefazolina 1g, IM) iniciado 12 h antes da cirurgia e mantido até o término do primeiro dia pós-operatório ;
- II) antimicrobiano (cefazolina 1g, IM) iniciado um pouco antes da operação (chamada para a sala operatória);
- III) antimicrobiano (cefazolina 1g, IM) iniciado logo após o término da cirurgia; antibioticoprofilaxia cirúrgica não utilizada (somente placebo).

As taxas de infecção da ferida cirúrgica observadas nos dois primeiros grupos foram cerca de quatro vezes menores do que aquelas encontradas para o grupo onde não foi feita a administração do antimicrobiano (4% x 15%, respectivamente, p = 0,01). Por outro lado, o grupo cuja profilaxia foi iniciada apenas após a cirurgia apresentou uma

taxa de infecção praticamente igual àquela observada para o grupo sem profilaxia (14% x 15%, respectivamente). Os resultados foram muito semelhantes entre os sub-grupos cirúrgicos (cirurgia gástrica, biliar ou de colon). Não foram encontrados na literatura ensaios semelhantes, que abordassem pacientes submetidos à histerectomia.

Em resumo, o momento da administração do antimicrobiano pode ser considerado como um importante fator relacionado ao desenvolvimento da infecção do sítio cirúrgico. Consistentes com os achados dos estudos *in vitro*, as taxas de infecção *in vivo* foram menores quando a antibioticoprofilaxia foi iniciada antes do começo da operação, até 2 h antes do início da incisão cirúrgica, de forma que concentrações inibitórias nos tecidos envolvidos estivessem presentes ao início do ato cirúrgico. Embora plausível, este último achado não alcançou significância estatística na análise multivariada disponível.

3.2.3.1.2 Qual deve ser a duração da profilaxia cirúrgica:

McGowan Jr. (1991) enfatiza que a garantia de uma duração apropriada parece ser a questão econômica chave, devendo a droga ser usada por um período efetivo o mais curto possível.

a) Comparação entre regime profilático de dose-única versus regime de múltiplas doses—ensaios clínicos relativos à cirurgias diversas:

McDonald & col. (1998) publicaram uma meta-análise envolvendo 28 ensaios clínicos que compararam regimes profiláticos de dose-única com esquemas de múltiplas doses, abordando diferentes tipos de cirurgia. O *end-point* de interesse foi a infecção do sítio cirúrgico (ISC)³⁷. Somente foram incluídos ensaios que compararam a dose-única

³⁷ Segundo o autor, inclui a presença de pus, deiscência da ferida, abertura da cicatriz para drenagem, infecção de espaço de órgãos, incluindo bacia vaginal e abscesso pélvico, além do diagnóstico de ISC determinado pelo médico.

com múltiplas doses do mesmo antimicrobiano. Além disso, segundo os autores, somente entraram estudos cuja primeira dose do antimicrobiano houvesse sido administrada antes do início da cirurgia. Mas não foi apresentado o momento do início da profilaxia (*timing*) utilizado nos ensaios, em relação ao início da cirurgia. A partir da combinação das odds-ratios, foram encontrados os seguintes resultados (Tabela 13):

Tabela 13
Análise de Subgrupo dos Dados Extraídos
a Partir dos 28 Ensaios Clínicos

DETERMINANTE	OR (95% IC) via MEF*	Odds-Ratio (95% IC [#]) via MEA**
1) Todos os estudos (28)	1,06 (0,89 - 1,25)	1,04 (0,86 - 1,27)
2) Uso de antibióticos β -lactâmicos (21)	1,10 (0,91 - 1,32)	1,10 (0,90 - 1,33)
3) Uso de outro antibiótico (7)	0,64 (0,34 - 1,22)	0,65 (0,34 - 1,23)
4) Acesso à ferida com cegamento (15)	1,23 (0,94 - 1,60)	1,24 (0,95 - 1,63)
5) Acesso à ferida sem cegamento (13)	0,93 (0,74 - 1,17)	0,91 (0,71 - 1,17)
6) Cirurgia obstétrica/ginecológica (10)	1,14 (0,62 - 2,11)	1,14 (0,62 - 2,09)
7) Outra área cirúrgica (19)	1,05 (0,88 - 1,25)	1,03 (0,82 - 1,28)
8) Profilaxia em multi-dose < 24 h (12)	1,02 (0,79 - 1,32)	1,03 (0,76 - 1,40)
9) Profilaxia em multi-dose > 24 h (16)	1,08 (0,86 - 1,36)	1,03 (0,77 - 1,36)

* MEF - modelo de efeitos fixos.

* MEA - modelo de efeitos aleatórios.

IC = Intervalo de confiança.

Conforme observado na Tabela 13, a combinação de todos os ensaios mostrou não haver vantagem clara de um esquema sobre o outro (Linha 1), mesmo quando a dose única é comparada a regimes de multi-dose com duração superior ou inferior a 24 horas (Linhas 8 e 9). Porém, se forem levados em conta apenas os ensaios com cegamento do investigador da ferida, parece haver uma tendência em favor do regime de múltiplas doses (Linha 4).

A Tabela 13 também apresenta, na Linha 6, resultados comparativos entre dose única e múltiplas doses para um sub-grupo composto somente de ensaios com cirurgias obstétricas e ginecológicas. Também não foi constatada vantagem clara de um regime sobre o outro.

A seguir, a partir de dados extraídos da meta-análise de McDonald & col. (1998), são apresentados os tipos de cirurgia realizados e os resultados dos 10 ensaios pertencentes ao sub-grupo das cirurgias obstétricas/ginecológicas (Tabela 14):

Tabela 14
Ensaio Clínicos sobre Cirurgias Obstétricas e Ginecológicas:
Dose Única versus Doses Múltiplas

Ref.(1º autor) [#] e Tipo de cirurgia	Cegamento do Investigador	Profilaxia > 24 horas	Pacientes com Dose-Única		Pacientes com Múltiplas-Doses		RT** (IC† 95%)
			c/ISC*	s/ISC*	c/ISC*	s/ISC*	
a) Histerectomias:							
Mendelson (1979) Hist. Vaginal	Sim	Não	1	22	0	21	2,87 (0,12 a 66,75)
Hamod (1980) Hist. Vaginal	Não	Sim	0	23	2	28	0,24 (0,01 a 4,80)
Hemsell (1984) Hist. Vaginal	Sim	Não	1	57	2	52	0,47 (0,04 a 4,88)
Mayer (1993) Hist. Ab.d. Radical	Sim	Não	1	36 2,8¶	1	28 3,6¶	0,78 (0,05 a 11,90) p = 0,86
TOTAL I			3	138 2,1¶ 0 a 4,5¶¶	5	129 3,7¶ 0,5 a 6,9¶¶	RT Sumário I = 0,57 (0,14 a 2,30)
b) Cesariana							
Gall (1987) Cesariana	Sim	Não	8	52	3	53	2,72 (0,76 a 9,68)
Gonik (1985) Cesariana	Não	Não	5	45	7	43	0,68 (0,23 a 1,99)
Jakobi (1988) Cesariana	Não	Não	3	47	5	45	0,57 (0,15 a 2,26)
Saltzman (1986) Cesariana	Sim	Não	3	48	3	48	1,00 (0,21 a 4,71)
TOTAL II			19	192 9,0¶ 5,1 a 12,9¶¶	18	189 8,7¶ 4,9 a 12,5¶¶	RT Sumário II = 1,04 (0,56 a 1,92)
c) Cirurgias Diversas							
Khan (1981) Diversas§	Sim	Não	8	81	2	88	4,35 (0,95 a 19,87)
Turano (1992) Diversas§§	Não	Não	28	1774	39	1726	0,70 (0,43 a 1,13)
TOTAL GERAL:			58	2185 2,6¶ 2,0 a 3,2¶¶	64	2132 2,9¶ 2,2 a 3,6¶¶	RT Geral = 0,88 (0,62 a 1,26)

Apud McDonald & col., 1998.

* ISC = Infecção do sítio cirúrgico.

** Dados da meta-análise recalculados para razão de taxas (RT).

† IC = Intervalo de confiança.

§ hist. abdominal, vaginal e reparo de prolapso uterovaginal.

§§ Cirurgia abdominal, ginecológica e urológica.

¶ Risco de ocorrer infecção x 100.

¶¶ Intervalo de confiança (95%) do risco x 100.

A combinação dos ensaios selecionados pertencentes ao subgrupo das cirurgias obstétrica/ginecológicas mostrou não haver vantagem clara do esquema profilático de dose única sobre o de múltiplas doses, embora a razão de taxas expresse uma pequena tendência em favor do regime de dose-única (Tabela 14): RT = 0,88 (IC [95%]: 0,62 a 1,26).

Nos quatro ensaios sobre histerectomia presentes na Tabela 14, a profilaxia foi iniciada em até 1 hora antes do começo da cirurgia. Por outro lado, somente o estudo de Mayer & col. (1993) apresentou resultados sobre histerectomia abdominal, porém radical, onde não foi observada diferença estatisticamente significativa (ao nível de $p = 0,05$) entre as taxas percentuais de infecção observadas: grupo submetido à dose única \Rightarrow 2,8% ; grupo submetido à múltiplas doses \Rightarrow 3,6% ; $p = 0,86$. Três ensaios abordaram a histerectomia vaginal: Menselson & col. (1979), Hamod & col. (1980) e Hemsell & col. (1984). A combinação dos resultados apresentados pelos quatro ensaios mostrou haver uma tendência em favor do regime de dose única sobre o de múltiplas doses, em termos de prevenção da ocorrência de infecção do sítio cirúrgico (Tabela 14, Total I). Porém, na histerectomia vaginal, o acesso ao útero não é feito através de incisão abdominal. Neste sentido, um sub-grupo contendo as cesarianas e a histerectomia abdominal foi formado, levando-se em conta que a cesariana envolve manipulação da cavidade pélvica e acesso via incisão abdominal. (Tabela 15):

Tabela 15
Ensaio Clínicos sobre Cesariana e Histerectomia Abdominal:
Dose Única versus Doses Múltiplas

Ref.(1º autor) e Tipo de cirurgia	Cegamento do Investigador	Droga e Início da Profilaxia	Pacientes com Dose-Única		Pacientes com Múltiplas-Doses		RT** (IC† 95%)
			c/ISC*	s/ISC*	c/ISC*	s/ISC*	
Mayer (1993) Hist. Ab.d. Radical	Sim	Piperacilina 4g + Tinidazol 0,8g , via parenteral, 30 min antes.	1	36	1	28	0,78 (0,05 a 11,90)
Gall (1987) Cesariana	Sim	Piperacilina, 4g IV imediatamente após o pinçamento do cordão.	8	52	3	53	2,72 (0,76 a 9,68)
Gonik (1985) Cesariana	Não	Cefotaxima, 1g via parenteral, após o pinçamento do cordão.	5	45	7	43	0,68 (0,23 a 1,99)
Jakobi (1988) Cesariana	Não	Cefazolina, 1g IV, após o pinçamento do cordão.	3	47	5	45	0,57 (0,15 a 2,26)
Saltzman (1986) Cesariana	Sim	Mezlocilina, via parenteral, peri-operatório.	3	48	3	48	1,00 (0,21 a 4,71)
TOTAL GERAL			20	228 8,1¶ 4,7 a 11,5¶¶	19	217 8,0¶ 4,5 a 11,5¶¶	RT Sumário = 1,00 (0,55 a 1,83)

* ISC = Infecção do sítio cirúrgico.

** Dados da meta-análise recalculados para razão de taxas (RT).

† IC = Intervalo de confiança.

¶ Risco de ocorrer infecção x 100.

¶¶ Intervalo de confiança (95%) do risco x 100.

A combinação dos ensaios da Tabela 15 também mostrou não haver vantagem do regime profilático de dose única sobre o de múltiplas doses: RT = 1,00 (IC [95%]: 0,55 a 1,83).

Devem ser feitas as seguintes ressalvas: nos quatro ensaios que abordaram a cesariana, a profilaxia foi iniciada após o início da cirurgia, posteriormente ao pinçamento do cordão umbilical. Esse procedimento evita que o antimicrobiano entre em contato com o neonato, o que poderia trazer problemas de toxicidade. Porém, não é o mesmo procedimento aplicado no ensaio de Mayer & col. (1993) sobre histerectomia

abdominal, onde a profilaxia foi iniciada 30 minutos antes da cirurgia. Além disso, o principal *end-point* infeccioso abordado nos ensaios sobre cesariana da Tabela 15 foi a endometrite. Somente os ensaios de Gall & col. (1987) e Jacobi & col. (1988) apresentaram resultado sobre infecção da ferida cirúrgica abdominal, que foi de apenas um caso em cada estudo. Essas ressalvas limitam a combinação dos resultados de morbidade infecciosa dos ensaios sobre cesariana e histerectomia abdominal.

Em resumo, não foi encontrada diferença entre o esquema profilático de dose única e de doses múltiplas para a prevenção da infecção do sítio cirúrgico, nem no sub-grupo de cirurgias ginecológicas e obstétricas, nem no conjunto geral de cirurgias. Embora os resultados do sub-grupo formado apenas por histerectomias tenha mostrado uma tendência em favor do regime de dose única, existe a ressalva de que, nesse grupo, a maioria dos ensaios abordou a histerectomia vaginal.

b) Comparação entre regimes de dose-única versus placebo e de múltiplas doses versus placebo—ensaios envolvendo histerectomias abdominais eletivas:

Para analisar a questão da duração da antibioticoprofilaxia cirúrgica no caso específico das histerectomias abdominais eletivas, voltamos aos 25 ensaios clínicos selecionados já referidos. A maioria dos ensaios (21) utilizou a via parenteral. Por isso, resolvemos excluir aqueles que não empregaram a via parenteral, uma vez que a sua inserção nos subgrupos de dose única ou múltiplas doses via parenteral é questionável do ponto de vista farmacocinético.

Na Tabela 16, os 21 ensaios são agrupados de acordo com o seguinte gradiente de duração:

- 1) Parte 1: ensaios que empregaram esquemas profiláticos de dose única, via parenteral;
- 2) Parte 2: ensaios que utilizaram esquemas profiláticos com aplicação de mais de uma dose, com duração de até 12 horas;
- 3) Parte 3: ensaios que empregaram esquemas de múltiplas doses, com duração de 16 a 24 horas;
- 4) Parte 4: ensaios que utilizaram esquemas profiláticos de múltiplas doses, com duração acima de 24 horas.

TABELA 16
Ensaio Clínicos que Empregaram a Via Parenteral e *Timing* de até 2 Horas
Antes da Cirurgia, com Comparação entre Grupo com Profilaxia e
Grupo-Placebo quanto a Taxa de Infecção do Sítio Cirúrgico,
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

Referência (1º autor)	Número de Pacientes (Plac x Atm)	Regime Profilático	Duração	Características da Amostra	Infecção do Sítio Operatório (%)		Razão de Taxas (RT) e Intervalo de Confiança (95%)
					Plac	Atm	

PARTE 1 ⇒ ENSAIOS QUE EMPREGARAM A DOSE ÚNICA

Mathews, 1977	29 x 30	Trimetoprim 80 mg + sulfametoxazol 400 mg IV	DU, na indução anestésica	Sem detalhes	11 (38%)	8 (26%)	RT = 0,70 0,33 a 1,49
Houang, 1984	49 x 51	<i>Esquema "A":</i> Ampicilina + sulbactam IV (ambos 0,5 g)	DU, na indução anestésica	Sem detalhes	Plac 12 (24%)	A 2 (4%)	RT = 0,16 0,04 a 0,68
Houang, 1984	49 x 58	<i>Esquema "B":</i> Ampicilina 0,5g IV + metronidazol 1g supositório	Sup. 2h pré + ampi DU pré, na indução anestésica	Ídem	Plac 12 (24%)	B 2 (3%)	RT = 0,14 0,03 a 0,60
Evaldson, 1986	98 (49 x 49)	Tinidazol 1,6 g IV	DU, 2h antes do início da cirurgia	Cerca de 30%: histerectomia total abdominal (HTA). Em 34%, HTA + salpingo-ooforectomia (SO). Em 17%, HTA + apendicectomia. Em 19%, HTA + SO + apendicectomia.	11(22%)	5(10%)	RT = 0,45 0,17 a 1,21
Davey, 1988	102 x 97	Cefradina 2g IV	DU, na indução anestésica	85% de doenças benígnas. Não constam os procedimentos operatórios.	Plac 29 (28%)	Cef 16 (16%)	RT = 0,58 0,34 a 1,00
Davey, 1988	102 x 101	Mezlocilina 5 g IV	DU, na indução anestésica	Ídem	Plac 29 (28%)	Mez 22 (22%)	RT = 0,75 0,47 a 1,24
TOTAL I ⇒ Grupo Placebo: <u>380 pacientes</u> ; Grupo Atm: <u>386 pacientes</u>					104(27%) IC(95%): 23 a 31	55 (14%) IC(95%): 10 a 18	RT = 0,52 0,39 a 0,70 Diferença de Taxas: 13% IC (95%): 7 a 19%

PARTE 2 ⇒ ENSAIOS QUE EMPREGARAM ESQUEMAS COM DURAÇÃO DE ATÉ 12 HORAS

Referência (1ª autor)	Número de Pacientes (Plac x Atm)	Regime Profilático	Duração	Características da Amostra	Infecção do Sítio Operatório (%)		Razão de Taxas (RT) e Intervalo de Confiança (95%)
					Plac	Atm	
Holman, 1978	38 x 42	Cefazolina 0,5 g IM/IV	12 h	Histerectomia abdominal eletiva. Principal indicação: leiomiomas (26 x 30).	13 (34%)	2 (5%)	RT = 0,14 0,03 a 0,58
Polk, 1980	223 x 203	Cefazolina 1 g IM	12 h	Possivelmente incluíram salpingo-ooforectomias. Não incluíram a histerectomia radical.	47 (21%)	29 (14%)	RT = 0,68 0,44 a 1,03
Stage, 1982	42 x 68	Cefradina 1 g IV	4h	Sem detalhes	1 (2,4%)	2 (3%)	RT = 1,22 0,12 a 13,21
Duff, 1982	46 x 45	Cefoxitina 1 g IV	4 h	Maioria dos pacientes (75%): salpingo-ooforectomia. Cerca de 15%: apendicectomia.	12 (27%)	8 (18%)	RT = 0,68 0,31 a 1,31
Vicelette, 1982	106 (53 x 53)	Metronidazol 0,5 g IV	12 h	Maioria: histerectomia s/ BSO (40%) + histerectomia c/ BSO (40%).	7 (13%)	7 (13%)	RT = 1,00 0,38 a 2,65
Hemsell, 1983	100 (50 x 50)	Cefoxitina 2 g IM	12 h	Somente 30% dos pacientes tiveram a anexa preservada. Em cerca de 20%, foi feita HTA + apendicectomia. Não incluiu hist. radical.	16 (32%)	6 (12%)	RT = 0,37 0,16 a 0,88
Henriksson, 1998	124 x 134	Metronidazol 0,5 g IV	8 h	HTA não radical. Não constam maiores detalhes.	16 (13%)	8 (6%)	RT = 0,46 0,21 a 1,04
TOTAL II ⇒ Grupo Placebo: 576 pacientes ; Grupo Atm: 595 pacientes					112 (19%) IC(95%): 16 a 22	62 (10%) IC(95%): 8 a 12	RT = 0,54 0,40 a 0,71 Diferença de Taxas: 9% IC (95%): 5 a 13%

PARTE 3 ⇒ ENSAIOS QUE EMPREGARAM ESQUEMAS COM DURAÇÃO DE 16 a 24 HORAS

Roberts, 1978	22 x 25	Carbenicilina 2 g IV	24 h	Grande maioria: HTA + SOB	3 (14%)	1 (4%)	RT = 0,29 0,03 a 2,62
Itskovitz, 1980	36 x 33	Cefazolina 1 g IM	18 h	Cerca de 65%: HTA c/ salpingo-ooforectomia. Restante: HTA simples.	10 (28%)	1 (3%)	RT = 0,11 0,01 a 1,81
Gall, 1983	17 x 22	Cefoperazona 2 g IV	24 h	Diagnósticos de leiomioma, massa pélvica, endometriose, dor pélvica crônica. Não relatou os procedimentos.	5 (23%)	0	RT = 0,07 0 a 1,20
Gall, 1983	17 x 19	Cefamandol 2 g IV	24 h	Ídem.	5 (23%)	0	RT = 0,07 0 a 1,38
Gonen, 1985	116 (53 x 63)	Cefazolina 1 g IM	16 h	Hist. total abdominal, c/ ou s/ ooforectomia. Alguns casos de hist. subtotal. Não foi possível calcular as proporções.	20 (38%)	9 (14%)	RT = 0,38 0,19 a 0,76
Hakim, 1986	53 x 52	Cefazolina 0,5 g IM	16 h	Hist. total abdominal, c/ ou s/ ooforectomia (cerca de 90%). Alguns casos de hist. subtotal (cerca de 10%).	20 (38%)	12 (23%)	RT = 0,61 0,33 a 1,12
Hakim, 1986	53 x 54	Mezlocilina 1 g IM	16 h	Ídem	20 (38%)	10 (18%)	RT = 0,49 0,25 a 0,95
TOTAL III ⇒ Grupo Placebo: 251 pacientes ; Grupo Atm: 268 pacientes (combinação dos resultados dos ensaios com duração da profilaxia entre 16 e 24 horas)					83 (33%) IC(95%): 27 a 39	33 (12%) IC(95%): 8 a 16	RT= 0,36 0,26 a 0,54 Diferença de Taxas: 21% IC (95%): 14 a 28%
TOTAL IV ⇒ Grupo Placebo: 1.207 pacientes ; Grupo Atm: 1.249 pacientes (Inclui todos os ensaios cuja duração da profilaxia foi de até 24 horas)					299 (25%) IC(95%): 23 a 27	150 (12%) IC(95%): 10 a 14	RT = 0,48 0,41 a 0,58 Diferença de Taxas: 13% IC (95%): 10 a 16%

PARTE 4 ⇒ ENSAIOS QUE EMPREGARAM ESQUEMAS COM DURAÇÃO ACIMA DE 24 HORAS

Referência (1º autor)	Número de Pacientes (Plac x Atm)	Regime Profilático	Duração	Características da Amostra	Infecção do Sítio Operatório (%)		Razão de Taxas (RT) e Intervalo de Confiança (95%)
					Plac	Atm	
Allen, 1972	83 x 85	Cefalotina 2 g/ 1 g/ 0,5 g IV/ IM	5 dias	HTA, com realização de apendicectomia e BSO. Sem maiores detalhes.	18 (22%)	7 (8%)	RT = 0,38 0,17 a 0,86
Ohm, 1976	46 x 47	Cefaloridina 1g IM/ Cefalexina 0,5g VO	5 dias (1 pré e 4 pós).	Em 20%: HTA simples. Nos demais: HTA c/ salpingo-ooforectomia, apendicectomia, dilatação, procedimento de Marshall-Marchetti (todos sem detalhes numéricos).	12 (26%)	3 (6%)	RT = 0,24 0,07 a 0,81
Jennings, 1978	52 x 50	Cefazolina 1g IM/ cefalexina 0,5g VO	48 h ou mais	Sem detalhes	6 (11,5%)	0	RT = 0,08 0 a 1,38
Appelbaum, 1978	50 x 54	Metronidazol 2g/0,2g parenteral/ VO	2 dias pré/ 7 dias pós.	Histerectomia abdominal eletiva. Sem mais detalhes.	25 (50%)	8 (15%)	RT = 0,30 0,15 a 0,59
Grossman, 1979	84 x 76	Penicilina 10 ⁶ unidades IV	48 h	Histerectomia total abdominal eletiva. Sem mais detalhes.	9 (11%)	4 (5%)	RT = 0,49 0,16 a 1,53
Grossman, 1979	84 x 79	Cefazolina 0,5 g IV	48 h	Ídem.	9 (11%)	9 (11%)	RT = 1,06 0,44 a 2,54
TOTAL V ⇒ Grupo Placebo: 399 pacientes ; Grupo Atm: 391 pacientes (combinação dos resultados dos ensaios com duração da profilaxia acima de 24 horas)					79 (20%) IC(95%): 16 a 24	30 (8%) IC(95%): 5 a 11	RT = 0,39 0,26 a 0,58 Diferença de Taxas: 12% IC (95%): 7 a 17%
TOTAL VI ⇒ Grupo Placebo: 1.606 pacientes ; Grupo Atm: 1.640 pacientes (Inclui <u>todos</u> os ensaios da presente Tabela, que utilizaram a via <u>parenteral</u>)					378 (24%) IC(95%): 22 a 26	181 (11%) IC(95%): 9 a 13	RT = 0,47 0,40 a 0,55 Diferença de Taxas: 13% IC (95%): 10 a 15%

A partir dos resultados da Tabela 16 (Parte 4, Total VI), pode-se observar que existe evidência a favor do uso de antimicrobianos para prevenir a infecção do sítio cirúrgico após o procedimento de histerectomia abdominal eletiva, não radical: RT = 0,47 (intervalo de confiança [95%]: 0,40 a 0,55) ; Diferença de Taxas (DT) = 13% (intervalo de confiança [95%]: 10 a 15%). A Tabela 16 , Parte 1, Total I, também mostra que a eficácia preventiva pode ser alcançada com o emprego de regimes profiláticos de dose única: RT = 0,52 (intervalo de confiança [95%]: 0,39 a 0,70) ; DT = 13% (intervalo de confiança [95%]: 7 a 19%) . Além disso, a razão de taxas sumária de

0,52 para o sub-grupo de ensaios que utilizaram a dose-única é semelhante àquela encontrada para o sub-grupo de estudos que empregaram a profilaxia por até 12 horas (Tabela 16, Parte 2 Total II): RT = 0,54 (intervalo de confiança [95%]: 0,40 a 0,71). Também é semelhante àquele encontrado quando todos os ensaios com profilaxia de duração até 24 horas foram combinados (Tabela 16, Parte 3 Total IV): RT = 0,48 (intervalo de confiança [95%]: 0,41 a 0,58). Porém, a razão de taxas sumária e a diferença de taxas para o sub-grupo que contem somente ensaios com duração da profilaxia entre 16 a 24 horas (Tabela 16, Parte 3, Total III) - RT = 0,36 (intervalo de confiança [95%]: 0,26 a 0,54), DT = 21% (intervalo de confiança [95%]: 14 a 28%) - mostraram-se mais favoráveis que àquelas observadas para a dose única. A razão de taxas resultante da combinação dos ensaios que empregaram a profilaxia por mais de 24 horas (Tabela 16, Parte 4, Total V) - RT = 0,39 ; IC [95%]: 0,26 a 0,58 - também foi um pouco menor do que àquela encontrada para o sub-grupo que empregou a dose única. Entretanto, o sub-grupo com profilaxia de duração acima de 24 horas possui ensaios que empregaram regimes muito longos, de pelo menos 48 horas, chegando até 9 dias, o que corresponde mais a tratamento, do que à profilaxia cirúrgica.

3.2.3.2 *O prolongamento do uso de antimicrobianos é seguro?*

Capítulos de Livros médicos que versam sobre o uso de antimicrobianos (Chambers & Sande, 1996; Ena, 1997; Manrique & Galvão, 1997; Tavares, 1996a;), assim como o *Consenso Sobre o Uso Racional de Antimicrobianos* (Brasil, Ministério

da Saúde, 1998)³⁸ enfatizam que o uso prolongado de antibiótico aumenta as chances de ocorrer resistência bacteriana e efeitos colaterais indesejáveis.

No sentido de observar a possibilidade do desenvolvimento de microrganismos resistentes e/ou efeitos colaterais a partir do prolongamento da profilaxia cirúrgica, analisamos os ensaios sobre histerectomia abdominal pertencentes ao subgrupo com esquemas mais longos (> 24 h) quanto aos resultados relativos à segurança. Somente os ensaios de Allen & col. (1972), Grossman & col. (1979) e Ohm & Galask (1976a; 1976b) apresentaram resultados sobre efeitos adversos. E destes, apenas Grossman & col. (1979) e Ohm & Galask (1976a; 1976b) investigaram a questão da resistência bacteriana. Os resultados são apresentados a seguir:

⇒ Allen & col. (1972): comparação realizada - cefalotina (85 pacientes) x placebo (83 pacientes); duração da profilaxia - cinco dias; reação adversa relatada: um caso de alergia no grupo submetido à profilaxia. Esse estudo não avaliou a questão da resistência bacteriana.

⇒ Grossman & col. (1979): comparação realizada - cefazolina (79 pacientes) x cefalexina (76 pacientes) x placebo (84 pacientes); duração da profilaxia - 48 horas. Foi efetuada uma análise do risco da utilização da profilaxia através da coleta de amostras dos sítios infectados, da vagina e urina antes e depois da cirurgia, e da observação de efeitos adversos durante a internação e após a alta. Foi observada uma frequência similar de flebite e "rash" cutâneo nos grupos estudados: Cefazolina - três casos de flebite e três de *rash* cutâneo; penicilina - um caso de flebite e três de *rash* cutâneo; placebo - dois casos de flebite e quatro de *rash* cutâneo. Também foi encontrada uma frequência semelhante de germes resistentes aos antimicrobianos

³⁸ Participaram da elaboração desse documento membros da Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar do Ministério da Saúde, Sociedade Brasileira de Infectologia, Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Conselho Federal de Farmácia, Instituto do Coração de São Paulo, Associação Brasileira de Medicina Intensiva, Sociedade Brasileira de Pediatria, e da Associação Brasileira de Profissionais em Controle de Infecção Hospitalar, entre outros.

nos três grupos, segundo os autores, mas somente os dados sobre as amostras urinárias foi mostrado: Penicilina: 26 isolados, 12 (46%) resistentes; cefazolina: 22 isolados, 11 (50%) resistentes; placebo: 31 isolados, 10 (32%) resistentes; $p > 0,1$ (antimicrobianos *versus* placebo). Entretanto, embora não haja diferença estatisticamente, o percentual de microorganismos resistentes é maior em ambos os grupos tratados do que no grupo placebo.

⇒ Ohm & Galask (1976a; 1976b): comparação realizada - cefaloridina/cefalexina (47 pacientes) x placebo (46 pacientes); duração da profilaxia - cinco dias. Foram realizadas coletas de amostras vaginais antes da cirurgia e após cinco dias de utilização da profilaxia/placebo. Ocorreram alterações da flora bacteriana tanto no grupo que recebeu a profilaxia, quanto no grupo-placebo. Porém houve um aumento significativo ($p < 0,05$) do isolamento pós-operatório de espécies resistentes às cefalosporinas utilizadas no estudo (*Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* sp.) no grupo que recebeu profilaxia (Tabela 17):

Tabela 17
Alterações Microbiológicas no Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Controle quanto ao Desenvolvimento de Germes Resistentes à Cefaloridina/Cefalexina
Ohm & Galask (1976b)

Microrganismo	Amostra Pré-Operatória		Amostra Pós-Operatória	
	Placebo (%)	Atm (%)	Placebo (%)	Atm (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	11
<i>Enterobacter</i> sp.	0	2	7,5	24
Total	0	2	7,5	35

Obs.: dos 47 pacientes submetidos à profilaxia, e dos 46 que receberam placebo, 46 e 40, respectivamente, tiveram amostras coletadas.

Portanto, os ensaios que investigaram a questão da resistência bacteriana encontraram indicação de risco do desenvolvimento de microorganismos resistentes aos antimicrobianos em função do prolongamento da profilaxia, mesmo em esquema com duração de 48 horas. Quanto aos efeitos colaterais, os antimicrobianos utilizados nos

estudos que investigaram essa questão apresentaram efeitos menores e com frequências relativamente baixas, apesar da duração da profilaxia ter sido superior a 24 horas.

3.2.3.3 A importância dos custos:

Em nossa pesquisa bibliográfica, não foram encontrados ensaios ou estudos sobre custos especificamente para histerectomias. Passamos então a tecer comentários sobre dois estudos que utilizaram controle histórico, sendo que um deles versou sobre cirurgias obstétricas e ginecológicas, enquanto que o segundo abordou a cirurgia cardíaca.

Smith & col. (1988) realizaram um estudo para avaliar a implementação de um programa educacional de utilização de cefazolina (1g IV) em regime profilático de dose-única, para cirurgias obstétricas e ginecológicas. Com a implementação, foi obtida uma redução na utilização de regimes de múltiplas doses de 90,3% para 34,6%. Isso resultou em uma economia de US\$ 19,79 por paciente, ou cerca de US\$ 14.000,00 anuais. Por outro lado, foram gastos US\$ 1.733,00 na implementação e monitoração do programa. No mês anterior ao início do programa, a taxa de infecção pós-operatória foi de 27,4% (17 de 62 pacientes). Após a observação de seis meses de implementação, a taxa foi de 25,8% (93 de 360 pacientes). Porém, não foi apresentado o perfil de risco para infecção dos grupos comparados, e não é possível saber se as mesmas foram operadas sob condições semelhantes antes e depois da implementação do programa.

Em se tratando de cirurgias cardíacas, Peterson & Lake (1986) realizaram um estudo com controle histórico visando a redução dos custos envolvidos na utilização de antibioticoprofilaxia, destacando a importância do farmacêutico clínico na execução desse processo. O regime padrão de profilaxia utilizava o cefamandol, na dose de 2g , aplicado de 6 em 6 horas por cinco dias, com a primeira dose administrada antes da cirurgia. Através da sua substituição por um regime de dois dias com cefazolina (2g , 6 em 6 horas) ou cefuroxima (1,5g , 12 em 12 horas) foi obtida uma redução de US\$ 537,64 ou US\$ 595,25 por paciente, respectivamente, ou cerca de US\$ 600.000,00 por 1000 pacientes/ ano. As taxas de infecção da ferida operatória antes e depois da implementação do regime mais curto foram 1,4 e 1,3%, respectivamente. Entretanto, como no trabalho anterior, não foi mostrado o perfil de risco para infecção dos grupos comparados, nem foi possível saber se os pacientes foram operados com a mesma técnica cirúrgica antes e depois da mudança do regime profilático.

Tendo em conta as ressalvas acima, esses estudos permitiram apenas inferir que esquemas mais curtos resultam numa diminuição substancial de gastos e de custos por internação cirúrgica para a instituição de saúde.

Para avaliar a questão do custo-efetividade das alternativas de diferentes doses apresentadas na Tabela 14, consideramos para comparação as alternativas de dose única e de múltiplas doses com duração entre 16 a 24 horas, e selecionamos ensaios pertencentes a esses subgrupos que utilizaram antimicrobianos semelhantes quanto ao mecanismo de ação e cobertura antimicrobiana. Os resultados de uma análise simplificada de custo-efetividade são apresentados a seguir:

⇒ Subgrupo de dose-única - ensaio selecionado: *Davey & col. (1988)*:

- antimicrobiano: cefradina (cefalosporina de 1^a geração);
- dose total: 2g , IV;
- custo do antimicrobiano—total: R\$ 6,00³⁹;

RT = 0,58 (IC [95%]: 0,34 a 1,00 ; p = 0,05); diferença de taxas: 12% (IC [95%]: 1 a 23% ; p = 0,041).

dose única (cefradina): Xg ---- Y reais ---- diferença de taxas % (DT%)

6 reais ---- 12%

Z ---- 1% ⇒ **Z = 0,5 real / 1%**

⇒ Subgrupo de duração entre 16 e 24 horas - ensaios selecionados: *Gonen & col.*

(1985) + *Itskovitz & col. (1980)*, combinados.

- antimicrobiano: cefazolina (cefalosporina de 1^a geração);
- dose total média: 3,5 g , IM
- custo do antimicrobiano—total: R\$ 24,50⁴⁰;

RT sumária = 0,29 (IC [95%]: 0,11 a 0,78; p = 0,015); diferença de taxas sumária: 24% (IC [95%]: 13 a 35%; p < 0,01).

16 a 24 horas (cefazolina): X'g ---- Y' reais ---- DT' %

24,5 reais ---- 24%

Z' ---- 1% ⇒ **Z' = 1 real / 1%**

Portanto, a evidencia existente, limitada, não permite inferir que o regime com duração entre 16 e 24 horas (*combinação de Gonen & col. [1985] + Itskovitz & col. [1980]*) seja mais-custo-efetivo que o esquema de dose única (*Davey & col., 1988*).

³⁹ A cefradina não é comercializada no Brasil. Foi então utilizado o preço da cefalotina, por possuir farmacocinética semelhante: R\$ 3,00 por grama (Keflin, Lab. Eli Lilly. Fonte: Revista ABCFARMA, nº 109, agosto de 2000).

⁴⁰ R\$ 7,00 por grama (Kefazol - Lab. Eli Lilly. Fonte: Revista ABCFARMA, nº 109, agosto de 2000).

3.3 Análise dos resultados (*end-points*) empregados nos ensaios clínicos:

Antes de investigarmos os dados dos prontuários de forma mais detalhada, passamos a analisar os ensaios quanto aos critérios de infecção utilizados para a medida dos resultados (*endpoints*), para efeito de comparação com os resultados do Serviço a ser avaliado e para a definição de instrumentos preliminares de avaliação de processo e resultado.

Os 25 ensaios clínicos investigados no presente estudo analisaram diferentes tipos de infecção do sítio cirúrgico, (i.e., infecção da ferida operatória, celulite pélvica, infecção da bainha vaginal), com mais de um critério de infecção. Exemplos:⁴¹

⇒ Ferida operatória: presença de eritema ou endureção anormais (Houang & col., 1984; Polk & col. 1980; Stage & col.); presença obrigatória de pus (Duff, 1982; Evaldson & col., 1986; Hemsell & col., 1983; Mathews & col., 1977).

⇒ Celulite pélvica: febre, dor pélvica e endureção vaginal (Evaldson & col., 1986; Hemsell & col., 1983; Polk & col. 1980); febre, dor anormal e resultados do exame pélvico anormais (Vincellete & col., 1982); febre, dor abdominopélvica, brandura da bainha vaginal e irritação peritônio-pélvica localizada (Duff, 1982).

⇒ Abscesso pélvico: abscesso observado pela laparoscopia, laparotomia, ultrassom ou drenagem de pus pela vagina (Evaldson & col., 1986; Polk & col. 1980); febre, dor pélvica e presença de brandura macia ou flutuante determinada pela palpação (Hemsell & col., 1983).

⇒ Infecção da bainha vaginal: eliminação vaginal nauseante ou hematoma de fórnix vaginal (Houang & col., 1984); eliminação de material purulento ao nível do fórnix

⁴¹ Para maiores detalhes, vide anexo nº 1, à página 99.

vaginal (Duff, 1982) ; febre, dor pélvica e coleção de pus na bainha vaginal (Polk & col. 1980).

Portanto, em virtude da grande diversidade de tipos e critérios de infecção, decidimos utilizar o conjunto de resultados (end-points) relativos à infecção do sítio cirúrgico para estimar um padrão preliminar de resultado.

3.4 Definição preliminar de instrumentos para a avaliação da qualidade:

Com base na observação das evidências científicas sobre fatores prognósticos de infecção cirúrgica, eficácia, segurança e custo da antibioticoprofilaxia cirúrgica, e dos tipos e critérios de infecção utilizados pelos ensaios, o próximo passo foi a definição de instrumentos preliminares para a avaliação da qualidade da prescrição de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica. A descrição desses instrumentos segue abaixo. A qualidade e a disponibilidade dos dados necessários à avaliação, considerando tais instrumentos, são analisadas em seguida.

Análise de Processo:

- ⇒ **Referente:** histerectomia abdominal eletiva não radical, com ou sem salpingo-ooforectomia;
- ⇒ **Critério de qualidade:** utilizar um antimicrobiano* para profilaxia da infecção do sítio cirúrgico, administrado até 2 horas antes do começo da operação, via parenteral, em regime de dose única;
- ⇒ **Indicador de processo:** percentual de pacientes que foram submetidos à antibioticoprofilaxia cirúrgica, conforme indicado acima;
- ⇒ **Padrão de processo:** 100%

* Antimicrobianos que apresentaram eficácia em regime de dose única: combinação de ampicilina 0,5 g IV + sulbactam 0,5 g IV.

Análise de Resultado:

- ⇒ **Referente:** hysterectomia abdominal eletiva não radical, com ou sem salpingo-ooforectomia;
- ⇒ **Indicador de resultado:** percentual de infecção do sítio cirúrgico;
- ⇒ **Padrão de resultado:** 14 %, com intervalo de confiança (95%) de 10 a 18 %.

Obs.: o padrão de resultado preliminar foi derivado a partir do subgrupo que utilizou o regime profilático de dose única (Tabela 16, Parte 1, Total I): taxa sumária de infecção do sítio cirúrgico = 14%, IC [95%]: 10 a 18%

3.5 Análise mais detalhada dos dados dos prontuários:

Conforme relatado anteriormente, é preciso verificar se os dados disponíveis relativos ao *referente*, à *intervenção* e aos *resultados* (Donabedian, 1982) seriam satisfatórios, conforme a descrição básica desses elementos nos estudos de eficácia, permitido a realização de *uma avaliação da qualidade do processo de cuidado e do resultado* (Donabedian, 1980; 1982). Também foi visto, em uma avaliação preliminar de 10 prontuários de pacientes submetidos à hysterectomia, que os dados do Serviço de Ginecologia do HU-UFRJ apresentavam-se com boa completude e legibilidade de dados relevantes quanto ao referente e à intervenção. Por outro lado, para que possamos construir instrumentos para a *avaliação de resultado* do uso de antimicrobianos pelo Serviço selecionado, precisamos verificar o registro e forma como foram medidos os resultados de interesse no Serviço a ser avaliado, em comparação com a medida

efetuada nos ensaios, conforme os instrumentos preliminares anteriormente propostos. Para proceder essa verificação, efetuamos uma análise mais detalhada dos dados, a partir de uma amostra de 40 prontuários de pacientes, submetidos à histerectomia abdominal eletiva, não radical, com ou sem salpingo-ooforectomia, colhidos aleatoriamente entre agosto de 1998 e junho de 1999 a partir dos mapas diários de cirurgias do Centro Cirúrgico. Foi observada a evolução médica de internação e de ambulatório, com ênfase aos registros sobre evolução do sítio cirúrgico. Também foram analisados os dados existentes quanto ao esquema profilático empregado, através da observação do boletim operatório, da ficha de anestesia e da ficha de prescrição médica.

A distribuição das 40 pacientes em função do tipo de cirurgia realizada foi a seguinte: 22 casos histerectomia total abdominal total, 15 casos de histerectomia total abdominal com salpingo-ooforectomia, um caso de histerectomia subtotal, um caso de histerectomia total abdominal com cistorrafia (sutura da bexiga), e um caso de histerectomia total abdominal com colocação de cateter ureteral em duplo "J". Embora esses dois últimos casos tenham destoadado do referente preliminar proposto, decidimos incluí-los na análise, pois a cistorrafia e a colocação do cateter ureteral foram feitas em função da ocorrência de lesão acidental durante a cirurgia de histerectomia total abdominal, que foi o procedimento inicialmente proposto

Em relação ao esquema profilático, a análise mais detalhada dos dados disponíveis dos prontuários revelou que o boletim operatório, a ficha de anestesia, e a ficha de prescrição médica apresentavam suficiência de dados relativos ao tipo de antimicrobiano utilizado, à duração da profilaxia, à via de administração, e às doses

empregadas. A primeira dose profilática apresentava-se, em geral, registrada no boletim operatório e/ou na ficha de anestesia. Por outro lado, doses subseqüentes aplicadas após o término da cirurgia estavam presentes somente na ficha de prescrição médica. Porém, o boletim operatório e a ficha de anestesia não informavam o momento de aplicação da primeira dose em relação ao início da cirurgia (timing). Em apenas um caso, a primeira dose foi registrada na ficha de prescrição médica, apresentando informações sobre o *timing*. Nos demais casos, não foi possível verificar se a primeira dose foi aplicada antes do início da cirurgia. Dadas as limitações apresentadas, consideramos que a antibioticoprofilaxia foi empregada nos casos em que a primeira dose foi registrada no boletim operatório e/ou na ficha de anestesia, o que teria garantido, pelo menos, uma administração peri-operatória.

A análise mais detalhada dos prontuários também revelou que 36 dos 40 pacientes da amostra coletada recebeu alta a partir do quarto dia de internação. A análise dos dados hospitalares e ambulatoriais relativos à consulta de segmento, feita de rotina dentro do prazo de uma semana, mostrou que o único resultado do Serviço passível de avaliação era a infecção da ferida operatória, através da presença de pus, e de sete casos detectados, cinco foram constatados após a internação, na visita ambulatorial ou na emergência, dentro da primeira semana a partir da alta. Não houve qualquer registro sobre os outros *end-points*.

Assim, para estimar um padrão de resultado final, passamos a analisar os ensaios que utilizaram esquemas profiláticos de dose única apresentaram resultado de infecção da ferida operatória (Tabela 18, a seguir).

3.6 Análise dos ensaios que empregaram profilaxia em regime de dose única, com resultado de infecção para ferida operatória:

TABELA 18
ENSAIOS QUE EMPREGARAM ESQUEMAS PROFILÁTICOS DE DOSE ÚNICA,
COM RESULTADO DE INFECÇÃO DA FERIDA OPERATÓRIA
HISTERECTOMIA ABDOMINAL, NÃO RADICAL

Referência (1º Autor)	Número de Pacientes (Plac x Atm)	Regime Profilático	Duração	Considerações sobre a Medida do <i>End-Point</i>	Infecção da Ferida Operatória (%)		Razão de Taxas (RT) e Intervalo de Confiança (95%)
					Grupo Placebo	Grupo Atm	
Mathews, 1977	29 x 30	Trimetoprim 80 mg + sulfametoxazol 400 mg IV	DU	Infecção da ferida abdominal ⇒ pus. Seguimento durante a internação e após a alta: - todos os pacientes permaneceram no hospital por pelo menos 7 dias; - os casos de pacientes que retornaram ao hospital com infecção foram registrados.	7 (23%)	7 (24%)	RT = 1,03 0,39 a 2,41
Evaldson, 1986	98 (49 x 49)	Tinidazol 1,6 g IV	DU	Infecção da ferida abdominal ⇒ exudato purulento. Seguimento durante a internação e após a alta: os pacientes fizeram exame pélvico um mês após a cirurgia.	2 (4%)	2 (4%)	RT = 1,00 0,15 a 6,82
Houang, 1984	49 x 51	<i>Esquema "A":</i> ampicilina + sulbactam IV (ambos 0,5 g)	DU	Critério muito sensível de infecção da ferida operatória ⇒ endureção eritematosa ou eliminação de fluido serossangüinolento ou pus ou abscesso de sutura ou deiscência ou abertura de pelo menos metade da ferida. Seguimento durante a internação e após a alta: os pacientes foram seguidos durante seis semanas após a alta. Não foram apresentados os critérios de exclusão pré-operatórios.	Plac 12 (24%)	A 2 (4%)	RT = 0,16 0,04 a 0,68
Houang, 1984	49 x 58	<i>Esquema "B":</i> ampicilina 0,5g IV + metronidazol 1g supositório	Sup. pré 2 h antes+ Ampi DU pré	Ídem.	Plac 12 (24%)	B 2 (3%)	RT = 0,14 0,03 a 0,60
TOTAL ⇒ Grupo Placebo: <u>176</u> pacientes ; Grupo Atm: <u>188</u> pacientes					33 (19%) IC (95%): 13 a 25	13 (7%) IC (95%): 3 a 11	RT = 0,37 0,20 a 0,58 Diferença de Taxa: 12% IC (95%): 5 a 19%

A partir da combinação dos resultados dos ensaios da Tabela 16, obteve-se um razão de taxas sumária de 0,37 (intervalo de confiança [95%]: 0,20 a 0,58) , com uma diferença de taxas igual a 12% (intervalo de confiança [95%]: 5 a 19%), existindo diferença estatisticamente significativa, ao nível de significância de 0,05 , entre as taxas percentuais sumárias de infecção da ferida cirúrgica: grupo submetido à profilaxia ⇒ 7%; grupo placebo ⇒ 19%; p = 0,0016.

Assim, para histerectomias abdominais eletivas não radicais, o regime profilático mais curto, ou seja, de dose única, mostrou-se eficaz para a prevenção da infecção da ferida operatória, sendo o percentual do grupo tratado correspondente a 7%, com intervalo de confiança (95%) de 3 a 11%.

3.7 Definição final dos instrumentos para a avaliação da qualidade:

A partir da observação das evidências científicas sobre fatores prognósticos de infecção cirúrgica, eficácia, segurança e custo da antibioticoprofilaxia cirúrgica, e da análise preliminar dos dados disponíveis do Serviço a ser avaliado, a próxima etapa foi a definição de instrumentos para a avaliação da qualidade da prescrição de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica:

Análise de Processo:

- ⇒ **Referente:** histerectomia abdominal eletiva não radical, com ou sem salpingo-ooforectomia;
- ⇒ **Critério de qualidade:** utilizar um antimicrobiano* para profilaxia da infecção do sítio cirúrgico, administrado até 2 horas antes do começo da operação, via parenteral, em regime de dose única;
- ⇒ **Indicador de processo:** percentual de pacientes que foram submetidos à antibioticoprofilaxia cirúrgica, conforme indicado acima;
- ⇒ **Padrão de processo:** 100%

* Antimicrobianos que apresentaram eficácia em regime de dose única: combinação de ampicilina 0,5 g + sulbactam 0,5 g .

Análise de Resultado:

- ⇒ **Referente:** histerectomia abdominal eletiva não radical, com ou sem salpingo-ooforectomia;
- ⇒ **Indicador de resultado:** percentual de infecção da ferida operatória, sendo a presença de pus elemento obrigatório do critério de infecção, com acompanhamento da paciente feito pelo prazo mínimo de uma semana.
- ⇒ **Padrão de resultado:** 7%, com intervalo de confiança (95%) de 3 a 11 %.

4. RESULTADOS

A consulta aos mapas diários de cirurgias realizadas Centro Cirúrgico revelou que, durante o período de agosto de 1998 a junho de 1999, 61 pacientes pertenciam ao referente delimitado, histerectomia abdominal eletiva não radical, com ou sem salpingo-ooforectomia. A Tabela 19 apresenta a distribuição dessas pacientes pelo tipo de procedimento realizado.

Tabela 19
Distribuição de Frequência das Pacientes do Referente em Função do Tipo de Cirurgia Realizada
Agosto de 1998 a Junho de 1999
HU - UFRJ

Cirurgia Realizada	Nº de Casos
Histerectomia total abdominal	35
Histerectomia total abdominal + salpingo-ooforectomia	22
Histerectomia total abdominal + cistorrafia	1
Histerectomia total abdominal + colocação de cateter ureteral	1
Histerectomia subtotal	1
Histerectomia subtotal + anexectomia bilateral	1
Total	61 pacientes

4.1 Análise de Processo:

A Tabela 20 apresenta a distribuição das pacientes do referente de acordo com o esquema profilático utilizado.

Tabela 20
Distribuição de Frequência das Pacientes do Referente em Função do Esquema Profilático Realizado
Agosto de 1998 a Junho de 1999
HU - UFRJ

Esquema Profilático	Nº de Casos
Cefalotina 2g IV DU*	19
Cefalotina 2g IV uma dose + 1g IV 3 doses 6/6 h	3
Cefalotina 1g IV DU*	1
Cefalotina 2g IV + 1g IV peri-op.	1
Cefalotina 2g IV uma dose + 1g 4 doses IV 6/6 h / metronidazol 0,5 g IV uma dose + 0,5 g 4 doses IV 6/6 h	1
Cefalotina 1g IV uma dose + 1g IV 3 doses 6/6 h	1
Cefoxitina 1g IV DU*	2
Gentamicina 80 mg IV DU* + metronidazol 0,5g IV DU*	2
Cefalotina 2g IV uma dose + 1g IV 12 doses 6/6 h	1
Oxacilina 3g IV DU*	1
Cefalotina** + Gentamicina 80 mg IV DU + metronidazol 0,5g IV DU	1
Total com profilaxia	33 (54%)
Total sem porfilaxia	28 (46%)

* DU = dose única

** via e dose não especificados

De acordo com a Tabela 20, 54% das pacientes do referente foram submetidas à antibioticoprofilaxia. Essa taxa é menor do que o padrão de processo, que é de 100%. Essa taxa é ainda menor (41%), levando-se em conta somente os pacientes submetidos à antibioticoprofilaxia em regime de dose única.

A associação ampicilina + sulbactam não foi empregada no período estudado. Por outro lado, a cefalotina, isoladamente, foi utilizada por 79% das pacientes submetidas à profilaxia (26 dos 33 casos).

4.2 Análise de Resultado:

Dos 61 pacientes referidos anteriormente, 20% (12 casos) desenvolveram infecção da ferida operatória, constatada através da presença de pus. Esse percentual é maior do que o padrão de resultado, que foi estimado em 7% (intervalo de confiança [95%] de 3 a 11 %).

Das 12 pacientes referidas acima, cinco necessitaram de reinternação para tratamento da infecção e ressutura da ferida operatória.

5. DISCUSSÃO:

Os resultados apresentados a partir da combinação dos ensaios clínicos abordados no presente estudo mostraram que existe evidência científica a favor do uso de antimicrobianos na prevenção da infecção do sítio cirúrgico pós-histerectomia abdominal eletiva. Portanto, a sub-utilização observada da antibioticoprofilaxia em casos de histerectomias abdominais eletivas é indicativo de uma qualidade insatisfatória da assistência cirúrgica. Além disso, a taxa de infecção encontrada foi maior do que o padrão de qualidade estimado. Houve, portanto, consistência do achado da análise de resultado com o da análise de processo, isto é, a taxa de infecção de 20%, bem acima do padrão de resultado (7%, com intervalo de confiança [95%] de 3 a 11%) estava associada ao uso da antibióticoprofilaxia em apenas 54% do referente, abaixo do padrão de processo (100%), o que reforça a validade atribuível da análise de resultado, no sentido da ineficiência da qualidade do Serviço analisado.

No entanto, o padrão de resultado foi derivado de ensaios clínicos controlados internacionais, que podem ter utilizado amostras com um perfil de risco diferente das pacientes do referente analisado. Nesse caso, os maus resultados observados poderiam ter ocorrido, *em parte*, devido ao perfil de risco das pacientes operadas no HU da UFRJ, no período estudado.

O estudo sobre fatores prognósticos para a infecção pós-cirúrgica, no caso de cirurgias diversas, apontaram, conforme visto anteriormente, como fator relevante o *estado geral do paciente*, indicado pela presença de três ou mais comorbidades (Haley & col., 1985) ou pelo escore ASA de III, IV ou V (Culver & col., 1991; Garibaldi & col., 1991).

Por outro lado, o perfil de risco das pacientes do presente estudo, quanto ao estado geral (nº de comorbidades e escore ASA), conforme o anexo Anexo 2, à página

125 , mostra que sete (11%) das 61 pacientes do referente apresentavam-se com o diagnóstico de três ou mais comorbidades durante a internação. Não foi possível comparar esse achado com o percentual de pacientes com três ou mais comorbidades encontrado no estudo de Haley & col. (1985), pois esse dado não foi informado. No entanto, nosso achado foi semelhante ao encontrado por Bravo Neto & col. (1992), onde cerca de 14% das pacientes operadas pelo Serviço de Ginecologia do HU da UFRJ apresentavam-se com pelo menos três comorbidades.

Quanto ao escore ASA⁴², as 61 pacientes operadas no HU da UFRJ no período estudado apresentaram a seguinte distribuição: 19 foram classificadas como ASA I, 33 como ASA II e apenas duas pacientes apresentaram o escore ASA III. Sete pacientes não apresentaram registro do escore ASA, e não foram encontradas pacientes classificadas como ASA IV ou V. Portanto, apenas 3% das pacientes apresentaram-se com escore de gravidade apontado como fator prognóstico significativamente associado ao aumento do risco de desenvolvimento da ferida cirúrgica. Nos estudos sobre fatores prognósticos de Culver & col. (1991) e Garibaldi & col. (1991), o percentual de pacientes com escore ASA III foi bem maior: 31% e 26%, respectivamente. Porém, esses estudos incluíram diversos tipos de cirurgia, não tendo sido apresentado relato específico para as pacientes submetidas à histerectomia abdominal.

Por outro lado, os ensaios clínicos não apresentaram informações sobre a gravidade das pacientes, em termos de estrutura de gravidade ou escore ASA, o que limitou a verificação da homogeneidade ou não de prognóstico entre as pacientes dos ensaios e as do HU.

⁴² Classificação de gravidade da American Society of Anesthesiologists (1963):

ASA I - paciente normal e saudável;

ASA II - paciente com uma doença sistêmica controlada;

ASA III - paciente com uma doença sistêmica grave, que limita a atividade, mas não é incapacitante;

ASA IV - paciente com uma doença sistêmica incapacitante, a qual representa uma constante ameaça à vida;

ASA V - paciente moribundo, sem expectativa de sobrevida por 24 horas, com ou sem operação.

Com relação à presença de comorbidades, três ensaios clínicos apresentaram dados que poderiam predispor as pacientes à infecção pós-histerectomia abdominal. Esses relatos são discutidos a seguir, frente aos achados nas pacientes analisadas em nosso estudo.

Duff (1982) relata que 16,5% das pacientes apresentavam-se com, pelo menos, uma das seguintes comorbidades: diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, obesidade mórbida, malignidade não pélvica, terapia imunossupressiva. Esse percentual foi menor em nosso estudo, onde 13% das pacientes (8 casos) apresentaram pelo menos uma das seguintes comorbidades: diabetes mellitus (7 casos) e obesidade mórbida (1 caso). Não encontramos relatos de casos de malignidade não pélvica, uso de terapia imunossupressiva e insuficiência renal crônica no referente analisado..

Polk & col. (1980) informam que 47% das mulheres eram obesas. Verificamos a prevalência de obesidade nas pacientes do presente estudo, pois essa comorbidade, indicada pela espessura do tecido subcutâneo, foi apontada como fator prognóstico associado à infecção da ferida cirúrgica no estudo multivariado de Soper & col. (1995). Essa associação apresentou significância em mulheres com espessura igual ou maior que 6 cm. Em nosso trabalho, foram registrados 13 casos (21%) de obesidade. Esse percentual é menor do que aquele apresentado no ensaio de Polk & col. (1980). Porém, a comparação desses achados é limitada, pois não sabemos quantas pacientes de nosso estudo e do referido ensaio possuíam espessura do tecido subcutâneo igual ou maior que 6 cm.

Hemsell & col. (1983) relatam apenas que 42% das pacientes apresentavam salpingite crônica ou aderência peritubária. Na amostra analisada em nosso estudo, não obtivemos dados sobre as comorbidades ginecológicas - *presença de salpingite crônica ou aderência peritubária*.

Investigamos também se as pacientes do referente apresentavam vaginose bacteriana pré-operatória, que foi apontada no estudo univariado de Persson & col. (1996) como fator prognóstico para a infecção do sítio cirúrgico. No período de estudo, não houve registro de vaginose bacteriana, assim como não houve relato do exame pré-operatório correspondente.

A presença de Diabetes Mellitus não foi apontada como fator prognóstico significativo nos estudos sobre fatores prognósticos analisados pelo presente trabalho. Porém, é plausível que as pacientes diabéticas apresentem maior probabilidade de desenvolver infecção em função do comprometimento da sua imunidade (Kluytmans, 1997). Nesse sentido, verificamos a prevalência dessa comorbidade nas pacientes do presente estudo: foram registrados 7 casos (11%) de Diabetes Mellitus. Dos estudos analisados em nossa investigação, apenas o trabalho sobre fatores prognósticos de Garibaldi & col. (1991) relatou o percentual de diabéticos na amostra analisada: 7%. Entretanto, esse estudo envolveu diversos tipos de cirurgia, não tendo sido informado o percentual de diabéticas submetidas à histerectomia abdominal.

Embora a variável idade não tenha sido apontada como fator prognóstico significativo nos estudos analisados no presente trabalho, é plausível que os idosos apresentem maior chance de infecção em função do declínio da imunidade (Kluytmans, 1997). Assim, calculamos a média de idade das pacientes analisadas no presente estudo, que foi de 47 anos, com um desvio-padrão de ± 10 anos. Porém, apenas dois ensaios clínicos informaram dados sobre a média de idade e o desvio-padrão das pacientes: Vincelette & col. (1982): 43 ± 9 anos; Davey & col. (1988): 44 ± 9 anos. A combinação desses achados (total de 406 pacientes) resultou em uma idade média de 44 anos, com um desvio-padrão de ± 9 anos. Ou seja, a média de idade e o desvio padrão

das pacientes do referente analisado foram ligeiramente superiores aos encontrados a partir da combinação dos referidos ensaios. Porém, essa análise é limitada, pois leva em consideração apenas 406 (11%) dos 3550 pacientes incluídos no conjunto de ensaios disponíveis.

Assim, dadas as limitações apresentadas, as informações disponíveis sobre estrutura de risco para infecção pós-operatória das mulheres submetidas à histerectomia abdominal no HU, no período de estudo, não nos permitem inferir que as pacientes pertenciam a um subgrupo particularmente mais vulnerável à ocorrência de infecção da ferida cirúrgica.

Também foi visto que a variável duração da cirurgia > 2 horas é um fator prognóstico relevante para a infecção da ferida cirúrgica, tendo sido apontado tanto pelos estudos que incluíram cirurgias diversas (Culver & col., 1991; Garibaldi & col., 1991; Haley & col., 1985), como pelo estudo sobre histerectomia abdominal (Shapiro & col., 1982). Porém, poucos ensaios apresentaram dados sobre o tempo médio de cirurgia e o desvio padrão: Polk & col. (1980): $1,2 \pm 0,4$ h; Duff (1982): $1,9 \pm 0,2$ h ; Hemsell & col. (1983): $2,9 \pm 1,1$ h ; Evaldson & col. (1986): $2,2 \pm 0,1$ h. A combinação desses resultados (total de 718 pacientes) resultou em um tempo operatório médio de 1,7 h, com um desvio-padrão de $\pm 0,5$ h. Em relação ao HU, o tempo médio de duração das histerectomias abdominais realizadas no período de estudo foi de 2,3 h, com um desvio-padrão de $\pm 0,6$ h, valor situado dentro da faixa de risco e superior ao encontrado a partir da combinação dos referidos ensaios. Essa comparação, todavia, é limitada, pois não obtivemos informações quanto ao tempo de cirurgia dos demais ensaios, sendo que do subgrupo de onde foi derivado o padrão de resultado do presente estudo, somente o ensaio de Evaldson & col. (1986) apresentou tal informação.

Assim, é possível que o tempo médio operatório observado, um pouco acima de 2 horas, tenha contribuído para a taxa de infecção registrada.

Conforme já comentado, apenas 54% das pacientes do referente do presente trabalho foram submetidas à antibioticoprofilaxia cirúrgica. Interessou-nos saber se a utilização da profilaxia teria sido feita segundo critério de gravidade das pacientes, isto é, se o antimicrobiano teria sido preferencialmente utilizado nas pacientes com fatores prognósticos para infecção pós-cirúrgica, e se o esquema utilizado poderia ser considerado eficaz. A seguir, a Tabela 21 mostra a distribuição das pacientes do referente com fatores prognósticos para infecção pós-operatória, em função do uso ou não uso da profilaxia.

Tabela 21
Distribuição das Pacientes do Referente, com Condições Clínicas Favoráveis ao Desenvolvimento de Infecção Pós-Cirúrgica, quanto ao Uso ou Não Uso da Profilaxia
Agosto de 1998 a Junho de 1999
HU - UFRJ

Fatores Prognósticos	Pacientes sem Profilaxia	Pacientes com Profilaxia
<i>a) Evidenciado pelos estudos analisados:</i>		
Presença de 3 ou mais comorbidades	2	5
Risco cirúrgico ASA III	1	1
Obesidade	5	8
Total de pacientes com pelo menos uma das condições acima†	7	10
<i>b) Plausíveis*:</i>		
Diabetes Mellitus	4	3
Pacientes idosos (> 65 anos)	2	4
Total de pacientes com pelo menos uma das condições plausíveis†	5	5
Total de pacientes com pelo menos uma das condições evidenciadas por estudos ou plausíveis†	11	13

* Fatores prognósticos plausíveis para infecção, mas não apontados nos estudos sobre fatores prognósticos para a infecção pós-cirúrgica analisados no presente trabalho.

† Os totais não são aditivos, pois algumas pacientes acumularam mais de uma comorbidade.

De acordo com a Tabela 21, foi observado o emprego da profilaxia em um contingente de pacientes semelhante aquele onde a profilaxia não foi utilizada, tomando-se por base fatores evidenciados em estudos e ou fatores plausíveis. Assim, não podemos inferir que a antibioticoprofilaxia foi realizada segundo critério de gravidade das pacientes do referente, ou seja, a utilização da antibioticoprofilaxia nas pacientes do HU não parece ter sido focalizada naquelas com fatores prognósticos para infecção.

Quanto ao esquema profilático utilizado no HU, somente 41% do referente foi submetido à profilaxia em regime de dose-única, que foi o regime adotado como critério de qualidade na definição dos instrumentos finais para a avaliação da qualidade. Em sete pacientes, foram utilizados regimes que empregaram mais de uma dose, sendo que em seis casos, os regimes utilizados tiveram duração de até 24 horas. No entanto, a evidência quanto à eficácia produzida pela análise dos ensaios indica que os regimes de múltiplas doses com duração de até 24 horas são marginalmente melhores ou iguais ao regime de dose única, embora impliquem em aumento dos custos com medicamentos e recursos humanos. Por outro lado, não encontramos evidência de que a utilização da profilaxia por até 24 horas aumenta o risco do desenvolvimento de microrganismos resistentes aos antimicrobianos utilizados, conforme visto na metodologia.

Tentamos explorar a questão do custo do prolongamento da profilaxia, através de uma análise custo-efetividade simplificada. Comparamos ensaios clínicos que empregaram regimes de dose-única com aqueles de duração entre 16 e 24 horas. Nossa análise foi limitada, dada a heterogeneidade dos ensaios quanto ao tipo de antimicrobiano, resultando na comparação entre apenas um ensaio de dose-única, com dois ensaios de múltiplas doses, o que gerou uma grande imprecisão na medida das

diferenças de taxas. Assim, não pudemos inferir que o regime com duração entre 16 e 24 h é mais custo-efetivo que o esquema de dose-única.

Em nosso estudo, a avaliação da qualidade da assistência cirúrgica quanto ao uso da antibioticoprofilaxia foi limitada pelo fato de não ter sido possível verificar se o antimicrobiano foi administrado em até 2 horas antes do início da cirurgia. Portanto, é possível que algumas pacientes tenham sido submetidas a uma profilaxia iniciada de forma inadequada (administração precoce ou tardia), o que poderia ter contribuído para a ocorrência de infecção pós-cirúrgica.

Por outro lado, embora tenhamos aceito como válido qualquer registro _ do cirurgião ou do anestesiológico _ relativo ao uso de profilaxia, não podemos afirmar que em todos os casos onde não houve registro de administração de antimicrobianos nos documentos analisados, a profilaxia realmente não foi empregada. Entretanto, a consistência observada da análise de processo com a análise do resultado indica que a falta de registro do uso da profilaxia, quando ela realmente foi utilizada, provavelmente não foi um problema freqüente.

Tanto em nossa análise de processo, como na de resultado, decidimos incluir pacientes submetidos a procedimentos não contemplados nos ensaios clínicos analisados no presente estudo, como a cistografia e a colocação de cateter ureteral em duplo "J". Na verdade, a previsão para as pacientes que foram submetidas a esses procedimentos era de histerectomia total abdominal, e a realização dos referidos procedimentos deveu-se à lesão acidental durante a cirurgia. A adição desses procedimentos contribuiu, todavia, para o aumento da duração da cirurgia, que foi bem acima do ponto de corte de 2 horas⁴³, o que favorece a ocorrência de infecção da ferida

⁴³ histerectomia + cistografia ⇒ 3 horas; histerectomia + colocação de cateter ureteral ⇒ 3,8 horas.

cirúrgica. Também foram incluídos dois casos de histerectomia subtotal em nossa avaliação, com base no estudo de fatores prognósticos para a infecção pós-histerectomia, embora, dos ensaios clínicos analisados, apenas dois estudos (Gonen & col., 1985; Hakim & col., 1986) tenham explicitado a inclusão desse procedimento.

Fizemos uma análise de sensibilidade para verificar como ficariam os percentuais de utilização de profilaxia e de infecção da ferida cirúrgica, após a exclusão dos casos de cistorrafia, colocação de cateter e histerectomia subtotal:

- ⇒ Total de pacientes após exclusão dos referidos casos: 57;
- ⇒ Total sem profilaxia: 31 (54%);
- ⇒ Taxa de infecção da ferida operatória: 16% (9 casos).

A nova taxa de infecção (16%), após a exclusão dos referidos pacientes, também foi superior ao padrão de resultado estimado em nosso trabalho (7%, IC[95%]: 3 a 11%), embora tenha sido menor do que aquela encontrada para todo o referente (20%), uma vez que três dos quatro pacientes excluídos desenvolveram infecção da ferida operatória, com a presença de pus. Portanto, mesmo com a exclusão do referente do estudo de pacientes eventualmente questionáveis, continuou existindo consistência da análise de processo com a análise do resultado.

A abordagem utilizada nesse trabalho para a avaliação da qualidade teve por base critérios, indicadores e padrões derivados de evidências científicas, como aquelas obtidas a partir de ensaios clínicos bem desenhados. Comentamos, a seguir, algumas dificuldades encontradas nesse percurso e as conseqüências e limitações para o estudo delas decorrentes.

A análise mais detalhada dos ensaios mostrou diversidade quanto aos *end-points* e critérios utilizados para aferir os *end-points* estudados. Todos os ensaios incluídos na Tabela 16 para a estimativa do padrão de resultado utilizaram a presença de pus como critério de infecção da ferida cirúrgica. Porém, o ensaio de Houang & col. (1984) além da presença de pus, aceitou também como critério de infecção da ferida operatória a presença de eritema e secreção serossanguinolenta. Esse fato provavelmente contribuiu para as elevadas taxas de infecção observadas no grupo placebo (24%) e também para uma superestimação do padrão de resultado, que ficou em 7%, com intervalo de confiança (95%) de 3 a 11%. Ou seja, o padrão de resultado do presente estudo se aproximaria mais do seu limite inferior (3%), se o ensaio de Houang & col. (1984) tivesse utilizado o critério de infecção utilizado pela maioria dos ensaios e pelo presente estudo, isto é, somente a presença de pus.

No presente estudo, não encontramos registro de casos de celulite pélvica, abscesso pélvico ou infecção da bainha vaginal nos prontuários analisados, embora casos de celulite e abscesso pélvicos tenham sido detectados com frequência semelhante à infecção da ferida operatória em alguns dos ensaios que relataram esses end-points (Duff, 1982; Evaldson & col., 1986; Hemsell & col., 1983).⁴⁴

⁴⁴ Ressalvas: Evaldson & col. (1986) apresentaram os casos de abscesso e celulite em um único resultado (endpoint); Hemsell & col. (1983) juntaram os casos de celulite e abscesso (mais hematoma infectado) em um único resultado; Duff (1982) não apresentou resultados sobre abscesso pélvico.

Uma definição de infecção do sítio operatório freqüentemente referida na atualidade, é a sistematizada pelo Centers for Disease Control (CDC) dos Estados Unidos (Garner & col. 1988; Horan & col., 1992).⁴⁵ Porém, os critérios de infecção utilizados nos ensaios investigados em nosso estudo não seguiram essa sistematização, o que limitou a realização de comparações inter-ensaios, em parte, porque quase todos os ensaios foram publicados antes de 1988, ou seja, anteriormente à primeira publicação do CDC contendo definição de infecção do sítio cirúrgico.

Uma possível conseqüência da dificuldade de critérios na aferição dos *end-points* diz respeito à diversidade encontrada na diferença de taxas (DT), especialmente quando comparamos o resultado de infecção do sítio cirúrgico para o subgrupo da dose única - DT = 13%, com intervalo de confiança (95%) de 8 a 19 (Tabela 16, Total 1) -, com àquele observado para o subgrupo com esquemas de duração entre 16 a 24 horas única - DT = 21%, com intervalo de confiança (95%) de 14 a 28% (Tabela 16, Total 3). Ao analisarmos os ensaios desses subgrupos, observamos que as taxas de infecção do sítio cirúrgico no grupo placebo foram mais elevadas no subgrupo de doses múltiplas (16 a 24 h) do que naquele onde foi empregada a dose única: subgrupo de múltiplas

⁴⁵ Infecção superficial incisional: infecção que ocorre dentro de trinta dias, envolvendo somente a pele ou tecido subcutâneo da incisão, com pelo menos um dos seguintes achados: a) pus; b) organismos isolados a partir de cultura de fluido ou tecido assepticamente colhidos; c) pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: dor ou brandura, inchaço, hiperemia ou calor localizados, e abertura da incisão superficial, a não ser que a cultura seja negativa; d) diagnóstico efetuado pelo cirurgião ou médico, a não ser que existam evidências contrárias.

Infecção incisional profunda: infecção que ocorre dentro de trinta dias, ou dentro de um ano se implantes são deixados no local. Envolve tecidos profundos da incisão (i.e., fáscia muscular), com pelo menos um dos seguintes achados: a) secreção purulenta a partir do tecido incisional profundo; b) abertura da incisão profunda, acompanhada dos seguintes sinais e sintomas: febre > 38°C, dor, brandura, a não ser que a cultura seja negativa; c) um abscesso ou outra evidência de infecção é encontrado na região incisional profunda; d) diagnóstico efetuado pelo cirurgião ou médico, a não ser que existam evidências contrárias.

Infecção intracavitária: infecção que ocorre dentro de trinta dias, ou dentro de um ano se implantes são deixados no local. Envolve qualquer parte da anatomia aberta ou manipulada durante a cirurgia, menos a incisão, e pelo menos um dos seguintes achados: a) drenagem de pus a partir de um dreno colocado através da pele na cavidade ou órgão; b) organismos isolados a partir de cultura de fluido ou tecido assepticamente colhidos da cavidade ou órgão; c) um abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo a cavidade ou órgão; d) diagnóstico efetuado pelo cirurgião ou médico, a não ser que existam evidências contrárias (referência: Horan & col., 1992).

doses (16 a 24 h) \Rightarrow taxa sumária = 33% (intervalo de confiança [95%]: 27 a 39%) ; subgrupo de dose única \Rightarrow taxa sumária = 27% (intervalo de confiança [95%]: 23 a 31%). Isso poderia ser explicado pela possível existência de diferença de critérios de infecção entre os ensaios de ambos os subgrupos. Porém, essa análise ficou limitada, na medida em que dois ensaios do grupo de múltiplas doses (Roberts & Homesley, 1978; Gall & Hill, 1983) e um estudo de dose única (Mathews & col., 1977) não apresentaram os critérios de infecção utilizados para todos os end-points analisados. Por outro lado, essa hipótese explicativa é consistente com a observação de uma discrepância menor entre as razões de taxas sumárias (RTs) encontradas nos referidos subgrupos, quando comparada à discrepância existente entre as DTs :

RT: Dose única \Rightarrow 13% ; Múltiplas doses (16-24 h) \Rightarrow 21% ; *acréscimo de 61%*

DT: Dose única \Rightarrow 0,52 ; Múltiplas doses (16-24 h) \Rightarrow 0,36 ; *queda de 31%*

Com relação à razão de taxas, uma possível explicação para a discrepância intergrupos observada seria a utilização de diversos tipos de antimicrobianos pelos diferentes subgrupos. Por exemplo, os ensaios do subgrupo da dose única empregaram nitroimidazóis (um ensaio, 98 pacientes), β -lactâmicos (dois ensaios, 300 pacientes) e a associação de trimetoprim-sulfametoxazol (um ensaio, 59 pacientes); aqueles do subgrupo de duração entre 16 e 24 h utilizaram apenas β -lactâmicos. Esses apresentam uma cobertura antimicrobiana *in vitro* mais ampla do que os nitroimidazóis.

Em resumo, é preciso fazer ressalvas quanto à comparação da diferença de taxas (DT) e da razão de taxas (RT) dos diferentes subgrupos da Tabela 16: a validade da combinação de resultados de vários ensaios para a análise de subgrupo de duração da profilaxia é limitada. Pelo menos dois pontos ilustram essa limitação:

- ⇒ uso de critérios de infecção diferentes: i.e., somente presença de pus *versus* hiperemia e brandura da ferida operatória, influenciando provavelmente a taxa observada nos grupos placebo e tratado, e, portanto a diferença de taxas;
- ⇒ uso de drogas diferentes nos vários ensaios, apresentando coberturas antimicrobianas distintas e perfis farmacocinéticos diferentes, com influência provável sobre a razão de taxas e a diferença de taxas, a partir da taxa relativa do grupo placebo.

Outro ponto que limitou a comparação entre ensaios foi o fato de que alguns deles não apresentaram critérios de exclusão dos pacientes e tipo de seguimento.

A análise mais detalhada dos 25 ensaios selecionados no presente estudo (vide anexo nº 1) também mostrou existir uma grande diversidade de intervenções do ponto de vista não só da duração da profilaxia, mas também do início da antibioticoprofilaxia (em relação ao começo da cirurgia), da via de administração, dosagem, e tipo de antimicrobiano empregados. Embora o resultado geral e os de subgrupo de dose apresentem evidência clara de benefício da antibioticoprofilaxia cirúrgica, a heterogeneidade de efeitos observados inter e intra subgrupos dificultou a especificação do critério de qualidade quanto ao tipo e dosagem de antimicrobiano. Esse fato também limitou a análise de processo.

Procurando obviar essas dificuldades, procedemos à análise em conjunto daquelas características, visando a comparação da concentração inibitória necessária à ação profilática, principalmente ao início e durante à cirurgia.

Focalizamos inicialmente questões farmacocinéticas e farmacodinâmicas relativas aos antimicrobianos usados no subgrupo de ensaios que empregaram a dose

única, via parenteral, pois foi o subgrupo utilizado para estimar o padrão de resultado empregado em nosso trabalho.

Porém, antes de discutirmos questões sobre antimicrobianos, é preciso destacar que a infecção pós-histerectomia pode ser causada por diversos tipos de bactérias, incluindo cocos aeróbios Gram-positivos⁴⁶, bacilos aeróbios Gram-negativos⁴⁷ e também bactérias anaeróbias⁴⁸ (Mead, 1992).

No ensaio de Mathews & col., foi empregada a associação de trimetoprim 80 mg + sulfametoxazol 400 mg, em regime de dose única. Essa associação apresenta uma potência antimicrobiana cerca de 10 vezes maior do que quando essas drogas são utilizadas isoladamente (Reynolds, 1993). Tanto o trimetoprim, como a sulfametoxazol apresentam meia-vida plasmática de aproximadamente 12 horas (Tavares, 1996b). Após uma administração IV de 80 mg de trimetoprim e 400 mg de sulfametoxazol, são alcançados em cerca de 1 hora os níveis plasmáticos de 1 µg/ml de trimetoprim e 20 µg/ml de sulfametoxazol (Korolkovas, 1996 ; Mandell & Petri, 1996a). A associação apresenta cobertura contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo estreptococos, estafilococos, *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* sp (Mandell & Petri, 1996a). Porém, não é particularmente ativa contra anaeróbios (Reese & col., 1990). A concentração inibitória mínima (CIM) *in vitro* do trimetoprim utilizado isoladamente para a maioria dos germes sensíveis é de 0,01 a 0,5 µg/ml. (Reynolds, 1993). A CIM *in vitro* das sulfonamidas utilizadas isoladamente para a maioria dos germes sensíveis é de 0,1 a 64 µg/ml (Mandell & Petri, 1996a). Com relação à CIM da associação

⁴⁶ *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus* do grupo B, *Enterococcus* sp.

⁴⁷ *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* sp., *Gardenerella vaginalis*.

⁴⁸ *Peptostreptococcus* sp., *Peptococcus* sp., *Bacteroides bividus*, *Bacteroides distiens*, *Bacteroides melangiogenicus*, *Bacteroides capillosis*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* sp.

trimetoprim-sulfametoxazol, encontramos relato apenas para a *E. coli*: trimetoprim \Rightarrow 0,05 $\mu\text{g/ml}$; sulfametoxazol \Rightarrow 1 $\mu\text{g/ml}$ (Mandell & Petri, 1996a). Como no ensaio de Mathews & col. (1977) a associação trimetoprim + sulfametoxazol foi administrada na indução anestésica, pouco antes da cirurgia, e a potência dos dois antimicrobianos é aumentada em 10 vezes quando associados, é possível que tenham sido alcançados níveis plasmáticos acima das CIMs para bactérias sensíveis no início da cirurgia. Porém, a diferença entre as taxas percentuais de infecção observadas no estudo não foi estatisticamente significativa, ao nível de significância de 0,05: taxa de infecção do sítio cirúrgico (Tabela 16, Parte 1): grupo submetido à profilaxia \Rightarrow 26% ; grupo-placebo \Rightarrow 38% ; $p > 0,05$. Taxa de infecção da ferida operatória (Tabela 18): grupo submetido à profilaxia \Rightarrow 23%; grupo-placebo \Rightarrow 24% ; $p > 0,05$. Na verdade, o único resultado satisfatório que esse estudo apresentou, foi em relação à prevenção da infecção urinária pós-cirúrgica, o que é provavelmente explicado pela baixa CIM para cepas sensíveis de *E. coli*, que é um patógeno comumente associado à esse tipo de infecção (Warren, 1997). Porém, a antibioticoprofilaxia cirúrgica, por definição, não possui o objetivo de prevenir esse tipo de infecção, e sim àquela relacionada ao sítio cirúrgico, ou seja, a associação trimetoprim-sulfametoxazol parece apresentar ação antimicrobiana no trato urinário apenas, sem ação sobre o sítio operatório, embora apresente cobertura *in vitro* ampla.

O ensaio de Houang & col. (1984) empregou a profilaxia regime de dose única, utilizando a associação ampicilina 0,5 g + sulbactam 0,5 g. O Sulbactam é um inibidor de beta-lactamase que apresenta, em geral, ação antimicrobiana despresível quando utilizado isoladamente. Possui meia-vida plasmática de cerca de 1 hora (Tavares, 1996c). A ampicilina apresenta amplo espectro antibacteriano, incluindo germes Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbios (Korolkovas, 1996; Tavares, 1996d), apresentando meia-vida plasmática de 1 a 1,5 horas (Korolkovas, 1996). A associação da ampicilina com o sulbactam aumenta a potência antimicrobiana *in vitro* da ampicilina em comparação à potência encontrada quando a mesma é utilizada isoladamente. Ex: CIM para o *S. aureus* (coco aeróbio Gram-positivo): ampicilina isolada \Rightarrow 100 $\mu\text{g/ml}$; sulbactam isolado \Rightarrow 100 $\mu\text{g/ml}$; ampicilina + sulbactam \Rightarrow 1,6 $\mu\text{g/ml}$, para a ampicilina e para o sulbactam. CIM para o *B. fragilis* (bactéria anaeróbia): ampicilina isolada \Rightarrow 100 $\mu\text{g/ml}$; sulbactam isolado \Rightarrow 25 $\mu\text{g/ml}$; ampicilina + sulbactam \Rightarrow 3,1 $\mu\text{g/ml}$, para a ampicilina e para o sulbactam (Aswapokee & Neu, 1978). Após a administração IV de 0,5 g de ampicilina, é alcançado o nível plasmático máximo de 17 $\mu\text{g/ml}$ em 15 minutos, que cai para 6 $\mu\text{g/ml}$ em 1 hora, 2 $\mu\text{g/ml}$ em 2 horas, 0,62 $\mu\text{g/ml}$ em 4 horas e 0,17 $\mu\text{g/ml}$ após 6 horas (Tavares, 1996d). Após a administração de 0,5 g de sulbactam IV, são atingidos níveis sanguíneos de 20 $\mu\text{g/ml}$ em 15 minutos, que caem para 17 $\mu\text{g/ml}$ em meia hora, 11 $\mu\text{g/ml}$ em 1 hora e 5 $\mu\text{g/ml}$ em 2 horas (Fould & col., 1983). Como a aplicação dos dois antimicrobianos foi efetuada na indução anestésica, pouco antes da cirurgia, é provável que a concentração plasmática de ambos tenha superado a CIM antibacteriana no início da operação, o que poderia ser uma possível explicação para a diferença estatisticamente significativa (ao

nível de significância de 0,05) observada entre as taxas percentuais de infecção encontradas no ensaio: taxa de infecção do sítio operatório (Tabela 16, Parte 1) - grupo submetido à profilaxia \Rightarrow 4% ; grupo-placebo \Rightarrow 24% ; $p = 0,013$. A associação ampicilina 0,5 g (IV) + metronidazol 1g (supositório) também foi empregada em um outro braço desse ensaio, e a taxa de infecção encontrada para o grupo submetido à essa profilaxia foi semelhante àquela observada no grupo que empregou a associação ampicilina + sulbactam, isto é, a substituição do sulbactam pelo metronidazol não resultou em eficácia maior do que a observada para o conjunto ampicilina-sulbactam.

O ensaio de Evaldson & col. (1986) empregou 1,6 g de tinidazol IV, em regime de dose única, aplicado em até 2 horas antes do início das cirurgia. O tinidazol apresenta atividade contra bactérias anaeróbias, com CIM *in vitro* abaixo de 4 $\mu\text{g/ml}$ (Reynolds, 1993). Não apresenta atividade contra bactérias aeróbias comuns, como estafilococos e estreptococos (Reese & col., 1990). Apresenta meia-vida plasmática de 9 a 14 horas (Tavares, 1996e). Após a administração IV de 0,5 g de tinidazol, é alcançado o nível máximo de 8,4 $\mu\text{g/ml}$ após 1 hora, que cai para 7,5 $\mu\text{g/ml}$ após 4 horas (Mattila & col., 1983). Assim, nesse ensaio, o tinidazol foi aplicado em condições que certamente garantiriam uma CIM para anaeróbios no início e durante a cirurgia, o que poderia explicar a tendência de benefício observada ao compararmos as taxas de infecção do sítio cirúrgico (Tabela 16, Parte 1): grupo submetido à profilaxia \Rightarrow 10% ; grupo-placebo \Rightarrow 22%; Razão de Taxas = 0,45 (intervalo de confiança [95%]: 0,17 a 1,21). No entanto, quando observamos somente a infecção da ferida operatória, essa tendência deixou de existir (Tabela 18): grupo submetido à profilaxia \Rightarrow 4 % ; grupo-placebo \Rightarrow

4 %; Razão de Taxas = 1,00 (intervalo de confiança [95%]: 0,15 a 6,82). Uma possível explicação para esse fato é a falta de ação antimicrobiana do tinidazol sobre os estafilococos, que são bactérias comumente associadas à infecção da ferida cirúrgica (Kluytmans, 1997).

Finalmente, o ensaio de Davey & col. (1988) empregou a cefradina, que é uma cefalosporina de 1^a geração, da qual faz parte também a cefazolina, cefalotina e cefalexina. Apresenta meia vida plasmática de cerca de 1 hora. Meia hora após uma administração IM de 2 g, são alcançados os níveis plasmáticos de cerca de 30 µg/ml (Tavares, 1996f). Assim como as demais cefalosporinas de 1^a geração, a cefradina apresenta espectro de ação amplo contra bactérias Gram-positivas, incluindo os estreptococos e estafilococos, sendo mais modesta contra as Gram-negativas. Não apresenta atividade contra anaeróbios do grupo do *Bacteroides fragilis* (Reynolds, 1993). A CIM para cocos Gram-positivos sensíveis encontra-se na faixa de 0,1 a 1 µg/ml. Para bactérias Gram-negativas, concentrações acima de 16 µg/ml podem ser necessárias para a ação antibacteriana da cefradina (Mandell, 1996). Uma vez que a administração da cefradina foi efetuada na indução anestésica, pouco antes da cirurgia, é provável que a concentração plasmática tenha superado a CIM para bactérias sensíveis no início da operação, o que pode explicar a tendência de benefício encontrada no estudo (Tabela 16, Parte 1): Razão de taxas = 0,58 (intervalo de confiança [95%]: 0,34 a 1,00).

Porém, quanto aos resultados (*end-points*) analisados, o ensaio de Davey & col. (1988) apresentou em um único resultado os casos de infecção da ferida operatória,

somados aos de infecção pélvica, sem ter discriminado o quanto ocorreu de cada uma delas. Isso impediu o emprego desse estudo na estimativa do padrão de resultado, não tendo sido incluído no subgrupo da Tabela 18.

Conforme visto acima, apesar dos ensaios terem sido desenhados de forma a garantir o alcance de níveis plasmáticos dos antimicrobianos acima das CIMs no momento de início da cirurgia, nem sempre foi observada eficácia profilática. Além da questão das diferenças de cobertura antimicrobiana, conforme relatado para o tinidazol, outra possível explicação diz respeito ao problema da resistência bacteriana. Segundo Tavares (1996g), é crescente o surgimento de bactérias resistentes aos antimicrobianos, outrora eficazes contra as mesmas bactérias, principalmente no meio hospitalar. Nesse sentido, é possível que as infecções observadas nos ensaios clínicos tivessem sido casuadas por bactérias menos sensíveis do que aquelas utilizadas para estimar as CIMs dos antimicrobianos empregados nos ensaios.

Com relação ao tipo de antimicrobiano prescrito para as pacientes do HU, embora a associação de ampicilina + sulbactam, em regime de dose única, tenha sido o único esquema claramente eficaz na redução da taxa de infecção da ferida cirúrgica, tal associação não foi empregada em nenhuma das pacientes estudadas. Por outro lado, das 33 pacientes submetidas à profilaxia, a maioria (26 casos, 79%) recebeu a cefalotina, 1 a 2 g, empregada isoladamente. Em 20 casos, a cefalotina foi utilizada em regime de dose única. A cefalotina, assim como a associação ampicilina-sulbactam, possui amplo

espectro de ação, apresentando atividade contra bactérias Gram-positivas (ex.: estreptococos, estafilococos) Gram-negativas (ex.: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) e anaeróbias, exceto *Bacteroides fragilis* (Tavares 1996f). A sua CIM *in vitro* para bactérias Gram-positivas sensíveis situa-se entre 0,1 a 4 µg/ml. A ação contra germes Gram-negativos sensíveis pode requerer uma CIM de até 12,5 µg/ml (Tavares, 1996f). Não encontramos dados sobre CIM para bactérias anaeróbias. Possui meia-vida plasmática de 30 a 40 minutos (Mandell & Petri, 1996b). Após a administração IV de 1 g de cefalotina, é atingido um nível sanguíneo médio de 30 µg/ml em 15 minutos, caindo para 24 µg/ml em meia hora, 6 a 10 mg em 1 hora, e 1 µg/ml após 4 horas (Tavares, 1996f). Com relação aos estudos de eficácia, não houve utilização da cefalotina em nenhum dos ensaios clínicos que empregaram regimes profiláticos com duração até 24 horas. Por outro lado, outros estudos empregaram cefalosporinas com espectro de ação semelhante à cefalotina, como a cefazolina e a cefradina. No ensaio de Davey & col. (1988), foi verificada uma tendência de benefício por parte da cefradina, 2 g , empregada em regime de dose única: RT = 0,58 (IC [95%]: 0,34 a 1,00 ; p = 0,05). A combinação dos estudos de Gonen & col. (1985) e Itzkovitz & col. (1980) mostrou uma evidência clara de benefício por parte da cefazolina, 1 g , empregada em regime de duração entre 16 a 24 horas: RT = 0,29 (IC[95%]: 0,11 a 0,78; p = 0,015).

Assim, não podemos inferir que o emprego da cefalotina na maioria das pacientes que receberam profilaxia tenha sido uma escolha inapropriada para a prevenção da infecção do sítio cirúrgico pós-histerectomia abdominal eletiva, não radical.

Quanto aos quatro ensaios que não utilizaram a via parenteral e foram excluídos da análise de subgrupos, procuramos estimar a sua equivalência à via parenteral, considerando o início da administração em relação ao começo da cirurgia. As principais características e resultados desses ensaios são apresentados na Tabela 22:

Tabela 22
Ensaio que Iniciaram a Profilaxia Através de uma Via Não Parenteral, com Comparação entre Grupo com Profilaxia e Grupo-Placebo quanto a Taxa de Infecção do Sítio Cirúrgico, Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

Referência (1º Autor)	Nº de Pacientes (Plac x Atm)	Regime Profilático	Duração	Características da Amostra	Infecção do Sítio Operatório		Razão de Taxas (RT) e Intervalo de Confiança (95%)
					Plac	Atm	
Walker, 1982	42 x 46	Metronidazol 1 g óvulo vaginal	DU, 12 a 16h antes da cirurgia.	Nenhum caso de adenocarcinoma de útero. Não relataram outros detalhes.	1 (2,4%)	1 (2%)	RR = 0,91 0,06 a 14,4
Kaupila, 1983	54 x 58	Metronidazol 0,5 g IV + óvulo vaginal 1g	Óvulo 12-16 horas pré + dose IV durante a cirurgia, na dissecação uterina.	Histerectomia total abdominal. Possivelmente alguns casos de salpingo-ooforectomia.	9 (17%)	0	RR = 0,05 0 a 0,82
Adno, 1979	19 x 18	Tinidazol 2 g VO	12 h pré + 3º dia pós.	Grande maioria: histerectomia abdominal simples.	2 (10%)	0	RR = 0,21 0,01 a 4,11
Crosthwaite 1985	34 x 33	Tinidazol 2g VO	DU 12 h pré-op.	Sem detalhes	2 (6%)	1 (3%)	RR = 0,51 0,05 a 5,41

Dois ensaios (Kaupila & col., 1983; Walker & col., 1982) utilizaram 1g de metronidazol pela via vaginal. Outros dois ensaios (Adno & Cassel, 1979; Crosthwaite & col., 1985) empregaram 2g do antimicrobiano tinidazol pela via oral. Para essas vias, não foram encontrados estudos de evidência sobre o momento em que a profilaxia deve ser iniciada, em relação ao começo da cirurgia (*timing*). No entanto, tanto a

farmacocinética do metronidazol como a do tinidazol são conhecidas, assim como suas concentrações inibitórias mínimas *in vitro* (CIMs) contra bactérias anaeróbias:

- Metronidazol: apresenta cobertura contra a maioria das bactérias anaeróbias, mostrando-se ativo em concentrações menores que 1 µg/ml (Tavares, 1996e). Não apresenta cobertura contra bactérias aeróbias comuns, como estafilococos e estreptococos (Reese & col., 1990). Possui meia vida plasmática de $8,5 \pm 2,9$ h, com as seguintes biodisponibilidades: *via oral* \Rightarrow 99%. ; *via retal* \Rightarrow 67 a 82%; *via vaginal* \Rightarrow 53 ± 16 % (Lau, apud Benet & col., 1996). A via retal implica em retardo de absorção de aproximadamente 4 horas em relação à via oral (Tavares, 1996e). É possível que a via vaginal também implique em retardo de absorção, mas não foram encontrados dados a esse respeito. Após a administração de 0,8 g de metronidazol pela via oral ou IV, rapidamente é atingido o nível sérico máximo de 25 µg/ml, que cai para 7 µg/ml em 12 horas, e 4 µg/ml após 24 horas (Tavares, 1996e).

Assim, é provável que os esquemas que utilizaram o metronidazol pela via vaginal, 1 g, aplicado 12 a 16 horas antes do início da operação, tenham fornecido concentrações plasmáticas em torno de 3,5 µg/ml após 12 horas e 2 µg/ml após 24 horas, alcançando, portanto, níveis plasmáticos acima da CIM do metronidazol (< 1 µg/ml) no começo e durante a cirurgia.

Porém, somente o ensaio de Kauppila & col. (1983) apresentou eficácia quanto à prevenção da infecção do sítio cirúrgico: grupo submetido à profilaxia \Rightarrow 0 (zero); grupo-placebo \Rightarrow 17% ; $p = 0,036$. Esse ensaio empregou uma dose adicional de metronidazol pela via IV, durante a cirurgia, o que pode ter contribuído para a eficácia observada.

- Tinidazol: Possui mecanismo de ação e atividade antimicrobiana semelhantes aos do metronidazol (Tavares, 1996e), com CIM *in vitro* menor que 4 µg/ml (Reynolds, 1993). Possui biodisponibilidade semelhante à do metronidazol, apresentando meia-vida plasmática de 9 a 14 horas (Tavares, 1996e).

Assim, é provável que os esquemas profiláticos que empregaram tinidazol pela via oral, 2 g, aplicado 12 horas antes do início da cirurgia, tenham resultado em concentrações plasmáticas acima da CIM do tinidazol (< 4 µg/ml) no início e durante a operação.

Porém, os ensaios de Adno & Cassel (1979) e Crosthwaite & col. (1985) não apresentaram eficácia em termos de prevenção da infecção do sítio cirúrgico. Efetuamos a combinação dos resultados desses ensaios (total de 104 pacientes), o que também não evidenciou a existência de benefício: RT = 0,26 (IC[95%]: 0,03 a 2,25 ; p = 0,22).

Assim, com base nos resultados apontados pelos ensaios acima, não podemos inferir que a utilização da antibioticoprofilaxia por vias não parenterais, nas condições apresentadas, é apropriada para a prevenção da infecção do sítio cirúrgico pós-histerectomia abdominal eletiva, não radical.

6. CONCLUSÃO:

Com base nos resultados apresentados, a qualidade da assistência aos casos de histerectomia abdominal eletiva, quanto ao uso de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica, no Hospital Universitário da UFRJ, durante o período estudado, foi considerada insatisfatória.

7. ANEXO 1

Anexo 1 (Continuação)

**Quadros Sumários dos Ensaios Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical**

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
Evadson, 1986	Tinidazol 1600 mg IV, DU, 2h no período pré-operatório <i>versus</i> placebo. 49 x 49	Histerectomia abdominal (17x12), histerectomia abdominal + salpingo-ooforectomia (17x17), histerectomia abdominal + apendicectomia (9x7), histerectomia abdominal+ salpingo-ooforectomia + apendicectomia (6x13). <u>Dianosticos:</u> Hiperplasia endometrial, mioma, displasia cervical, diplasia endometrial, carcinoma endometrial, sangramento, adenomiose, dor	Reação adversa prévia aos nitroimidazóis, discrasia sangüínea, sintomas neurológicos, doença concomitante que pudesse comprometer a interpretação dos resultados.	<p>Celulite pélvica: febre > 38° C, dor pélvica e endureção vaginal sem coleção localizada de pus ao exame pélvico.</p> <p>Abscesso vaginal: febre > 38° C, dor pélvica e coleção de pus de origem vaginal.</p> <p>Abscesso pélvico: um abscesso observado pela laparoscopia, laparotomia, ultrassom ou drenagem de pus pela vagina.</p> <p>Infecção de ferida abdominal: graduação segundo Karl, et al.(1966) - Grau I, celulite, com exudato purulento mínimo; Grau II, celulite com exudato purulento moderado; Grau III, infecção em toda a ferida.</p> <p>Morbidade febril: temp. oral >38° C em 2 dos 10 primeiros dias de pós-op., exceto 1º dia.</p> <p>Resultados não alcançaram significância estatística:</p>			De 100 pacientes alocados, ocorreram 2 exclusões (uma em cada grupo). Explicação para as perdas presente. Estudo duplo-cego, sem estar claro se o investigador da morbidade foi cegado. Follow-up: durante a internação e após a alta (todos os pacientes fizeram exame pélvico um mês após a cirurgia). Sem cálculo de estimativa de amostra. * Resultados sobre ITU, mas definição ausente. Além disso, não há relato de cultura prévia à cirurgia.
				Plac.	Atm.		
				Abscesso/celulite	9	3	
				Inf. FO	2	2	
				ITU*	10	12	
				Morbidade febril	26	23	

Anexo 1 (Continuação)

**Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical**

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS	OBSERVAÇÕES												
Gall, 1983	Cefoperazona 2g IV 1h antes, 12h, 24h pós + inf. salina 6 e 18h pós x Cefamandol 2g IV 1h antes + 4 doses 6-6h x Placebo 1h antes + 4 doses 6-6h 22 x 19 x 17	Histerectomia total abdominal (com e sem anexectomia?) Leiomiomas, massa pélvica, endometriose, dor pélvica crônica (neoplasia?)	Não constam	Morbidade febril: temp. $\geq 38^{\circ}$ C em dois dias quaisquer, excluindo as 24h após a cirurgia. Infecção séria: infecção da FO, peritonite pélvica, abscesso pélvico, septicemia, tromboflebite séptica. Tempo de internação: 5,8 \pm 1,1 x 5,8 \pm 0,9 x 8,5 \pm 4,3 dias (p < 0,05) Resultados, segundo os autores, com sig. estatística (p < 0,01 ; X ²):	Perdas pós randomização? Estudo cegado, mas não ficou claro se os investigadores das morbidades foram cegados. Follow-up? Sem cálculo de estimativa da amostra.												
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cefo</th> <th>Cefa</th> <th>Plac</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Morb. febril</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Inf. séria</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		Cefo	Cefa	Plac	Morb. febril	4	3	11	Inf. séria	0	0	5	
	Cefo	Cefa	Plac														
Morb. febril	4	3	11														
Inf. séria	0	0	5														

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1ª Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
Mathews, 1977	Co-trimoxazol (80 mg trimetoprim + 400 mg sulfametoxazol) IV, DU, 1h antes (indução anestésica) x Placebo 30 x 29 Obs.: DU = dose única	Histerectomia abdominal Não constam os diagnósticos operatórios	Pacientes nos quais o uso de atm profilático for considerado essencial ou contra-indicado e aqueles com história de sensibilidade ao co-trimoxazol.	ITU: ≥ 50 leucócitos/mm ³ + bacteriúria > 10.000 organismos/ml Infecção da FO: liberação de pus			Estudo duplo-cego, sem estar claro se os investigadores da morbidade foram cegados. Sem estimativa de amostra. Follow-up: durante a internação e após a alta, na visita ambulatorial. Não relataram se houve perdas após a randomização.
				<u>Inf. FO abdominal</u> Hospital Domicílio <u>Inf. FO pélvica</u> Hospital Domicílio <u>ITU</u> Hospital ($p < 0,025$; χ^2) Domicílio	Atm. 3 4 0 1 1 1 1	Plac. 2 5 3 1 1 9 5	

Anexo 1 (Continuação)

**Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical**

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
					Plac.	Atm.##	
Ohm, 1976	Cefaloridina IM 1g (depois cefalexina VO 500 mg) x placebo 47 x 46 1ª dose: antes (noite anterior) 2ª dose: chamada à SO Demais doses: 8 em 8 h, até o paciente poder tolerar a administração de cefalexina por VO*. Período total da profilaxia: 5 dias * Não relataram quando ocorreu esta mudança (cefaloridina IM - cefalexina VO)	Histerectomia total abdominal eletiva, podendo ser sozinha ou com uni ou bilateral salpingectomia + ooforectomia, apendicectomia, dilatação e curetagem, procedimento de Marshall-Marchetti. Não constam os diagnósticos operatórios. Obs.: procedimento de Marshall-Marchetti - para correção de incontinência urinária de esforço.	Diagnóstico de câncer, alergia prévia às penicilinas ou cefalosporinas, recusa do paciente, indivíduos sob uso de antibiótico, pacientes com níveis sanguíneos elevados de uréia e creatinina.	Morbidade pós-operatória: o paciente foi classificado como mórbido se uma temperatura $\geq 38^{\circ}$ C ocorreu em duas ocasiões sucessivas no espaço de 6h, excluindo-se as primeiras 24 h, ou se houve uma evidência clínica de infecção.			De 100 pacientes alocados, ocorreram 7 perdas (3 x 4) que não entraram na análise final (5 não elegíveis e 2 com alergia) Estudo duplo-cego, sem confirmação do cegamento dos investigadores de morbidade. Não fizeram estimativa amostral, mas realizaram um estudo prévio para avaliar as taxas de morbidade febril pós-operatória no hospital de estudo. Follow-up: 4 dias ** Não houve definição dos critérios de infecção. # Segundo os autores, algumas morbidades infecciosas do grupo que usou o atm não puderam ser bem definidas. Ψ Não ficou claro se foi feita a cultura prévia à cirurgia. ## Dois pacientes tiveram, simultaneamente, atelectasia e infecção do leito operatório.
				Total de pacientes com morbidade pós-op:**	19	7	
				ITU ^Ψ	6	0	
				Inf. respiratória	5	0	
				Celulite pélvica	3	0	
				FO	2	0	
				Bainha vaginal	1	0	
				Leito operatório (?)	1	3	
				Morbidade febril	1	1	
				FUO (?)		1	
				Não definida [#]		2	

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaios Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS	OBSERVAÇÕES																																										
Henriksson, 1998	<p>Metronidazol 500 mg, infusão IV, 1ª dose na indução anestésica, 2ª dose 8 h depois</p> <p>X</p> <p>Placebo</p> <p>316 pacientes randomizados 159 x 157 25 exclusões</p> <p>↓</p> <p>291 com dados disponíveis (1ª análise) 150 x 141 33 "exclusões"</p> <p>↓</p> <p>258 foram até o final do estudo (2ª análise) 134 x 124</p> <p>Obs.: dentre os 33 pacientes não incluídos na 2ª análise, 24 (12 x 12) utilizaram atm para tratamento de ITU ou devido a ocorrência de febre não relacionada à infecção do sítio cirúrgico. Por isso, foram "excluídos".</p>	<p>Histerectomia total abdominal não radical.</p> <p>Estudo realizado em três centros. Em um deles (Karlskrona), foi utilizada drenagem pélvica com tubo-t.</p> <p>Não constam diagnósticos operatórios.</p>	<p>Uso de antibióticos nas 2 semanas precedentes à cirurgia, alergia prévia ao metronidazol, tratamento com drogas anticoagulantes (warfarin) ou com dissulfiram, alcoólatras, mães amamentando.</p>	<p>Crítérios de infecção;</p> <p>a) abscesso na parede abdominal ou pélvica, com aspiração de pus.</p> <p>b) Febre $\geq 38,5^\circ$ C conjuntamente a um tumor.</p> <p>c) Febre $\geq 38,5^\circ$ C conjuntamente com eritema da FO.</p> <p>d) Febre $\geq 38,5^\circ$ C em qualquer momento durante os primeiros seis dias pós-operatórios, excluindo-se outras causas como trombose, pneumonia, ou ITU.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Plac.</th> <th>Atm.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><u>1ª análise: 141 x 150</u></td> </tr> <tr> <td>Nº pacientes infectados*</td> <td>17</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Infecção pélvica baixa</td> <td>9</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Infecção da parede abdominal</td> <td>8</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td colspan="3">* p < 0,035</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><u>2ª análise: 134/124</u></td> </tr> <tr> <td>Nº pacientes infectados**</td> <td>16</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Infecção pélvica baixa</td> <td>8</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Infecção da parede abdominal</td> <td>8</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td colspan="3">** p < 0,028</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Média de dias de hospitalização:</i></td> </tr> <tr> <td>1ª análise</td> <td>8,8</td> <td>7,9[#]</td> </tr> <tr> <td>2ª análise</td> <td>8,5</td> <td>7,8^{&}</td> </tr> </tbody> </table>		Plac.	Atm.	<u>1ª análise: 141 x 150</u>			Nº pacientes infectados*	17	9	Infecção pélvica baixa	9	5	Infecção da parede abdominal	8	4	* p < 0,035			<u>2ª análise: 134/124</u>			Nº pacientes infectados**	16	8	Infecção pélvica baixa	8	4	Infecção da parede abdominal	8	4	** p < 0,028			<i>Média de dias de hospitalização:</i>			1ª análise	8,8	7,9 [#]	2ª análise	8,5	7,8 ^{&}	<p>Estudo duplo-cego, investigadores da morbidade cegados.</p> <p>Follow-up: a FO dos pacientes foi examinada no 3º e no 6º dia após a cirurgia.</p> <p>Estimativa de amostra presente.</p> <p>Ocorreram 58 perdas pós-randomização (26 no grupo atm, 32 no placebo). Motivos presentes, onde destacaram-se: 20 pacientes (11 x 9) com ITU pós-operatória, que utilizaram atm p/ tratamento; 15 pacientes (5 x 10) cujos registros não puderam ser traçados.</p> <p># p < 0,015 & p < 0,035</p>
	Plac.	Atm.																																													
<u>1ª análise: 141 x 150</u>																																															
Nº pacientes infectados*	17	9																																													
Infecção pélvica baixa	9	5																																													
Infecção da parede abdominal	8	4																																													
* p < 0,035																																															
<u>2ª análise: 134/124</u>																																															
Nº pacientes infectados**	16	8																																													
Infecção pélvica baixa	8	4																																													
Infecção da parede abdominal	8	4																																													
** p < 0,028																																															
<i>Média de dias de hospitalização:</i>																																															
1ª análise	8,8	7,9 [#]																																													
2ª análise	8,5	7,8 ^{&}																																													

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES																		
Appelbaum, 1978	Metronidazol x Placebo 2g na admissão, via parenteral, 24-48 h antes da operação. Depois, 300 mg VO, três vezes ao dia, por sete dias. 54 x 50	Histerectomia abdominal eletiva. Não constam os diagnósticos operatórios.	Uso de atm nas duas semanas prévias à cirurgia, qualquer sinal significativo de doença hematológica, renal, hepática ou cardíaca.	<p>Critérios de infecção: febre alta e irregular (duas ou mais leituras de temperaturas $\geq 38^{\circ}$ C durante o período pós-operatório, tomadas de 4 em 4 h); secreção/abscesso da FO; doença inflamatória pélvica; septicemia; UTI; pneumonite; a infecção da FO foi classificada de acordo com o método de Gibbs & col., 1972.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><u>Infecção:</u></th> <th>Plac.</th> <th>Atm.*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total de pacientes</td> <td>28</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Inf. FO</td> <td>21</td> <td>?</td> </tr> <tr> <td>Inf. fórnix vaginal</td> <td>4</td> <td>?</td> </tr> <tr> <td>ITU**</td> <td>2</td> <td>?</td> </tr> <tr> <td>Inf. tórax</td> <td>1</td> <td>?</td> </tr> </tbody> </table>			<u>Infecção:</u>	Plac.	Atm.*	Total de pacientes	28	8	Inf. FO	21	?	Inf. fórnix vaginal	4	?	ITU**	2	?	Inf. tórax	1	?	<p>Follow-up: 14 dias, incluindo o pós-alta. Estudo duplo-cego. Cegamento do investigador? Perdas pós-randomização? Cálculo de estimativa da amostra? Estatística?</p> <p>* Não estratificaram por tipo de infecção ** Resultados sobre ITU, mas definição ausente. Além disso, não há relato de cultura prévia à cirurgia.</p>
<u>Infecção:</u>	Plac.	Atm.*																							
Total de pacientes	28	8																							
Inf. FO	21	?																							
Inf. fórnix vaginal	4	?																							
ITU**	2	?																							
Inf. tórax	1	?																							

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS	OBSERVAÇÕES																																													
Jennings, 1978	Cefazolina 1g IM (depois cefalexina 500 mg VO) x Placebo 50 x 52 (hist. Abdominal) Esquema de administração [^] : cefazolina - a partir das 22h do dia anterior à cirurgia, de 8 em 8h, até completar 24h. Cefalexina - a partir da tolerabilidade da VO, de 6 em 6h, até 24h após a retirada do cateter de Foley [^] Não ficou claro quando houve a troca IM - VO, nem a duração total da profilaxia.	Histerectomias abdominal e vaginal Não constam os diagnósticos operatórios.	Pacientes com infecção antes da cirurgia, história de alergia às penicilinas ou cefalosporinas, pacientes sob uso de atm antes da cirurgia, pacientes que se recusaram a participar.	Morbidade febril: temperatura de 38° C em duas ocasiões separadas, excluindo-se as primeiras 24h. Taxas de infecção: ITU Infecções pós-op. sérias: inf. da FO abdominal, requerendo abertura e drenagem; celulite pélvica, com múltiplas elevações de temperatura; abscesso pélvico requerendo abertura e drenagem. Total (todos os sítios de infecção, incluindo ITU, infecção pélvica, infecção da FO e pneumonite). Segundo o autor, poucos pacientes tiveram ITU + infecção em outros sítios. Estes foram contados como uma infecção no cálculo da taxa de infecção total. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Plac.</th> <th>Atm.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hist. abdominais:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Morbidade febril*</td> <td>46,2%</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Taxa total**</td> <td>32,7%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>≤ 46 anos (pré-menopausa)</td> <td>7</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>47 a 51 anos (peri-menopausa)</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>≥ 52 anos (pós-menopausa)</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>ITU[#]</td> <td>19,2%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>≤ 46 anos (pré-menopausa)</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>47 a 51 anos (peri-menopausa)</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>≥ 52 anos (pós-menopausa)</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Infecção séria^{##}</td> <td>11,5%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>≤ 46 anos (pré-menopausa)</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>47 a 51 anos (peri-menopausa)</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>≥ 52 anos (pós-menopausa)</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Plac.	Atm.	Hist. abdominais:			Morbidade febril*	46,2%	24%	Taxa total**	32,7%	8%	≤ 46 anos (pré-menopausa)	7	1	47 a 51 anos (peri-menopausa)	5	1	≥ 52 anos (pós-menopausa)	5	2	ITU [#]	19,2%	4%	≤ 46 anos (pré-menopausa)	3	0	47 a 51 anos (peri-menopausa)	3	0	≥ 52 anos (pós-menopausa)	4	2	Infecção séria ^{##}	11,5%	0	≤ 46 anos (pré-menopausa)	4	0	47 a 51 anos (peri-menopausa)	2	0	≥ 52 anos (pós-menopausa)	1	0	Estudo duplo-cego. Cegamento do investigador? Ocorreram 7 perdas pós randomização, mas não foi possível distinguir em qual grupo (vaginal ou abdominal). Resultados sobre ITU presentes, mas definição ausente. Além disso, não há relato de cultura prévia à cirurgia. Dados sobre distribuição dos pacientes segundo variáveis nos grupos (placebo e atm) ausentes, a não ser a variável idade. Estimativa de amostra? Follow-up? Discussão sobre a importância da expertise do cirurgião. * p < 0,04 ** p < 0,01 # p < 0,04 ## p < 0,05 Teste estatístico utilizado?
	Plac.	Atm.																																																
Hist. abdominais:																																																		
Morbidade febril*	46,2%	24%																																																
Taxa total**	32,7%	8%																																																
≤ 46 anos (pré-menopausa)	7	1																																																
47 a 51 anos (peri-menopausa)	5	1																																																
≥ 52 anos (pós-menopausa)	5	2																																																
ITU [#]	19,2%	4%																																																
≤ 46 anos (pré-menopausa)	3	0																																																
47 a 51 anos (peri-menopausa)	3	0																																																
≥ 52 anos (pós-menopausa)	4	2																																																
Infecção séria ^{##}	11,5%	0																																																
≤ 46 anos (pré-menopausa)	4	0																																																
47 a 51 anos (peri-menopausa)	2	0																																																
≥ 52 anos (pós-menopausa)	1	0																																																

Anexo 1 (Continuação)

Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
Holman, 1978	Cefazolina 500 mg 3doses x Placebo 1ª dose: IM, na chamada para a SO; 2ª dose: IM ou IV, no retorno da sala de recuperação; 3ª dose: IM ou IV 6h após a 2ª dose. <u>Histerectomias abdominais:</u> 42 x 38 (pré-menopausa) 20 x 16 (pós-menopausa)	Histerectomias vaginais e abdominais eletivas <u>Diagnósticos:</u> Leiomiomas, neoplasia intra-epitelial de cérvix, sangramento anormal, doença inflamatória pélvica crônica, outros^. ^ Não especificaram (total de 7 pacientes, 2 do grupo atm, 5 do grupo placebo).	História de alergia às penicilinas ou cefalosporinas. Febre no período de duas semanas antes da cirurgia, febre à admissão, ou qualquer outra evidência de infecção. Pacientes que receberam atm no período de duas semanas antes da operação, pacientes que necessitavam de atm profilático por outras razões, ou que, em função dos achados operatórios, tornaram-se candidatos ao tratamento com atm. Pacientes que se recusaram a participar do estudo.	Definição de morbidade infecciosa: morbidade febril (temperatura oral \geq 38° C em quaisquer dois dias do pós-op., excluindo-se o 1º dia após a cirurgia, ou outra evidência de infecção (ex.: culturas positivas clinicamente significantes ou pus a partir de uma ferida)			Estudo duplo-cego. Cegamento dos investigadores de morbidade OK. Relato de perdas pós-randomização? Quadro com distribuição dos pacientes pelos grupos (placebo e controle) segundo variáveis, OK. Follow-up: intra-hospitalar (todas as pacientes) e pós-alta (a maioria das pacientes). Teste estatístico utilizado? Cálculo de estimativa de amostra? # $p < 0,000005$ * Resultados sobre ITU, mas definição ausente. Além disso, não há relato de cultura prévia à cirurgia.
				HISTERECTOMIAS ABDOMINAIS <u>Pré-menopausa</u> <i>Por paciente:</i> Morbidade febril 17 6 Outra evidência de inf. 10 2 Sem evidência de inf.# 11 34 <i>Por sítio de infecção:</i> Pelve 7 1 ITU* 11 1 FO abdominal 6 1 Respiratória 1 0 Indeterminada 8 5 Múltiplos sítios 5 0			
				<u>Complicações após a alta:</u> ITU 0 1 Celulite da bainha abdominal 1 0 Infecção da FO 1 0 Abscesso anaxal 0 0 Média de dias de internação pós-operatória** 8,5 6,9 Média de duração da cirurgia (h) 2,6 2,5 ** $p < 0,01$			
				End-points (continuação) Plac. (n=50) Atm. (n=54)			

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES		EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
		Atm.	Plac.			Atm.	Plac.	
Adno, 1979	Tinidazol x Placebo Esquema: 2g, VO 1ª dose: na noite anterior à cirurgia (± 12h antes). 2ª dose: três dias após a cirurgia.	Histerectomia abdominal: Histerectomia vaginal + reparo: Histerectomia abdominal + reparo: Histerectomia abdominal + procedimento de Marshall-Marchetti: Reparo vaginal: Reparo cervical: Reparo vaginal + procedimento de Marshall-Marchetti:	17	17	Pacientes com evidência clínica de infecção.	<u>Infecção pós-operatória:</u> Geral: caracterizada por pus ou um aumento na temperatura. Infecção pulmonar: exame clínico e comprovação radiológica.		
			2	0		<i>Pacientes c/ pirexia ≥ 38° C em duas ou mais leituras no pós-op.:</i> <u>Histerectomia abdominal</u> UTI* 2 4 Parametrite 0 1 Sepses branda da FO** 0 1 Sem causa estabelecida# 1 1 <u>Hist. vaginal + reparo</u> UTI* 1 0 Hematoma infectado 1 0 <u>Reparo vaginal</u> UTI* 0 1		
			0	1				Estudo duplo-cego. Cegamento dos investigadores de morbidade OK. De 53 pacientes inicialmente randomizados, ocorreram 3 perdas; a explicação não foi clara (quebra de protocolo). Follow-up? Cálculo amostral? Teste estatístico? * Resultados sobre ITU, mas definição ausente. Além disso, não há relato de cultura prévia à cirurgia. ** Hist abdominal + Marshal-Marchetti. #Placebo: hist. abdominal e câncer de ovário.
		Não constam os diagnósticos operatórios.						

Anexo 1 (Continuação)

**Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1ª Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical**

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS	OBSERVAÇÕES																							
Itskovitz, 1980	Cefazolina IM, 1g X Placebo Esquema: 1ª dose: chamada p/ a SO. Depois, mais três doses, de 6 em 6h. 33 x 36	<u>Histerectomia total abdominal:</u> <i>Sozinha:</i> 11 x 12 <i>Com BSO ou USO:</i> 22 (incluindo duas omentectomias parciais e uma uretropexia) x 24 (incluindo duas omentectomias parciais, uma uretropexia e uma apendicectomia). <u>Diagnósticos operatórios:</u> Mioma 27x29 Mioma e gravidez 2x2 CA endométrio 1x2 CA ovário 2x2 Tumor benigno ovário 0x1 Pólipo de endométrio 1x0 Obs.:BSO - salpingo-ooforectomia bilateral; USO - salpingo- ooforectomia unilateral	Pacientes com infecção; pacientes sob uso de antibióticos; pacientes com doença valvular reumática; pacientes alérgicos às penicilinas ou cefalosporinas.	<p align="center"><u>Morbidade pós-op:</u></p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}$ C em duas ocasiões sucessivas, separadas por pelo menos 6h, excluindo-se as primeiras 24 h do pós-op.</p> <p align="center"><i>Critério de classificação:</i></p> <p>1) Inf. do leito operatório: celulite da bainha vaginal, celulite pélvica e abscesso pélvico. Febre + enduração da bainha vaginal, na ausência de outras infecções aparentes, foi considerada evidência presuntiva de infecção da bainha vaginal.</p> <p>2) Inf. da FO: febre, celulite e liberação de pus.</p> <p>3) UTI: febre, sintomas relacionados ao trato urinário e culturas positivas.</p> <p>4) Inf. respiratórias: febre e achados físicos e radiológicos anormais.</p> <p align="center"><i>As taxas de infecção foram avaliadas em duas categorias:</i></p> <p>I) Inf. pós-op. Sérias: hospitalização > 14 dias, septicemia, inf. da FO abdominal ou inf. do leito operatório que necessite de abertura e drenagem.</p> <p>II) Morbidade tardia: readmissão com morbididade febril ou infecção relacionada à operação no período de um mês após a alta.</p> <p align="center">\$ Dois pacientes tiveram inf. pélvica e da FO. * Sem relato de cultura prévia à cirurgia</p>	Estudo duplo-cego. Cegamento dos Investigadores de morbidade ok. Follow-up: 1 mês após a alta. Foram randomizados 72 pacientes. Ocorreram três perdas (2 no atm e 1 no placebo), por terem sido realizados outros procedimentos. Tais pacientes não entraram na análise final. Estimativa amostral? Quadro mostrando o sucesso da randomização ok. Estatística: X^2																							
				<p align="center"><u>Morbidade por paciente:</u></p> <p>Morbidade febril[#]</p> <p>Infecção pós-operatória séria^{##}</p> <p>Morbidade infecciosa tardia</p> <p>Dias de internação (média)</p>		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">End-poits (continuação)</th> </tr> <tr> <th><u>Por tipo de infecção^{\$}:</u></th> <th>Plac</th> <th>Atm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infecção pélvica</td> <td>7</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Infecção da FO</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>UTI*</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Infecção respiratória</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Febre de origem indet. cirurgia.</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td># p < 0,01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>## p < 0,05</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	End-poits (continuação)			<u>Por tipo de infecção^{\$}:</u>	Plac	Atm	Infecção pélvica	7	1	Infecção da FO	3	0	UTI*	2	0	Infecção respiratória	0	0	Febre de origem indet. cirurgia.	2	1	# p < 0,01
End-poits (continuação)																												
<u>Por tipo de infecção^{\$}:</u>	Plac	Atm																										
Infecção pélvica	7	1																										
Infecção da FO	3	0																										
UTI*	2	0																										
Infecção respiratória	0	0																										
Febre de origem indet. cirurgia.	2	1																										
# p < 0,01																												
## p < 0,05																												

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
Roberts, 1978	Carbenicilina 2g IV x Placebo 1ª dose: chamada da SO Demais doses: de 6 em 6h, até completar 24h (total de 5 doses). Hist. abdominal: 25 x 22	Histerectomia abdominal [^] e vaginal. <u>Indicações (hist. abdominais):</u> CA endométrio 14x19 Leiomioma 3x2 Neoplasia cervical intra-epitelial 4x3 Tecoma de ovário 0x1 Hiperp. Endometrial 1x0 [^] segundo os autores, quase todos os pacientes foram também submetidos à salpingo-ooforectomia bilateral.	Alergia às penicilinas.	Morbidade febril: temperatura ≥ 38° C em duas ocasiões separadas por pelo menos 6h, excluindo-se as primeiras 24 h do pós-op. UTI: urina colhida pelo cateter, que apresente uma contagem de colônias ≥ 100.000/ml. Morbidade técnica: morbidade febril de etiologia indeterminada. Índice febril: calculado através do registro do número total de horas febris acima de 99° F, excluindo-se as primeiras 24h pós-operatórias.			Estudo duplo-cego. Cegamento dos investigadores de morbidade OK. Perdas pós-randomização? Follow-up: 4 semanas. Quadro mostrando sucesso da randomização ok (variáveis idade, raça, gravidade, indicação cirúrgica, duração da operação e perda sangüínea). Estatística: X ² Estimativa amostral? * Não fizeram cultura prévia à cirurgia. & Não definiram os critérios destas morbidades.
				<u>Histerectomias abdominais:</u>	Plac.	Atm.	
				Morbidade febril	12	1	
				Índice febril			
				Média /h	39,7	11,7	
				Faixa /h	4-188	4-96	
				Dias de internação, por paciente			
				Média	10,5	7,7	
				Faixa	5-16	5-9	
				<i>Causas de morbidade febril</i>			
				UTI*	7	0	
				Celulite da bainha vaginal	1	0	
				Abscesso pélvico ^{&}	0	0	
				Infecção da FO ^{&}	2	1	
				Morbidade técnica	1	0	
				Pneumonia ^{&} + UTI	1	0	

Anexo 1 (Continuação)

Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS				OBSERVAÇÕES																		
Stage, 1982	Cefradina 1g IV x Placebo Esquema: 1ª dose: no período de uma hora antes da cirurgia. 2ª dose: 4h após. 68 x 42	<p>Cesareana, histerectomia abdominal e histerectomia vaginal.</p> <p>Não apresentaram os diagnósticos operatórios.</p> <p>Histerectomia abdominal: cerca de 75% das pacientes, em cada grupo, estavam na pré-menopausa. No grupo atm e controle, 31% e 24% estavam anêmicas, respectivamente.</p>	<p>Evidência de infecção pré-operatória e histórico de hipersensibilidade às penicilinas ou cefalosporinas.</p>	<p><u>Morbidade febril</u>: temperatura $\geq 38^{\circ}$ C em duas ocasiões separadas por 4h, excluindo-se as primeiras 48 h do pós-op. (?)</p> <p><u>Infecção da FO (incisão abdominal ou bainha vaginal)</u>: aumento da brandura local, hiperemia ou inchaço da FO, dor agravada por movimento ou aumento da drenagem serosa a partir de uma ferida fechada com dreno.</p> <p><u>UTI</u>: exame bacteriológico com contagem $\geq 10^5$ organismos / ml.</p> <p><u>Infecção pulmonar</u>: desenvolvimento de taxa respiratória rápida, febre, dor torácica, dispnéia, cianose e tosse. A roentgenografia foi aplicada se qualquer um destes sinais estivessem presentes.</p> <p><u>Infecção vascular</u>: tromboflebite secundária à inflamação pélvica, conforme evidenciada por edema de tornozelo, sinal de Homan's positivo, brandura do canal femural, febre e dor.</p> <p>Para a análise dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de infecção pós-op., foram considerados o status menopausal e a anemia (definida como Hb < 12 g/dl)</p>				<p>Estudo multicêntrico (14 centros, 16 investigadores). Estudo duplo-cego, com cegamento dos investigadores de morbidade. Análise estatística: X^2 e análise da variância. Perdas pós-randomização? Estimativa amostral? Follow-up: até a alta. Quadro com resultado da randomização por variáveis presente. Resultado de UTI, mas não fizeram cultura prévia à cirurgia.</p>																		
				<p>Dados Adicionais:</p> <p>Duração da cirurgia (h \pm DP)</p> <p>Nº de pacientes com cateterismo vesical > 3 dias</p>	<p>Atm</p> <p>1,8\pm1,0</p> <p>2 (3%)</p>	<p>Plac</p> <p>1,8\pm1,0</p> <p>0</p>	<p><u>Histerectomia Abdominal</u></p> <p>Inf. FO</p> <p>Inf. pélvica / bainha vaginal</p> <p>UTI</p> <p>UTI (excluindo-se cateterismo \geq três dias)</p> <p>Respiratória</p> <p>Vascular</p> <p>Total de infecções</p> <p>Total de pacientes infectados</p> <p>Morbidade febril</p>	<p>Plac.</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>5</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>0</p> <p>9</p> <p>9</p> <p>16</p>	<p>Atm.</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>8</p> <p>7</p> <p>10</p>	<p>Fatores de Risco (Hist. Abd.)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Atm.*</th> <th>Plac.*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anêmicas</td> <td>3/21</td> <td>1/10</td> </tr> <tr> <td>Não anêmicas</td> <td>6/47</td> <td>6/32</td> </tr> <tr> <td>Pré-menopausa</td> <td>6/52</td> <td>4/31</td> </tr> <tr> <td>Pós-menopausa</td> <td>3/16</td> <td>3/11</td> </tr> <tr> <td>* nº pacientes infectados / nº de pacientes com a condição.</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Atm.*	Plac.*	Anêmicas	3/21	1/10	Não anêmicas	6/47	6/32	Pré-menopausa	6/52	4/31	Pós-menopausa	3/16
	Atm.*	Plac.*																								
Anêmicas	3/21	1/10																								
Não anêmicas	6/47	6/32																								
Pré-menopausa	6/52	4/31																								
Pós-menopausa	3/16	3/11																								
* nº pacientes infectados / nº de pacientes com a condição.																										

Anexo 1 (Continuação)

Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS	OBSERVAÇÕES		
Grossman, 1979	Penicilina 10 ⁶ unid. x Cefazolina 500 mg x Placebo Esquema: IV 1ª dose: na chamada para a SO. Demais doses: de 6 em 6 h, até completar 48 h (total de 9 doses) Hist. Abdominal: 76 x 79 x 84	Histerectomia total abdominal eletiva. Histerectomia total vaginal eletiva. Não apresentou os diagnósticos operatórios. Obs.: tipo de paciente > 90% privado.	História de alergia às penicilinas ou cefalosporinas. Uso de atm dentro de um mês que antecedeu a cirurgia. Doença renal severa. Infecção pélvica prévia. Doença valvular cardíaca, que requeira antibioticoprofilaxia.	<p><u>Morbidade febril:</u> Morbidade febril: temperatura ≥ 38° C em pelo menos duas ocasiões separadas por mais de 6h, excluindo-se as primeiras 24 h do pós-operatório.</p> <p><u>UTI:</u> sintomas urinários acompanhados de um isolamento > 10⁵ cfu/ml de uma espécie única de bactéria, através coleta limpa e de coleta por cateter. Pacientes com duas coletas limpas consecutivas, ou uma coleta supra-púbica, que preenchem o critério acima mencionado (crescimento > 10⁵ cfu/ml) também foram considerados como possuidores de ITU.</p> <p><u>Infecção da FO:</u> qualquer ferida com drenagem de material purulento, com ou sem culturas positivas. Uma cultura positiva de um material seroso, acompanhada de aquecimento local e hiperemia, também foi considerada como evidência de infecção.</p> <p><u>Infecção vaginal:</u> drenagem de material vaginal purulento, acompanhado de dor abdominal ou de uma massa pélvica que venha se desenvolvendo a mais de 3 dias após a cirurgia, na ausência de outras causas aparentes para a morbidade febril.</p> <p><u>Infecção do trato respiratório:</u> estabelecida se, pelo menos, três dos seguintes critérios forem preenchidos - tosse, escarro purulento, achados de pneumonia a partir do raio-x, achados físicos de pneumonia, incluindo-se estertores e embotamento, ou isolamento de um crescimento intenso de bactérias patogênicas a partir do escarro.</p> <p><u>Infecção da pele e tecido subcutâneo:</u> presença de pelo menos duas das seguintes condições - drenagem de material com cultura positiva, aquecimento local, hiperemia, inchaço com brandura.</p> <p><u>Bacteremia primária:</u> estabelecida somente quando as mesmas espécies bacterianas foram identificadas a partir de, pelo menos, duas hemoculturas separadas, ou quando houvesse uma coltura positiva acompanhada de evidência clínica de infecção.</p>	Estudo duplo-cego. Cegamento dos investigadores de morbidade? Sucesso da randomização? Culturas prévias à cirurgia, inclusive p/ rastrear ITU. Follow-up: incluiu o pós alta, sem precisar o tempo. Cálculo amostral? Estatística: X ² Pacientes que manifestaram qualquer reação adversa ao atm foram retirados do estudo. No caso de complicações que necessitassem de atm terapêutico, o código foi quebrado. Neste caso, o paciente seguiu o estudo para follow-up. De 355 pacientes que iniciaram o estudo, 38 não o completaram, não entrando na análise final.		
		End-points (continuação)					
		<p><u>Inf. dos sítios de cateteres e agulhas IV:</u> drenagem de material purulento a partir da área adjacente. Uma cultura positiva de qualquer material drenado acompanhado de dois dos sinais abaixo foi também suficiente para o diagnóstico de infecção - aquecimento, hiperemia, inchaço com brandura.</p>					
<u>Hist. abdominal (continuação)</u>	P	C	Pl	<u>Hist. Abdominal:</u>	Pen	Cef	Plac
Morbidade febril (nº pacientes)	24	28	22	Nº pacientes c/ infecção	13	17	25
Nº dias de internação (média)	7,2	7,1	6,9	Nº total de infecções	16	20	27
Flebite	3	5	4	UTI	9	8	16
				Bainha vaginal	2	5	5
				FO abdominal	2	4	4
				Outras	3	3	2

Anexo 1
Quadros Sumários dos Ensaios Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1ª Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES		
Allen, 1972	Cefalotina x Placebo Esquema: 1ª dose: 1g, IV, na chamada para a SO. 2ª dose: 2g, IV, durante a cirurgia. Demais doses: 1g, IV, de 6 em 6h, até completar 48h. Depois, 500 mg, IM, por mais 72h.	Cirurgias ginecológicas eletivas, incluindo-se: histerectomia abdominal, histerectomia vaginal e cesareana. <u>Cirurgia abdominal:</u> Histerectomia abdominal total (85 x 83), congelamento-conização + histerectomia abdominal (9 x 7), aborto via histerectomia abdominal (15 x 16). Não apresentaram os diagnósticos operatórios. Os autores apresentam um quadro, ao final, com pacientes mórbidos. É relatada a realização de BSO, apendicectomia, além do diagnóstico de DIP e sarcoidose.	Evidência de infecção na admissão, história de alergia às penicilinas, recusa do paciente.	Definição de morbidade:			Estudo duplo-cego, com cegamento dos investigadores de morbidade. Estatística: X ² Perdas pós-randomização? Estimativa amostral? Sucesso da randomização? Follow-up? Os pacientes fizeram a urinálise na admissão. Porém, não há relato de realização de urinocultura, bem como definição de UTI. As cirurgias foram executadas por médicos residentes.		
				a) temperatura de 38° C em duas ocasiões separadas por 6 h, excluindo-se as primeiras 48 h de pós-operatório.					
				b) Outros sinais clínicos de infecção óbvia.					
				Histerectomia abdominal total (85 x 83)				Atm.	Plac.
				<i>Nº morbidades (p < 0,001)</i>				12	34
				UTI				0	9
				Infecção pélvica				7	11
				Infecção da FO				0	7
				Bronquite aguda				1	1
				Febre de origem indeterminada				2	1
Alergia ao medicamento			1	1					
Pneumonia			0	1					
Atelectasia			0	1					
evisceração			0	1					
celulite submaxilar			0	1					
Hematoperitonio, êmbolo pulmonar			1	0					
<i>Morbidade maior, excluindo-se UTI (p < 0,001)</i>			12	25					
Anos de experiência cirúrgica									
1 (3 x 2)			0	1					
2 (3 x 4)			0	2					
3 (46 x 39)			6	16					
4 (16 x 18)			4	7					
5 (17 x 20)			2	8					

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaios Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS	OBSERVAÇÕES
Duff, 1982	Cefoxitina 1g, IV x Placebo Esquema: 1ª dose: 30 min antes da cirurgia. 2ª dose: 4h após a 1ª dose. 45 x 46	Histerectomia abdominal, doenças não malignas. Os autores relatam a realização, em alguns casos, de uretropexia concomitante à histerectomia (por incontinência urinária). Nestes casos, o cateter vesical foi mantido por 5 a 7 dias. Nos demais casos, o mesmo foi retirado no 1º dia pós-operatório. <u>Diagnósticos:</u> Dor, DIP prévia (6x0) p < 0,05 Endometriose (5x3) Massa pélvica (4x4) Leiomioma (21x21) Sangramento (2x5) Incontinência (2x5) Neopl. cervical intraepit. (2x2) Dor pélvica (3x5) Hiperplasia adenomatosa (0x2) <u>Procedimentos concorrentes:</u> Apendicectomia (14x13) Uretropexia (3x6) USO e BSO (34x37)	Recebimento de atm no período de 4 semanas antes da cirurgia, história de alergia às penicilinas ou cefalosporinas.	<u>Critérios usados para definir a morbidade relacionada à infecção (end-points analisados):</u> <u>Índice febril:</u> número de horas febris acima de 37º C, excluindo-se o dia da cirurgia. <u>Celulite pélvica / bainha abdominal:</u> elevação persistente da temperatura em associação com dor abdominopélvica, brandura da bainha vaginal, e irritação peritônio-pélvica localizada. <u>Abscesso da bainha vaginal:</u> eliminação discreta de fluido purulento ao nível do fornix vaginal, demonstrável pela drenagem de material infectado ao exame da linha de sutura. <u>UTI:</u> diagnóstico baseado em sintomas clínicos sugestivos de cistite ou pielonefrite e confirmado por cultura bacteriológica. <u>Infecção da FO:</u> aquecimento, eritema, endurecimento, dor, brandura, e drenagem de pus a partir do sítio da incisão cirúrgica. <u>Duração da hospitalização:</u> número de dias de hospitalização pós-operatória. <u>Necessidade de atm terapêutico.</u>	Estudo duplo-cego, com cegamento dos investigadores de morbidade. Perdas pós-randomização? Estatística: X ² (bicaudal) Estimativa amostral? Follow-up: durante a internação. As cirurgias foram executadas por médicos residentes, sob supervisão do staff. Foi apresentado um quadro com a distribuição dos pacientes através dos grupos, segundo condições debilitantes, com diferenças não significativas. Não relataram a realização de urinocultura prévia à cirurgia. * De nove pacientes com celulite, dois também tiveram abscesso da bainha vaginal e quatro apresentaram cistite.
Outros Dados Relevantes					
Tempo de op. (h ± DP)	Atm 2,0±0,08	Plac 1,8±0,23			
Perda de sangue (ml ± DP)	547±439	623±513			
Média de idade (anos)	39	40			
Tempo médio de cateterização (h ± DP)	31,5±28,9	34,7±30,5			
Obs.: pacientes não submetidos à uretropexia tiveram o cateter removido em um dia.					
				Índice febril (horas) p < 0,05	
				Celulite pélvica	40±4,1
				Abscesso da bainha vaginal	8(18%)
				Cistite	9(19,6%)
				Infecção da FO	0
				Necessidade de atm terapêutico	2(4%)
				Número de pacientes com morbidade	3(6,7%)
				Hospitalização pós-op. (dias)	7(15%)
					0
					1(2%)
					11
					13
					11
					13*
					6,2±1,2
					6,3±1,3

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
Walker, 1982	Metronidazol (óvulo vaginal) x Placebo Esquema: 1g, DU, administrado na noite anterior à cirurgia (12 a 16h antes do procedimento). 46 x 42	Histerectomia abdominal Nenhum paciente alocado apresentou adenocarcinoma do útero. Não apresentaram os diagnósticos operatórios.	Uso de corticóides ou antimicrobianos na admissão.	<p><u>A ferida operatória foi classificada da seguinte forma:</u></p> <p>i) em cicatrização, não infectada; ii) suspeita de infecção: eritema + eliminação serosa; iii) severamente infectada: eliminação de pus.</p> <p><u>Duração média da pirexia pós-operatória:</u> calculada considerando-se os cinco primeiros dias de pós-operatório, excluindo-se o dia da cirurgia.</p>			<p>Estudo duplo-cego, com cegamento dos investigadores. Follow-up? (Avaliou a FO no quinto dia pós-operatório, quanto à possibilidade de infecção). Estatística? Sucesso da randomização? Estimativa amostral? De 100 pacientes inicialmente alocados, 12 foram excluídos da análise. Motivos: outro atm administrado (4), histerectomia vaginal (3), óvulo administrado na manhã do dia de operação (2), registros não disponíveis (3). Resultados de urinocultura pós-op. presentes, porém sem relato de cultura prévia à cirurgia, bem como de critério de UTI. Fizeram mensuração dos níveis sanguíneos de metronidazol no início da cirurgia.</p>
					Atm.	Plac.	
				Infecção severa da FO	1	1	
				Suspeita de infecção	5	5	
				UTI	8	5	
				Duração média da pirexia pós-operatória (h)* (p < 0,05)	8,3	15,4	
				* Não foi mostrado o cálculo.			

Anexo 1 (Continuação)

Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1ª Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS	OBSERVAÇÕES	
Hemsell, 1983	Cefoxitina 2g IM X Placebo Esquema: 1ª dose - na chamada para a SO 2ª e 3ª doses: 6 e 12 h após a inicial, respectivamente. 50 x 50	Histerectomia abdominal eletiva, ≥ 18 anos de idade. Não constam os diagnósticos operatórios. Não incluíram a cirurgia radical. Somente 30% dos pacientes estudados tiveram as estruturas anexais preservadas.	Histórico de alergia às penicilinas, cefalosporinas, procainas e similares. Uso de atm ou antisséptico urinário nas 48h antecedentes à cirurgia. UTI ou urinocultura pré-operatória apresentando um crescimento de mo ≥ 10 ⁵ col./ml. Temp. ≥ 38° C dentro das 24h antecedentes à cirurgia. Malignidade ginecológica que requeira histerectomia radical. Gravidez. Doença sistêmica séria (doença cardíaca valvular, lupus eritematoso sistêmico, imunossupressão, etc).	<u>Infecção Maior:</u> <u>Celulite pélvica:</u> infecção nos espaços extraperitoniais primariamente laterais à bainha vaginal, incluindo o tecido parametrial. Caracterizada por aumento de dor abdominal e/ou pélvica e aumento de brandura da parede abdominal inferior lateral à palpação profunda, com pirexia persistente. <u>Hematoma infectado ou abscesso:</u> infecção presente nos tecidos, conforme previamente descrito e/ou nas estruturas adnexais, c/ uma brandura macia ou flutuante determinada pela palpação. <u>Infecção da FO abdominal:</u> drenagem de material purulento ou seroso. Some-se a isso a presença de endureção, aquecimento e eritema e aumento da brandura ao nível da incisão. <u>Infecção menor:</u> <u>Bacteriúria assintomática:</u> crescimento ≥ 10 ⁵ col./ml. De um mesmo patógeno, em urina colhida por cateter (duas amostras), na ausência de sintomas. <u>Morbidade febril:</u> temp. ≥ 38° C em duas ou mais ocasiões separadas por, pelo menos, 4 h, excluindo-se as primeiras 24 h do pós-operatório.	Estudo duplo-cego, com cegamento dos investigadores. Operadores: residentes, com supervisão. Follow-up: 3 a 4 semanas, inclusive no pós-operatório. Durante a internação - 2x/dia. Após a alta - visitas realizadas por um médico, por até 4 semanas. Quadro mostrando o sucesso da randomização presente. Urinocultura realizada no pré-operatório. Ocorreram 12 exclusões pós-randomização, que não entraram na análise final. Estatística: testes de X ² , Student's e Man-Whitney Estimativa amostral?	
Dados Adicionais		<u>Procedimentos cirúrgicos:</u> Histerectomia abdominal c/ ou s/ SO (32x34); Hist. abd. + apendicectomia (16x12); Hist. abd. + procedimento de Marshall-Marchetti-Krantz (2x4).	End-points (cont.)	<u>Infecção maior (por paciente)</u> - p < 0,05 Celulite pélvica/hematoma infec./abscesso Infecção da FO <u>Infecção menor (por paciente)</u> Bacteriúria assintomática <i>Morbidade febril</i> <i>Duração da internação em dias* ± DP:</i> *contada a partir do dia da cirurgia. #p<0,05. Obs.: todas as infecções foram constatadas durante a internação.	Atm. 6(12%) 0 1(2%) 21 5,6±1,1#	Plac. 14(28%) 2(4%) 0 17 6,4±2,1
Tempo médio de op. (min ± DP)	Atm 174 ± 72		Plac 168 ± 53	Foi encontrada evidência histológica de salpingite crônica ou aderência peritubária em 44% (22) das pacientes do grupo submetido à cefoxitina e 40% (20) do grupo placebo. A incidência de infecção nestas mulheres foi de 14% e 25%, respectivamente.		
Perda média de sangue (ml ± DP)	568 ± 398	611 ± 383				
Média de idade	35,8	35,8				
Duração da cateterização vesical (h ± DP)	31,1 ± 24	26,2 ± 11				

Anexo 1 (Continuação)

Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS	OBSERVAÇÕES																											
Vincelette 1982	Metronidazol x Placebo Esquema: 1ª dose: 0,5 g, IV, chamada para a SO 2ª e 3ª doses: 0,5 g, IV, 6 em 6 h, após a 1ª dose. 53 x 53	Histerectomia abdominal eletiva <u>Indicações:</u> Sangramento, fibróide ou endometriose: 33x35 Neoplasia: 4x5 Incontinência ou prolapso: 4x3 Outros ou combinação das indicações acima: 10x7 Não determinado: 2x3 <u>Procedimentos:</u> Apenas histerectomia: 17x18 C/ salp. e/ou ooforec.: 19x25 Reparo vaginal e/ou operação de M-M: 5x1 Combinação dos procedimentos acima: 5x4 Outros: 7x5 Idade: 41,9 ± 8,7 x 44,1 ± 9,6	Recusa do paciente, doença tireoidiana, tratamento com atm nas duas semanas precedentes à cirurgia, gravidez.	<p><u>Índice febril:</u> obtido a partir da multiplicação da área sob a curva de temperatura acima de 37,3° C pelo número de horas em que a febre persistiu.</p> <p><u>Abscesso da bainha vaginal:</u> febre, dor e brandura anormais e massa demonstrável clinicamente e radiologicamente.</p> <p><u>Celulite pélvica:</u> febre, dor anormal e resultados do exame pélvico anormais, mas sem demonstrar a presença de massa.</p> <p><u>Infecção da FO:</u> liberação de pus. Esta foi classificada da seguinte forma: <i>menor</i> - tamanho ≤ 2 cm; <i>moderada</i> - tamanho maior, mas não necessitou de tratamento; <i>severa</i> - tamanho maior, tendo necessitado de tratamento.</p> <p><u>Morbidade febril:</u> temperatura oral ≥ 38° C em dois dias do pós-op., excluindo-se o 1º dia do pós-operatório, sem a presença de sinais de infecção.</p> <p><u>Pneumonia:</u> febre, tosse, estertores e evidência radiológica de infiltração.</p> <p><u>ITU:</u> ≥ 10⁵ col./ml de uma bactéria, a partir de uma amostra colhida com cateter de Foley ou em duas amostras de urina colhidas adequadamente para urinocultura.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Infecção pós-op. (nº e % dos pacientes)</i></th> <th>Atm.</th> <th>Plac.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pélvica ou do fórnix vaginal</td> <td>1 (2%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>FO</td> <td>6 (11%)</td> <td>6 (11%)</td> </tr> <tr> <td>[FO maior]</td> <td>[2 (4%)]</td> <td>[2 (4%)]</td> </tr> <tr> <td>ITU</td> <td>6 (11%)</td> <td>6 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Outra</td> <td>2 (4%)</td> <td>2 (4%)</td> </tr> <tr> <td><i>Morbidade febril:</i></td> <td>3 (6%)</td> <td>6 (11%)</td> </tr> <tr> <td><i>Índice febril (h)*:</i></td> <td>13,5±14,3</td> <td>23,7±31,4</td> </tr> <tr> <td><i>Duração da internação (dias)</i></td> <td>7,2 ± 3,0</td> <td>7,0 ± 3,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Obs.: não houve relato de Infecção do sítio operatório após a alta.</p>	<i>Infecção pós-op. (nº e % dos pacientes)</i>	Atm.	Plac.	Pélvica ou do fórnix vaginal	1 (2%)	1 (2%)	FO	6 (11%)	6 (11%)	[FO maior]	[2 (4%)]	[2 (4%)]	ITU	6 (11%)	6 (11%)	Outra	2 (4%)	2 (4%)	<i>Morbidade febril:</i>	3 (6%)	6 (11%)	<i>Índice febril (h)*:</i>	13,5±14,3	23,7±31,4	<i>Duração da internação (dias)</i>	7,2 ± 3,0	7,0 ± 3,2	<p>Estudo duplo-cego. Cegamento dos investigadores de morbidade? 108 pacientes foram randomizados. Ocorreram duas perdas após a randomização. Estimativa amostral? Follow-up: período de internação (observação diária). Sei semanas após a alta, foi feito um contato via telefone, para o relato de possíveis complicações. Sucesso da randomização OK. Estatística: teste "t", X² e Mann-Whitney. Estimativa amostral? Relato de cultura pré-op. presente, mas sem mostrar os resultados. Relataram resultados sobre a flora vagina e cervical antes e depois da cirurgia. Tipo de cirurgias? Sem relato de tempo operatório, tipo de paciente (clínico ou privado) e tipo de cirurgia. * p = 0,02</p>
<i>Infecção pós-op. (nº e % dos pacientes)</i>	Atm.	Plac.																														
Pélvica ou do fórnix vaginal	1 (2%)	1 (2%)																														
FO	6 (11%)	6 (11%)																														
[FO maior]	[2 (4%)]	[2 (4%)]																														
ITU	6 (11%)	6 (11%)																														
Outra	2 (4%)	2 (4%)																														
<i>Morbidade febril:</i>	3 (6%)	6 (11%)																														
<i>Índice febril (h)*:</i>	13,5±14,3	23,7±31,4																														
<i>Duração da internação (dias)</i>	7,2 ± 3,0	7,0 ± 3,2																														

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS				OBSERVAÇÕES	
Kauppila, 1983	Metronidazol x Placebo Esquema: 1ª dose: 1000 mg, via vaginal, 12-16 h antes da cirurgia. 2ª dose: 500 mg infusão IV, iniciada na dissecação uterina. 58 x 54	Histerectomia total abdominal <u>Indicações:</u> Fibróide uterino, endometriose, sangramento, tumores ovarianos benígnos. Sem relato de procedimentos.	Não relatadas.	<i>Morbidade infecciosa:</i>				Estudo duplo-cego. Cegamento dos investigadores OK. 146 pacientes randomizados inicialmente. 15 perdas no grupo atm, e 19 perdas no grupo placebo (motivos: histerectomia não executada ou falha na infusão perioperatória. Estimativa amostral? Follow-up: período de internação (8 a 10 dias) + reexame um mês após a operação. Informação sobre sucesso da randomização? Urinocultura realizada antes da cirurgia. Estatística: teste "t" de Student's. Tipo de cirurgias? Tipo de pacientes (clínico ou privado)?	
				<i>Inf. do sítio operatório:</i> formação de abscesso, liberação de pus. <i>ITU:</i> crescimento, a partir da urinocultura, $\geq 10^5$ col./ml. <i>Reação febril:</i> temperatura axilar $\geq 38^\circ$ C a partir do 2º dia pós-op.					
				<i>Morbidade infecciosa:</i>		Atm	Plac		
				Infecção do sítio operatório - total:		0	9 (17%)		
		Bainha vaginal	0	1					
		Infecção da FO	0	8					
		ITU	6	5					
		<i>Outros achados relevantes:</i>							
		Cateter de Foley ≥ 48 h	8	5					
		Febre pós-operatória	9	11					
		Hematoma da FO	1	2					
		Infecção respiratória aguda	1	0					
		Idade (média)	48,4	48,5					
		Outros parâmetros peri-operatórios:	Grupo atm		Grupo placebo				
			Tratamento adicional c/ atm		Tratamento adicional c/ atm				
			não (33)	sim (25)	não (29)	sim (25)			
		Duração da operação (min)	115 \pm 4	136 \pm 9	126 \pm 6	151 \pm 12			
		Perda de sangue (ml)	378 \pm 36	564 \pm 76	429 \pm 50	662 \pm 159			

Anexo 1 (Continuação)

Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS				OBSERVAÇÕES
Houang, 1984	<p>Esquema "A": Ampicilina 500 mg IV + Sulbactam 500 mg IV. Os pacientes receberam um supositório placebo 2 h antes da cirurgia + a associação medicamentosa logo após a indução anestésica.</p> <p>x</p> <p>Esquema "B": Ampicilina 500 mg IV + metronidazol 1 g (supositório). Este foi administrado 2 h antes da cirurgia, seguido da ampicilina logo após a indução anestésica.</p> <p>x</p> <p>Supositório-placebo</p> <p>51 x 58 x 49</p>	<p>Cirurgias ginecológicas, incluindo a histerectomia total abdominal.</p> <p>Não relatados os procedimentos ou as indicações.</p>	Não foi relatado.	<p><u>ITU</u>: presença $\geq 10^5$ organismos/ml na urinocultura.</p> <p><u>Infecção da FO</u>:</p> <p><i>Menor</i> - endureção eritematosa, eliminação de fluido serossangüinolento ou pus, ou abscesso de sutura.</p> <p><i>Maior</i> - deiscência ou abertura de pelo menos a metade da ferida abdominal.</p> <p><u>Infecção pélvica ou vaginal</u>: eliminação vaginal nauseante, hematoma de fórnix ou dor pélvica com endureção vaginal.</p> <p><u>Morbidade febril</u>: temperatura oral $> 38^\circ$ C em duas ocasiões separadas por pelo menos 6 h, excluindo-se as primeiras 24 h do pós-operatório.</p>				<p>Estudo duplo-cego. Investigadores cegados, mas o grupo controle recebeu apenas o supositório-placebo.</p> <p>Follow-up: até a alta e durante seis semanas após a mesma. Não foram apresentados resultados de infecção separados (internação x pós-alta).</p> <p>Foram excluídos 50 pacientes pós-randomização (14x18x18), não estratificado por tipo cirúrgico.</p> <p>Motivos: mudança no tipo de operação, necessidade de atm terapêutico devido aos achados cirúrgicos, dados indisponíveis.</p> <p>Sucesso da randomização OK, mas sem estratificação por tipo de cirurgia.</p> <p>Estatística: teste de Fisher (sem maiores detalhes).</p> <p>Estimativa amostral?</p> <p>Urinocultura realizada antes e após a cirurgia.</p> <p>Tipo de cirurgias?</p> <p>Tipo de pacientes (clínicos ou privados)?</p> <p>Tempo operatório?</p> <p>Faixa etária: grande maioria entre 25 e 55 anos, mas sem estratificação por tipo de operação.</p>
				<u>Resultados: Histerectomia Total Abdominal</u>				
				<i>Infecção da FO*</i>	A	B	Plac.	
Total	2 (4%)	2 (3%)	12 (24%)					
Menor	2	2	5 (10%)					
Maior	0	0	7 (14%)					
<i>ITU</i>	4 (8%)	8 (14%)	7 (14%)					
<i>Morbidade febril*</i>	1 (2%)	1 (2%)	10 (20%)					
* p < 0,001								

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1ª Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
Gonen, 1985	<u>Esquema inicial (1º ano):</u> 116 pacientes (63 x 53): cefalotina 1g IM x placebo 1ª dose: chamada p/ a SO. 2ª e 3ª doses: 8 e 16 h após a primeira.	Histerectomia abdominal eletiva. <u>Tipos de procedimentos</u> 194 pacientes: hist. total c/ ou s/ ooforectomia. 16 pacientes: hist. sub-total. <u>Diagnósticos:</u> <i>Doença benígna:</i> 92% x 94% x 93% <i>Doença málgna:</i> 8% x 6% x 7%	Alergia às penicilinas ou cefalosporinas.	<u>Morbidade febril padrão:</u> temperatura oral $\geq 38^\circ$ C, em dois dias quaisquer dos 10 primeiros dias de pós- operatório, excluindo-se as primeiras 24 h. <u>ITU:</u> $\geq 10^5$ organismos/ml na urinocultura, colhida com técnica adequada. <u>Celulite pélvica:</u> febre, dor pélvica, massa pélvica ou brandura pélvica. <u>Infecção da FO:</u> drenagem de material purulento, com ou sem cultura positiva.			Estudo duplo-cego. Investigadores de morbidade cegados. 231 pacientes iniciais, 25 foram perdidos. Razões e distribuição entre grupos não apresentadas. Pacientes de hospital universitário. Incisão abdominal: transversa baixa (Pfannenstiel) em 139 pacientes, e mediana em 67 pacientes. Cateterização: por, no máximo, 24 h no pós-operatório. Sucesso da randomização ok. Follow-up? Estatística? Urinocultura antes? Estimativa amostral? Tipo de cirurgões? Perda sangüínea? Tempo de cirurgia? Idade (médias): 47,4 x 46,0 x 48,8.
				Morbidade:	Atm	Plac	
				Infecção da FO	2(3,2%)	2(3,7%)	
				ITU	4(6,3%)	6(11,3%)	
				Infecção pélvica	7(11,1%)	18(34%)	
				Inf. não determinada	2(3,2%)	1(1,8%)	
				Total*:	15(23,8%)	27(50,9%)	
				Internação pós-op. (dias)	9,4	9,5	
				* P < 0,005			

Anexo 1 (Continuação)

**Quadros Sumários dos Ensaios Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1º Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical**

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
Crosthwaite 1985	Tinidazol x Placebo Esquema: 2 g, DU, via oral, 12 h antes da cirurgia. 34 x 33 (Hist. Abdominal)	Histerectomia abdominal e histerectomia vaginal. Diagnósticos e/ou procedimentos não relatados.	Não relatadas.	<p><i>Critérios para avaliar a morbidade infecciosa pós-operatória:</i> <u>Febre pós-operatória significante:</u> temperatura > 37,8° C em dois dias consecutivos (excluindo-se as primeiras 24 h do pós-operatório) ou mantida elevada por mais de 24 h. <u>Hematoma:</u> coleção pélvica demonstrada por exame bimanual. <u>Infecção pélvica:</u> coleção pélvica associada à febre significante, ou eliminação de material purulento.</p>			<p>Estudo duplo-cego. Cegamento dos investigadores? Perdas pós-randomização? Follow-up? Estatística? Estimativa amostral? Sucesso da randomização? Tipo de cirurgias? Perda sangüínea? Tempo de cirurgia? Tipo de paciente? Média de idade: 53 x 55 (vaginal + abdominal).</p>
<p><i>Histerectomia Abdominal:</i> Infecção pélvica</p>				Atm 1 (3%)	Plac 2 (6%)		

Anexo 1 (Continuação)

Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1ª Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS			OBSERVAÇÕES
Hakim, 1986	Cefazolina 0,5 g IM x Mezlocilina 1 g IM x Placebo Esquema: 1ª dose: 1 h antes da cirurgia. 2ª e 3ª doses: 8 e 16 h, no pós-operatório. 52 x 54 x 53	Histerectomia abdominal eletiva. <u>Procedimentos:</u> Cerca de 90% - hist. total, com ou sem ooforectomia. Demais - hist. subtotal. <u>Diagnósticos:</u> Doença benigna - cerca de 90% Doença maligna - cerca de 10% Distribuição dos pacientes pelos grupos relatada.	História de alergia às penicilinas ou cefalosporinas.	<u>Morbidade febril:</u> temperatura oral $\geq 38^{\circ} C$ em duas ocasiões sucessivas separadas por 6 h, excluindo-se as primeiras 24 h do pós-operatório. <u>Índice febril:</u> número de graus febris-horas $> 37,2^{\circ} C$, excluindo-se o dia da cirurgia. <u>Celulite pélvica:</u> febre, dor pélvica, massa pélvica ou brandura pélvica. <u>ITU:</u> $\geq 10^5$ organismos/ml na urinocultura. <u>Infecção da FO:</u> drenagem de material purulento, com ou sem cultura positiva. <u>Duração da hospitalização:</u> número de dias de internação pós-operatória.			Estudo duplo-cego. Cegamento dos investigadores? Perdas pós-randomização? Follow-up? Cateterização por, no máximo, 24 h. Estatística? Urinocultura antes? Estimativa amostral? Tempo de cirurgia? Perda de sangue? Tipo de pacientes? Cirurgões: residentes. Tipo de incisão: pfanestiel (99) e longitudinal (60). Sucesso da randomização OK. Médias de idade: 47 x 46 x 46, com mais de 80% dos pacientes antes da menopausa.
					Cef.	Mez.	Plac.
				Índice febril [#]	28,6±6,7	17,8±4,3	39,4±8,1
				Celulite pélvica*	11 (21%)	9 (17%)	18 (40%)
				ITU	1 (2%)	5 (9%)	6 (11%)
				Infecção da FO	1 (2%)	1 (1,8%)	2 (3,8%)
				Outras	2	0	1
				Total de morbidade**	15 (29%)	15 (28%)	27 (51%)
				Duração da hospitalização pós operatória (média)	8,4	7,9	9,5
				[#] p < 0,05			
				*p < 0,05			
				**p = 0,01			

Anexo 1 (Continuação)
Quadros Sumários dos Ensaio Clínicos com Comparação entre Grupo Submetido à Profilaxia e Grupo-Placebo Quanto à Taxa de Infecção Pós-Cirúrgica:
1ª Autor, Tipo de Intervenção, Inclusões/Exclusões, Resultados (End-Points), e Observações.
Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical

ESTUDO	INTERVENÇÃO	INCLUSÕES	EXCLUSÕES	END-POINTS				OBSERVAÇÕES	
Davey, 1988	Cefradina 2 g x Mezlocilina 5 g x Placebo Esquema: DU, IV, aplicada na indução anestésica. 97 x 101 x 102	Histerectomia eletiva abdominal, histerectomia eletiva vaginal. Diagnósticos: > 85% de doenças benígnas. Não constam os procedimentos operatórios.	História de alergia às penicilinas. Necessidade de tratamento com atm no momento da cirurgia.	<u>Infecção da FO:</u> presença de processo inflamatório (?) <u>Infecção pélvica:</u> eliminação de material purulento a partir da vagina. <u>ITU:</u> crescimento puro de $\geq 10^5$ bactérias/ml na urinocultura.				Estudo duplo-cego, com cegamento dos investigadores de morbidade. De 420 pacientes randomizados, 20 foram excluídos por necessitarem de tratamento c/ atm no momento da cirurgia. Não houve relato da distribuição destas perdas entre os grupos. Follow-up: checagem do paciente a cada 3 dias de internação. Seguimento dos pacientes por 6 semanas após a alta. Sucesso da randomização OK. Estatística: X^2 , Teste "t" e Fisher. Estimativa amostral: basearam-se em taxas de infecção prévias, no hospital de estudo e nos estudos publicados. Urinocultura prévia? Local do estudo: hospital-escola Idades: 44,2 \pm 9,53 x 44,3 \pm 9,17 x 44,0 \pm 8,78 (> 85% antes da menopausa). Tipo de cirurgião: consultante, residente e residente senior (todos bem distribuídos). Fechamento da FO: cerca de 85% por sutura, e o restante por clip. Duração da cirurgia: Até 1h: 50%. De 1 a 2 h: 47% Tipo de incisão? Tipo de pacientes? Perda sangüínea?	
				<u>Resultados: Histerectomia Abdominal</u>					
				<u>Nº de infecções diagnosticadas no hospital:</u>					
				FO/Pélvica	6 (6%)	18(18%)	20(20%)		
				ITU	10	10	21		
				Tórax	2	4	8		
				Total de pacientes infectados	16	30	42		
				<u>Nº de infecções diagnosticadas no domicílio:</u>					
				FO/Pélvica	10	4	9		
				ITU	12	8	4		
				Tórax	4	3	2		
				Total de pacientes infectados	25	14	15		
Total geral de pacientes	40	40	53						
Total de infecções pélvicas/FO	16	22	29						
Duração da internação em dias (range)	8,0 (7,7 a 8,3)	7,9 (7,6 a 8,2)	8,7 (8,2 a 9,2)						
Duração da cirurgia:									
< 1 h	42	60	57						
1 - 2 h	53	38	45						
> 2 h	2	3	0						

8. ANEXO 2

Anexo 2
 Apresentação dos Dados Gerais Relativos aos Pacientes Submetidos à Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical
 Agosto de 1998 a Junho de 1999
 HU - UFRJ

Nome	Prontuario	Idade	Diagnostico 1	Diagnostico 2	Comorbidade 1	Comorbidade 2	Comorbidade 3	Comorbidade 4	Score ASA	Cirurgia	Duracao (h)	Uso de ATM?Esquema	Infeção FO?Critério
TGBS	039818	44	miomatose uterina		HAS	anemia			2	HTA	1,5	Não	pus - pós-alta
LRSM	041683	48	miomatose uterina		Não				sem registro	HTA	2,5	Não	Não
SMAS	062918	41	miomatose uterina		Não				sem registro	HTA	2,5	cefalotina 2g IV DU	Não
LMPC	071423	44	miomatose uterina		anemia				1	HTA	3	Não	Não
NSS	095531	50	miomatose uterina		HAS	obesidade			2	HTA + AB	2,5	cefalotina 2g IV DU	Não
ICCS	116817	38	miomatose uterina		HAS	Diabetes Mellitus			2	HTA	2,8	cefalotina 2g+1g IV 3 d 6/6 h	pus - pós-alta
DJ	121112	49	miomatose uterina		HAS	Diabetes Mellitus			2	HTA + AB	2,6	Não	pus - na internação
ISM	123270	45	miomatose uterina	hiperplasia de endométrio	dermatofitose				1	HTA	1	cefalotina 2g IV DU	Não
STC	158732	43	miomatose uterina	cisto hemorrágico em anexo esq.	Não				sem registro	HTA+AnD	3,2	Não	pus - pós-alta
MDSP	165230	40	miomatose uterina		Não				1	HTA	2,5	cefalotina 2g IV DU	Não
AFGS	166786	40	miomatose uterina		HAS	doença policística hepática e renal			2	HTA	2,8	cefalotina 2g IV DU	Não
ELF	179662	48	miomatose uterina		anemia	obesidade			2	HTA	2,4	Não	Não
SHBS	188828	43	miomatose uterina		anemia	obesidade			2	HTA	3	Não	pus - pós-alta
SMS	192033	41	miomatose uterina		anemia				1	HTA	2,2	Não	Não
MAOS	209320	46	miomatose uterina		anemia	bócio nodular atóxico			sem registro	HTA	1,7	Não	Não
AMRP	214847	42	miomatose uterina		Não				1	HTA	1,7	Não	Não
MJFR	215700	53	hiperplasia de endométrio		HAS	bócio nodular atóxico			2	HTA + AB	2,5	Não	Não
SGS	276263	45	miomatose uterina		escabiose				1	HTA	1,9	Não	Não
IANS	276592	51	hiperplasia de endométrio		HAS				2	HTA + AB	1,6	Não	Não
SCOB	277593	41	miomatose uterina		HAS	anemia			2	HTA	2,3	cefalotina 2g IV DU	Não
LPMF	277634	34	hiperplasia de endométrio		Não				1	HTA	2,2	Não	abscesso de parede - pós-alta
ABS	280084	75	hiperplasia de endométrio		HAS				2	HTA + AB	2,5	Não	Não
MAVGM	291290	48	miomatose uterina		HAS				2	HTA + AB	2,5	cefalotina 2g+1g IV 3 d 6/6 h	Não
ICCS	303930	52	hiperplasia de endométrio		HAS	obesidade			2	HTA + AB	1,7	Não	Não
DBV	304295	43	miomatose uterina		anemia				1	HTA	2	cefalotina 2g IV DU	Não
SMC	312771	69	adenocarcinoma de endométrio		HAS	anemia			2	HTA + AB	1,6	oxacilina 3g IV DU	Não
Nome	Prontuario	Idade	Diagnostico 1	Diagnostico 2	Comorbidade 1	Comorbidade 2	Comorbidade 3	Comorbidade 4	Score ASA	Cirurgia	Duracao (h)	Uso de ATM?Esquema	Infeção FO?Critério

Anexo 2
 Apresentação dos Dados Gerais Relativos aos Pacientes Submetidos à Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical
 Agosto de 1998 a Junho de 1999
 HU - UFRJ

ECR	315085	41	miomatose uterina	hiperplasia de endométrio	anemia				2	HTA	1,7	cefalotina 1g+1g IV 3 d 6/6 h	Não
IMS	319694	36	miomatose uterina		esclerose múltipla	bexiga neurogênica	ITU de repetição		2	HTA	2,5	cefalotina 2g IV DU	Não
AJFC	319805	47	Adenomiose		Não			sem registro		HTA + AB	3	cefalotina 2g IV DU	Não
ZPL	323941	41	miomatose uterina		Não				1	HTA	2,7	Não	Não
CRP	328391	46	miomatose uterina		Não				1	HTA	2,2	cefalotina 2g IV DU	Não
RMS	328886	55	pólipo endometrial	hipermenorréia	HAS	obesidade			2	HTA + AB	2,2	cefalotina 2g IV DU	Não
DLC	334567	44	adenocarcinoma de endométrio		HAS				2	HTA + AB	2,8	cefalotina 2g IV DU	Não
EHS	336593	72	hiperplasia de endométrio	pólipos endometriais	HAS	Diabetes Mellitus	obesidade		2	HTA+AnD	3	cefalotina 2g+1g 4 d IV 6/6 h / metronidazol 0,5 g+0,5 g 4d IV 6/6 h	Não
EOR	339480	40	miomatose uterina		Não				1	HTA	2,2	cefalotina 2g IV DU	Não
DSG	340604	44	miomatose uterina		doença de Chron				2	HTA	2,4	cefalotina 2g IV DU	Não
KSP	340765	38	miomatose uterina		Não				1	HTA	2,2	cefalotina 2g IV DU	abscesso da ferida - pós-alta
ID	340912	46	miomatose uterina		HAS	obesidade			2	HTA	3,5	cefalotina 2g IV pré + 1g IV peri-op.	Não
MNFD	341181	37	miomatose uterina		anemia				2	HTA	2,2	Não	Não
AFB	342995	66	adenocarcinoma de endométrio		HAS	Diabetes Mellitus			2	HTA + AB	2,2	Não	Não
VRP	345495	51	hiperplasia de endométrio		HAS	angina estável			2	HTA + AB	2,6	cefotitina 1g IV DU	Não
JJL	345596	31	miomatose uterina		Não				1	HTA	1,3	cefalotina 2g IV DU	pus - pós-alta
EFA	347026	42	miomatose uterina		Não				1	HTA	2,2	Não	Não
MMB	347768	47	miomatose uterina		HAS	ICC por doença de chagas			3	HTA	1,7	Não	Não
ESO	348564	57	adenocarcinoma de endométrio		HAS	bronquite	hemiparesia por AVE há 5 anos	dispnéia aos médios esforços	3	HTA + AB	2	cefalotina 2g IV DU	Não
GMS	350651	73	cisto ovariano		HAS	anemia			2	HTA + AB	1,8	gentamicina 80 mg + metronidazol 0,5g IV DU	Não
MSO	351104	44	miomatose uterina		Não				1	HTA	3	Não	Não
ABS	351562	46	miomatose uterina		obesidade	anemia			2	HTA	1,9	cefalotina 2g IV DU	Não
MFS	352224	56	adenocarcinoma de endométrio		HAS	anemia	obesidade		2	HTA + AB	1,5	cefalotina 2g+1g IV 3 d 6/6 h	Não
MG	354897	55	adenocarcinoma de endométrio		HAS	Diabetes Mellitus	ICC		2	HTA + AB	1,7	Não	Não
NMS	355335	49	miomatose uterina		Não				1	HTA	2	Não	Não
Nome	Prontuario	Idade	Diagnostico 1	Diagnostico 2	Comorbidade 1	Comorbidade 2	Comorbidade 3	Comorbidade 4	Escore ASA	Cirurgia	Duracao (h)	Uso de ATM?Esquema	Infeção FO?Critério

Anexo 2
 Apresentação dos Dados Gerais Relativos aos Pacientes Submetidos à Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical
 Agosto de 1998 a Junho de 1999
 HU - UFRJ

NMSS	356138	41	miomatose uterina		Não				1	HTA	3,5	cefalotina 1g IV DU	Não
RMC	140093	47	Tumor de ovário		HAS				2	HTA + AB	3	Cefalotina + gentamicina 80 mg DU IV + metronidazol 0,5 g DU IV	Não
ICS	348076	47	miomatose uterina		anemia				2	HTA + AnD	1,7	Não	Pus - pós alta
MBRP	22804	47	miomatose uterina		HAS	Obesidade			2	HTA	2,7	cefotina 1g IV DU	Não
MSG	353644	66	adenocarcinoma de endométrio		HAS	Diabetes Mellitus	Obesidade		2	HTA + AB	2,4	Cefalotina 2g IV DU	Não
ERFF	4900	45	miomatose uterina		anemia	Paciente esplenectomizado (história de esquistossomose)			sem registro	HTA	2,2	Não	Não, mas desenvolveu peritonite
LMC	52942	49	Miomatose uterina		HAS	Obesidade mórbida			Sem registro	Histerectomia subtotal	1,6	Não	Pus - pós-alta Pus - durante a internação
RSSC	98482	45	Miomatose uterina		HAS	Diabetes mellitus	Obesidade		2	HTA + cistografia	3	Não	Pus - durante a internação
SRC	300070	39	Endometriose		Anemia				1	Histerectomia subtotal + AB	2,4	Metronidazol 0,5g IV DU + gentamicina 80 mg IV DU	Pus - durante a internação
MLCM	347432	33	Miomatose uterina		Litíase renal	Nefrectomizado (um rim)	Anemia pós-operatória; choque		1	HTA + inserção de cateter ureteral	3,8	Cefalotina 2g IV uma dose + 12 doses de cefalotina 1g IV 6/6 h	Não

Média
47 anos
DP
10 anos
Mediana
45 anos

Média
2,3 h
DP
0,6 h
Mediana
2,3 h

Anexo 2
Apresentação dos Dados Gerais Relativos aos Pacientes Submetidos à Histerectomia Abdominal Eletiva, Não Radical
Agosto de 1998 a Junho de 1999
HU - UFRJ



9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADNO, J. & CASSEL, R. The effect of prophylactic tinidazole on the anaerobic vaginal flora in patients undergoing gynaecological surgery. South African Medical Journal, 56(12): 565-68, 1979.

ALLEN, J.L., RAMPONE, J.F., WHEELLESS, C.R. Use of a prophylactic antibiotic in elective major gynecologic operations. Obstetrics and Gynecology, 39(1): 218-24, 1972.

AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS. New Classification of physical status. Anesthesiology, 24(1): 281-284, 1963.

APPELBAUM, P.C., MOODLEY, J., CHATTERTON, S.A., COWAN, D.B., AFRICA, C.W. Metronidazole in the prophylaxis and treatment of anaerobic infection. South African Medical Journal, 54(17): 703-6, 1978.

ASWAPOKEE, N. & NEU, H.C. A sulfone β -lactam compound which acts as a β -lactamase inhibitor. Journal of Antibiotics, 31(12): 1238-43, 1978.

BANTA, H.D. Medical technology and developing countries: the case of Brasil. International Journal of Health Service, 16(3): 363-373, 1986.

BANTA, H.D. & LUCE, B.R. Health Care Technology and Its Assessment. Oxford University Press, London, 1993, p. 1-82.

BAUM, M.L., ANISH, D.S., CHALMERS, T.C., SACKS, H.S., SMITH, H., FAGERSTROM, R.M. A Survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. New England Journal of Medicine, 305(14): 795-9, 1981.

BENET, L.Z., ØIE, S., SCHARTZ, J.B. Design and optimization of dosage regimens; pharmacokinetic data. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill, New York, 1996, p. 1723.

BEREK J.S., FU Y.S., HACKER N.F. Ovarian cancer. In: Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A. Novak's Gynecology, 12th Edition, William & Wilkins, Baltimore, 1996, pg. 1155-1230.

BRAVO NETO, G.P., ISSA, L., MARANGONI, D.V., YASUNAGA, R.M.M. Infecção cirúrgica: avaliação crítica de fatores de risco. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 19(5): 216-220, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar. A profilaxia antimicrobiana é feita em cirurgia? In: Consenso Sobre o Uso Racional de Antimicrobianos, Brasília-DF, 1998, pg. 27-31.

BURKE, J.F. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery, 50(1): 161-168, 1961.

CLARKE-PEARSON D.L., OLT G., RODRIGUEZ G., BOENTE M. Preoperative evaluation and Postoperative Management. In: Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A. Novak's Gynecology, 12th Edition, William & Wilkins, Baltimore, 1996, pg. 543-617.

CLASSEN, D.C., EVANS, S., PESTOTNIK, S.L., HORN, S.D., MENLOVE, R.L., BURKE, J.P. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. New England Journal of Medicine, 326(5): 281-286, 1992.

CROSTHWAITE, A.H., HURSE, A.B., MCDONALD, I.A., MILES, H.M., PAVILLARD, E.R. Single dose tinidazole prophylaxis in hysterectomy. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 25(1):55-8, 1985.

CULVER, D.H., HORAN, T.C., GAYNES, R.P., MARTONE, W.J., JARVIS, W.R., EMORI, T.G., BANERJEE, S.N., EDWARDS, J.R., TOLSON, J.S., HENDERSON, T.S., HUGHES, J.M. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure and patient risk index. American Journal of Medicine, 91(Suppl. 3B): 152S- 157S, 1991.

DAVEY, P.G., DUNCAN, I.D., EDWARD, D., SCOTT, A.C. Cost-benefit analysis of cephadrine and mezlocillin prophylaxis for abdominal and vaginal hysterectomy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 95: 1170-1177, 1988.

DICKERSIN, K. & MANHEIMER, E. The Cochrane Collaboration: evaluation of health care and services using systematic reviews of the results of randomized controlled trials. Clinical Obstetrics and Gynecology, 41(2): 315-31, 1998.

DONABEDIAN, The Definition of Quality and Approach to its Assessment. In: Explorations In Quality Assessment and Monitoring., Vol. I, Health Administration Press, Ann Arbor, 1980, cap. 1 e 3.

DONABEDIAN, A. The Criteria and Standards of Quality. In: Explorations In Quality Assessment and Monitoring., Vol. II, Health Administration Press, Ann Arbor, 1982, cap. 3 e 6.

DUFF, P. Antibiotic prophylaxis for abdominal hysterectomy. Obstetrics & Gynecology, 60(1): 25-29, 1982.

ENA, J. Optimal Use of Antibiotics. In: WENZEL, P.R. Prevention and Control of Nosocomial Infections, 3rd Edition, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pg. 323-338.

EVALDSON, G.R., LINDGREN, S., MALMBORG, A., NORD, C.E. Single-dose intravenous tinidazole prophylaxis in abdominal hysterectomy. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 65: 361-65, 1986.

FOULDS, G., STANKEWICH, J.P., MARSHALL, D.C., O'BRIEN, M.M., HAYES, S.L., WEIDLER, D.J., MCMAHON, F.G. Pharmacokinetics of sulbactam in humans. Antimicrobial agents and chemotherapy, 23(5): 692-99, 1983.

GALL, S.A. & HILL, G.B. Cefoperazone as a prophylactic agent in abdominal hysterectomy. Reviews of Infectious Diseases, 5(Suppl.): 200-1, 1983.

GALL, S.A. & HILL, G.B. Single-dose versus multiple-dose piperacilin prophylaxis in primary cesarean operation. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 157(2): 502-6, 1987.

GARIBALDI, R.A., CUSHING, D., LERER, T. Risk factors for postoperative infection. American Journal of Medicine 91(Suppl. 3B): 158S - 163S, 1991.

GILLESPIE, W.J. Prevention and management of infection after total joint replacement. Clinical Infectious Diseases, 25: 1310-7, 1997.

GONEN, R., HAKIN, M., SAMBERG, I., LEVITAN, Z., SHARF, L.M. Short-term prophylactic antibiotic for elective abdominal hysterectomy: how short? European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, 20(4): 229-34, 1985.

GONIK, B. Single- versus three-dose cefotaxime prophylaxis for cesarean section. Obstetrics and Gynecology, 65(2): 189-92, 1985.

GROSSMAN III, J.H., GRECO, T.P., MINKIN, M.J., ADAMS, R.L., HIERHOLZER, W.J., ANDRIOLE, V.T. Prophylactic antibiotics in gynecologic surgery. Obstetrics & Gynecology, 53(5): 537-44, 1979.

HAKIM, M., GONEN, R., LEVITAN, Z., SHARF, M. Broad spectrum antibiotics as short term prophylaxis for elective abdominal hysterectomy: comparison of mezlocillin, cefazolin and placebo. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 24: 157-60, 1986.

HALEY, R.W., CULVER, D.H., MORGAN, W.M., WHITE, J.W., EMORI, T.G., HOOTON, T.M.. Identifying patients at high risk of surgical wound infection - a simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. American Journal of Epidemiology 121(2): 206-215, 1985.

HAMOD, K.A., SPENCE, M.R., ROSENSHEIN, N.B. Single-dose and multidose prophylaxis in vaginal hysterectomy: a comparison of sodium cephalothin and metronidazole. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 136: 976-979, 1980.

CHAMBERS, H.F. & SANDE, M.A. Antimicrobial Agents - General Considerations. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill, New York, 1996, pg. 1029-1056.

HATCH K.D. & FU Y.S. Cervical and vaginal cancer. In: Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A. Novak's Gynecology, 12th Edition, William & Wilkins, Baltimore, 1996, pg. 1111-1153.

HEMSELL, D.L., REISCH, J., NOBLES, B., HEMSELL, P.G. Prevention of major infection after elective abdominal hysterectomy: individual determination required. Am. J. Obstet. Gynecol., 147(5): 520-28, 1983.

HEMSELL, D.L., HEARD, M.L., NOBLES, B.J., HEMSELL, P.G. Single-dose cefoxitin prophylaxis for pre-menopausal women undergoing vaginal hysterectomy. Obstetrics and Gynecology, 63(3): 285-290, 1984.

HEMSELL, D.L., BERNSTEIN, S.G., BAWDON, R.E., HEMSELL, P.G., HEARD, M.C., NOBLES, B.J. Preventing major operative site infection after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Gynecologic Oncology, 35(1): 55-60, 1989.

HENRIKSSON, L., COLLING-SALTING, A., FRIK, G., KULLANDER, S., SANDHOLM, L., URSING, J., CEDERBERG, Å. Metronidazole prophylaxis to prevent infections after total abdominal hysterectomy. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 77:116-19, 1998.

HOLMAN, J.F., MCGOWAN J.E., THOMPSON, J.D. Perioperative antibiotics in major elective gynecologic surgery. Southern Medical Journal, 71(4): 417-20, 1978

HOMESLEY, D. H., KADAR, N., BARRETT, R.J., LENTZ, S.S. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. American Journal of Obstetric Gynecology, 167(5):1225-30, 1992.

HORAN, T.C., GAYNES, R.P., MARTONE, W.J., JARVIS, W.R., EMORI, T.G. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992. A modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infection Control and Hospital Epidemiology, 13(10): 606-8, 1992.

HOUANG, E.T., WATSON, C., HOWELL, R., CHAPMAN, M. Ampicilin combined with sulbactam or metronidazole for single-dose chemoprophylaxis in major gynaecological surgery. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 14(5): 529-35, 1984.

ITSKOVITZ, J., FISHER, M., URBACH, J., BRANDES, J.M. The effect of a short-term course of antibiotic prophylaxis on patients undergoing total abdominal hysterectomy. European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, 11(2): 101-7, 1980.

JAKOBI, P., WEISSMAN, A., ZIMMER, E.Z., PALDI, E. Single-dose cefazolin prophylaxis for cesarean section. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 158(5): 1049-52, 1988.

JENNINGS, R.H. Prophylactic antibiotics in vaginal and abdominal hysterectomy. Southern Medical Journal, 71(3): 251-4, 1978.

KAUPPILA, A., RAUTIAINEN, H., TUIMALA, R. Prevention of posthysterectomy infection with a combination of preoperative vaginal and perioperative intravenous administration of metronidazole. Annales Chirurgiae et Gynaecologiae, 72(4): 214-17, 1983.

KENSIT, J. & HERXHEIMER, A. Prophylactic antimicrobial drug therapy at five London teaching hospitals. A report by the Study Group on the Use of Antimicrobial Drugs. Lancet, 1(8026): 1351-3, 1977.

KLUYTMANS, J. Surgical Infections Including Burns. In: WENZEL, P.R. Prevention and Control of Nosocomial Infections, Third Edition, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pg. 841-865.

KOROLKOVAS, A. Dicionário Terapêutico Guanabara, Edição 1996-1997, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996.

KRAUSS SILVA, L. Technology Assessment of Different Levels of Neonatal Care. Ph.D.Thesis, Birmingham: Health Services Management Centre, University of Birmingham, 1992.

KRAUSS SILVA, L., ESCOSTEGUY, C.C., MACHADO, C.V. Metodologia para a estimativa de padrões de qualidade: o caso do infarto agudo do miocárdio. Cadernos de Saúde Pública, 12(Supl. 2): 71-83, 1996.

KRAUSS SILVA, L., REIS, A.F., COSTA, T.P., AZEVEDO, A.P., IAMADA, N., ALBUQUERQUE, C.P. Análise da adequação e da efetividade do uso de tocolíticos no trabalho de parto prematuro. Cadernos de Saúde Pública, 15(3): 581-90, 1999.

KRAUSS SILVA, L., COSTA, T.P., REIS, A.F., COSTA, T.P., AZEVEDO, A.P., IAMADA, N., ALBUQUERQUE, C.P. Avaliação da qualidade da assistência hospitalar obstétrica: uso de corticóides no trabalho de parto prematuro. Cadernos de Saúde Pública, 15(4): 817-29, 1999.

KRETER, B. & WOODS, M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations: metaanalysis of thirty years of clinical trials. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 104(3): 590-599, 1992.

LANGLEY, J.M., LEBLANC, J.C., DRAKE, J., MILNER, R. Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: meta-analysis. Clinical Infectious Diseases 17(1): 98-103, 1993.

LARSON, D.M., JOHNSON, K., OLSON, K.A. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: morbidity and mortality. Obstetrics and Gynecology, 79(6): 998-1001, 1992.

LURAIN J.R. Uterine cancer. In: Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A. Novak's Gynecology, 12th Edition, William & Wilkins, Baltimore, 1996, pg. 1057-1110.

MANDELL, G.L. & PETRI, W.A. Antibiotic agents: sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill, New York, 1996, pg. 1057-1072.

MANDELL, G.L. & PETRI, W.A. Penicillins, Cephalosporins, and Other β -Lactam Antibiotics. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill, New York, 1996, pg. 1073-1101.

MANRIQUE, E.I. & GALVÃO, L.L. Racionalização e Controle de Antimicrobianos.

In: Rodrigues, E.A.C., Mendonça, J.S., Amarante, J.M.B., Alves Filho, M.B., Grinbaum, R.S., Richtmann, R. Infecções Hospitalares - Prevenção e Controle, Sarvier, São Paulo, 1997, pg. 117-130.

MARSDEN, D.E., CAVANAGH, D., WISNIEWSKI, B.J., ROBERTS, W.S.,

LYMAN, G.H. Factors affecting the incidence of infectious morbidity after radical hysterectomy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 152(7-parte 1): 817-21, 1985.

MATHEWS, D.D., ROSS, H., COOPER, J. A double-blind trial of single-dose

chemoprophylaxis with co-trimoxazole during total abdominal hysterectomy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 84: 894-7, 1977.

MATTILA, J., MÁNNISTÖ, P.T., MÄNTYLÄ, NYKÄNEN, S., LAMMINSIVU, U.

Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route. Antimicrobial Agents and Chemoterapy, 23(5): 721-25, 1983.

MAYER, H.O., PETRU, E., HASS, J., HEYDARFADAY, M. Perioperative antibiotic

prophylaxis in patients undergoing radical surgery for gynecologic cancer: single dose vs. multiple dose administration. European Journal of Gynaecological Oncology, 14: 177-81, 1993.

MAYHALL, C.G. Surgical Infections Including Burns. In: WENZEL, P.R. Prevention

and Control of Nosocomial Infections, Second Ediction, Baltimore, Williams & Wilkins, 1993, p. 614-664.

MCDONALD, M., GRABSCH, E., MARSHALL, C., FORBES, A. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. Australian and New Zealand Journal of Surgery, 68(6): 388-96, 1998.

MCGOWAN JR., J.E. Cost and benefit of perioperative antimicrobial prophylaxis: methods for economic analysis. Reviews of Infectious Diseases, 13(Suppl.10):S879-S889, 1991.

MEAD, P.B. Postoperative infections. In: Thompson, J.D. & Rock, J.A. Te Linde's Operative Gynecology, 7th Edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992, Pg. 195-207.

MENDELSON, J., PORTNOY, J., DE SAINT, J.R., GELFAND, M.M. Effect of single and multidose cephradine prophylaxis on infectious morbidity of vaginal hysterectomy. Obstetrics and Gynecology, 53(1): 31-35, 1979.

MEIJER, W.S., SCHMITZ, P.I.M., JEEKEL, J.. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. British Journal of Surgery, 77(3): 283-90, 1990.

MICHA, J.P., KUCERA, P.R., BIRKETT, J.P., CHAMBERS, G., SHEETS, E.E., DISALA, P.J. Prophylactic mezlocillin in radical hysterectomy. Obstetrics & Gynecology, 69(2): 251-4, 1987.

MICHEL, J., SACKS, M.B., SIMCHEN, E. Pattern of prophylactic use of antibiotics in six surgical departments of a teaching hospital in Jerusalem. Isr. J. Med. Sci., 13(6): 549-56, 1977.

MITTENDORF, R., ARONSON, M.P., BERRY, R.E., WILLIAMS, M.A., KUPELNICK, B., KLICKSTEIN, A., HERBST, A.L., CHALMERS, T.C. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 169(5): 1119-24, 1993.

MITTENDORF, R., WILLIAMS, M.A., ARONSON, M.P., BERRY, R.E., KUPELNICK, B., CHALMERS, T.C. Use of prophylactic tinidazole to avoid the serious infections associated with total abdominal hysterectomy. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 35(3): 314-5, 1995.

MOORE, D.H., FOWLER, W.C., WALTON, L.A., DROEGEMUELLER, W. Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. Obstetrics and Gynecology, 74(2): 180-4, 1989.

MULROW, C. Rationale for systematic reviews. In: Chalmers, I., Altman, D.G., Systematic Reviews, 3rd Edition, BMJ Publishing Group, London, 1996, p. 1-8.

OHM, M.J. & GALASK, R.P. The effect of antibiotic prophylaxis on patients undergoing total abdominal hysterectomy: I) effect on morbidity. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 125(4): 442-47, 1976.

OHM, M.J. & GALASK, R.P. The effect of antibiotic prophylaxis on patients undergoing total abdominal hysterectomy: II) alterations of microbial flora. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 125(4): 448-54, 1976.

PERSSON, E., BERGSTRÖM, M., LARSSON, P., MOBERG, P., CHRISTENSEN, J.J.P., SCHEDVINS, K., WØLNER-HANSEN, P. Infections after hysterectomy: a prospective nation-wide Swedish study. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 75(8): 757-61, 1996.

PETERSON, C.D., LAKE, K.D. Reducing prophylactic antibiotic costs in cardiovascular surgery: the role of the clinical pharmacist. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, 20(2): 134-137, 1986.

POLK, B.F. Antimicrobial prophylaxis to prevent mixed bacterial infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 8(Suppl. D): 115-129, 1981.

POLK, B.F., SHAPIRO, M., GOLDSTEIN, P., TAGER, I.B., GOREN-WHITE, B., SCHOENBAUM, S.C. Randomized clinical trial of perioperative cefazolin in preventing infection after hysterectomy. Lancet, 1(8166): 437-41, 1980.

REESE, R.E., SENTOCHNIK, D.E., DOUGLAS, R.G., BETTS, R.F. Sulfonamidas e Trimetoprim-Sulfametoxazol. In: Reese, R.E., Sentochnik, D.E., Douglas, R.G., Betts, R.F. Manual de Antibióticos, Ed. Medsi, Rio de Janeiro, 1990, Pg.177-188.

REYNOLDS, J.E. Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1993, p. 79-224 ; 516-530.

ROBERTS, J.M. & HOMESLEY, H.D. Low-dose carbenicilin prophylaxis for vaginal and abdominal hysterectomy. Obstetrics and Gynecology, 52(1): 83-7, 1978.

ROSENSHEIN, N.B., RUTH, J.C., VILLAR, J., GRUMBINE, F.B., DILLON, M.B., SPENCE, M.R. A prospective randomized study of doxycycline as a prophylactic antibiotic in patients undergoing radical hysterectomy. Gynecology Oncology, 15(2): 201-206, 1983.

SALTZMAN, D.H., ERON, L.J., TUOMALA, R.E., PROTOMASTRO, L.J., SITES, J.G. Single-dose antibiotic prophylaxis in high-risk patients undergoing cesarean section. A comparative trial. Journal of Reproductive Medicine, 31: 709-12, 1986.

SEVIN, B., RAMOS, R., LICHTINGER, M., GIRTANNER, R.E., AVERETTE, H.E. Antibiotic prevention of infections complicating radical abdominal hysterectomy. Obstetrics and Gynecology, 64(4): 539-45, 1984.

SHAPIRO, M., SHIMON, D., FREUND, U., SACKS, T. A decisive period in the antibiotic prophylaxis of cutaneous lesions caused by *Bacteroides fragilis* in guinea pigs. Journal of Infectious Diseases, 141(4):532, 1980.

SHAPIRO, M, MUÑOZ, A., TAGER, I.B., SCHOENBAUM, S.C., POLK, B.F. Risk factors for infection at the operative site after abdominal or vaginal hysterectomy. New England Journal of Medicine, 307(27): 1661-6, 1982.

SMITH, K.S., QUERCIA, R.A., CHOW, M.S.S., NIGHTINGALE, C.H., QUINTILIANI, R. MILLERIK, J.D. Multidisciplinary program for promoting single prophylactic doses of cefazolin in obstetrical and gynecological surgical procedures. American Journal of Hospital Pharmacy, 45(6): 1338-1342, 1988.

SONG, F., GLENNY, A.M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. British Journal of Surgery, 85: 1232-41, 1998.

SOPER, D.E., BUMP, R.C., HURT, W.G. Wound infection after abdominal hysterectomy. Effect of the depth of subcutaneous tissue. American Journal of Obstetric Gynecology, 173(2): 465-71, 1995.

STAGE, A.H., GLOVER, D.D., VAUGHAM, J.E. Low-dose cephradine prophylaxis in obstetrics and gynecologic surgery. Journal of reproductive medicine, 27(3): 113-19, 1982.

STEDMAN, T.L. Dicionário Médico, 25^a Edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996

STONE, H.H., HOOPER, C.A., KOLB, L.D., GEHEBER, C.E., DAWKINS, E.J. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. Annals of Surgery, 184(4): 443-50, 1976.

STOVALL T.G. Histerectomy. In: Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A. Novak's Gynecology, 12th Edition, William & Wilkins, Baltimore, 1996, pg. 727-770.

TAVARES, W. Uso Profilático dos Antibióticos. In: Tavares, W. Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antinfeciosos, Segunda Edição, São Paulo, Editora Atheneu, 1996, pg. 233-249.

TAVARES, W. Derivados do Enxofre. In: Tavares, W. Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antinfeciosos, Segunda Edição, São Paulo, Editora Atheneu, 1996, pg. 616-635.

TAVARES, W. Inibidores de Beta-Lactamases. In: Tavares, W. Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antinfeciosos, Segunda Edição, São Paulo, Editora Atheneu, 1996, pg. 375-386.

TAVARES, W. Penicilinas e Análogos: Amidinopenicilinas, Metoxipenicilinas e Formamidopenicilinas. In: Tavares, W. Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antinfeciosos, Segunda Edição, São Paulo, Editora Atheneu, 1996, pg. 253-301.

TAVARES, W. Derivados do Imidazol. In: Tavares, W. Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antinfeciosos, Segunda Edição, São Paulo, Editora Atheneu, 1996, pg. 586-600.

TAVARES, W. Cefalosporinas e Análogos: Cefamicinas e Oxacefemas. In: Tavares, W. Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antinfeciosos, Segunda Edição, São Paulo, Editora Atheneu, 1996, pg. 302-355.

TAVARES, W. Resistência Bacteriana. In: Tavares, W. Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antinfeciosos, Segunda Edição, São Paulo, Editora Atheneu, 1996, pg. 43-100.

THE COCHRANE COLLABORATION HANDBOOK. In: The Cochrane Library, Issue 2, Oxford: Update Softwarwe, 1998.

TRILLA, A. & MENSA, J. Preoperative Antibiotic Prophylaxis. In: Wenzel, P.R. Prevention and Control of Nosocomial Infections, 3rd Edition, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pg.867-887.

VINCELETTE, J., FINKELSTEIN, F., AOKY, F.Y., OGILVIE, R.I., RICHARDS, G.K., SEYMOUR, R.J. Double-blind trial of perioperative intravenous metronidazole prophylaxis for abdominal hysterectomy. Canadian Medical Association Journal, 127: 119-23, 1982.

WALKER, E.M., GORDON, A.J., WARREN, R.E., HARE, M.J. Prophylactic single-dose metronidazole before abdominal hysterectomy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 89: 957-61, 1982.

WARREN, J.W. Urinary Tract Infections. In: Wenzel, P.R. Prevention and Control of Nosocomial Infections, 3rd Edition, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pág. 821-40.

WTTEWAALL-EVELAAR, E.W. Meta-analysis of randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in abdominal hysterectomy. Pharmaceutisch Weekblad [Scientific edition], 12(6A): 296-9, 1990.