

## RESUMO

Analisamos a evidência disponível sobre os efeitos da antibioticoprofilaxia no caso das cesarianas, utilizando os critérios que definem a qualidade dos estudos e a força da evidência científica. Foram selecionados e analisados estudos sobre fatores prognósticos relativos à infecção pós-cirúrgica em geral e à cesariana e revisões sistemáticas. Realizamos meta-análises de ensaios placebos controlados e comparativos (dose única versus doses múltiplas). As razões de taxas foram calculadas pelos modelos de efeitos fixos (MEF) e randômicos (MER) e analisados os desfechos endometrite e infecção da ferida operatória (IFO).

Foram selecionados 25 ensaios (4408 pacientes). Identificamos fontes possíveis de viés e heterogeneidade de resultados. Foram encontradas eficácias de 65% (46%-78%), para endometrite e 64% (46%-76%) para IFO. A análise de subgrupo indicou a existência de benefício relevante da antibioticoprofilaxia em cesáreas não-eletivas, RT (MEF) de 0,37 (0,29-0,46) e DT de 11,9% (9,4%-14,5%), para endometrite, e RT de 0,27 (0,18-0,40) e DT de 5,7% (4,0%-7,5%), para IFO. Foram selecionados 3 ensaios comparativos (378 pacientes) e observadas falhas metodológicas relativas a perdas pós-randomização e desequilíbrio quanto a fatores prognósticos, com favorecimento do grupo de múltiplas doses, em todos os ensaios. A razão de taxas encontrada para endometrite foi favorável ao grupo de múltiplas doses, mas com intervalo de confiança amplo, próximo a um RT: 0,40 (0,17-0,93). Em relação à IFO não houve significância estatística RT: 0,43 (0,11-1,76).

Concluimos que existe evidência de benefício da antibioticoprofilaxia na prevenção da endometrite e IFO, sendo o grupo de pacientes submetidas a cesáreas não-eletivas o que mais se beneficia com essa intervenção. Não obtivemos evidência de que haja benefício para o grupo de cesáreas eletivas. Também não obtivemos evidência de que esquemas de múltiplas doses sejam mais eficazes do que de dose única, para o que também contribui a escassez de ensaios de boa qualidade.

## **Abstract**

The objective of this review was to assess the effects of prophylactic antibiotic treatment in women undergoing Cesarean section.

We analyzed randomised trials comparing antibiotic prophylaxis or no treatment for both elective and non-elective cesarean section and trials to compare a multiple dose regimen for prophylaxis and a single dose regimen. We considered the following clinical outcomes, wound infection and endometritis. Summary relative risks were calculated using a fixed and random effects.

Twenty-five double-blind trials were included in meta-analysis (4408 patients). The efficacy for endometritis was 65% (46% -78%) and 64% (46%-76%) for wound infection. The rate reason for non-elective cesarean section (endometritis) was 0.37, 95% confidence interval 0.29 to 0.46 and for wound infection was 0.27 (0.18 to 0.40). Three trials to compare a multiple dose and a single dose regime were included in the review. Notwithstanding, the following results refer to reductions in the incidence of endometritis, a multiple dose regimen for prophylaxis appears to offer no added benefit over a single dose regimen; RR 0.40 (95% CI 0.17-0.93) There was significant heterogeneity between the trials and confidence intervals were wide.

Reviewers' conclusions: The reduction of endometritis and wound infection justifies a policy of administering prophylactic antibiotics, principally, to women undergoing non-elective cesarean section. There does not appear to be added benefit in utilizing a more broad spectrum agent or a multiple dose regimen.

## Sumário

<b>1 - Introdução</b>	<b>4</b>
<b>2. Objetivo</b>	<b>8</b>
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>9</b>
<b>3.1- Revisão sobre os conceitos e técnicas de cesariana, da fisiopatologia das infecções associadas e conceitos de infecção pós-cirúrgica na cesariana</b>	<b>10</b>
3.1.1- Conceitos e definições dos tipos de técnicas cirúrgicas para cesarianas	10
3.1.2 -Infecção Puerperal	11
<b>3.3- Análise dos fatores prognósticos para infecção pós-cirúrgica</b>	<b>18</b>
3.3.1 - Estratégia de busca de estudos sobre fatores prognósticos para a infecção do sítio cirúrgico em geral.	18
3.3.2 - Análise dos fatores prognósticos para a infecção do sítio cirúrgico em geral	20
3.3.2 Classificação da cesariana em relação aos fatores prognósticos identificados para a infecção pós-cirúrgica:	27
3.3.3 Análise dos fatores prognósticos específicos para a infecção do sítio cirúrgico em cesarianas	30
<b>3.4-Revisão da evidência científica sobre antibioticoprofilaxia em cesarianas.</b>	<b>51</b>
3.4.1- Introdução	51
3.4.2 -Identificação e seleção das revisões sistemáticas:	56
3.4.3 - Análise da qualidade das meta-análises relevantes	58
3.4.4 - Protocolo das meta-análises realizadas pelo presente estudo:	67
3.4.5 -Estratégia de busca de ensaios clínicos (para ambas as meta-análises)	72
3.4.6 - Seleção preliminar dos ensaios clínicos	75
3.4.7 Avaliação da pertinência e da qualidade dos ensaios clínicos	80
3.4.8 - Análise da heterogeneidade clínica dos ensaios	92
3.4.9 –Análise do viés de publicação	100
3.4.10 -Principais problemas encontrados na execução das meta-análises	104
<b>4- Resultados (meta-análise)</b>	<b>107</b>
<b>4.1 Análise da eficácia da antibioticoprofilaxia</b>	<b>107</b>
4.1.1- Resultados da análise de subgrupos	114
4.1.1- Resultados da análise de subgrupos	115
4.1.2 -Resultados das análises de sensibilidade	120
<b>4.2 - Análise dos resultados dos ensaios comparativos</b>	<b>123</b>
<b>5- DISCUSSÃO</b>	<b>125</b>
<b>6- Conclusão</b>	<b>128</b>
<b>7- Referências Bibliográficas</b>	<b>131</b>

## 1 - INTRODUÇÃO

A infecção hospitalar acarreta diversos transtornos aos pacientes, seus familiares e instituições de saúde, gerando aumento dos custos associados ao tratamento e, às vezes, necessidade de reinternação (Gabrielloni & Barbieri, 2000). Além disso, enfrenta-se o problema das bactérias multi-resistentes. Nesse sentido deve-se buscar analisar as evidências científicas em relação ao uso de antimicrobianos no sentido de subsidiar políticas para a sua utilização mais racional.

A infecção cirúrgica tem grande importância no contexto das infecções nosocomiais. Esta ocupa o terceiro lugar em frequência de infecções adquiridas no ambiente hospitalar, sendo um dos maiores riscos para os pacientes hospitalizados. Aumenta a morbimortalidade, prolongando a permanência hospitalar e elevando substancialmente os custos. As taxas de infecções pós-cesarianas sem antibioticoprofilaxia relatadas na literatura variam de 18% a 59,4% em cesarianas em geral (Tully & cols.; 1983; Padilla & cols.; 1983; Henderson & love, 1995). Em cesáreas não eletivas as taxas relatadas variam de 30% a 65% (Moro & Andrews, 1974; D Angelo & Sokol, 1980).

Embora não tenhamos encontrado dados recentes sobre a incidência de infecção pós-cirúrgica em cesarianas para o Brasil, estima-se que esse seja um problema relevante no país, diante das taxas desse tipo de cirurgia encontradas em nosso meio. No ano de 1998, segundo dados extraídos do SINASC, o percentual de cesarianas no Brasil foi de 38%, o que equivale a cerca de 1.200.000 partos cirúrgicos. No estado do Rio de Janeiro, no mesmo ano, ocorreram cerca de 125.000 (48,2%) cesarianas (DATASUS, 2001).

Alguns procedimentos visam reduzir a incidência de infecção pós-cirúrgica, dentre os quais podemos citar a antibioticoprofilaxia cirúrgica. Esta é definida como um procedimento utilizado para minimizar os riscos de infecção no sítio cirúrgico, não tendo, contudo, o objetivo de reduzir o risco de infecção em outros sítios (Ministério da Saúde, 1998; Ferraz & col., 1997).

Existem indicações, desde o início da década de 80, de que a antibioticoprofilaxia em cesarianas tem eficácia em reduzir significativamente a incidência de infecções pós-cesarianas. Diferentes regimes de antibióticos têm sido apontados como eficazes (Smaill & Hofmeyer, 2000; Hopkins & Smaill, 2000). Por esse motivo, a discussão sobre a utilização de antimicrobianos se coloca como uma questão importante na busca de uma utilização adequada destes nos serviços de saúde, buscando-se uma redução das infecções pós-cesarianas.

O conceito de qualidade da assistência à saúde está associado diretamente a um juízo sobre o cuidado prestado. O cuidado em saúde pode ser dividido em técnico e interpessoal. A qualidade na dimensão técnica se estabelece na aplicação da ciência e tecnologia em saúde numa situação que ofereça o máximo possível de benefícios sem aumento dos seus riscos, buscando alcançar o balanço mais favorável entre riscos e benefícios (Donabedian, 1980).

O conceito de qualidade da assistência à saúde está relacionado diretamente à utilização adequada das tecnologias no setor saúde. A adoção e o uso de uma tecnologia deveriam ser fundamentadas na informação bem validada dos seus benefícios e riscos, o que pode ser alcançado através de uma avaliação tecnológica (Banta & Luce, 1993).

A Avaliação tecnológica é um tipo de pesquisa que busca examinar os efeitos das diversas tecnologias e os resultados da aplicação dessas tecnologias na sociedade, por meio da síntese das evidências científicas disponíveis sobre esses efeitos e sobre os outros para tecnologias alternativas para um mesmo objetivo de saúde. Essa é um instrumento a ser usado no processo decisório, subsidiando decisões mais racionais quanto à adoção e utilização das tecnologias, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência (Banta & Luce, 1993).

Banta & Luce (1993) propõem uma estratégia sistemática para a avaliação tecnológica da assistência à saúde composta de quatro estágios:

Seleção de tecnologias -É preciso identificar as tecnologias que são estratégicas para serem avaliadas, estabelecendo prioridades.

Coleta de dados - Busca e /ou realização de estudos bem desenhados e meta-análises que contenham evidências relativas aos efeitos (eficácia e segurança) e custos das tecnologias alternativas.

Síntese - Nesta etapa as análises parciais sobre cada efeito ou dimensão são reanalisadas e sintetizadas criticamente com o objetivo de se construir um juízo sobre a tecnologia avaliada.

Disseminação - A informação elaborada a partir da síntese deve ser disseminada para que tenha a possibilidade de influenciar o processo decisório e a utilização de tecnologias pelos profissionais de saúde.

Segundo ainda Banta & Luce (1993), o processo de construção da síntese pode abranger as seguintes dimensões:

1. Avaliação da eficácia<sup>2</sup> e da segurança – Tradicionalmente essas avaliações são feitas no início do ciclo de vida da tecnologia e são utilizadas com mais frequência em relação aos medicamentos que são sistematicamente examinados quanto a eficácia e segurança. As decisões para conduzir a adoção e difusão de novas tecnologias deveriam ser fundamentadas na avaliação da eficácia, no entanto, atualmente, muitas tecnologias têm o seu uso difundido sem que sua eficácia e segurança tenham sido avaliadas.

2. Avaliação do custo-efetividade - O cálculo do custo-efetividade pode ser feito quando houver disponibilidade dos dados da eficácia.

3. Avaliação do impacto e da efetividade<sup>3</sup>– Quando uma tecnologia já está amplamente difundida, geralmente, pouca atenção lhe é dada, mas, de qualquer modo, há inúmeras razões para examiná-la nesse estágio. Podem ser observadas mudanças no custo e na acessibilidade e, além disso, a efetividade da tecnologia pode ser inteiramente diferente na comunidade em que está sendo aplicada, comparada com o seu benefício na população estudada nos ensaios.

---

<sup>2</sup> Eficácia é a probabilidade de benefícios, para indivíduos de uma população definida, de uma tecnologia médica aplicada a um problema médico determinado, sob condições ideais de uso.

<sup>3</sup> Efetividade é o mesmo que eficácia exceto que as avaliações são feitas sob condições médias de uso. (OTA/USA)

Segundo Banta & Luce (1993), um processo de planejamento efetivo de incorporação de uma tecnologia requer, além de informações sobre os seus benefícios e seus custos, conhecimento sobre o contexto social em que estará inserida, questões éticas e outras relativas à aceitação dos profissionais e pacientes.

Segundo Banta (1986), no Brasil, a incorporação tecnológica na área de saúde tem sido feita freqüentemente de forma inadequada, gerando repercussões negativas para o financiamento do setor saúde e para a equidade no acesso e utilização dos serviços de saúde. No que diz respeito à incorporação de tecnologias no setor saúde no país, estudos anteriores mostraram falhas na sua incorporação e na efetividade de procedimentos importantes (Krauss Silva 1999a; Krauss Silva; 1999b).

## 2. OBJETIVO

Analisar a evidência disponível sobre os efeitos da antibioticoprofilaxia no caso das cesarianas, tomando por base os critérios que definem a qualidade dos estudos e a força da evidência científica e elaborar revisão sistemática e meta-análise, se necessário (caso os estudos existentes sejam insatisfatórios), no sentido de fornecer subsídios teóricos atualizados para a elaboração de diretrizes clínicas específicas.

### 3. METODOLOGIA

Para a realização da análise da evidência sobre a antibioticoprofilaxia em cesarianas, algumas etapas metodológicas foram percorridas, a saber:

- revisão sobre cesariana e fisiopatologia das infecções associadas,
- análise dos estudos sobre fatores prognósticos para a infecção cirúrgica,
- análise da meta-análises já disponíveis sobre o assunto,
- revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios selecionados: busca de ensaios clínicos na literatura, seleção preliminar dos ensaios clínicos, avaliação da pertinência e da qualidade dos ensaios, análise da heterogeneidade e análise dos resultados (efeitos sumários) dos ensaios.

### **3.1- Revisão sobre os conceitos e técnicas de cesariana, da fisiopatologia das infecções associadas e conceitos de infecção pós-cirúrgica na cesariana**

Antes de analisar os estudos sobre fatores prognósticos para a infecção do sítio cirúrgico em geral e para as cesarianas serão apresentados algumas definições relevantes para o desenvolvimento dessa etapa.

#### ***3.1.1- Conceitos e definições dos tipos de técnicas cirúrgicas para cesarianas***

Cesárea é o ato cirúrgico que consiste em incisar o abdome e a parede do útero para a retirada do concepto.

As suas indicações mais frequentes são: desproporção cefalopélvica; discinesias; distocias das partes moles; apresentações anômalas; placenta prévia; descolamento prematuro da placenta; toxemia tardia; pós-maturidade; diabete; doença hemolítica perinatal; sofrimento fetal agudo ou crônico; morte habitual do feto ou do recém-nascido; prolapso e proclividade do cordão; primiparidade idosa; história de partos laboriosos; antecedentes de operações plásticas ginecológicas; câncer genital; cirurgias obstétricas intentadas e frustradas per vaginam; morte da gestante com feto presumidamente vivo (Mead,1993).

Na cesariana a incisão do útero pode ser feita de diferentes formas: transversa; arciforme; arciforme de cavo superior; arciforme de cavo inferior; longitudinal e em alçapão. Atualmente tem sido utilizada preferencialmente a incisão uterina no segmento inferior, seguindo direção arciforme, com o cavo voltado para cima (incisão de Pfannestiel). Em relação à incisão da pele, a prática mais usual tem sido a incisão curvilínea no monte púbico (Rezende e Montenegro, 1995).

Contudo, alguns obstetras ainda defendem a histerotomia longitudinal, prática mais tradicional, invocando que nela não há desigualdade dos dois lábios da incisão, que se faz em zona menos vascularizada, não comprometendo os

grandes pedículos (artéria e veia uterina) quando há prolongamento irregular e acidental do procedimento (Rezende, 1995).

Em algumas situações clínicas, a técnica de operação cesariana poderá ser modificada, em relação à forma de praticar a laparotomia ou a incisão do útero e também na via de acesso ao órgão, que pode ser extraperitoneal (Rezende, 1995). Pode-se proceder a incisão longitudinal da parede do ventre, cesárea clássica, que a despeito de seus inconvenientes tem a vantagem de permitir rápida laparotomia, com boa exposição da matriz, estando indicada nos casos de urgência extremada (Rezende, 1995).

A técnica da cesárea clássica é simples, utiliza laparotomia mediana infra-umbilical, que pode ser estendida acima do umbigo. A operação cesariana com incisão do corpo do útero tem diversos inconvenientes, tais como, incidência significativa de rotura do útero ou de deiscência da cicatriz em prenhez posteriores e aderências. Está indicada em algumas situações como: Cesárea *post mortem*, inacessibilidade do segmento inferior e dificuldades técnicas de difícil resolução (Rezende, 1995).

A técnica cirúrgica é um fator chave para a infecção da ferida pois, se ela for deficiente, pode resultar não somente em grande contaminação bacteriana mas também na presença de tecido desvitalizado na ferida em quantidades superiores ao esperado (Mead, 1995).

### **3.1.2 -Infecção Puerperal**

Infecção puerperal é a infecção do trato genital ou do sítio cirúrgico que ocorre nos dez primeiros dias após o parto. O conceito utilizado anteriormente ao de infecção puerperal era o de morbidade febril, o qual baseava-se no seguinte critério: temperatura maior ou igual a 38° C, aferida em dois dias compreendidos entre os 10 primeiros dias pós-parto, excluindo-se as primeiras 24 horas (Costa & Bareto, 2000; Baker & cols, 1995).

Nos partos por cesariana podem ocorrer diversos tipos de infecções. Um

dos potenciais causadores de infecções são os microorganismos presentes na flora vaginal que podem ascender durante o período do parto para o endométrio, o que pode ser facilitado pela ruptura de membrana. Durante a gravidez ocorrem alterações na flora cervicovaginal consideradas fisiológicas e podem ocorrer infecções por microorganismos presentes na própria flora vaginal e/ou microorganismos patogênicos.

As infecções pós-cesarianas (IFO e endometrite) podem ser oriundas de contaminações por flora endógena ou exógena. Na contaminação endógena, os microorganismos da flora cervicovaginal ascendem ao útero durante o parto e contaminam o sítio cirúrgico, podendo desencadear endometrite e /ou IFO. Os principais microorganismos envolvidos nesse tipo de contaminação são: microorganismos aeróbios gram-negativos (*E. coli*, *Enterobacter sp.*, *Proteus*, *Gardnerella vaginalis*), aeróbios gram-positivos (*enterococos*, *Streptococos beta-hemolíticos do grupo B*, *Staphylococcus epidermidis*) anaeróbios gram-positivos (*peptococos*, *peptoestreptococos*) e anaeróbios gram-negativos (*Bacteroides sp.*). A contaminação endógena pode, também, ser derivada dos microorganismos presentes na microflora da pele das pacientes que entram em contato com o sítio cirúrgico no momento da incisão; esse tipo de contaminação origina, principalmente, infecções da ferida cirúrgica. Os principais microorganismos envolvidos em infecções derivadas da flora da pele são cocos aeróbios gram-positivos, principalmente, os Staphylococcus sp e estreptococos (*Streptococcus do grupo A*) (Swartz, 1995; Tavares, 1996; Mead, 1993; Rezende, 1995; Barreto & PINHEIRO, 2000; Veronesi & Foccacia, 1996; Faro, 1988).

A contaminação exógena refere-se à introdução de patógenos no sítio cirúrgico vindos da equipe cirúrgica, do ambiente cirúrgico e de instrumentos e materiais utilizados durante a cirurgia. Os principais microorganismos envolvidos nesse tipo de contaminação são aeróbios, especialmente gram-positivos, Staphylococcus sp. e Streptococcus sp. e também Staphylococcus aureus (Mead, 1993, Rezende, 1995; Veronesi, 1996; Faro & cols., 1990)

A ascensão de microorganismos da flora cervicovaginal é facilitada pela ocorrência de trabalho de parto e/ou ruptura de membrana, especialmente, quando as cesarianas são feitas durante o segundo estágio (Emmons 1986, Mead, 1993). As infecções da ferida quando ocorrem em pacientes que não desencadearam trabalho de parto prolongado tendem a ter participação relativamente alta de *S. aureus* e quando ocorrem em pacientes que estiveram em trabalho de parto prolongado tendem a ter uma composição polimicrobial, com microbiota refletindo a microflora do trato genital baixo (Faro & cols., 1990). Bactérias presentes na pele ou que poderiam ser introduzidas iatrogenicamente raramente são responsáveis por endometrite (Rezende, 1995; Mead, 1993, Barreto & Pinheiro, 2000, Emmons, 1986).

Uma apresentação freqüente de infecção puerperal em cesarianas é a infecção da ferida operatória. Manifestações clínicas freqüentes são febre, eritema, endurecimento e dor no local da incisão cirúrgica.

A endometrite é uma outra apresentação freqüente de infecção puerperal, ocorrendo, particularmente, em mulheres submetidas a cesarianas e refere-se à infecção do endométrio ou do miométrio. A ocorrência da endometrite pode ser conseqüência de uma prévia corioamnionite e pode resultar em parametrite, abscesso pélvico, septicemia e tromboflebite pélvica séptica (CDC, 1999; Costa & Barreto, 2000)<sup>1</sup>. Via de regra, a endometrite instala-se no 4º ou 5º dia pós-parto; o aparecimento mais precoce sugere maior virulência. Clinicamente a infecção se

---

<sup>1</sup> As seguintes definições são apresentadas por Costa & Barros (2000):

Corioamnionite: definida pela presença e proliferação microbiana na cavidade amniótica e/ou anexos fetais, podendo ser clínica, subclínica. Na forma subclínica, podem-se observar sinais de infecção materna como taquicardia, hipertermia ou história de ruptura prematura de membranas. Na forma clínica, os sinais de infecção materna são febre maior que 38° C, taquicardia e líquido amniótico, com odor fétido, verificado nos casos onde ocorreu ruptura prematura de membrana. Os casos de corioamnionite podem evoluir para endometrite, sepsis e choque.

Tromboflebite pélvica séptica: situação clínica definida pela formação de trombos infectados no sistema venoso pélvico, com ou sem desprendimento dos mesmos. O quadro clínico é variável e depende da ocorrência de embolização e do órgão onde se alojou o êmbolo.

Parametrite: assim designada quando a infecção envolve o tecido parametrial. Caracteriza-se por febre intensa com sensibilidade dolorosa na região dos paramétrios.

Pelviperitonite: É o comprometimento infeccioso do peritônio pélvico, em processo iniciado no endométrio, no miométrio, nas tubas ou nos paramétrios. Os sintomas clínicos incluem hipertermia (>40°C), taquissíngmia, palidez e contratura do abdome inferior.

Septicemia: quadro grave, traduzido por hipotensão arterial, calafrios, hipertermia elevadíssima e, em casos extremos, hipotermia, taquissíngmia, sede, sudorese, angústia, fáceis de extremo sofrimento.

inicia pela ascensão da temperatura e aparecimento de dor abdominal e/ou hipersensibilidade uterina, podendo ocorrer aparecimento de secreção fétida e/ou purulenta e eventualmente, sinais de peritonite (Costa & Barreto, 2000; Rezende, 1995).

### 3.1.2.1 Definições de infecção pós-cirúrgica em cesarianas do CDC

O Center for Disease Control (CDC) é uma importante referência na área de infecção e suas definições relativas às infecções pós-cirúrgicas são amplamente utilizadas.

Em 1988, o CDC (Garner & col, 1988) apresentou definições de infecções nosocomiais, entre as quais, a infecção da ferida cirúrgica, dividida em 2 categorias: infecção incisional da ferida cirúrgica e infecção profunda da ferida cirúrgica.

Os critérios utilizados para a definição da infecção da ferida cirúrgica são apresentados a seguir:

Infecção incisional da ferida operatória: toda infecção que ocorra no local da incisão dentro de 30 dias após a cirurgia e envolva a pele, tecidos subcutâneos, ou músculo. A infecção da ferida deve ser diagnosticada por, no mínimo, um dos seguintes sinais/sintomas: (a) drenagem purulenta da incisão ou do dreno (b) organismo isolado de cultura ou fluido da ferida (c) abertura deliberada da ferida pelo cirurgião; ou (d) diagnóstico de infecção pelo médico.

Infecção profunda da ferida operatória: toda infecção que ocorra no local da operação dentro de 30 dias após a cirurgia ou dentro de um ano se um implante for colocado. A infecção deve envolver tecidos ou cavidades no sítio cirúrgico. Isto deve ser acompanhado por, no mínimo, um dos seguintes sinais: (a) drenagem purulenta proveniente de um dreno; (b) deiscência espontânea da ferida ou ferida

deliberadamente aberta pelo cirurgião quando o paciente tem febre (maior que 38° C e/ou dor localizada e sensibilidade; (c) presença de abscesso ou outras evidências de infecção de tecido profundo, encontrados no exame direto, durante reoperação e através de exame radiológico ou histológico; (d) diagnóstico de infecção pelo cirurgião.

São apresentados também critérios específicos para o diagnóstico de endometrite, para o qual devem estar presentes, no mínimo, um dos seguintes critérios:

- a) Presença de cultura positiva do fluido ou tecido do endométrio obtida durante procedimento asséptico.
- b) Drenagem uterina purulenta e, no mínimo, dois dos seguintes sinais/sintomas: febre maior que 38°C, dor abdominal, hipersensibilidade uterina.

No ano de 1992, o CDC, apresentou uma nova definição de infecção pós-cirúrgica com as seguintes alterações: mudança da terminologia da infecção da ferida cirúrgica para *infecção do sítio cirúrgico*, criação de uma categoria específica de infecção do sítio cirúrgico em órgãos/cavidades, ficando a infecção do sítio cirúrgico com três categorias: a) Infecção do sítio cirúrgico incisional superficial b) Infecção do sítio cirúrgico incisional profunda c) Infecção do sítio cirúrgico em órgãos e/ou cavidades (Horan & col, 1992). Todavia, o documento de 1992 não especifica critérios para endometrite.

Os critérios utilizados para a definição da infecção do sítio cirúrgico são apresentados a seguir :

- a) Infecção incisional superficial - A infecção ocorre dentro dos primeiros 30 dias após a cirurgia e acomete apenas a pele ou o tecido subcutâneo do local da incisão cirúrgica. Para o seu diagnóstico, no mínimo, um dos seguintes itens deve estar presente:

- Drenagem purulenta da incisão superficial;
- Microorganismo isolado através de cultura realizada assepticamente do fluido ou tecido da incisão superficial;
- Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas - dor ou sensibilidade local, tumefação localizada, eritema, calor e abertura deliberada da incisão pelo cirurgião;
- Diagnóstico de infecção incisional superficial feito pelo cirurgião.

Não é considerado como infecção do sítio cirúrgico superficial um abscesso localizado em um ponto da sutura (com inflamação mínima e secreção limitada à área de penetração da sutura).

b) Infecção incisional profunda - A infecção ocorre dentro dos primeiros 30 dias após a cirurgia e envolve estruturas profundas da parede, a fáscia e a camada muscular. Para o seu diagnóstico, no mínimo, um dos seguintes itens deve estar presente:

- drenagem purulenta da incisão profunda, mas não do órgão ou cavidade envolvida no sítio cirúrgico;
- abertura espontânea ou feita pelo cirurgião quando o paciente apresenta: febre maior que 38 ° C, dor ou sensibilidade local, a não ser que a cultura seja negativa;
- presença de abscesso ou outras evidências de infecção de tecido profundo, encontrados no exame direto, durante reoperação e através de exame radiológico ou histológico;
- diagnóstico de infecção incisional profunda feito pelo cirurgião.

c) Infecção do sítio cirúrgico em um órgão/ cavidade – A infecção ocorre dentro dos primeiros 30 dias após a cirurgia e envolve toda a cavidade ou órgão abertos ou manipulados durante o procedimento. Para o seu diagnóstico, no mínimo, um dos seguintes itens deve estar presente:

- organismos isolados através de cultura de tecido ou fluídos, realizada assepticamente;
- presença de abscesso ou outras evidências de infecção no órgão/cavidade, encontrados no exame direto, durante reoperação ou através de exame radiológico ou histológico;
- drenagem purulenta proveniente de um dreno colocado dentro do órgão ou cavidade; diagnóstico feito pelo cirurgião ou médico assistente.

O presente trabalho adota a definição do CDC de 1992 (Infecção incisional superficial e Infecção incisional profunda) como parâmetro para a avaliação dos critérios de Infecção da ferida cirúrgica utilizados pelos estudos a serem analisados.

No "Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection" do CDC (1999) são especificados critérios para o diagnóstico de endometrite, apresentados a seguir:

Devem estar presentes, no mínimo, um dos seguintes critérios:

a) Presença de cultura positiva do fluido ou tecido do endométrio obtida durante procedimento asséptico.

b) Pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas (sem outra causa reconhecida): febre maior que 38°C, dor abdominal, hipersensibilidade uterina, secreção uterina purulenta.

Não são diagnosticados como endometrite pós-parto os casos nos quais foi detectado líquido amniótico infectado no momento da realização do parto ou ruptura de membrana superior a 48 horas no momento da admissão no hospital.

A definição do CDC de 1999, quanto ao diagnóstico de endometrite, difere da definição do CDC de 1988. Embora utilize os mesmos critérios daquela, a definição de 1988 exige o critério de drenagem purulenta para o diagnóstico de endometrite enquanto, na definição de 1999, esse é um critério alternativo. A drenagem purulenta é um sinal inequívoco, isto é, bastante específico, mas tardio,

da endometrite. Assim a exigência desse critério pela definição de 1988, embora aumentasse a acurácia do diagnóstico, retarda a intervenção, potencialmente complicando o tratamento e diminuindo sua eficácia.

O presente trabalho adota a definição do CDC de 1999 como parâmetro para avaliação dos critérios de endometrite utilizados pelos estudos a serem analisados.

### **3.3- Análise dos fatores prognósticos para infecção pós-cirúrgica**

A análise dos estudos sobre fatores prognósticos é uma etapa que precede a revisão dos ensaios clínicos controlados, permitindo a realização de uma análise mais apropriada dos ensaios clínicos de interesse ao subsidiar a avaliação de questões relacionadas a viés e confundimentos. Além disso, possibilita a avaliação da semelhança de prognóstico entre os pacientes incluídos nos ensaios clínicos controlados e os pacientes pertencentes ao serviço que será avaliado.

Foi realizada uma revisão da literatura, considerando trabalhos bem desenhados sobre fatores prognósticos de infecção do sítio cirúrgico para cirurgias em geral e, depois, para cesarianas.

Antes da apresentação da análise dos estudos de fatores prognósticos em geral e dos específicos para cesariana, faremos a descrição da estratégia de busca dos referidos estudos na literatura.

#### ***3.3.1 - Estratégia de busca de estudos sobre fatores prognósticos para a infecção do sítio cirúrgico em geral.***

Selecionamos como estudo potencialmente elegível todo estudo prospectivo que analisou os fatores prognósticos relacionados à infecção do sítio cirúrgico em geral. A estratégia de busca incluiu uma pesquisa na base de dados Medline (acessada através do PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

A pesquisa foi realizada no mês de outubro de 2001 e compreendeu o período de 1966 à 2001. A estratégia de pesquisa utilizada incluiu os seguintes termos: 1) mesh term-cohort, risk factors 2) wild cards - prospectiv\*, prognostic\*, infect\*, operatio\*, surgery\* 3) palavras livres - surgical wound infection , surgical-site infection, risk factor.

Foi utilizada a seguinte estrutura de estratégia de pesquisa:

- 1.Cohort.pt
2. prospectiv\*
3. 1 or 2
4. risk
5. risk and factor
6. risk factors.me
8. prognostic\*
9. or/ 4-8
10. surgical-site infection
11. infect\*
12. surgical wound infection
13. or /10-12
- 14.surgical or surgery\*
- 15.operatio\*
16. or/14-15
17. and/3,9,13,16

Foi utilizado o limite (human) para todas as consultas.

A saída final (17) resultou em 245 artigos (fatores prognósticos para infecção do sítio cirúrgico em geral).

Desses artigos 20%, aproximadamente, referiam-se a trabalhos específicos de obstetrícia e foram separados para serem analisados na etapa referente à análise de fatores prognósticos em cesarianas.

O objetivo da busca na literatura foi identificar estudos bem desenhados, prospectivos e que analisaram fatores prognósticos relacionados à infecção do sítio cirúrgico em cirurgias em geral. Não foram considerados válidos trabalhos que analisaram apenas um grupo específico de cirurgias ou end-points não relativos à infecção do sítio cirúrgico em geral.

Foi realizada, Com esse fim, uma triagem nos ensaios identificados no Medline. Inicialmente, foi realizada uma seleção, através dos títulos, na qual foram excluídos 167 artigos por não serem pertinentes para a análise em questão. Os trabalhos excluídos, em sua maioria, referiam-se a estudos para tipos de cirurgias específicas, como por exemplo, neurocirurgia, cirurgia torácica e cirurgia pediátrica e/ou não eram estudos prospectivos.

Após essa etapa, restaram 29 artigos cujos resumos foram selecionados segundo os mesmos critérios da etapa anterior. Assim, 23 trabalhos foram excluídos e apenas 6 aproveitados. Quando houve alguma dúvida quanto à pertinência do estudo, o trabalho foi analisado posteriormente à partir da leitura do texto na íntegra. Essa triagem resultou em apenas 3 artigos. Além desta busca, foram realizadas pesquisas nas referências bibliográficas de uma tese, Costa (2000). Os ensaios encontrados nessa etapa foram coincidentes com os selecionados no Medline.

### ***3.3.2 - Análise dos fatores prognósticos para a infecção do sítio cirúrgico em geral***

O estudo desenvolvido, pioneiramente, pelo National Research Council, no ano de 1964, apresentou uma forma de classificação da ferida cirúrgica baseada no prognóstico de contaminação da ferida em relação à carga bacteriana envolvida no momento da cirurgia (Mayhall & col, 1993).

Os resultados do estudo mostraram que quanto maior a contaminação bacteriana do sítio operatório, no momento da cirurgia, maior a probabilidade de ocorrer infecção. Todavia, a análise desse estudo é limitada pois não são

apresentadas as definições de infecção da ferida cirúrgica utilizadas no estudo. Não sabemos se essa definição é mais ou menos específica do que a do CDC (1992)

A classificação e os percentuais de infecção da ferida operatória encontrados para cada categoria, pelo National Research Council, são apresentados a seguir:

- ❖ Feridas Limpas – São aquelas que decorrem de procedimentos eletivos, nas quais é mantida uma técnica asséptica, sem sinais e sintomas de inflamação e não há comprometimento dos tratos genito-urinário, gastrointestinal e respiratório. As feridas limpas foram divididas em muito limpas, as que apresentavam taxas de infecção de 3,3%, e outras com taxas de 7,4%,
- ❖ Feridas Limpas/Contaminadas – Caracterizam-se por procedimentos que comprometem o trato respiratório, gastrointestinal ou genito-urinário, sob condições controladas e sem contaminações incomuns. Também estão classificados nessa categoria procedimentos em que há pequena quebra da técnica de assepsia. A taxa de infecção encontrada no estudo foi de 10,8%.
- ❖ Feridas Contaminadas – Este termo refere-se às feridas nas quais a incisão foi feita na presença de inflamação aguda sem exsudato, ou quando houve rompimento da técnica asséptica ou feridas derivadas de trauma recente e abertas, contaminação do trato gastrointestinal ou penetração no trato genito-urinário ou biliar com presença de urina ou bile infectada. A taxa de infecção foi de 16,3%.
- ❖ Feridas Infectadas (sujas) – São feridas traumáticas, com tecido desvitalizado, corpo estranho, contaminação fecal ou atraso no tratamento, perfuração de vísceras ou presença de secreção purulenta encontrada durante a cirurgia. A taxa de infecção encontrada foi de 28,6%.

Essa classificação considera apenas o fator carga bacteriana relacionada ao

procedimento cirúrgico, sendo limitada para discriminar os pacientes por grupos de prognóstico de infecção.

Em um estudo pioneiro, Haley & col. (1985) desenvolveram um índice prognóstico com valores, de 0 a 4, relacionados à presença de fatores preditivos de infecção da ferida cirúrgica, mas a definição utilizada não foi explicitada. Os autores apenas informaram que a definição de infecção da ferida cirúrgica compreende duas categorias: infecção da ferida cirúrgica incisional e infecção da ferida cirúrgica profunda. Dessa forma, não sabemos se é mais ou menos específica do que a definição do CDC, 1992. Os autores usaram informações relativas a 58.498 pacientes que foram submetidos a cirurgias, no ano de 1970, em 338 hospitais americanos participantes do projeto SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control). A utilização de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica não foi relatada.

Haley & col.(1985) apresentaram um modelo multivariado para a análise dos fatores prognósticos, considerando as seguintes variáveis: número total de cirurgias, procedimentos cirúrgicos executados, tempo de duração da cirurgia, classificação da cirurgia de acordo com o potencial de contaminação da ferida cirúrgica, localização da intervenção, tempo de internação prévia à cirurgia, uso de medicamentos imunossupressivos, presença de infecção fora do sítio operatório, idade, sexo e número de comorbidades no momento da alta.

Usando uma técnica de regressão logística, os autores desenvolveram um modelo com 4 fatores prognósticos: localização da intervenção (considerando como risco as cirurgias no abdome); classificação da cirurgia como contaminada ou infectada; duração da cirurgia superior a 2 horas; paciente apresentando três ou mais comorbidades no momento da alta. Os autores não definiram as comorbidades consideradas. Os pacientes foram classificadas em IR=0, 1, 2, 3, 4, de acordo com o número de fatores de risco presentes.

Na segunda fase do projeto, a validade do índice SENIC como um preditor de infecção da ferida foi verificada. Para isso, utilizou-se uma amostra de 59.352

pacientes, admitidos nesses hospitais no período de 1975 a 1976. Assim como na primeira etapa do estudo, não foi relatado o uso de antibioticoprofilaxia. O risco geral de infecção foi 1,5%, 2,9%, 6,8, 13% para os índices 0, 1, 2 e 3, respectivamente.

Quando os autores compararam o poder preditivo do índice de risco multivariado com o tradicional sistema de classificação da ferida concluíram que o índice permite identificar melhor os pacientes dentro de grupos de risco de infecção da ferida (dentro de cada categoria de classificação da ferida operatória). O índice identificou pacientes em estruturas de risco bastante diferenciadas (tabela 1).

Tabela 1- Taxas de infecção da ferida cirúrgica entre 59.352 pacientes hospitalizados em 1975-1976, categorizados pela classificação do potencial de contaminação da ferida<sup>2</sup> e pelo índice de risco multivariado SENIC.

Classificação da ferida	Percentual de IFO segundo potencial de contaminação da ferida	Percentual de pacientes com infecção da ferida segundo categoria de risco multivariado				
		IR=0	IR=1	IR=2	IR=3	IR=4
Limpa	2,90%	1,1	3,9	8,4	15,8	-
Limpa-contaminada	3,90%	0,6	2,8	8,4	17,7	-
Contaminada	8,50%	-	4,5	8,3	11	23,9
Infectada	12,60%	-	6,7	10,9	18,8	27,4

Fonte : Haley & col. (1985)

O estudo de Culver & col. (1991), realizado em 44 hospitais americanos participantes do NNIS-CDC<sup>3</sup>, propôs uma adaptação do índice SENIC. Os autores utilizaram informações de 84.691 cirurgias realizadas no período de 1987 a 1990. Todos os pacientes foram monitorados, em relação ao desenvolvimento da infecção da ferida, conforme a definição do CDC de 1988, até no mínimo, a alta hospitalar. Não foram coletados dados sobre antibioticoprofilaxia.

<sup>2</sup> Limpa, limpa contaminada, contaminada e infectada.

<sup>3</sup> NNIS-CDC: National Nosocomial Infection Surveillance System- Centers of Disease Control.

Para comparar o poder preditivo relativo de diferentes fatores de risco examinados e do índice composto foi utilizado o coeficiente de correlação não paramétrico, Goodman-Kruskal G, que assume valores entre -1 e 1. Para a definição dos fatores que compuseram o índice não foi realizada uma análise multivariada.

A classificação desse novo índice, obtido de forma aditiva, abrange valores de 0 a 3, de acordo com a presença dos seguintes fatores: cirurgia classificada como contaminada ou infectada, duração da cirurgia acima do tempo previsto<sup>4</sup> para o procedimento e classificação da gravidade do paciente em III, IV ou V pelo escore ASA<sup>5</sup>.

Foram encontrados os seguintes resultados: a taxa de infecção da ferida operatória foi 1,5%, para o índice 0; 2,9% para o índice 1; 6,8% para o índice 2 e 13% para o índice 3. A taxa de IFO aumentou significativamente com o aumento do número de fatores de risco presentes.

Os resultados da aplicação deste índice para o conjunto de hospitais do NNIS/CDC, a um grupo de dados mais recentemente coletados, reiteram as conclusões gerais extraídas do índice SENIC. O índice NNIS/CDC sustenta a necessidade de incorporar fatores de risco além da classificação tradicional para a ferida operatória para melhorar o poder preditivo em relação à infecção da ferida operatória, como podemos ver na Tabela 2.

---

<sup>4</sup> O ponto de corte para a duração da cirurgia foi definido a partir do percentil 75 da distribuição da duração da cirurgia para cada tipo de procedimento estudado. Para cesarianas o ponto de corte foi igual a 1 hora. A utilização desse ponto de corte permitiu distinguir entre cirurgias longas e curtas para cada tipo de procedimento.

<sup>5</sup> A classificação do escore ASA é uma avaliação da gravidade do paciente, a sigla ASA refere-se a American Society of Anesthesiologists, entidade responsável pela elaboração do índice. A classe I é aplicada a indivíduos saudáveis, a classe II a pacientes com doença sistêmica moderada, classe III a pacientes com doença severa que não seja incapacitante, classe IV a pacientes com doença sistêmica com risco de vida, classe V para pacientes com expectativa de vida de 24 horas ou menos.

Tabela 2 - Taxas de Infecção de ferida cirúrgica em 84.691 cirurgias no período de 1987 a 1990, categorizadas pela classificação do potencial de contaminação de ferida e pelo índice de risco NNIS/CDC.

Classificação da ferida	Percentual de IFO segundo potencial de contaminação da ferida	Percentual de pacientes com infecção da ferida por categoria de risco			
		IR=0	IR=1	IR=2	IR=3
Limpa	1,50%	1	2,3	5,4	-
Limpa-contaminada	2,90%	2,1	4	9,5	-
Contaminada	6,80%	-	3,4	6,8	13,2
Infectada	13,00%	-	3,1	8,1	12,8

Fonte: Culver & col. (1991)

Em outro estudo, publicado em 1991, envolvendo uma análise multivariada, Garibaldi & col. (1991) estudaram diversos fatores prognósticos. Mais de 95% das cirurgias foram classificadas como limpas ou limpas contaminadas e mais de 98% das cirurgias foram eletivas.

Foram coletados dados prospectivos de 1852 procedimentos cirúrgicos. A antibioticoprofilaxia perioperatória foi utilizada em 48% das operações, contudo os critérios para a sua aplicação não foram apresentados. As variáveis analisadas foram: gravidade da doença, estado nutricional, duração da internação pré-operatória, presença da infecção em outro sítio, idade, sexo, natureza do procedimento (eletiva/emergência), técnica de remoção de pelos, serviço, cirurgião, número de procedimentos efetuados, emprego de antimicrobiano perioperatório, classificação tradicional da ferida operatória, contaminação intraoperatória<sup>6</sup>, duração da cirurgia, uso de drenos, uso de compressas, campo cirúrgico, irrigação cirúrgica, fechamento primário ou secundário da incisão e perfuração da luva.

<sup>6</sup> definida por uma cultura de tecido subcutâneo com mais de 30 ufc bactérias.

Segundo a análise multivariada, quatro fatores prognósticos foram preditivos da infecção da ferida cirúrgica<sup>7</sup>: classificação da ferida<sup>8</sup>, OR=2,7 [IC=95%(1,9-4,6)], duração da cirurgia<sup>9</sup>, OR= 3,0 [IC=95% (1,6-3,6)], contaminação intra-operatória OR=3,0 [IC=95% (2,0-4,6)] e escore ASA (III, IV, V) OR=2,4[IC=95% (1.8-4.0)], sendo que todas as ORs apresentaram intervalos de confiança relativamente amplos.

Os estudos de Haley & cols (1985), Culver & col. (1991) e Garibaldi & col. (1991) mostram que a classificação da ferida cirúrgica proposta pelo National Research Council é limitada para discriminar os pacientes por grupos de risco de infecção. Nesses estudos, além da classificação da ferida cirúrgica, a duração da cirurgia (> 2 horas ou maior que o tempo previsto) e o estado geral do paciente/número de comorbidades são identificados como fatores importantes no que diz respeito à probabilidade de desenvolvimento de infecção pós-cirúrgica.

Essa conclusão, no entanto, deve ter ressalva, pois apenas no estudo de Garibaldi & col. (1991) foram apresentados dados sobre o percentual de pacientes que usaram antibioticoprofilaxia perioperatória, e não foram relatados os critérios para sua utilização. Nos outros estudos, não se constata a extensão de um provável uso de antimicrobianos e nem para que tipo de paciente esse procedimento foi direcionado. Assim, seria provável que o uso da antibioticoprofilaxia houvesse diminuído ou anulado o efeito de possíveis fatores predisponentes de infecção e diminuído o efeito dos fatores para os quais foi observado excesso de risco (ou seja, ocorrência de confundimento por indicação).

---

<sup>7</sup> Os critérios para o diagnóstico de infecção da ferida cirúrgica foram os seguintes: a presença de celulite, presença de pus ou exsudato purulento ou pelo registro do diagnóstico de Infecção da ferida cirúrgica feito pelo médico.

<sup>8</sup> Foram diagnosticadas 2,6% e 8,0% de IFO nas categorias limpa e limpa-contaminada, respectivamente.

<sup>9</sup> Foram diagnosticadas 2,8% de IFO em cirurgias com até 60 min de duração e 3,4% quando o tempo de cirurgia esteve entre 60 e 120 min.

### **3.3.2 Classificação da cesariana em relação aos fatores prognósticos identificados para a infecção pós-cirúrgica:**

Nessa etapa será apresentada a classificação da cesariana frente aos fatores prognósticos gerais considerados relevantes, identificados na análise anterior: classificação da ferida operatória, tempo de cirurgia, número de comorbidades e estado geral do paciente.

a) Quanto à classificação da ferida operatória:

Segundo o estudo do National Research Council (1964), sobre a classificação da ferida operatória, a cesariana em geral pode ser classificada como uma cirurgia limpa-contaminada, levando-se em conta que neste procedimento há comprometimento do trato genito-urinário sob condições controladas e sem contaminações incomuns. A taxa de infecção da ferida encontrada nessa categoria foi 10,8% no referido estudo (Mead, 95; Mayhal, 95).

O trabalho de Emons & col (1986) encontrou um percentual de infecção da ferida operatória<sup>10</sup> de 5%, em mulheres submetidas a cesarianas na ausência de trabalho de parto e ruptura de membrana. Não há informações sobre a utilização de antibioticoprofilaxia. Devido a essa taxa ele classificou o procedimento, nessas condições, como limpo. Esse percentual é compatível com os percentuais de feridas limpas-contaminadas dos estudos de Culver(1991). Todavia, a definição utilizada por Emons & col. (1986) difere da utilizada por Culver & col.(1991), pois esta compreende apenas a infecção da ferida, não considerando as infecções em órgãos e cavidades como ocorre no estudo de Culver & col (1991). Não é possível comparar os resultados desse estudo com os de Haley & col. (1985) e o do National Research Council, 1964 (apud Mayhall & col., 1993), pois esses estudos não apresentam as definições de IFO.

---

<sup>10</sup> A infecção da ferida operatória foi diagnosticada na presença de dois dos três seguintes sinais: eritema, secreção purulenta da ferida, cultura positiva da ferida.

Outros 2 estudos que apresentaram dados sobre incidência de infecção do sítio operatório pós-cesariana, realizados na década de 90 (Ehrenkranz & cols, 1990; Tran & cols, 2000) não discriminaram a taxa de infecção da ferida operatória e utilizam classificações de sítio cirúrgico diferentes entre si, além de não informarem sobre uso de antibioticoprofilaxia ou sobre a frequência de fatores prognósticos específicos.

Conforme indicado no item sobre infecção puerperal (3.1.2), é plausível a suposição de que a presença de ruptura de membrana, associada ao trabalho de parto e à contaminação do trato vaginal, possa contribuir para o desenvolvimento da infecção pós-cesariana, através da ascensão dos microrganismos do trato genital baixo para o útero, aumentando, dessa forma, o potencial de contaminação do sítio cirúrgico. Todavia, a definição de endometrite do CDC de 1999 afasta apenas os casos em que o tempo de ruptura da membrana foi superior a 48 horas. No entanto, não encontramos na literatura estudos empíricos sobre incidência de infecção que fornecessem subsídios relevantes para a classificação da cesariana em relação ao tipo de ferida cirúrgica (carga bacteriana), em limpa ou limpa contaminada.

b) Quanto à duração da cirurgia:

No estudo desenvolvido por Culver & col. (1991), que incluiu dados de 44 hospitais americanos, o tempo aproximado de 1 hora correspondeu, para as cesarianas, ao 75º percentil da distribuição das pacientes pelo tempo de duração da cirurgia.

No estudo de Watts & col. (1991), a média de duração da cirurgia foi de 54 minutos, e em Vermillion & col (2000) foi 60 minutos.

Assim, de acordo com os estudos apresentados, a cesariana em geral pode ser caracterizada como um procedimento com duração próxima a 1 hora, sendo classificada como um procedimento de baixo risco para a infecção do sítio cirúrgico em relação a esse fator. Por outro lado, o tempo de duração da cirurgia

superior a 1 hora pode ser visto como risco para infecção em cesarianas, segundo o estudo do NNIS/CDC (duração maior que o tempo previsto).

c) Quanto à estrutura de comorbidades e o estado geral das pacientes (escore ASA):

Dentre os estudos prospectivos analisados, visando a identificação de fatores prognósticos para a infecção do sítio cirúrgico em cesarianas, apenas o estudo de Tran (2000) apresentou dados sobre a variável comorbidades. O referido estudo foi desenvolvido em um centro obstétrico de cuidados terciários, centro de referência para 18 hospitais distritais. Foram estudadas as seguintes comorbidades: diabetes melitus, infecção remota, pré-eclampsia, anemia, corioamniotite, hipertensão, febre pré-operatória e cardiopatias. Das 969 parturientes participantes do estudo, 14,8% apresentavam alguma dessas patologias: 6% tiveram pré-eclampsia, 3,5% hipertensão arterial, 2,3% febre pré-cirúrgica, 0,8% corioamniotite, 0,6% anemia, 0,6% diabetes melitus, 0,5% infecção remota, 0,3% cardiopatias e 0,4% outras (1 mulher com carcinoma ovariano, 1 com hipertireoidismo, 2 com asma).

O estado geral das pacientes também foi avaliado pelo índice ASA<sup>11</sup>. Os autores não apresentaram o percentual de mulheres que foram classificadas com índice ASA maior ou igual a três. No entanto podemos supor que o percentual de pacientes nessa classe de risco foi pequeno, pois, somente 14,8% das pacientes apresentaram alguma comorbidade

Henderson & col (1995) estudaram a prevalência de infecção do sítio cirúrgico<sup>12</sup> em 1335 pacientes submetidas à cesariana no Hospital Universitário de Calgary-Canadá, entre 1985 e 1988. As prevalências de comorbidades encontradas foram: anemia 15,4%, diabetes melitus 5,8% e doença hipertensiva

---

<sup>11</sup> Através de uma análise multivariada, os autores encontraram associação entre o índice ASA igual ou maior que três e o desenvolvimento de infecção do sítio cirúrgico: a odds ratio encontrada foi 5,3 mas o intervalo de confiança (95%) foi muito amplo (1,1 – 24,0). O estudo analisado trouxe informação insuficiente para confirmar a associação entre comorbidades e o desenvolvimento da infecção no caso das cesarianas.

<sup>12</sup> utiliza a definição do CDC apresentada por Garner (1988).

da gravidez 10,7%. Não há informação sobre o número de comorbidades apresentadas por paciente.

Assim, considerando tratar-se de estudos realizados em centros de referência obstétrica, que incluíam mais de 2000 mulheres cesariadas, é provável que a cesariana não seja um procedimento comumente associado à presença de 3 ou mais comorbidades (identificado como fator prognóstico no estudo de Haley & col (1985) e ou condições clínicas graves com índice ASA maior ou igual a 3 (identificado no estudo de Culver & col(1991) e Garibaldi & col (1991).

Além disso, é plausível que esse fator não seja relevante para esse tipo de cirurgia, considerando a faixa etária da referida população.

### ***3.3.3 Análise dos fatores prognósticos específicos para a infecção do sítio cirúrgico em cesarianas***

Nesta etapa o objetivo também foi identificar fatores prognósticos que serão utilizados na análise da força da evidência e variabilidade dos resultados dos ensaios clínicos e na comparação da estrutura de fatores prognósticos de infecção entre as pacientes incluídas nos referidos ensaios e as pacientes do serviço obstétrico do HMMC-RJ.

#### **3.3.3.1 - Estratégia de busca de estudos sobre fatores prognósticos para a infecção do sítio cirúrgico em cesarianas**

Selecionamos como estudo potencialmente elegível todo estudo prospectivo que analisou os fatores prognósticos relacionados à infecção do sítio cirúrgico em cesarianas.

Os estudos foram selecionados a partir de uma busca da literatura que incluiu os seguintes tópicos:

a) Pesquisa em base de dados eletrônica.

As bases de dados utilizadas foram: Medline (acessada através do PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

Para os fatores prognósticos específicos para cesarianas a pesquisa compreendeu o período de 1966 a 2001.

A estratégia de pesquisa utilizada incluiu os seguintes termos: 1) mesh term-cohort, risk factors 2) wild cards - prospectiv\*, prognostic\*, infect\*, operatio\*, surgery\*, cesar\*,caesar\*, puerper\* 3) palavras no texto - febrile morbidity, puerperal infection, surgical wound infection , surgical- site infection, risk factor. Foi utilizada a seguinte estratégia de pesquisa:

- 1.Cohort.pt
2. prospectiv\*
3. 1 or 2
4. risk
5. risk and factor
6. risk factors.me
8. prognostic\*
9. or/ 4-8
10. surgical- site infection
11. infect\*
12. wound infection
13. or /10-12
- 14.surgical and surgery\*
- 15.operatio\*
16. or/14-15
17. cesar\*
18. caesar\*
- 19.puerper\*
20. or/ 17-19
21. febrile morbidity
22. puerperal infection
23. or/13 , 16, 20
24. and /3,9, 20, 23

Foi utilizado o limite (human) para todas as consultas.

A saída final (24) resultou em 75 artigos (fatores prognósticos relativos à infecção pós-cesariana).

Foi realizada uma seleção através dos títulos, na qual foram excluídos 52 artigos por não serem pertinentes para a análise em questão, restando 23. Esses artigos foram excluídos por não analisarem fatores de risco em cesarianas ou por especificarem um grupo de cesarianas com morbidades específicas, como por exemplo, diabetes, SIDA.

Após essa etapa foi realizado uma seleção através dos resumos, orientada pelos mesmos critérios da etapa acima, sendo excluídos 12 trabalhos e restando 11 artigos.

A triagem realizada através da leitura do texto completo selecionou finalmente apenas 7 artigos, como sendo estudos prospectivos, compreendendo mulheres submetidas a cesarianas e analisando *end-points* relacionados a infecção do sítio cirúrgico, conforme o objetivo acima. Os estudos selecionados foram : Rehu & Nilsson (1980), Ehrenkranz & cols (1990), Watts & cols (1990), Watts (1991), Atkinson & cols (1996), Vermillion & col (2000) e Tran & col (2000).

#### b)Referências bibliográficas de artigos

Foram realizadas buscas nas referências de capítulos de livros-texto de interesse para o assunto (Enkin & cols 1993; Mead 1993). Nessa etapa não foi encontrado nenhum estudo adicional.

### **3.3.3.2 – Análise dos estudos identificados**

No início da década de 80, Rehu & Nilsson (1980) realizaram um estudo prospectivo, com 774 pacientes, visando a identificação de fatores prognósticos

relacionados à ocorrência de endometrite<sup>13</sup> em pacientes submetidas à cesariana que receberam um cuidado pré-natal adequado.

Os autores realizaram uma análise univariada, considerando as seguintes variáveis:

1. Duração do trabalho de parto em horas (categorias: 0 h, >0 a 5 h, > 5 a 11 h, >11 a 17 h, >17 a 24 h, > 24 h)
2. Intervalo entre ruptura de membrana e parto (categorias: 0, >0 a 12 h, >12 a 24 h, > 24 h)
3. Paridade (primiparidade/multiparidade)
4. N.º de exames vaginais durante o trabalho de parto (categorias: 0, 1, 2, 3 ou mais)
5. N.º de exames retais durante o parto (categorias: 0, 1 e 2, 3 e 4, 5 e 6, 7 ou mais)
6. Peso ao nascer
7. Dosagem de hemoglobina da mãe no dia do parto
8. Frequência e duração da monitoração fetal interna
9. Experiência do cirurgião.

A partir da análise estatística univariada, realizada através do teste do qui-quadrado, foram identificados sete fatores associados ao prognóstico de desenvolvimento de endometrite (valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos):

- ✓ Duração de trabalho de parto diferente de 0 h ( $p < 0,001$ ).
- ✓ Presença de 1 ou mais exames vaginais ( $p < 0,001$ )
- ✓ Acima de 2 exames retais ( $p < 0,001$ )

---

<sup>13</sup> O critério diagnóstico para a endometrite foi a presença de no mínimo 2 dos seguintes sinais / sintomas: temp axilar acima de 37,5°C 2 vezes em qualquer um dos 5 dias pós-parto, excluindo as primeiras 24 horas; hipersensibilidade sob palpação do útero; lochia com odor desagradável (definição semelhante à definição do CDC de 1999).

- ✓ Primiparidade ( $p < 0,01$ )
- ✓ Ruptura de membrana diferente de 0 h ( $p < 0,05$ )
- ✓ Experiência do cirurgião ( $p < 0,05$ )

Nesse trabalho, não há relato do uso da profilaxia com antibióticos. É possível que esse procedimento não tenha sido utilizado nessa população, já que os autores consideram que sua população apresenta características que a definiriam como uma população com baixo risco para infecção. Os autores relatam a discussão existente na literatura quanto à indicação ou não da antibioticoprofilaxia em pacientes não considerados de alto risco, como a população analisada nesse estudo.

Os fatores prognósticos identificados não foram analisados em um modelo multivariado, o que pode ter confundido o efeito desses fatores nas análises univariadas, pois, algumas variáveis analisadas são bastante correlacionadas, como, por exemplo: número de exames vaginais durante o trabalho de parto, duração do trabalho de parto e duração da ruptura de membrana.

Os livros texto de Rezende & Montenegro (1985) e Costa & Barreto, (2000) e os estudos de Watts & cols (1990) referem que a ruptura de membrana prolongada associada ao trabalho de parto pode facilitar a migração de microorganismos do trato genito-urinário para o útero, aumentando, assim, a possibilidade de desenvolvimento de endometrite.

O estudo de Ehrenkranz & col.(1990), já referido, com 1.863 mulheres submetidas à cesariana, no período de 1980 a 1982, teve duas etapas: a primeira, um estudo de coorte, que analisa todas as 1863 mulheres e a segunda, um estudo tipo caso-controle que analisou uma parcela dos casos e controles da primeira etapa.

Os objetivos do estudo foram: mensurar a frequência de complicações infecciosas em mulheres submetidas a cesarianas e determinar fatores prognósticos para a endometrite<sup>14</sup> e infecção da ferida cirúrgica<sup>15</sup>.

Foram incluídas no estudo somente mulheres consideradas, pelos autores, de baixo risco para a infecção pós-cirúrgica, aquelas que passaram por uma cesariana programada sem indicação de urgência e que, no caso de terem ruptura de membrana, essa condição não ultrapassou 12 horas.

Na etapa referente ao estudo de coorte, os autores consideraram como utilização de antibiótico peri-operatório toda prescrição de antimicrobianos, com indicação profilática, nas 24 horas anteriores à cirurgia, durante a cirurgia ou no período de recuperação da anestesia. Os autores não apresentaram os critérios para a indicação dos antimicrobianos. Antimicrobiano profilático no período peri-operatório, conforme definido anteriormente, foi utilizado em 49% (906) das mulheres.

Na primeira etapa do estudo, através de uma análise univariada, foram estudadas as seguintes variáveis:

1. Idade da mãe
2. N.º de dias entre a admissão e a cirurgia
3. Cesárea primária ou iterativa
4. Presença de infecção em outro sítio (infecção remota)
5. Uso de antibiótico no período peri-operatório
6. Diabetes melitus insulino dependente
7. Obesidade

A frequência de endometrite foi de 1,4% (26 mulheres) e de infecção da ferida operatória foi de 1,1% (21 mulheres).

---

<sup>14</sup> Endometrite definida pela presença de febre e hipersensibilidade uterina ou febre e secreção purulenta (definição semelhante à definição do CDC de 1999).

<sup>15</sup> Infecção da ferida operatória foi definida pela presença de secreção purulenta ou celulite no local da incisão cirúrgica (compatível com definição de infecção do sítio cirúrgico incisional profunda, CDC, 1992 e mais específica do que definição de infecção do sítio cirúrgico incisional superficial, CDC, 1992) .

Através da análise estatística univariada foram identificados três fatores prognósticos significativos associados à endometrite:

✓ idade menor que 20 anos, cesárea primária e não utilização de antibiótico no período peri-operatório (tabela 3).

Esses três fatores foram confirmados através da análise multivariada. No entanto, os autores não apresentam os dados resultantes da análise multivariada.

Tabela 3- Fatores prognósticos para endometrite identificados na análise univariada

Fatores prognósticos	n. de pacientes	% de endometrite	Valor de $p < 0,05$
<b>Idade</b>			
< 20 anos	85	5,9	<0001
20-35 anos*	1647	1,1	
> 35 anos	129	2,3	
Cesárea Primária	1082	2,1	0,002
Cesárea Iterativa	781	0,4	
<b>antimicrobiano peri-operatório</b>			
ausente	957	2,1	0,009
Presente	906	0,7	

\* categoria de referência

Fonte: Ehrenkranz (1990)

O único fator prognóstico identificado na análise univariada em relação ao desenvolvimento da infecção da ferida operatória (IFO) foi ausência do uso do antibiótico peri-operatório. O percentual de IFO na ausência de antimicrobiano peri-operatório foi de 2% (19 casos em 957 mulheres) e na presença de antimicrobiano foi de 0,2% (2 casos em 906 mulheres)  $p < (0,001)$ .

O estudo de coorte de Ehrenkranz (1990) não avalia, entretanto, possíveis fatores intervenientes: duração da ruptura de membrana (até 12 horas), número de exames vaginais, vaginose bacteriana e presença de comorbidades, excetuando-se o diabetes melitus. A idade < de 20 anos pode estar confundida, por exemplo, por nível sócio econômico baixo via vaginose bacteriana.

Na etapa caso-controle do estudo, foram consideradas caso todas as mulheres que tiveram endometrite e/ou infecção da ferida operatória. Para cada caso, foram escolhidos 3 controles: mulheres submetidas a cesariana sob a mesma definição de risco, livres de infecção. Os casos e controles foram pareados pelo dia e pelo hospital de realização da cirurgia.

O estudo compreendeu a análise de 43 casos e 129 controles para os quais foram obtidas informações retrospectivas que se somaram aos dados já coletados no estudo de coorte. As variáveis utilizadas na análise multivariada foram: peso e altura (índice de massa corporal) na admissão, n.º de visitas pré-natais, n.º de exames vaginais, uso e duração da monitoração intra-uterina, amniocentese, hematócrito e níveis de hemoglobina, tipo de anestesia, presença e duração de trabalho de parto, ocorrência e duração de ruptura de membrana, peso ao nascer, momento exato do uso da antibioticoprofilaxia (tendo sido definida como administração adequada de antimicrobiano a administração feita nas 2 horas anteriores até 4 horas após a incisão), idade da mãe, número de dias entre a admissão até a cirurgia, cesárea primária ou iterativa, presença de infecção em outro sítio (infecção remota), diabetes melitus insulino dependente e obesidade. As informações sobre trabalho de parto não estavam disponíveis em 30% dos casos.

A análise multivariada encontrou correlações significativas entre endometrite e ausência de antibioticoprofilaxia no momento adequado, OR=4,5 (IC=95% 1,3-16,2), e cesárea primária, OR=4,5 (IC=95% 1,2-16,1).

Nenhum fator esteve correlacionado significativamente com a infecção da ferida operatória.

É difícil relacionar os dois estudos, pois, segundo os autores, apesar das pacientes infectadas pertencerem à mesma população, é possível que parte das mulheres do grupo controle não tenham pertencido a mesma população do estudo de coorte. Contudo, foram respeitados os mesmos critérios de inclusão do estudo de coorte.

Apesar da diferença de metodologia, os dois estudos são consistentes em apontar a antibioticoprofilaxia como fator de proteção para endometrite embora o IC da OR apresentada no estudo caso-controle seja bastante amplo. Também parecem consistentes em apontar a cesárea primária como fator prognóstico de endometrite. A falha de dados sobre trabalho de parto pode ter prejudicado a detecção de fatores relacionados.

Watts & col. (1990), em um trabalho prospectivo, acompanharam 462 mulheres submetidas a cesariana. Os autores não apresentaram critérios de inclusão específicos. O objetivo foi examinar a relação entre vaginose bacteriana<sup>16</sup> e endometrite<sup>17</sup> pós-cesárea. Com esse fim, foi realizada uma análise univariada com as seguintes variáveis, enquanto possíveis variáveis intervenientes:

1. Idade materna (categorias analisadas idade maior que 29 anos, idade entre 25 e 29 anos, idade entre 20 e 24 e menores de 20 anos)
2. Idade gestacional
3. Indicação para cesárea
4. Duração do trabalho de parto (categorias analisadas: duração=0 h, diferente de zero até 12 horas, entre 13 e 24 horas e maior que 24 horas)
5. Duração da ruptura da membrana (categorias analisadas: duração=0 h, diferente de zero até 12 horas, entre 13h e 24 horas e maior que 24 horas)
6. Número de exames vaginais
7. Temperatura máxima durante o trabalho de parto
8. Antibiótico usado na profilaxia
9. Número de doses do antibiótico
10. Temperatura máxima durante as primeiras 24 h do pós-parto e durante o período de internação
11. Terapia com antibiótico

Foram usadas 3 doses de antibiótico profilático em todas as mulheres que estavam sem febre antes do parto. No entanto, não foi explicitado o antimicrobiano

---

<sup>16</sup> As mulheres foram definidas como portadoras de vaginose bacteriana se na realização da coloração de gram fossem identificados *Gardnerella* morphotypes e no mínimo um dos seguintes microorganismos: coccus Gram +, "curved rods", rods Gram -, "fusiforms" e consideradas sem vaginose se ocorresse identificação de *Lactobacillus* morphotypes sozinho ou em combinação com *Gardnerella* morphotypes.

<sup>17</sup> Endometrite: temp. acima de 38.4°C dentro das primeiras 24 horas depois do parto ou temp. acima de 38°C durante 4h consecutivas após 24 h do parto em conjunto com dor pélvica ou dor abdominal baixa excessiva (definição semelhante à definição do CDC de 1999).

usado nem o momento de sua aplicação (nem tampouco o procedimento usado para as mulheres que tiveram febre no momento do parto).

O percentual das mulheres que receberam antibioticoprofilaxia foi de 83% para as mulheres sem vaginose bacteriana e de 81% naquelas com vaginose bacteriana. A endometrite foi diagnosticada em 69 mulheres (15%).

Foram identificados, através da análise univariada, os seguintes fatores prognósticos associados significativamente com a ocorrência de endometrite:

- ✓ Idade materna menor ou igual a 29 anos
- ✓ Presença de ruptura de membrana de qualquer duração
- ✓ Duração de trabalho de parto maior que 12 horas
- ✓ Vaginose bacteriana OR=6,1 (CI=95% - 3,3-15,9).
- ✓ Corioamniotite OR=7,7 (CI=95% - 3,4-16,9).
- ✓ Mais do que 4 exames vaginais (categoria de referencia 0 ou 1 exames)

Na análise multivariada foram incluídos os fatores associados significativamente à endometrite na análise univariada, com exceção da corioamniotite que foi excluída do modelo<sup>18</sup>. Após a análise, três fatores mantiveram-se associados com a endometrite: tempo de ruptura de membrana, vaginose bacteriana e idade materna. Portanto, após o controle pela vaginose bacteriana, idade materna e duração da ruptura de membrana, os fatores, duração do trabalho de parto acima de 12 horas e número de exames vaginais (maior que 4) não estiveram associados à endometrite.

O tempo de ruptura de membrana diferente de 0 hora apresentou uma OR=3,1 [(IC=95% - 1,1-8,7)], havendo aumento da OR quando a ruptura foi maior que 12 horas, OR 5,0 [(IC=95% (1,6-15,4)]. A vaginose bacteriana apresentou a maior OR, de 5,8 [(IC=95% (3,0-10,1)]. A OR para a idade materna entre 20 e 25 anos foi igual a 3,5 [(IC=95% - 1,3-9,8)], aumentando em mulheres com idade menor que 20 anos, OR de 5,2 [(IC=95%(1,7-15,7)].

---

<sup>18</sup> A corioamniotite foi excluída do modelo por sua associação com a vaginose bacteriana e endometrite, tendo sido considerada como uma possível explicação da relação entre vaginose e endometrite.

Os autores estimaram que a vaginose explicou cerca de 1/3 dos casos de endometrite. A relação entre a vaginose bacteriana e a endometrite foi fortalecida pelo achado de que mulheres com vaginose, antes do parto, tiveram significativamente mais culturas de endométrio positivas para bactérias associadas à vaginose como *G vaginalis*, *Peptostreptococcus sp.* e *Bacteroides sp.* Os resultados das culturas de endométrio das mulheres que desenvolveram endometrite mostrou que *Bacteroides sp.* foi identificado em 100% (9/9) das mulheres que tiveram vaginose bacteriana diagnosticada antes do parto, enquanto foi isolada em 41,2% (5/12) das mulheres que não tiveram vaginose bacteriana diagnosticada ( $p=0,007$ ). O *Peptostreptococcus sp.* foi isolado do endométrio de 77,8% (7/9), das mulheres com vaginose e em 25% (3/12) das mulheres sem vaginose bacteriana ( $p=0,03$ ), já a *Gardenerella vaginalis* foi identificada no endométrio de 100% (9/9) mulheres que tiveram vaginose e em 16,7% (2/12) das que não tiveram vaginose ( $p=0,0002$ ).

Por outro lado, as mulheres que não apresentaram vaginose tenderam a ter identificadas no endométrio bactérias facultativas como *Streptococcus* do grupo B e *Escherichia coli*.

Nesse estudo, idade materna menor que 25 anos representou um risco independente da flora anormal da vagina para endometrite. Os autores levantaram as hipóteses de o risco aumentado com a idade materna menor que 25 anos poder estar relacionado a flora vaginal não avaliada nesse estudo ou a fatores desconhecidos.

Watts & col. (1991) realizaram um ensaio clínico, duplo cego e randomizado, visando comparar a eficácia de dois esquemas de antibioticoprofilaxia, descrever a flora microbiana do trato genital superior em cesarianas não eletivas e identificar fatores que contribuem para a infecção pós-parto, quando são usados antimicrobianos de forma profilática.

Foram utilizados dois esquemas de antimicrobianos:

1 - cefotetan (2g IV, seguido de 2 doses de placebo 6 e 12 h. após o clampeamento do cordão);

2 - cefoxitin (2g depois do clampeamento e após 6h e 12h após o clampeamento).

O grupo de estudo foi constituído de 102 mulheres, entretanto não foi realizado cultura bacteriológica vaginal de 1 paciente. Os critérios para a inclusão no estudo foram a presença de trabalho de parto e/ou ruptura de membrana por, no mínimo, 4 horas. Os autores não apresentam o percentual de mulheres fora do trabalho de parto e/ou sem ruptura de membrana.

Foram colhidas amostras do trato genital no momento do parto para a realização de cultura. Quando ocorria endometrite pós-parto eram colhidas amostras do endométrio para a cultura de microorganismos.

Foram diagnosticados 19 (18,6%) casos de endometrite. A análise estatística univariada, para variáveis que os autores não tornam explícitas, utilizando o teste do qui-quadrado, identificou como condição de risco significativa para a ocorrência de endometrite<sup>19</sup> a presença do microorganismo Streptococcus do grupo B em cultura de material do trato genital. Entre as sete mulheres com cultura vaginal positiva para Streptococcus do grupo B seis desenvolveram endometrite; entre as noventa e quatro pacientes que não tiveram esse microorganismo isolado ocorreram apenas nove casos ( $p < 0,001$ ). Entre as seis mulheres com endometrite, em cinco o Streptococcus do grupo B foi isolado também no endométrio, reforçando a hipótese de ser a presença do microorganismo no trato genital antes do parto um fator relevante na validade causal da endometrite. Não foi feita análise multivariada.

Por outro lado, o estudo também mostrou que as bactérias freqüentemente associadas com vaginose bacteriana<sup>20</sup>, apesar de representarem aproximadamente metade das culturas isoladas do endométrio das mulheres com

---

<sup>19</sup> Endometrite: temp. acima de 38.4°C dentro das primeiras 24 horas depois do parto ou temp. acima de 38° c durante 4h consecutivas após 24 h. do parto em conjunto com dor pélvica ou abdominal baixa excessiva (definição semelhante à definição do CDC de 1999).

<sup>20</sup> *G vaginalis*, *Bacteroides sp* e *Peptostreptococcus sp*

endometrite, não estiveram associadas significativamente com a endometrite, pois esse grupo de bactérias estava presente também no trato genital das mulheres que não tiveram endometrite (tabela 4). Não foram apresentadas informações quanto a presença de trabalho de parto especificamente para esse grupo de mulheres.

Houve concordância entre os microorganismos encontrados no trato genital no momento do parto e os isolados no endométrio. Entre as treze mulheres que tiveram bactérias isoladas no endométrio, doze delas tinham o mesmo microorganismo no trato genital.

Tabela 4 -Microorganismos identificados no trato genital no momento do parto e sua relação com o desenvolvimento de endometrite

<b>BACTÉRIAS ASSOCIADAS À VAGINOSE BACTERIANA</b>	<b>Não desenvolveram endometrite N=82</b>	<b>Desenvolveram endometrite N=19</b>
<b>Gardnerella vaginalis</b>	18 (22%)	6 (32%)
<b>Bacteroides sp.</b>	5 (6%)	3 (16%)
<b>Peptostreptococcus</b>	19 (23%)	5 (26%)
<b>OUTROS MICROORGANISMOS</b>		
<b>Streptococcus grupo B</b>	1 (1%)	6 (32%)*
<b>Enterococcus sp.</b>	6 (7%)	5 (26%)
<b>Staphylococcus aureus</b>	1 (1%)	2 (11%)
<b>Viridans Streptococcus sp</b>	19 (23%)	6 (32%)
<b>Neisseria Gonorrhoeae</b>	1 (1%)	0
<b>Escherichia coli</b>	3 (4%)	0
<b>Outros bacilos gram negativos</b>	2 (2%)	1 (5%)
<b>Ureaplasma urealyticum</b>	18 (22%)	7 (37%)
<b>Mycoplasma hominis</b>	2 (4%)	1 (5%)

Fonte: Watts (1991)

houve diferença significativa  $p < 0,005$

Foi utilizado a concentração inibitória mínima (MIC) para definir a sensibilidade do microorganismo. A presença de microorganismos resistentes ao antimicrobiano usado na profilaxia não esteve associada significativamente à ocorrência de infecção, sugerindo que outros fatores além da resistência podem ser importantes no desenvolvimento da endometrite.

Esse estudo pode não ter analisado, contudo, fatores prognósticos relevantes como duração da ruptura da membrana e número de exames vaginais no pré-parto. Além disso, as associações percebidas na análise univariada não foram testadas em análise multivariada.

Os achados desse estudo não confirmam o estudo de Watts (1990) que apresenta a vaginose bacteriana como um fator prognóstico importante no desenvolvimento da endometrite, apontando, antes, o streptococos do grupo B. A OR apresentada no estudo de Watts (1991) para as bactérias associadas à vaginose<sup>21</sup> foi 2,67 (0,8-9,42); o tamanho da amostra do estudo de 1991 pode ter contribuído para que o estudo tivesse um baixo poder estatístico para detectar a relação entre a vaginose bacteriana e o desenvolvimento de infecção. Além disso, esses dois estudos apresentam algumas diferenças metodológicas relevantes para a análise dos seus resultados.

No estudo de Watts (1990) o diagnóstico para a vaginose foi realizado via coloração de gram, como definido anteriormente. Nesse estudo não foi analisada a presença de outros microorganismos, não relacionados a vaginose, no trato genital.

No estudo de Watts (1991) foram realizadas *culturas microbiológicas* do trato genital no momento do parto, para além dos microorganismos envolvidos na vaginose. Os microorganismos identificados foram então comparados com a ocorrência de endometrite e com os microorganismos isolados do endométrio das mulheres que desenvolveram endometrite.

Os grupos de mulheres incluídas nos estudos foram diferentes. No estudo de Watts (1990) foram incluídas cesáreas eletivas ou não, já no estudo de Watts (1991), foram incluídas apenas mulheres em trabalho de parto e/ou ruptura de membrana, excluindo mulheres fora do trabalho de parto. No estudo de Watts (1990) sabe-se apenas que 11,7% não estavam em trabalho de parto e 15,5% não tinham ruptura de membrana.

---

<sup>21</sup> Cálculo realizado a partir dos dados das culturas das seguintes bactérias: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides sp*, *bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*.

Atkinson & col. (1996) em um estudo prospectivo, envolvendo 643 mulheres submetidas à cesariana, analisaram os efeitos do método da retirada da placenta e da mudança de luva na cirurgia, sobre a ocorrência de endometrite<sup>22</sup>. Todas as mulheres receberam antibioticoprofilaxia (cefalosporina de 1.<sup>a</sup> geração) após o clampeamento do cordão. Das 643 mulheres incluídas no estudo, 70,5% (453/643) estavam em trabalho de parto e 57,1% (367/643) tinham ruptura de membrana. Foram excluídas dos estudos mulheres com corioamniotite e as que foram submetidas à histerectomia.

Foram realizadas análises univariadas; no entanto, os autores não apresentam o conjunto de variáveis incluídas na análise.

A freqüência de endometrite foi de 26,4% (170 casos/ 643 mulheres). A taxa de endometrite encontrada foi 12% (21/174) na ausência de trabalho de parto e ruptura de membrana, 22% (27/121) se apenas o trabalho de parto tivesse ocorrido sem a ruptura de membrana, 33% (6/18) na ausência de trabalho de parto e com ruptura de membrana e 35% (122/348) quando o trabalho de parto e a ruptura de membrana estavam presentes.

Na análise multivariada foram incluídas as seguintes variáveis: mudança de luva, modo de retirada da placenta, dilatação cervical no momento do parto, ruptura de membrana, uso de antibiótico peri-operatório<sup>23</sup>, cesárea primária ou iterativa, trabalho de parto, tipo de incisão uterina (transversal ou clássica), e idade materna. As variáveis relacionadas à endometrite, na análise multivariada foram:

- ✓ Extração manual da placenta OR=1,4 [IC=95% (1,1-1,8)]
- ✓ Trabalho de parto OR = 2,09 [IC=95% (1,07-4,10)]
- ✓ Ruptura da membrana OR=3,64 [IC=95% (1,08-11,99)]

---

<sup>22</sup> Endometrite = febre (no mínimo 38° C) e hipersensibilidade uterina ou febre e secreção uterina fétida (definição semelhante à definição do CDC de 1999).

<sup>23</sup> Definido como a administração de antibióticos durante o parto para outras indicações, como por exemplo, para endocardite e profilaxia para Streptococcus do grupo B.

Após a análise multivariada, a extração manual, o trabalho de parto e a ruptura de membrana estiveram associadas significativamente a um incremento do risco de endometrite, apresentando as ORs, todavia, intervalos de confiança muito amplos, o que pode ter sido devido ao uso de antibioticoprofilaxia.

Os autores afirmam que não consideraram na análise os seguintes fatores: número de exames vaginais no pré-parto, tempo de cirurgia e obesidade.

Além disso, pode não ter sido considerado na análise a presença de vaginose bacteriana e sua relação com a duração do trabalho de parto e da ruptura da membrana, possíveis fatores prognósticos de endometrite.

Vermillion & col. (2000) analisaram em um estudo prospectivo 140 mulheres submetidas a cesariana. Os autores não explicitaram os critérios de inclusão, mas apresentaram tabela com características das pacientes: 15% foram submetidas a uma cesárea eletiva, o tempo de cirurgia foi em média de 60 min e a duração de ruptura de membrana foi em média 124 min. O objetivo foi estimar o efeito da espessura do tecido subcutâneo no desenvolvimento da infecção da ferida operatória<sup>24</sup> (IFO).

A profilaxia com antimicrobianos foi feita em todas as mulheres no momento do clampeamento do cordão (1g de cefazolin IV). Não há registros de doses suplementares ou critérios de exclusão para o uso de antimicrobianos.

As variáveis consideradas para a realização da análise univariada foram:

1. idade
2. paridade
3. raça
4. presença de ruptura de membrana e sua duração
5. número de exames vaginais
6. corioamniotite
7. razão da indicação da cesárea
8. tipo de incisão da pele
9. espessura do tecido subcutâneo
10. peso e estatura
11. índice de massa corporal

---

<sup>24</sup> Infecção da ferida operatória foi diagnosticada quando havia secreção purulenta ou serossanguínea associada com endurecimento, calor e hipersensibilidade no local da incisão (definição compatível com a do CDC, 1999).

12. tempo de cirurgia
13. tipo de incisão uterina e da pele
14. cesárea eletiva/emergência<sup>25</sup>

O percentual encontrado de mulheres com infecção da ferida foi 7,8% (11 pacientes).

Através da análise univariada foram identificados três fatores prognósticos significativos associados à infecção da ferida (os dados estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão):

- ✓ espessura do tecido subcutâneo: nas mulheres sem IFO  $2,3 \pm 1,2$ ; nas mulheres com IFO  $4,1 \pm 1,8$  ( $p=0,04$ ).
- ✓ Peso da mãe: nas mulheres sem IFO  $82,8 \pm 18,6$ ; nas mulheres com IFO  $99,4 \pm 33,3$  ( $p=0,04$ ).
- ✓ Índice de massa corporal: nas mulheres sem IFO  $44,5 \pm 2,1$ ; nas mulheres com IFO  $49,7 \pm 6,3$  ( $p=0,04$ ).

O estudo não detectou associação entre IFO e fatores como ruptura de membrana, cesárea de emergência e ou tempo de cirurgia, o que pode ter sido devido ao tamanho da amostra.

Na análise por regressão logística a espessura do tecido subcutâneo maior ou igual a 3cm foi o único fator prognóstico associado à infecção da ferida cirúrgica. O risco relativo foi 2,8 [IC= 95% (1,3-5,9)].

Tran e col (2000) desenvolveram um estudo de coorte com o objetivo de identificar fatores prognósticos para a infecção do sítio cirúrgico<sup>26</sup>. Foram acompanhadas 969 mulheres. Os autores não apresentaram os critérios de inclusão do estudo, assim como, não apresentaram dados sobre tempo de cirurgia, nem critérios de classificação da ferida cirúrgica. Todas as mulheres receberam antibioticoprofilaxia, mas o momento da administração não foi padronizado. Não há relato sobre os esquemas de antimicrobianos usados e os critérios para a sua administração.

---

<sup>25</sup> Os autores não definem as variáveis cesárea eletiva e de emergência

<sup>26</sup> Os autores afirmam utilizarem o critério do CDC (1992) para infecção do sítio cirúrgico que compreende infecção superficial, profunda e de órgão/espaço. Mas, segundo os autores, a infecção do sítio cirúrgico foi operacionalmente identificada por secreção purulenta, cultura positiva, reabertura deliberada da ferida pelo cirurgião, evidência de abscesso ou pela presença de diagnóstico feito pelo médico. Não fica claro que critérios operacionais foram utilizados para detecção da endometrite, embora esteja claro que a mesma foi analisada pelo estudo (24,4% das infecções foram em órgão/espaço).

A análise univariada compreendeu as seguintes variáveis:

1. idade
2. residência (urbano ou rural)
3. paridade
4. índice de massa corporal
5. tempo de internação pré-operatória
6. comorbidades existentes (diabetes melitus, infecção remota, pré-eclampsia, anemia, e corioamniotite)
7. amniocentese
8. trabalho de parto induzido<sup>27</sup>
9. ruptura de membrana e sua duração
10. condição pré-operatória (índice ASA)
11. cirurgia de emergência<sup>28</sup>
12. histerectomia
13. duração da cirurgia
14. classificação da ferida operatória
15. tipo de anestesia
16. tipo de incisão abdominal
17. experiência do cirurgião
18. volume de perda sangüínea
19. momento do início da antibioticoprofilaxia<sup>29</sup>

Os autores não apresentaram separadamente, os resultados sobre a infecção do sítio cirúrgico, a que ocorre em órgão/cavidade (endometrite) e a que ocorre na área de incisão (infecção da ferida operatória). A incidência de infecção do sítio cirúrgico foi 9,8%.

Foram identificados dez fatores prognósticos com valores de  $p < 0,05$  através da análise univariada: primiparidade, índice de massa corporal, pré-eclampsia, infecção remota, corioamniotite, hospitalização prévia, ruptura de membrana, escore ASA, histerectomia e volume de perda sangüínea.

---

<sup>27</sup> "Labor induction" = os autores não definem essa variável

<sup>28</sup> Cesariana de emergência foi definida como uma cirurgia realizada por razões urgentes sem serem planejadas, já uma cesárea eletiva foi definida como uma cirurgia planejada, feita quando programada ou o mais breve possível depois de iniciado o trabalho de parto.

<sup>29</sup> O momento da profilaxia foi classificada em: 2 à 24 horas antes da incisão cirúrgica / 0 à 2 horas antes da incisão/ dentro das 3 horas posteriores à incisão / mais de 3 horas após a incisão

Na análise multivariada por regressão logística foram utilizadas as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa na análise univariada.

Os seguintes fatores prognósticos estiveram associados à infecção do sítio cirúrgico:

Infecção remota	OR = 16,5 ( CI 95% = 2,1 - 128,3)
Corioamniotite	OR = 10,6 ( CI 95% = 2,1 - 54,2)
Condição pré-operatória (escore ASA)	OR = 3,1 ( CI 95% = 1,2 - 24,0)
Pré-eclampsia	OR = 2,3 ( CI 95% = 1,1 - 4,9)
Obesidade (IMC)	OR = 2,0 ( CI 95% = 1,3 - 3,0)
Primiparidade	OR = 1,8 ( CI 95% = 1,1 - 3,2)
Perda sangüínea	OR = 1,3 ( CI 95% = 1,1 - 1,5)

Os fatores duração do trabalho de parto, vaginose bacteriana, número de exames vaginais não foram avaliados, o que pode ter confundido a análise.

Na análise multivariada os fatores, obesidade, primiparidade e perda sangüínea, apesar de significativos, apresentaram intervalos de confiança bastante amplos com limite inferior próximo a um, comprometendo a avaliação do seu efeito. O efeito encontrado também foi pequeno para perda sangüínea, OR=1,3, próximo a um, já para primiparidade e obesidade as OR foram mais expressivas, respectivamente, 1,8 e 2,0.

A interpretação das informações geradas pelos estudos sobre os fatores prognósticos para a endometrite não é fácil. Uma questão que dificultou a análise dos estudos foi a diferença e a falta de informações sobre os critérios de inclusão das participantes e critérios diagnósticos de infecção. Vários estudos tinham tamanho reduzido, houve também diferenças nos fatores prognósticos analisados. No quadro 1, são apresentadas as características dos estudos analisados. Em relação a IFO essa análise foi ainda mais difícil, pois menos estudos sobre fatores prognósticos estavam disponíveis. Muitos fatores, vários deles correlacionados entre si, foram identificados por diversos estudos e provavelmente são co-participantes de causas suficientes de endometrite e de IFO.

Assim, apesar daquelas limitações, os estudos apresentaram dados que nos permitem identificar a ruptura de membrana como um fator prognóstico importante para a endometrite, havendo incremento do risco com o aumento do tempo de duração da ruptura. Nos estudos prospectivos de Rehu (1980), Watts & cols (1990) e Atkinson & cols (1996) essa variável foi identificada como um fator prognóstico importante, embora no estudo tipo caso-controle de Ehrenkranz & col (1990), a variável tenha sido analisada e não identificada como fator prognóstico.

No estudo de Watts & col (1990) foi encontrada uma OR = 3,1 (IC=95% - 1,1-8,7) para ruptura de membrana de qualquer duração e no caso de ruptura com duração superior a 12 horas a OR foi 5,0 (1,6-15,4). Já no estudo de Atkinson & col (1996), a OR encontrada foi 3,64 (1,08-11,94). No estudo de Rehu (1980) o fator foi identificado após análise univariada, os autores não apresentaram a OR correspondente, apenas relataram que houve significância estatística com  $p < 0,05$ .

Apesar da presumida relevância do trabalho de parto e/ou sua duração no desenvolvimento de endometrite, a sua importância como fator prognóstico não foi tão bem explicitada como a da ruptura da membrana. O trabalho de parto foi investigado nos estudos de Rehu (1980), Watts (1990) e Atkinson & col (1996).

No estudo de Rehu (1980), o trabalho de parto foi identificado como fator prognóstico para endometrite após análise univariada. No estudo de Watts, após o controle por ruptura de membrana, número de exames vaginais e vaginose bacteriana, o trabalho de parto não esteve associado significativamente à endometrite. Mas, no estudo de Atkinson, após análise multivariada, o trabalho de parto esteve associado significativamente à endometrite (OR=2,09 (1,07-4,10). Nesse estudo, todavia, não foi analisada a presença de vaginose bacteriana, como no estudo de Watt & col (1990). Na rotina dos serviços de saúde, todavia, a utilização dos dados sobre trabalho de parto como fator prognóstico é muito mais factível do que o diagnóstico de vaginose bacteriana.

O trabalho de parto foi analisado no estudo caso controle de Ehrenkranz & col (1990), mas houve ausência de informação para essa variável em 30% das participantes comprometendo as conclusões relativas a esse fator.

Outro fator plausível é a vaginose bacteriana, identificada apenas em um dos dois estudos em que foi analisada, o estudo de Watts (1990), apresentando, todavia, uma OR elevada OR=5,8 [IC=95% (3,0-10,9)]. No entanto, no estudo de Watts (1991) esse fator não foi significativamente associado com a endometrite. Nesse estudo foi identificada a relação entre a colonização da vagina por Streptococcus do grupo B e o desenvolvimento de endometrite. Essa associação precisaria ser analisada em relação à flora vaginal específica das mulheres brasileiras, pois não sabemos se esse tipo de colonização é freqüente em nosso meio.

A idade jovem foi identificada como um fator prognóstico relevante. A idade materna menor que 20 anos foi identificada no estudo de coorte de Ehrenkranz & col (1990) através de uma análise multivariada. Nesse estudo, no entanto, não foi apresentada a OR resultante da análise. No estudo de Watts (1990), após análise multivariada, a idade materna menor que 25 anos também foi identificada como fator prognóstico, sendo OR para a idade materna entre 20 e 25 anos igual a 3,5 [IC=95% (1,3-9,8)], e de 5,2 IC=95%(1,7-15,7) para idade menor que 20 anos. Os estudos não esclareceram, todavia, a conexão entre idade jovem e infecção pós-cesariana.

A cesárea primária foi identificada como fator prognóstico no estudo de coorte de Ekrenkranz & col (1990) e no estudo de caso-controle do mesmo autor. Uma melhor investigação é necessária em relação a esse fator pois pode estar associado com outros fatores importantes, como por exemplo, tempo de trabalho de parto e número de exames vaginais.

A espessura do tecido subcutâneo maior que 3 cm e o índice de massa corporal foram identificados como fatores prognósticos no desenvolvimento da infecção da ferida operatória no estudo prospectivo de Vermillion & col.(2000),

mas apresentando um intervalo de confiança da OR amplo e com limite inferior próximo a um. Além disso, a mensuração dessa variável não é realizada rotineiramente nas maternidades, dificultando sua utilização como fator prognóstico.

Em conclusão, os estudos analisados nos permitem identificar a ruptura de membrana e a idade materna jovem como fatores prognósticos importantes na endometrite. Já para o fator trabalho de parto existem indicações de que esse seja um fator relevante. Possivelmente expressando ou mediando, junto com a ruptura prematura de membrana, a presença de microorganismos relevantes da vagina e contaminação ascendente. Assim, esses 3 fatores prognósticos serão focalizados no exame das evidências e na avaliação das pacientes dos serviços.

### **3.4-Revisão da evidência científica sobre antibioticoprofilaxia em cesarianas.**

#### **3.4.1- Introdução**

Nas últimas décadas, tem ocorrido um aumento intenso da produção científica. Nesse contexto, profissionais de saúde, pesquisadores e gestores são confrontados por inúmeras informações sobre os efeitos das tecnologias médicas. Muitas vezes, os resultados dos estudos são contraditórios ou inconclusivos. Por esse motivo, torna-se importante a elaboração de revisões sistemáticas sobre a eficácia, eficiência e segurança de cada uma dessas tecnologias (Mulrow, 1994).

As revisões contribuem para integrar informações de diversos estudos, de forma efetiva, fornecendo uma base científica para a tomada de decisão racional no setor saúde.

A revisão sistemática é uma revisão de estudos, através de uma abordagem sistemática, com o objetivo de reduzir viés. Esse tipo de estudo deve ser conduzido como um experimento científico (Chalmers et al, 1983). A meta -

análise é uma forma de revisão sistemática na qual ocorre uma análise estatística que combina e integra os resultados de estudos independentes, com o objetivo de se extrair uma medida de efeito sumária. A proposta da meta-análise inclui os seguintes itens: o incremento do poder estatístico para end-points primários e para subgrupos; resolver incertezas quando os estudos disponíveis são discordantes; melhorar a estimativa do tamanho do efeito; responder questões não propostas inicialmente nos estudos (Sacks et al, 1987).

As meta-análises são particularmente importantes quando ensaios randomizados definitivos são impraticáveis, inconclusivos ou quando resultados de estudos definitivos estão sendo esperados. Além disso, as meta-análises podem dar estimativas quantitativas do peso da evidência disponível, o que pode ser proveitoso na tomada de decisão clínica (Sacks et al, 1987).

Os estudos relevantes para uma revisão sistemática precisam ser identificados, selecionados para inclusão e avaliados quanto à sua qualidade e pertinência em relação aos objetivos da revisão. Os critérios para identificação e seleção dos estudos devem ser explicitados de forma clara na metodologia e apresentados no protocolo de pesquisa (Clarke & Oxman, 2000; Oxman, 1994).

O protocolo de uma meta-análise deve explicitar de modo claro objetivos; sub-grupos de interesse; critérios de identificação; procedimentos para a coleta de dados dos estudos; inclusão/exclusão de estudos; avaliação de vieses; tratamento das perdas e análise dos dados. Uma revisão sistemática deve compreender o maior número possível de ensaios clínicos relevantes, publicados ou não. Para realizar uma busca de artigos de forma abrangente deve-se criar uma estratégia sistemática de busca de ensaios clínicos (Sacks et al, 1987; Oxman, 1994).

As principais fontes utilizadas para a identificação de estudos são as bases de dados eletrônicas. Apesar dessas bases serem um instrumento importante na seleção de estudos somente uma parcela dos estudos publicados pode ser captada nessas fontes, sendo necessário associar outros mecanismos de busca. Mesmo quando os artigos estão dentro da base de dados, é possível que nem

todos sejam identificados, além disso, nenhuma base de dados eletrônica contém a totalidade da literatura publicada (Clarke & Oxman, 2000; Dickersin, 1994).

As duas maiores bases de dados de publicações na área de saúde, disponíveis na forma eletrônica, são o Index Medicus (MEDLINE), publicado pela US National Library of Medicine (NLM), e a Excerpta Medica (EMBASE), publicada pela Elsevier (Clarke & Oxman, 2001). Em relação ao Medline, diversas estratégias de busca têm sido elaboradas para a busca de ensaios clínicos em suas bases.

Nesse sentido, Dickersin & cols. (1994) desenvolveram uma estratégia de busca para identificar ensaios clínicos randomizados no Medline. O estudo foi desenhado objetivando elaborar a melhor estratégia para identificar no Medline a maior proporção possível de ensaios clínicos randomizados na área de oftalmologia. Os autores desenvolveram uma busca estratégica em dois estágios. No primeiro estágio, foi realizada uma busca no Medline para o ano de 1988. As referências e os resumos dos ensaios selecionados foram pesquisados e foram identificados MeSH terms e palavras livres. No segundo estágio, esses novos termos identificados foram utilizados para o desenvolvimento de um filtro para busca de ensaios clínicos.

Com os dados dos resultados da sensibilidade e da precisão dessa estratégia sistemática de busca, e das de outros 14 trabalhos similares, foi desenvolvida uma revisão sistemática. Os estudos incluídos na revisão compararam resultados de buscas no Medline com um padrão de ensaios randomizados conhecidos sobre determinado tema, de periódicos indexados e não indexados no Medline. Análises comparando a sensibilidade e precisão dos resultados de buscas no Medline foram realizadas.

Os resultados da revisão indicaram que as buscas apresentaram sensibilidade de 51%, para os ensaios clínicos randomizados publicados em periódicos indexados ou não no Medline e de 77%, quando o padrão foi ensaios publicados e indexados no próprio Medline.

Os resultados do estudo também mostraram uma ampla variação na precisão dessas estratégias, dependendo dos assuntos pesquisados. A partir dos resultados dessa revisão sistemática, podemos concluir que uma estratégia de busca que dependa apenas de buscas no Medline poderá omitir cerca da metade dos estudos publicados disponíveis nas diversas bases de estudos.

As informações geradas por esse estudo foram usadas para desenvolver uma estratégia de busca para o Medline, a qual foi desenhada para ter o máximo de sensibilidade, com uma precisão que não inviabilizasse o processo de seleção dos ensaios.

A revisão sistemática indicou que as pesquisas realizadas para o Medline conseguiram uma precisão média de 32,5% e que a sensibilidade foi melhor quando a precisão não ultrapassou 35%. Quando a estratégia atingia uma precisão maior a sensibilidade era comprometida. Por esse motivo, algumas estratégias de busca incluídas na revisão excluíram deliberadamente termos que deveriam apresentar alta sensibilidade em função da manutenção da precisão.

Com base nos resultados daquela revisão sistemática foi desenvolvida uma estratégia de busca no Medline para ensaios clínicos randomizados em geral, visando a identificação do maior percentual possível de ensaios, considerando o melhor ponto de corte entre a precisão e a sensibilidade, composta por três fases: a primeira fase inclui termos com alta precisão, a segunda fase inclui termos com moderada precisão e a terceira fase inclui termos com baixa precisão, mas com alta sensibilidade. A estratégia proposta por Dickersin & col(1994) é apresentada no anexo 1. A estratégia de busca geral deve ser adaptada com Mesh termos ou palavras livres para a condição de interesse e intervenções específicas.

O UK Cochrane Center e o New England Cochrane Center têm realizado buscas no Medline utilizando as duas primeiras fases da estratégia de Dickersin & col. (1994) (Clarke & Oxman, 2000).

Procedimentos rigorosos de seleção de estudos na literatura reduzem o risco de viés. Para aumentar a proteção contra viés e assegurar que o máximo

possível de estudos relevantes seja incluído na revisão é importante usar uma variedade de fontes para identificá-los, através de uma metodologia sistemática. Ainda que fosse possível identificar todos os estudos publicados, uma parcela dos estudos jamais será publicada. Ao selecionar apenas estudos publicados a pesquisa torna-se suscetível ao viés de publicação<sup>30</sup> (Sacks, 1987; Clarke & Oxman, 2000).

O viés de publicação é uma ameaça importante à validade de uma meta-análise, pois pode conduzir a conclusões falsas. O agrupamento dos dados, com um método estatístico, pode dar a impressão de que as conclusões são muito precisas, quando na verdade estão comprometidas pelo viés (Begg & Mazumdar, 1994).

Os registros prospectivos de ensaios clínicos são uma estratégia importante na identificação de ensaios não publicados. É preciso dirigir esforços no sentido de desenvolver e manter esses registros especializados de ensaios clínicos, interligá-los efetivamente e maximizar o acesso dos revisores aos estudos, contribuindo para assegurar que as revisões sejam amplas na sua cobertura e atualizadas, minimizando o risco de viés de publicação (Begg & Mazumdar, 1994; Egger & cols., 1997).

Muitos registros de áreas específicas já existem. No Cochrane Reviewers' Handbook versão 4.1 é apresentada uma lista com endereços e contatos para 29 registros de ensaios clínicos. Outras listas estão disponíveis como, por exemplo, as da Internet by Current Science <http://controlled-trials.com/> (Clarke & Oxman, 2000).

Cook & col. (1995) sugerem no Methodologic Guidelines for Systematic Reviews of Randomized Control Trials fontes possíveis para a busca de ensaios clínicos controlados:

— base de dados computadorizados de estudos publicados ou não;

---

<sup>30</sup> Tendência de que os estudos com resultados positivos sejam seletivamente encaminhados para a publicação.

- artigos de revisão, resumos, conferências, simpósios e "proceedings", dissertações, livros;
- informações de experts;
- agências financiadoras, indústrias;
- periódicos (busca manual).

O texto do Cochrane Reviewers' Handbook versão 4.1 apresenta proposta de busca estratégica sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados, composta pelas seguintes fontes para a identificação de ensaios clínicos controlados:

- Busca em base de dados, incluindo The Cochrane Controlled Trials Register, Embase e Medline.
- Busca nas referências bibliográficas de ensaios clínicos, livros e revisões
- Busca de ensaios via comunicação pessoal com especialistas na área de estudo
- Busca manual em periódicos, material de congressos e outros.
- Busca em registros de ensaios clínicos.

Dickersin & cols. (1994) concluíram que para melhorar as condições para a captação de ensaios clínicos controlados é necessário investir nos seguintes aspectos: a) os autores devem melhorar a terminologia usada em artigos para que fique nítido que ele se refere a um ensaio clínico controlado; b) a indexação de ensaios clínicos deve ser melhorada, com o objetivo de que todo ensaio clínico seja indexado como tipo de publicação – ensaio clínico randomizado; c) os usuários devem aprimorar as estratégias de pesquisa para ensaios clínicos. Para isso, os autores sugerem o uso concomitante de MESH terms e de palavras livres e seus truncamentos (wild cards).

### **3.4.2 -Identificação e seleção das revisões sistemáticas:**

Para a identificação das revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de antibioticoprofilaxia em cesarianas elaborou-se uma estratégia de busca que incluiu os seguintes tópicos:

—busca em base de dados eletrônicas - The Cochrane Controlled Trials Register e o Medline;

—busca nas referências bibliográficas.

Para a busca estratégica na base de dados Cochrane Controlled Trials Register foram utilizados os seguintes termos:(Cesar\* or caesar\*) and (antibiot\*, antimicr\*, prophyla\*). A busca foi realizada no mês de junho de 2001<sup>31</sup>.

A busca no Medline foi realizada no mês de agosto de 2001 e compreendeu o período de 1966 a 2001. Os seguintes termos foram utilizados: meta analysis.pt; systematic review; systematic review.pt; overview; review; caesar\*; cesar\*; prophyla\*; antibiot\*; antimicr\*.

Foram identificadas 33 revisões: na Cochrane Library foram identificadas 2, no Medline, 31 e na busca manual em referências de estudos, 2.

Na primeira etapa de seleção, foram excluídas 28 revisões, através da análise dos títulos, por não serem pertinentes ao estudo em questão. Na segunda etapa, foram analisados os resumos das revisões restantes, sendo excluídas 2 revisões, ficando então 3 revisões sistemáticas de antibioticoprofilaxia em cesarianas. Essas últimas foram excluídas porque focalizavam não apenas cesarianas, mas outros procedimentos cirúrgicos como um conjunto.

A próxima etapa foi a avaliação da qualidade das meta-análises pertinentes para o presente estudo. Foi utilizada para esse fim uma “checklist” derivado dos estudos de Sacks (1987) e Oxman (1994), à qual foram acrescentados tópicos específicos para o presente estudo (anexo 2). A seguir são apresentadas as análises das meta-análises consideradas válidas para o presente estudo: Smaill &

---

<sup>31</sup> Em julho de 2002 foi realizada uma atualização da busca, na qual não foi encontrada nenhuma meta-análise adicional.

Hofmeyr (2000), Chelmow & col. (2001) e Hopkins & Smaill (2000), focalizando-se as suas falhas ou insuficiências do ponto de vista do presente trabalho.

### **3.4.3 - Análise da qualidade das meta-análises relevantes**

**SMALL F & HOFMEYR GJ (2000) DESENVOLVERAM UMA META-ANÁLISE DE 66 ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS COM O OBJETIVO DE AVALIAR O EFEITO DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA (VERSUS PLACEBO OU NÃO TRATAMENTO) NA INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS PÓS-CESARIANAS.**

A estratégia de busca foi adequada, mas não foi investigada a possibilidade de viés de publicação através de gráfico de funil.

Os autores não definem claramente os critérios de inclusão/exclusão dos ensaios clínicos na meta-análise. Segundo os autores, os ensaios foram selecionados por critérios estabelecidos no protocolo, todavia, esses critérios não foram apresentados. Foram considerados válidos todos os ensaios randomizados que comparavam qualquer regime de antibioticoprofilaxia para cesarianas, com placebo ou não tratamento. Não houve exigência quanto ao cegamento do tratador e principalmente do avaliador, não havendo informação sistemática sobre cegamento nas tabelas.

Os autores não informaram se foram adotados mecanismos para assegurar que a seleção dos estudos não foi influenciada pelo conhecimento dos autores ou resultados dos estudos, embora a extração dos dados dos ensaios tenha sido realizada por dois revisores e as discrepâncias resolvidas através da discussão entre eles.

Os autores não avaliaram a qualidade dos ensaios a não ser pela utilização da classificação “standard Cochrane criteria”<sup>32</sup>, que considera critérios relativos,

---

<sup>32</sup> Na classificação “Standard Cochrane criteria” quando o cegamento da alocação foi considerado adequado o ensaio é classificado como (A), se não está claro (B), se o cegamento da alocação foi inadequado (C) e se não foi realizado (D).

apenas, ao cegamento da alocação. Ainda assim, os autores não explicitaram se essa classificação subsidiou a exclusão de ensaios, sendo que, foram incluídos ensaios classificados como tendo efetuado cegamento da alocação insatisfatório ou com informação sobre esse aspecto apresentado de forma não clara.

A heterogeneidade clínica deve ser avaliada como possível fonte de heterogeneidade de resultados e subsidiar a decisão sobre a validade e utilidade da combinação dos estudos, antes da análise estatística da heterogeneidade (Thompson,1994). Os autores não mencionam a análise de heterogeneidade clínica dos ensaios em relação às pacientes, intervenções e end-points, a qual efetuamos, a partir dos dados apresentados nas tabelas da meta-análise, e resumidamente apresentamos a seguir.

Com relação às pacientes, os autores referem que foram incluídas mulheres submetidas a cesáreas eletivas, não eletivas e não especificadas, utilizando critérios<sup>33</sup> geralmente aceitos como válidos.

Os autores explicitaram as intervenções utilizadas pelos ensaios, mas não examinaram sua validade e pertinência. Os ensaios utilizaram, segundo a tabela da meta-análise, antibióticos com diferentes espectros, que cobrem de forma mais ou menos adequada os patógenos envolvidos nos diferentes subtipos de infecção. Com relação ao início da intervenção, dos ensaios que utilizaram a via parenteral, em aproximadamente 50%, a profilaxia foi iniciada até 2 horas antes do início da cirurgia, possibilitando o alcance de níveis teciduais de antimicrobianos no decorrer da cirurgia. Na metade restante de ensaios, a intervenção foi iniciada logo após o clampeamento do cordão, não propiciando a exposição do tecido ao antimicrobiano desde o início da cirurgia até o final do procedimento. Os ensaios utilizaram esquemas profiláticos que variaram de dose única até regimes de múltiplas doses de até uma semana. Além disso, houve diferenças também na via de administração, pois cerca de 15% utilizaram a irrigação da cavidade uterina.

---

<sup>33</sup> O critério para definir cesárea eletiva foi a ausência de trabalho de parto e ruptura de membrana até seis horas, caso ocorresse. Quando os estudos não permitiam a diferenciação entre cesáreas eletivas ou não, estas foram definidas como cesáreas não especificadas.

Foram analisados os seguintes end-points: morbidade febril, IFO, endometrite, infecção do trato urinário e outras complicações infecciosas graves (bacteremia, choque séptico, tromboflebite séptica e morte). Morbidade febril e infecção do trato urinário não são geralmente, consideradas medidas válidas, acuradas, de infecção pós-cirúrgica nas cesarianas. Os autores da meta-análise referem ter aceito estudos com quaisquer critérios utilizados pelos estudos primários para as definições dos end-points, sendo que em 18 % dos ensaios os critérios não foram apresentados. Os autores não referem, todavia, que essas definições dos end-points variaram com relação a sua sensibilidade e especificidade, apesar de terem sido utilizados critérios compreendidos pelas abrangentes definições do CDC para os referidos end-points (1992 e 1999).

Não foi referida a disponibilidade de informações sobre a execução dos ensaios com relação às intervenções pós-randomização (exclusões e cross-over). No que diz respeito ao acompanhamento das pacientes, foi referido que as informações sobre as perdas estavam disponíveis em 18 ensaios; a questão das perdas não foi considerada para avaliar eventuais exclusões de ensaios ou análises de sensibilidade.

Os meta-analistas informaram que a análise foi realizada por intenção de tratar em 8 ensaios. Para 2 ensaios, os autores afirmaram que não foi possível fazer a análise por intenção de tratar. Para os 55 ensaios restantes, não foram apresentadas informações sobre esse item. Todavia todos os ensaios foram incluídos nas análises. Por outro lado, os meta-analistas incluíram ensaios que omitiram os resultados obtidos para end-points relevantes (IFO e endometrite), o que poderia distorcer os resultados, pois, conforme visto anteriormente, os antimicrobianos utilizados pelos ensaios cobrem de forma diferenciada os subtipos da infecção estudadas.

Os autores não analisaram a heterogeneidade clínica em relação às intervenções e em relação às medidas de end-points para decidir se os estudos

analisados foram similares o suficiente para serem combinados. Foi calculada, apenas, a heterogeneidade estatística entre os estudos analisados.

Foram realizadas análises de subgrupo de prognóstico, considerando os seguintes subgrupos: cesáreas eletivas, cesáreas não eletivas e cesáreas não especificadas. Os autores não explicitam se as análises de subgrupo realizadas estavam previstas no protocolo.

Os autores não realizaram análises de sensibilidade, levando em conta as questões relacionadas à inclusão de ensaios não controlados por placebo, ensaios sem definições de end-points, ensaios que não especificavam se a análise foi por intenção de tratar, ensaios com perdas de follow-up ou que omitem resultados de end-points importantes. Seria recomendado que análises de sensibilidade fossem feitas para se avaliar o quão sensíveis seriam os resultados da meta-análise em relação a essas questões metodológicas.

Em resumo, a meta-análise de [Small & Hofmeyr \(2000\)](#) inclui ensaios com desenhos insatisfatórios para a análise de evidência e não considera a questão do cegamento do avaliador. Inclui ensaios com intervenções de validade questionável, assim como inclui ensaios que omitem resultados para end-points relevantes. Também a investigação da heterogeneidade clínica enquanto possível fonte de heterogeneidade de resultados não foi efetuada, para efeito de combinabilidade de ensaios, assim como, não foram efetuadas análises de sensibilidade para parâmetros relevantes. Essas questões indicam falhas importantes no protocolo da meta-análise.

[Chelmow & col. \(2001\)](#) publicaram uma meta-análise envolvendo 7 ensaios clínicos que analisaram a eficácia da antibioticoprofilaxia (versus placebo) em mulheres submetidas a cesarianas eletivas, isto é, pacientes que não desencadearam trabalho de parto e possuíam membranas intactas no momento da cirurgia.

Os autores não mencionam a existência de um protocolo da meta-análise. A busca estratégica de ensaios clínicos apresentada foi limitada, no que diz respeito

aos ensaios publicados, pois só abrangeu artigos em inglês e não incluiu estratégia para a busca de ensaios não publicados. Além disso, os autores não apresentaram informações sobre os filtros (palavras, termos indexados) utilizados nas buscas estratégicas usadas no Medline e na Cochrane Library.

Os autores referem que foram incluídos, apenas ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos que analisavam, no mínimo, um dos seguintes end-points: morbidade febril, febre, endometrite e IFO. Foram considerados apenas ensaios nos quais os antimicrobianos profiláticos foram administrados pela via sistêmica.

Embora a extração dos dados dos ensaios tenha sido realizada, independentemente, por dois revisores e as inconsistências avaliadas por um terceiro revisor, os autores não relatam se foram adotados mecanismos para assegurar que a seleção dos estudos não fosse influenciada pelo conhecimento prévio dos autores ou dos resultados dos ensaios.

Os autores não mencionam a análise de heterogeneidade clínica em relação à intervenção e end-points, a qual efetuamos, a partir dos dados apresentados nas tabelas da meta-análise, e resumidamente descrevemos a seguir.

Segundo a tabela apresentada pela meta-análise, houve variação das intervenções administradas em relação aos espectros dos antimicrobianos, início da intervenção, à dose e número de doses dos antimicrobianos, indicando a presença de heterogeneidade clínica. Os diferentes antimicrobianos utilizados pelos ensaios cobrem de forma mais ou menos adequada os patógenos associados aos diferentes subtipos de infecção considerados. Ainda com relação à diferença de antibióticos, o ensaio de Mahomed (1988) utilizou o antimicrobiano cloranfenicol em esquema de dose-única. A utilização de cloranfenicol, a despeito do seu amplo espectro de ação, pode produzir toxicidade hematológica, e tal efeito não é dose dependente, podendo levar a episódios fatais (Schechter & Maragoni, 1994). Por isso, a inclusão do ensaio pela meta-análise é questionável.

Em relação ao início da intervenção, em 4 ensaios, a profilaxia foi iniciada em até duas horas antes do início da cirurgia, possibilitando, conforme visto anteriormente, o alcance de níveis teciduais de antimicrobianos no decorrer da cirurgia. Nos 3 ensaios restantes, a intervenção foi iniciada no clampeamento do cordão, não propiciando exposição do tecido ao antimicrobiano no início da cirurgia até próximo ao final do procedimento.

Com relação ao tempo de duração dos esquemas, 2 ensaios utilizaram esquemas de dose única, 4 ensaios utilizaram esquemas de 2 ou 3 doses com duração de até 12 horas. O ensaio de Allen & cols. (1972) utilizou um esquema com duração de 72 horas, o que já configura uma intervenção terapêutica, invalidando sua inclusão para uma análise de antibioticoprofilaxia.

Em relação aos end-points, a meta-análise apresentou detalhadamente as variadas definições utilizadas nos ensaios para cada subtipo de infecção (endometrite e IFO). Os autores não referem, todavia, se essas definições dos end-points variaram com relação a sua sensibilidade e especificidade, apesar de terem sido utilizados critérios compreendidos pelas abrangentes definições do CDC para os referidos end-points (1992 e 1999). Além disso, os ensaios de Allen & col (1972), Duff & Park (1982), Dillon & cols (1981), Appuzio & col (1982) e Roex & col (1986) apresentaram resultados apenas para um subtipo de infecção, o que poderia distorcer os resultados, conforme referido na análise da meta-análise de Smaill & Hofmeyr (2000).

Os autores não mencionaram a ocorrência ou não de perdas ou intervenções pós-randomização (cross-over) e se a análise dos ensaios e da meta-análise levou em conta a intenção de tratar.

Para decidir se os estudos analisados foram similares o suficiente para serem combinados, foi feito apenas o teste de heterogeneidade estatística entre os estudos analisados para cada end-point.

Foram realizadas análises de sensibilidade pela exclusão um a um de cada estudo, recalculando-se os ORs sumários. Todavia, os autores não explicitaram

quais as incertezas que motivaram esse tipo de análise de sensibilidade.

Em resumo, a meta-análise de Chelmow & col (2001) apresenta várias falhas metodológicas importantes: a estratégia de busca de ensaios clínicos foi limitada em relação a ensaios publicados; além disso, não abrangeu ensaios não publicados; os autores não consideraram a questão do cegamento do avaliador, foram incluídos ensaios com esquemas de antibioticoprofilaxia inválidos e com omissão de resultados para end-points relevantes, não realizaram a análise de heterogeneidade clínica enquanto possível fonte de heterogeneidade de resultados e não investigaram a ocorrência ou não de perdas ou intervenções pós-randomização (cross-over) ou se a análise dos ensaios levou em conta a intenção de tratar.

Hopkins & Smaill (2000) efetuaram uma meta-análise de 55 ensaios clínicos comparativos com objetivo de determinar qual o regime de antibiótico profilático (múltiplas comparações) é mais eficaz em reduzir a incidência de infecção pós-cesariana.

A estratégia de busca foi adequada, mas não foi investigada a possibilidade de viés de publicação através de gráfico de funil.

Os autores não definem claramente os critérios de inclusão/exclusão dos ensaios clínicos na meta-análise. Segundo os autores, os ensaios foram selecionados por critérios estabelecidos no protocolo, todavia, esse critérios não foram apresentados. Foram considerados válidos todos os ensaios randomizados que compararam, no mínimo, 2 regimes de antimicrobianos ou tipos de administração diferentes (sistêmica/irrigação), timing de administração ou número de doses (dose única e doses múltiplas). Não houve exigência quanto ao cegamento do tratador e principalmente do avaliador, não havendo informação sistemática sobre cegamento nas tabelas.

Os autores não informaram se foram adotados mecanismos para assegurar que a seleção dos estudos não foi influenciada pelo conhecimento dos autores ou resultados dos estudos, embora a extração dos dados dos ensaios tenha sido

realizada por dois revisores e as discrepâncias resolvidas através da discussão entre eles.

Os autores não avaliaram a qualidade dos ensaios a não ser pela utilização da classificação “standard Cochrane criteria”, que considera critérios relativos, apenas, ao cegamento da alocação. Ainda assim, os autores não explicitaram se essa classificação subsidiou a exclusão de ensaios, sendo que, foram incluídos ensaios classificados como tendo efetuado cegamento da alocação insatisfatório ou com informação sobre esse aspecto apresentado de forma não clara.

Os autores não mencionam a análise de heterogeneidade clínica em relação às pacientes, intervenção e end-points, a qual efetuamos, a partir dos dados apresentados nas tabelas da meta-análise, e resumidamente apresentamos a seguir.

Houve ampla variação entre as pacientes em relação aos fatores prognósticos, ruptura de membrana e trabalho de parto. Com relação ao início da intervenção, os autores relatam que a profilaxia foi iniciada logo após o clampeamento do cordão em todos os ensaios, com exceção de três ensaios, nos quais os antimicrobianos foram administrados até duas horas antes do início da cirurgia. Com relação à comparação entre ensaios que utilizaram doses múltiplas e doses únicas, foram incluídos ensaios de validade questionável para o objetivo da meta-análise, nos quais os grupos de tratamento apresentavam, além de diferenças no número de doses, diferenças também quanto ao tipo de antimicrobiano utilizado.

Foram analisados os seguintes end-points : febre, IFO, endometrite, ITU e outras complicações bacterianas sérias (choque séptico, tromboflebite, fascite necrotizante e morte). Morbidade febril e infecção do trato urinário não são geralmente, consideradas medidas válidas, acuradas, de infecção pós-cirúrgica nas cesarianas. Como na meta-análise de Smaill & Hofmeyr (2000), os autores referem ter aceito estudos com quaisquer critérios utilizados pelos estudos primários para as definições dos end-points, sendo que em 36% dos ensaios os critérios não foram apresentados. Os autores não referem, todavia, que as

definições dos end-points variaram com relação a sua sensibilidade e especificidade, apesar de terem sido utilizados critérios compreendidos pelas abrangentes definições do CDC para os referidos end-points (1992 e 1999).

Não foi referida a disponibilidade de informações sobre a execução dos ensaios com relação às intervenções pós-randomização (exclusões e cross-over) e follow-up das pacientes.

Os meta-analistas informaram que a análise foi realizada por intenção de tratar em 21 ensaios. Para 12 ensaios, os autores afirmaram que não foi possível fazer a análise por intenção de tratar. Para os 22 ensaios restantes não foram apresentadas informações sobre esse item. Todavia todos os ensaios foram incluídos nas análises. Por outro lado, os meta-analistas também incluíram ensaios que omitiram os resultados obtidos para end-points relevantes (IFO e endometrite).

Não foi avaliada a heterogeneidade clínica, acima assinalada, enquanto fonte de heterogeneidade de resultados. Para decidir se os estudos foram similares o suficiente para serem combinados foram utilizados apenas os testes estatísticos de heterogeneidade.

Os autores não realizaram análises de sensibilidade, levando em conta as questões relacionadas à inclusão de ensaios que não especificavam se o avaliador dos resultados foi cegado, ensaios sem definições de end-points, ensaios que não especificavam se a análise foi por intenção de tratar e ensaios com perdas de follow-up.

Em resumo, a meta-análise de Hopkins & Smaill (2000) inclui ensaios com desenhos insatisfatórios para a análise da evidência de eficácia e não considera a questão do cegamento do tratador, do paciente e do avaliador. Os autores incluem ensaios que omitem resultados para end-points relevantes (endometrite e IFO). Não efetuam a investigação da heterogeneidade clínica enquanto possível fonte de heterogeneidade de resultados. Além disso, não realizam análises de

sensibilidade para parâmetros relevantes. Conclui-se que a meta-análise apresenta problemas metodológicos importantes.

Devido aos motivos apresentados, as 3 meta-análises selecionadas, Smaill & Hofmeyr (2000), Chelmow & col. (2001) e Hopkyns & Smaill (2000), apresentam falhas metodológicas relevantes, não sendo suficientemente válidas para subsidiarem a avaliação da qualidade no presente estudo.

Devido aos problemas metodológicos apresentados pelas meta-análises analisadas foi necessário construir novas meta-análises para subsidiarem a avaliação da qualidade no presente estudo. Por esse motivo, serão realizadas duas meta-análises. A primeira teve o objetivo de avaliar a eficácia da antibioticoprofilaxia versus placebo e a segunda, avaliar a eficácia da antibioticoprofilaxia em regime de dose-única versus doses múltiplas. Os protocolos serão apresentados a seguir:

#### **3.4.4 - Protocolo das meta-análises realizadas pelo presente estudo:**

##### 1- Objetivos

Primeira meta-análise: Avaliar a eficácia da antibioticoprofilaxia versus placebo em mulheres submetidas a cesarianas.

Segunda meta-análise: Avaliar a eficácia da antibioticoprofilaxia em regime de dose única versus doses múltiplas em mulheres submetidas a cesarianas.

##### 2- Estratégia de busca de ensaios clínicos

— (A estratégia de busca está descrita no item 3.5.1-Estratégia de busca de ensaios clínicos)

- Para investigar o viés de publicação será construído um gráfico de funil, no qual no eixo x serão plotados o risco relativos encontrados nos ensaios e no eixo y o inverso da variância.

### 3- Critérios de seleção de ensaios clínicos

Nesta etapa será analisada apenas a metodologia dos ensaios sem o conhecimento dos resultados.

Os critérios de seleção dos estudos para ambas as meta-análises são descritos a seguir:

- Comparar regimes de antibioticoprofilaxia versus placebo (primeira meta-análise) ou comparar esquemas de antibioticoprofilaxia de dose única versus doses múltiplas (mesmo antibiótico) (segunda meta-análise) em mulheres em geral (sem patologia específica) submetidas à cesariana. Os demais critérios são comuns a ambas as meta-análises.
- Ser um ensaio clínico controlado randomizado e duplo-cego.
- Ter iniciado a profilaxia pela via parenteral em até duas horas antes do início da cirurgia ou no momento do clampeamento do cordão, durante a cirurgia, serão consideradas intervenções válidas esquemas profiláticos com duração de até 24 horas.
- Ser um antibiótico com cobertura antimicrobial relativamente adequada para ambos sub-tipos de infecção pós-cesariana e sem problemas relevantes de segurança.
- Analisar os end-points IFO e endometrite. Em relação à seleção dos end-points, a análise dos conceitos de infecção pós-cesariana (capítulo 3.1.2) levou-nos a selecionar endometrite e IFO.

### 4- Avaliação da pertinência e da qualidade dos ensaios clínicos randomizados duplo-cegos

Os ensaios clínicos placebo-controlados e os comparativos (dose única versus doses múltiplas) selecionados serão avaliados criticamente quanto à sua pertinência e à sua qualidade levando em conta os objetivos da revisão sistemática. Nessa etapa serão examinados minuciosamente, o método, as participantes incluídas, as intervenções, as medidas dos desfechos, a execução e a análise de dados dos ensaios.

A análise da qualidade será efetuada, com o objetivo de se avaliar a força da evidência produzida por cada um e a validade da inclusão do ensaio. Para sua realização será utilizada uma grade teórica (anexo 4) utilizada para a análise dos ensaios clínicos placebo-controlados e comparativos (com pequenas modificações).

Neste item serão avaliados:

- a) As informações apresentadas sobre o processo de randomização (processo em si e tabela pós-randomização para as variáveis prognósticas relevantes).
- b) As etapas do processo de cegamento (alocação, pacientes, responsável pela intervenção, avaliador)
- c) O regime profilático utilizado (antimicrobiano, via, dose, nº de doses, duração)
- d) As informações disponíveis nos ensaios sobre co-intervenções relevantes.
- e) As medidas de end-points utilizadas pelos ensaios: As definições de infecção da ferida cirúrgica e endometrite serão avaliadas tendo como parâmetros, respectivamente, a definição do CDC de 1992, para infecção incisional superficial e profunda, e a do CDC de 1999, para endometrite.
- f) As informações disponíveis sobre a execução dos ensaios com relação às intervenções pós-randomização (exclusões e “cross-over”) e acompanhamento das participantes.

g) As informações que permitem analisar se a análise foi feita por intenção de tratar ou se os dados permitem que a análise seja refeita nesse sentido.

## 5-Análise dos resultados dos ensaios

Antes de procedermos a análise dos resultados, no sentido de compor uma medida sumária do efeito da antibioticoprofilaxia, analisaremos as fontes de heterogeneidade clínica dos ensaios. Serão exploradas as possíveis fontes de heterogeneidade clínica entre os estudos, relativas: aos fatores prognósticos das pacientes incluídas nos estudos anteriormente identificados (ruptura de membrana, trabalho de parto, idade jovem e vaginose bacteriana), às intervenções administradas e às medidas de end-points utilizadas nos ensaios. A análise da heterogeneidade clínica subsidiará a decisão sobre a validade/utilidade de se estimar uma medida sumária dos resultados.

Após a análise da heterogeneidade clínica passaremos à análise da heterogeneidade estatística. A identificação da heterogeneidade estatística será feita pela inspeção da coluna de resultados da grade de análise dos ensaios, pela inspeção visual do gráfico dos resultados dos ensaios e pela aplicação de testes estatísticos (Lau, 1997; Petitti, 2000), considerando a heterogeneidade clínica encontrada (Thompson 1994; Petitti, 2000).

A heterogeneidade estatística será investigada através da aplicação do teste do chi-quadrado considerando-se como estatisticamente significativo valores de p iguais ou menores de 0,10<sup>34</sup>.

Após a avaliação da validade/utilidade da combinação estatística dos dados a partir das análises de heterogeneidade clínica e estatística, os resultados serão

---

<sup>34</sup> Os testes estatísticos de heterogeneidade são usados para determinar se a variabilidade observada nos resultados de um estudo é maior que o esperado devido ao acaso (Thompson, 1994). O teste mais utilizado para calcular a significância estatística da heterogeneidade entre os estudos é baseado na distribuição do chi-quadrado. Esse teste provê uma medida da soma dos quadrados da diferença entre os resultados esperados e observados em cada estudo. Todavia, o teste do chi-quadrado tem baixa sensibilidade para detectar heterogeneidade e deve ser utilizado com cautela. Atualmente tem sido sugerido o uso de um nível de significância de 0,10. Ainda assim, um resultado estatisticamente significativo não deve ser interpretado como uma comprovação de homogeneidade entre os estudos (Petitti, 2000; Thompson 1994).

combinados (ou não) através dos modelos de efeitos fixos ou aleatórios, conforme os resultados das referidas análises. Serão calculadas as medidas de risco relativo e diferença de risco. Será utilizado o software EasyMA<sup>35</sup> 2000.

A análise deverá ser realizada por intenção de tratar. Quando o ensaio não apresentar os resultados por intenção de tratar, mas permitir que essas informações sejam recuperadas, as análises dos resultados serão refeitas por intenção de tratar.

Será realizada análise de subgrupo considerando as variáveis prognósticas ocorrência ou duração de ruptura de membrana e de trabalho de parto:

- 1- Subgrupo 1: cesarianas feitas em mulheres que não desencadearam trabalho de parto e possuíam membranas intactas, definidas, nesse estudo, como cesáreas eletivas;
- 2- Subgrupo 2: cesarianas feitas em mulheres que estavam em trabalho de parto e/ou tinham ruptura de membrana, definidas, nesse estudo, como cesáreas não eletivas.

As análises de subgrupos referidas devem ser realizadas preferencialmente a partir dos ensaios clínicos que contiverem, de forma especificada, os resultados para cada subgrupo acima definido (análise “within” estudos). Caso a maioria dos estudos focalize apenas um dos subgrupos definidos, será realizada uma análise de subgrupos entre os estudos (análise “between” estudos), de menor validade.

Análises de sensibilidade serão realizadas quando ocorrerem falhas ou incertezas em relação aos seguintes parâmetros: momento de início da profilaxia, cegamento do avaliador e análise dos dados por intenção de tratar. Tais análises de sensibilidade serão feitas para se avaliar o quão sensíveis são os resultados à retirada de ensaios com falhas ou incertezas quanto a esses parâmetros.

---

<sup>35</sup>EasyMA - desenvolvido pelo Department of Clinical Pharmacologist Cardiological Hospital-Lyon France e obtido no site da Cochrane Collaboration <http://www.cochrane.de/>.

### **3.4.5 -Estratégia de busca de ensaios clínicos (para ambas as meta-análises)**

As escolhas das fontes de busca de ensaios clínicos no presente trabalho tiveram como base as recomendações de Cook & col. (1995) e do Cochrane Reviewers' Handbook versão 4.1. Todavia, não foram utilizadas a busca em registros de ensaios clínicos, agências financiadoras, indústrias e busca por contato com especialistas, pois a utilização dessas fontes, às quais temos pouco acesso, representa custos elevados, inviabilizando seu uso no desenvolvimento desse trabalho.

A estratégia de busca teve o objetivo de identificar o maior número possível de ensaios clínicos que abordaram o tema da antibioticoprofilaxia cirúrgica em cesarianas.

A estratégia de busca incluiu os seguintes tópicos:

- a) Busca em base de dados eletrônicas (The Cochrane Controlled Trials Register e Medline) .
- b) Busca nas referências bibliográficas de ensaios clínicos, livros e revisões
- c) Busca em periódicos, materiais de congressos

#### a) Busca em bases de dados eletrônicas

Diversas bases são disponíveis, atualmente, como por exemplo a da Cochrane Library, Embase, Medline, HealthStar e Web of Sciencies. As mais utilizadas são o Medline e o Embase (Dickersin, 1994).

No entanto, a base de dados que permite uma busca mais extensiva é o Medline e o uso da Embase seria uma fonte complementar importante. Utilizamos a base do Medline, pois essa se constitui em uma base de dados abrangente e que permite acesso online gratuito através do PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>). Não foi possível utilizar o Embase nesse trabalho, pois essa base de dados não permite acesso online gratuito. Por outro

lado, utilizamos a base de dados da Cochrane Library com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca no Medline. A base da Cochrane Library foi acessada através da Bireme (<http://www.bireme.br/cochrane>).

#### — Busca na Cochrane Library

Desde 1996, a Cochrane Collaboration tem desenvolvido sua própria central de registro de estudos. Esse registro incluiu as meta-análises e os ensaios que foram identificados através do trabalho sistemático de busca, desenvolvido pelos diversos Collaborative Review Groups (CRG). Os CRGs integram um registro central de ensaios clínicos randomizados, o *Cochrane Controlled Trials Register* (CENTRAL/CCTR), constituindo-se como uma das mais completas base de dados de ensaios clínicos.

Para a busca na base de dados CENTRAL/CCTR foram utilizados os seguintes termos: (Cesar\* or caesar\*) and (antibiot\*, antimicr\*, prophyla\*). Nesse processo foram captados 189 estudos.

#### — Busca no Medline

A estratégia de busca do presente trabalho no Medline foi fundamentada na proposta de Dickersin & col. (1994), anteriormente apresentada, tendo sido adaptada pelo uso de palavras livres, MESH terms e wild cards relacionados à condição (cesariana) e às intervenções (antibioticoprofilaxia) de interesse.

A busca foi realizada no mês de agosto de 2001 e compreendeu o período de 1966 à 2001.

- 1.randomized controlled trial.pt.
2. randomized controlled trials/
3. controlled clinical trial.pt.
4. random allocation/
5. double blind method/

6. single-blind method/
  7. or/1-6
  8. clinical trial.pt.
  9. exp clinical trials/
  10. (clin\* trial\*)
  11. ((singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\*))
  12. placebos/
  13. placebo\*.
  14. random\*
  15. research design/
  16. or/8-15
  17. meta analysis.pt
  18. systematic review
  19. systematic review.pt
  20. overview
  21. review
  22. or/17-21
  23. 7 or 16 or 22
  24. caesar\*
  25. cesar\*
  26. 24 or 25
  27. prophyla\*
  28. antibiot\*
  29. antimicr\*
  30. or /27-29
  31. and/ 23, 26, 30
- Foi utilizado o limite (human) para todas as consultas.

Nesse processo foram captados 435 estudos.

#### b) Referências bibliográficas de artigos

Foram realizadas buscas nas referências bibliográficas das meta-análises, dos ensaios clínicos e de capítulos de livros texto de interesse para o assunto. Foram encontrados 8 ensaios adicionais à pesquisa no Medline e Cochrane Library.

#### c) Busca manual

Para facilitar a localização de ensaios publicados, mas que estão em revistas não indexadas pelo Medline, deve-se proceder a busca manual em periódicos da área específica de interesse. O periódico buscado manualmente foi o do Brazilian

Journal of Infectious Diseases para os anos de 2000 e 2001, dado que outros periódicos não indexados disponíveis nas bibliotecas consultadas não costumam publicar ensaios clínicos randomizados. Não foi identificado nenhum ensaio adicional à busca da Cochrane Library e Medline.

Outra fonte de informação importante são os materiais apresentados em congressos e simpósios, por poderem dar indicações valiosas de estudos não publicados (Clarke & Oxman, 2000). A busca em resumos de congressos foi realizada nos materiais disponíveis, apenas on line, sobre as atividades das seguintes associações: *American College of Obstetricians and Gynecologists*, *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*, *Society of Perinatal Obstetricians*, *Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology*. A busca foi realizada no início do ano de 2002, correspondendo aos congressos de 2001.

#### **3.4.6 - Seleção preliminar dos ensaios clínicos**

A seleção dos estudos é a etapa seguinte à busca estratégica, na qual são usadas diversas fontes para identificar todos os estudos que potencialmente podem ser incluídos na revisão, segundo critérios pré-estabelecidos, que foram, nesse caso:

- Comparar regimes de antibioticoprofilaxia versus placebo ou comparar esquemas de antibioticoprofilaxia de dose única versus doses múltiplas (mesmo antibiótico) em mulheres em geral (sem patologia específica) submetidas à cesariana. A comparação de antibioticoprofilaxia versus placebo refere-se a primeira meta-análise e a comparação antibioticoprofilaxia de dose única versus doses múltiplas, a segunda meta-análise. Os demais critérios foram comuns a ambas as meta-análises.
- Ser um ensaio clínico controlado randomizado e duplo-cego.
- Ter iniciado a profilaxia pela via parenteral em até duas horas antes do início da cirurgia ou no momento do clampeamento do cordão, durante a cirurgia,

tendo sido consideradas intervenções válidas esquemas profiláticos com duração de até 24 horas.

- Ser um antibiótico com cobertura antimicrobial relativamente adequada para ambos sub-tipos de infecção pós-cesariana e sem problemas relevantes de segurança.
- Analisar os end-points IFO e endometrite.

Em nossa busca estratégica, conforme já visto, foi priorizada a sensibilidade, visando a captação do maior número possível de ensaios válidos; por conseguinte, vários artigos não relevantes foram captados nessa busca. Desta forma, uma primeira triagem foi necessária para que se excluísse aqueles artigos que claramente não faziam parte do grupo dos ensaios potencialmente válidos. A seleção dos estudos no presente trabalho apresentou a seguinte seqüência:

- 1- Na primeira etapa foi realizada uma exclusão de estudos identificados, através dos títulos. O critério utilizado para a seleção dos estudos, nessa etapa inicial, foi apenas ser um ensaio clínico de antibioticoprofilaxia em cesarianas. Nesse caso foram classificados como estudos não selecionados todos os ensaios que apresentavam uma população incluída com uma comorbidade específica como, por exemplo, SIDA, cardite reumática, que não se referiam a profilaxia cirúrgica com antimicrobianos, na maioria das vezes se referiam a antibioticoterapia ou que no título explicitavam possuir um outro desenho de estudo, como por exemplo, coorte. Quando havia alguma dúvida em relação à inclusão do artigo, ele era selecionado para a etapa posterior. Após essa primeira triagem, restaram 168 estudos, sendo que 129 foram identificados na base da Cochrane e os restantes nas demais bases.
- 2- Na segunda etapa, foi realizada uma seleção pelos resumos. Quando houve dúvida em relação a algum resumo, o ensaio foi incluído para análise posterior do texto. Os critérios da triagem foram semelhantes ao da seleção pelos

títulos, acrescentando-se o critério da comparação dose única versus doses múltiplas. Como resultado dessas duas primeiras etapas, foi criada uma coleção de estudos pré-selecionados contendo 68 ensaios sobre antibioticoprofilaxia em cesarianas, dos quais, 56 apresentavam comparação de antibioticoprofilaxia versus placebo e 14 comparavam dose única versus doses múltiplas (sendo que dois ensaios realizaram os dois tipos de comparação).

3- Na terceira etapa, a seleção foi realizada através dos textos (metodologia) dos ensaios para se compor uma lista de estudos incluídos e excluídos.

Em relação à seleção dos end-points, a mencionada análise dos conceitos de infecção pós-cesariana levou-nos a selecionar endometrite e IFO. Os end-points endometrite e IFO foram analisados em todos os ensaios identificados até a segunda etapa, exceto no ensaio de Allen & col. (1972) que analisou apenas morbidade febril. Conforme os nossos critérios pré-estabelecidos, foram excluídos 3 ensaios que examinaram apenas 1 end-point; também foram excluídos 15 ensaios por não apresentarem informações sobre cegamento das pacientes e dos responsáveis pela intervenção. Ainda foram excluídos 3 ensaios<sup>36</sup> por problemas de segurança ou relativos a espectro inadequado dos antimicrobianos e 8 ensaios por terem duração da profilaxia acima de 24 horas. Os ensaios excluídos são apresentados no anexo 3.

Assim, dos 56 ensaios que comparavam antibioticoprofilaxia versus placebo restaram 26 ensaios.

---

<sup>36</sup> No processo de seleção inicial dos ensaios clínicos, foi excluído 1 ensaio que utilizou um antimicrobiano com problemas de segurança e 2 ensaios, Ruiz Moreno & cols. (1991) e Karhunen & cols. (1985), que utilizaram os antimicrobianos, metronidazol e Tinidazol, com cobertura inadequada para microorganismos frequentemente associados à endometrite e IFO, que apesar de possuírem ampla cobertura para bactérias anaeróbias, não apresentam cobertura para bactérias aeróbias comuns (gram negativas e positivas) e apresentam baixa cobertura para anaeróbios facultativos e estreptococos microaerófilos. As bactérias aeróbias constituem uma parcela importante da microflora envolvida nas endometrites e infecções de ferida pós-cesariana.

Apesar da importância clínica de end-points mais graves como bacteremia, sepse e choque, estes são pouco frequentes e foram analisados por um número reduzido de ensaios. Nenhum ensaio analisou o end-point mais geral infecção do sítio cirúrgico.

Dos 55 ensaios comparativos identificados através da estratégia de busca, 41 comparavam vias de administração ou tipos de antimicrobianos, os quais foram excluídos e 14 comparavam esquemas de dose única e doses múltiplas, sendo que, destes, 6 comparavam dose-única e doses múltiplas de antimicrobianos diferentes, o que, ao nosso ver, invalidava a comparação em relação ao número de doses. Assim, esses 6 ensaios<sup>37</sup> também foram excluídos, restando 8 ensaios.

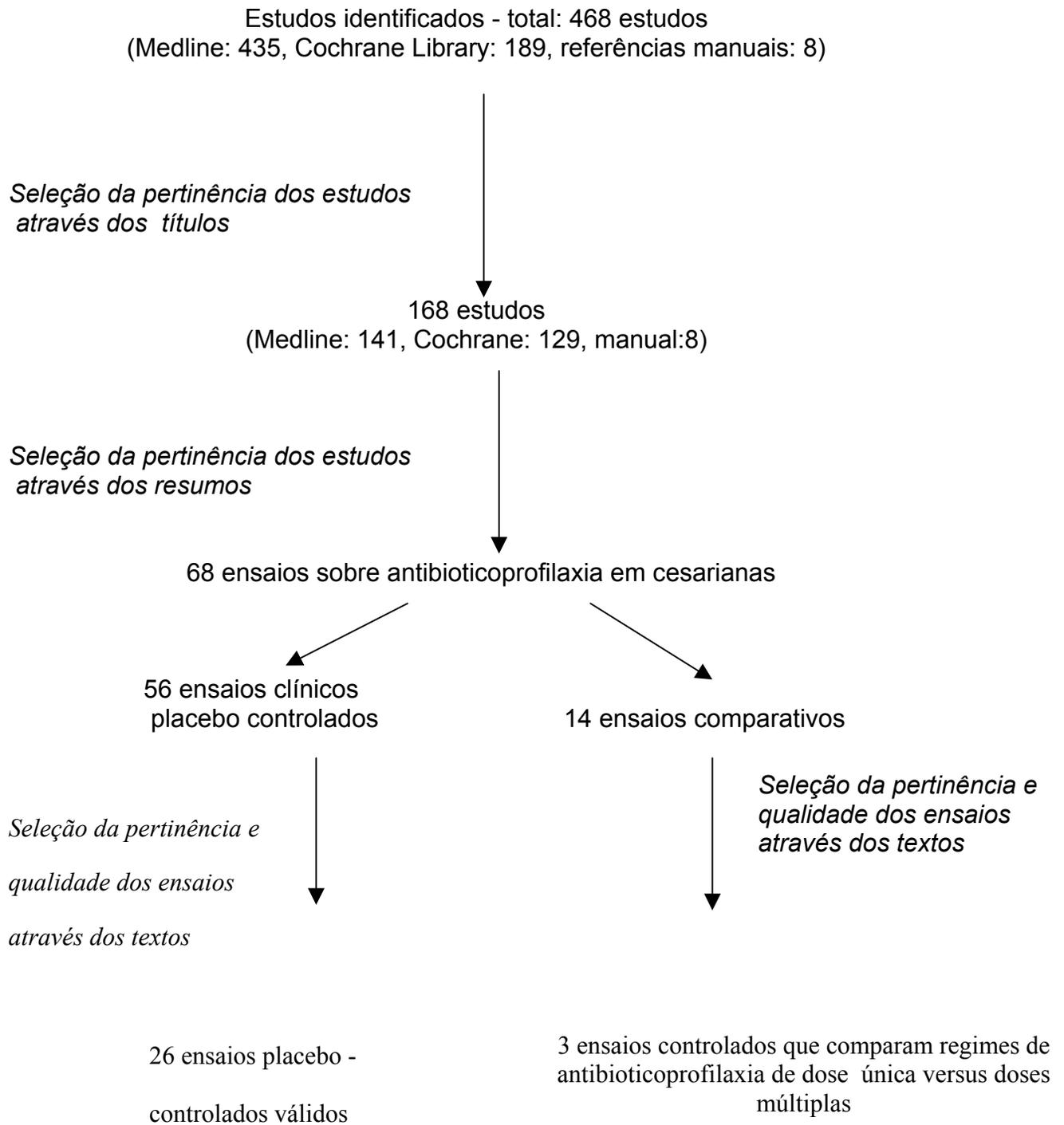
Dos ensaios restantes, o ensaio de Masse & cols (1988) foi excluído porque a leitura do texto indicou que as pacientes não haviam sido efetivamente randomizadas. Os ensaios de Faro & cols. (1990) e Gonik & cols. (1985) também foram excluídos porque analisavam apenas endometrite. O ensaio de Jakobi & cols (1988) foi excluído porque não refere cegamento (também não refere utilização de placebo no grupo de dose única, para completar o número de doses, no sentido de mascarar a diferença de doses entre os grupos de dose única e doses múltiplas). O ensaio de Leonetti & cols (1989) foi excluído porque os autores referem apenas que o estudo foi cegado, mas não há informações sobre o uso de placebo ou sobre as formas de cegamento. Restaram, então, 3 ensaios clínicos controlados randomizados comparativos de dose única versus doses múltiplas do mesmo antimicrobiano, a saber: Gall (1987), Hawrylyshyn (1983) e Roex (1987).

Abaixo apresentamos um esquema ilustrando os resultados da estratégia de busca e da seleção dos ensaios clínicos.

---

<sup>37</sup> Ensaios excluídos porque comparavam dose-única e doses múltiplas de antimicrobianos diferentes-Galask (1988), Hartert (1987), Mansueto (1989), Mc Gregor (1986), Mc gregor (1988) e Von Mandach (1993).

## ESQUEMA DOS RESULTADOS DA ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS



**A SEGUIR EFETUAMOS A ETAPA DA ANÁLISE DA PERTINÊNCIA E QUALIDADE DOS ENSAIOS SELECIONADOS PARA CADA META-ANÁLISE, QUANDO EXAMINAMOS, MINUCIOSAMENTE, O MÉTODO, OS PARTICIPANTES, AS INTERVENÇÕES, AS MEDIDAS DOS DESFECHOS, A EXECUÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS DOS ENSAIOS.**

### ***3.4.7 Avaliação da pertinência e da qualidade dos ensaios clínicos***

Os estudos relevantes, após serem identificados e selecionados para a inclusão, foram avaliados criticamente quanto à sua pertinência e à qualidade em relação aos objetivos da revisão sistemática. Nessa etapa foi analisado um conjunto de informações sobre cada estudo selecionado, compreendendo itens relativos ao desenho, às inclusões, à intervenção, aos desfechos estudados e suas medidas e à performance e análise dos dados de cada ensaio.

Os ensaios selecionados foram submetidos a uma análise da qualidade, no sentido de avaliar a força da evidência produzida por cada um e a validade de sua inclusão no presente estudo. Esta análise foi realizada utilizando-se um "checklist" ver anexo 4. Para a elaboração do "checklist" foram utilizados os trabalhos de Altman (1999) e de Oxman (1994). A partir do "Checklist" foi construída uma grade teórica (anexo 5). As características dos ensaios clínicos placebo-controlados e os comparativos gradeados são apresentados, respectivamente nos anexos 6 e 7.

#### **3.4.7.1 - Ensaio placebo controlados**

Dos 26 ensaios pré-selecionados, apenas 4 apresentaram tamanho amostral maior que 200, 11 entre 101 e 200 participantes e 11 tiveram entre 50 e 100 participantes. Os ensaios, em geral, apresentaram claramente os critérios de inclusão/exclusão das participantes; 4 ensaios relataram ter excluído pacientes com corioamnionite, todavia não explicitaram os critérios utilizados para o seu diagnóstico.

Em todos os ensaios foi referida a realização de randomização, todavia, nenhum ensaio referiu ter realizado randomização estratificada e por blocos para as variáveis prognósticas identificadas anteriormente. No ensaio de Rehu & cols (1986) os autores referem que um dos 4 grupos de comparação foi formado por pacientes não randomizados; por esse motivo, optamos por excluir da análise os resultados referentes a esse grupo.

A maioria dos ensaios apresentou uma tabela pós-randomização; no entanto, a estrutura das variáveis apresentadas não incluiu, em geral, as variáveis prognósticas identificadas pelos estudos anteriormente revisados (item 3.3.3).

A variável ocorrência de ruptura de membrana foi apresentada em 9 ensaios, sendo essa informação complementada pela duração média de ruptura em 6 desses ensaios. Em relação à variável ocorrência de ruptura de membrana, foi observado desequilíbrio em favor do grupo tratado em apenas 1 ensaio.

Em 7 outros ensaios, apenas a variável duração média da ruptura foi apresentada, sendo que em 6 ensaios, não havia informação se no cálculo da duração média estavam incluídos os dados de ruptura igual a 0. A variável duração média de ruptura isoladamente não fornece informação adequada sobre a estrutura de risco das pacientes nos diferentes grupos (tratado/placebo). A informação sobre a ocorrência do evento em conjunto com as categorias de duração da ocorrência seria mais relevante para analisarmos a efetividade da randomização em relação a esse fator. Em 4 ensaios foi observado desequilíbrio nos grupos em relação à variável duração média de ruptura de membrana. Todavia, conforme visto anteriormente, dado que essa variável é uma aproximação insuficiente das variáveis associadas a risco (ocorrência e duração da ruptura de membrana), esses dados não nos permitem concluir até que ponto esse desequilíbrio pode ter sido relevante com relação aos resultados dos ensaios (tratado/placebo).

Os dados apresentados nas tabelas pós-randomização não indicam favorecimento específico de um dos grupos de tratamento (placebo ou tratado) em

relação à variável duração de ruptura de membrana, no conjunto de ensaios analisados.

A ruptura de membrana por categorias de duração, relevante devido ao aumento acentuado do risco de infecção com o aumento do tempo de ruptura, foi apresentada, apenas, em 3 estudos e as categorias consideradas foram duração de ruptura igual a 0, ruptura entre 0 e 12 h e ruptura > 12 h; dois outros estudos apresentaram outros intervalos (> 3h; > 6h). Dos ensaios com informação relevante sobre a distribuição das variáveis prognósticas, dois apresentaram dados que evidenciaram desequilíbrio acentuado dos grupos tratado e placebo em relação à ruptura de membrana maior que 12 horas, de alto valor preditivo; em um dos ensaios, o desequilíbrio beneficiava o grupo placebo e, no outro, o tratado.

A variável ocorrência de trabalho de parto foi apresentada em apenas 6 estudos; em 4 foi complementada pela informação da média de duração. Outros 7 ensaios apresentaram apenas o tempo médio do trabalho de parto, sendo que a maioria dos ensaios não informou se foi considerado tempo de trabalho de parto igual a 0 no cálculo da média da referida variável.

No que diz respeito à variável ocorrência de trabalho de parto, houve desequilíbrio em 2 ensaios, um deles em favor do grupo tratado e outro em favor do placebo (sendo que neste último trabalho, essa vantagem foi, possivelmente, compensada, já que houve também desequilíbrio em relação à duração de trabalho de parto maior que 6 horas, em favor do grupo tratado<sup>38</sup>).

Assim, é importante ressaltar que, embora, a maioria dos estudos afirme ter alcançado grupos comparáveis entre si, a informação disponível, mostra/indica a ocorrência de desequilíbrio em vários estudos. Na maioria dos ensaios, os dados apresentados foram limitados para avaliarmos essa questão.

Em relação à variável prognóstica idade materna menor que 20 anos, a

---

<sup>38</sup> É plausível que a duração do trabalho de parto (além da ocorrência de trabalho de parto) seja uma variável associada positivamente com a infecção pós-operatória nas cesarianas, embora essa hipótese não esteja evidenciada, conforme visto anteriormente. Em 4 ensaios foi observado desequilíbrio nos grupos em relação à variável duração média de trabalho de parto.

maioria dos ensaios apresentou, apenas, dados sobre a idade média das participantes (apenas o estudo de Haglund & cols (1989) apresentou o dado de idade por categorias (idade < 18 anos)). Embora, nesses estudos, a idade média do grupo placebo tenha sido similar à do grupo tratado, a informação sobre idade média não contribui para a avaliação da efetividade da randomização em relação a essa variável prognóstica, pois não permite a estimativa do percentual de mulheres com idade < 20 anos nos grupos tratado e placebo.

Assim, apesar da maioria dos estudos ter apresentado tabela pós-randomização, os dados apresentados foram, em geral, insuficientes para subsidiar a análise da distribuição dos fatores prognósticos identificados nos ensaios analisados, limitando bastante a análise do sucesso da randomização com relação às variáveis prognósticas anteriormente identificadas.

Todos os ensaios referiram a realização de cegamento do tipo duplo-cego, e a maioria deles informou que o placebo tinha características semelhantes à droga, enquanto que o cegamento da alocação não foi explicitado na maioria dos ensaios. Apenas 3 estudos referem claramente ter efetuado alocação cegada, em 14 ensaios essa informação estava implícita, mas 8 ensaios não apresentaram nenhuma informação sobre cegamento da alocação. Em um dos ensaios a alocação não foi cegada.

Dentre os ensaios incluídos, não identificamos nenhum problema adicional de validade e pertinência quanto à intervenção, além daqueles ocorridos na seleção inicial, que invalidasse a utilização do ensaio.

Em 9 ensaios, a profilaxia foi iniciada até 1 hora antes do início da cirurgia, possibilitando o alcance de níveis teciduais de antimicrobianos no decorrer da cirurgia. Nos 17 ensaios restantes, a intervenção foi iniciada logo após o clampeamento do cordão, não propiciando a exposição do tecido ao antimicrobiano desde o início da cirurgia até o final do procedimento. Conforme previsto no protocolo, esse item será objeto de uma análise de sensibilidade.

Apenas 5 ensaios forneceram informação relevante sobre co-intervenções

(2 ensaios relataram a utilização de monitoramento fetal interno em todas as mulheres, o que propicia corioamniotite/endometrite, e 2 ensaios restringiram o número de exames vaginais pré-parto, no sentido de prevenir corioamniotite/endometrite, através de contaminação pela flora cervicovaginal).

Conforme o protocolo, foram incluídos apenas ensaios que analisavam separadamente os end-points endometrite e IFO. As definições dos end-points dos ensaios foram analisadas e apresentadas na grade do desenho dos ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados (anexo 6). As definições de infecção da ferida cirúrgica e endometrite foram avaliadas tendo como referência, respectivamente, a definição do CDC de 1992, para infecção incisional superficial e profunda, e a do CDC de 1999, para endometrite, conforme conclusão do item - 3.1.2.1. Para 1 ensaio não foi possível fazer comparação com a definição do CDC (1999), pois os autores não deixaram claro o algoritmo que define a presença ou não de endometrite; em 2 ensaios, os autores não deixam claro o algoritmo que define a presença ou não dos subtipos de IFO.

Dos 26 ensaios analisados, 4 não explicitaram os critérios que definem endometrite e 6 não explicitaram os critérios que definem IFO.

Foram observadas variações na especificidade e sensibilidade das definições dos end-points, todavia, todas as definições foram consideradas válidas, com exceção da definição do estudo de Young & cols. (1983) para endometrite. O ensaio de Young (1983) utilizou a seguinte definição: febre e ausência de evidência clínica ou laboratorial de infecção em outro sítio. Esta definição foi considerada não válida para o end-point endometrite, pois é muito sensível, já que os autores não caracterizaram febre<sup>39</sup> e não apresentaram critérios adicionais para a classificação de endometrite, segundo o CDC, 1999. Assim, o ensaio foi excluído da análise por apresentar resultados válidos para

---

<sup>39</sup> Na definição do CDC, 1999, febre é um critério válido para medir endometrite desde que maior que 38°C.

apenas um dos end-points, dessa forma, não cumprindo um dos critérios de inclusão previamente apresentado no protocolo da meta-análise (analisar os end-points IFO e endometrite). O ensaio de Bagratee & cols. (2001) utiliza três classificações para IFO: celulite e eritema (compatíveis com um dos critérios do CDC, 1992, de Infecção incisional profunda), exsudato purulento (compatível com um dos critérios do CDC, 1992 de Infecção incisional superficial e profunda) e secreção serosanguinolenta (não compatível com definição CDC, 1992 de Infecção incisional, muito sensível). Como este último critério foi muito sensível, diferindo bastante das definições dos outros estudos e os autores apresentam os resultados por tipo de IFO, excluímos os resultados relativos a essa classificação.

A informação nos ensaios sobre tempo e forma de acompanhamento das pacientes foi limitada. Em 2 ensaios, não havia informação sobre tempo, forma de acompanhamento ou tempo de internação de rotina (ou tempo médio de internação). Apenas 14 ensaios apresentaram informação sobre tempo total de acompanhamento e 7 desses, apresentaram alguma informação sobre a forma desse acompanhamento pós-alta hospitalar. Os autores referiram acompanhamento através de consulta (válido) e por contato telefônico, envio de questionário, monitoramento via base de dados computadorizada ou contato com familiares (possivelmente menos válidos). O tempo total de acompanhamento informado (acima de 30 dias) foi adequado para a realização do diagnóstico de endometrite e IFO, uma vez que, conforme visto anteriormente, a infecção pós-cesariana instala-se, em geral, nos dez primeiros dias após o parto e a endometrite, instala-se geralmente, no 4º ou 5º após o parto. Em dois desses ensaios foi informado o tempo médio de permanência, 4,4 dias e 6,9 dias, o primeiro insuficiente para ambos os end-points. Em outros 2 ensaios, apesar de não haver informação sobre tempo de acompanhamento total, havia informação sobre o tempo de internação de rotina (relativo ao acompanhamento de casos não complicados, por infecção inclusive), que foi de 7 e 10 dias, tempo, provavelmente, suficiente para a detecção da maioria dos

casos de endometrite e IFO, conforme visto anteriormente. Em 8 ensaios, a informação mais relevante disponível foi o tempo médio de internação (que superestima o tempo de internação rotineiro, devido a intercorrências), sendo que em 6 ensaios ele foi de, no mínimo, 5,8 dias. Pode-se inferir, dado os percentuais de infecção observados, que, provavelmente, o tempo de internação de rotina dos referidos ensaios foi de aproximadamente 5 dias, suficiente, em geral, apenas para a detecção das endometrites, conforme visto anteriormente.

Em relação às informações disponíveis sobre cegamento do avaliador, no conjunto de ensaios placebo-controlados analisados, 13 dos 26 ensaios referem que o avaliador foi cegado. Portanto, para a metade dos ensaios, não havia informação sobre esse item. Esta questão é, em tese, relevante, uma vez que, algumas definições dos end-points apresentadas pelos ensaios consideravam critérios subjetivos. Apesar da possibilidade de o responsável pela intervenção e de o avaliador serem a mesma pessoa, essa informação não foi apresentada nesses ensaios. Oito dos 13 ensaios que não informavam se o avaliador foi cegado (Gibbs & cols. (1972), Gibbs & cols. (1973), Gibbs & cols. (1981), Kreutner & cols. (1978), Stiver (1983), Saltzman (1985), Haglund (1989), e Ismail & cols. (1990)), utilizaram como critérios para o diagnóstico de endometrite febre e hipersensibilidade uterina, o primeiro, objetivo, mas o segundo, subjetivo. O não cegamento do avaliador possibilitaria então, em tese, o surgimento de viés.

Em relação à avaliação de IFO, dentre os ensaios que não informaram se o avaliador foi cegado, 2 ensaios (Stiver & cols. (1983) e Haglund & cols. (1989)), utilizaram como critérios para o diagnóstico de IFO hipersensibilidade local, vermelhidão, edema e/ou calor, critérios subjetivos, possibilitando o surgimento de viés. Nos ensaios de Duff & cols. (1982) e Harger & cols. (1983), não há informação sobre o cegamento do avaliador; todavia, essa questão é minimizada pelo fato de que as medidas usadas são mais objetivas, pois requerem além de febre, critério objetivo, e hipersensibilidade uterina, subjetivo, outros critérios para

o diagnóstico de endometrite, como secreção purulenta ou cultura microbiológica positiva, ambos objetivos. Três ensaios não apresentaram critérios para a definição de endometrite e de IFO e não referiram se o avaliador foi cegado, impossibilitando a análise da relevância do não cegamento do avaliador. Os 8 ensaios restantes apresentaram definições para IFO que exigiam critérios mais objetivos como, febre, presença de pus e/ou celulite, minimizando o problema da incerteza sobre o cegamento do avaliador.

Conforme previsto no protocolo de nossa meta-análise, anteriormente mencionado, será realizada uma análise de sensibilidade para avaliar quão sensíveis são os resultados à retirada de ensaios que não informaram se o avaliador foi cegado ou não.

A partir dos dados apresentados na metodologia dos ensaios, identificamos 9 ensaios que relataram perdas pós-randomização; um desses estudos não explicitou os motivos das perdas (exclusões). Os outros ensaios não relataram perdas na metodologia; todavia, essa questão será melhor investigada na análise dos resultados dos ensaios, assim como, as informações sobre a forma de análise dos dados dos ensaios que apresentaram perdas. Os ensaios não relataram, na metodologia, se a análise foi por intenção de tratar ou não.

#### 3.4.7.2 - Ensaios comparativos (dose única versus doses múltiplas)

Os 3 ensaios comparativos pré-selecionados apresentaram tamanho amostral entre 100 e 140 participantes. Os ensaios, em geral, apresentaram claramente os critérios de inclusão/exclusão das participantes, entretanto, 1 ensaio, apesar de ter apresentado critérios de inclusão, não apresentou critérios de exclusão. Todos os ensaios utilizaram critérios de inclusão compatíveis com os definidos no protocolo de nossa meta-análise, assim como, utilizaram, geralmente, critérios de exclusão de rotina, necessários à condução dos ensaios (alergia ao antimicrobiano, presença de febre).

Um ensaio (n=124) incluiu apenas mulheres que no momento do parto apresentavam os dois fatores de risco (cesáreas não eletivas - classificadas como risco 2), ao passo que no ensaio de Gall & cols (1987), foram selecionadas 116 mulheres com alto risco de infecção, definida pelos autores pela presença de um dos seguintes critérios: trabalho de parto e/ou ruptura de membrana > 6 h ou 3 ou mais exames vaginais ou monitoração fetal interna > 9 h ou uso de "intrauterine pressure catheter" (cesáreas não eletivas-classificadas como risco 1 ou 2), todavia, aproximadamente 80% das mulheres possuíam os dois fatores de risco (classificadas como risco 2). O outro ensaio (n=138) incluiu mulheres submetidas a cesarianas em geral (eletivas ou não eletivas- classificadas como risco 0,1 ou 2).

Em todos os ensaios foi referida a realização de randomização, todavia, nenhum deles explicitou o método utilizado, não havendo referência à realização de estratificação ou blocagem.

Todos os ensaios apresentaram uma tabela pós-randomização; no entanto, a estrutura das variáveis apresentadas não incluiu todas as variáveis prognósticas identificadas pelos estudos anteriormente revisados (item 3.3.3).

A variável ocorrência de ruptura de membrana foi apresentada em 2 ensaios (Roex & cols. 1986 e Gall & cols. 1987), sendo maior que 40% em todos os subgrupos de tratamento. Não foi observado, nesses estudos, desequilíbrio em relação à essa variável. Nos 3 estudos, a duração da ruptura de membrana foi elevada, acima de 8 horas em todos os subgrupos de tratamento. Houve desequilíbrio importante nas médias de duração da ruptura de membrana entre os grupos de tratamento nesses 3 estudos, favorecendo ao grupo de doses múltiplas, indicando uma probabilidade elevada de que haja diferença entre os subgrupos de tratamentos no percentual de pacientes na categoria de maior risco (ruptura de membrana > 12 horas). Nenhum ensaio apresentou a variável ruptura de membrana por categorias de duração, relevante devido ao aumento acentuado do risco de infecção com o aumento do tempo de ruptura. Conforme já mencionado, essa informação em conjunto com a ocorrência de ruptura seria mais relevante

para analisarmos a efetividade da randomização em relação a esse fator do que a medida e desvio padrão do tempo de ruptura.

Nos estudos de Roex & cols. (1986) e Gall & cols. (1987), também foi apresentada a variável ocorrência de trabalho de parto, que também foi maior que 40% em todos os subgrupos de tratamento. Não foi observado desequilíbrio nos subgrupos de tratamento em relação à essa variável. Nos 3 ensaios foi apresentada a variável duração média do trabalho de parto, que também foi elevada, acima de 7,7 horas em todos os subgrupos de tratamento. Também foi observado desequilíbrio entre os subgrupos de tratamento nos estudos, correspondente ao desequilíbrio na duração média de ruptura, ou seja, o grupo de múltiplas doses apresentou os valores mais baixos.

Em relação à variável prognóstica idade materna menor que 20 anos, nenhum ensaio apresentou o dado de idade por categorias (idade < 18 anos).

No ensaio de Roex & cols (1986) foi observado também desequilíbrio bastante relevante nos grupos em relação ao percentual de mulheres com anemia grave (Hb < 7,0 mmol/l). Apesar desse fator não ter sido identificado nos estudos anteriormente revisados sobre fatores prognósticos de infecção pós-cirúrgica nas cesarianas, níveis tão baixos de hemoglobina são associados à baixa imunocompetência, sendo biologicamente plausível que predisponham a complicações infecciosas pós-parto. O desequilíbrio também favoreceu o grupo múltiplas doses cujo percentual de mulheres com anemia (Hb <7 mmol/l) foi aproximadamente o dobro daquele do grupo dose única (39% vs 22%).

Os dados apresentados nas tabelas pós-randomização dos 3 estudos indicam a presença de desequilíbrio em relação à variável duração de ruptura de membrana, em todos os estudos favorecendo o grupo de múltiplas doses. Esse grupo de tratamento também foi favorecido em relação ao percentual de mulheres com anemia grave no estudo de Roex & cols. (1986).

Os ensaios referiram a realização de cegamento do tipo duplo-cego, e informaram a utilização de placebo na segunda e terceira dose do grupo de

múltiplas doses. Quanto ao cegamento da alocação, em 1 ensaio essa informação estava implícita, mas nos outros 2 não havia nenhuma informação.

Em relação à intervenção, não identificamos nos 3 ensaios nenhum problema adicional de validade e pertinência quanto à intervenção, que invalidasse a utilização do ensaio, além daqueles ocorridos na seleção inicial.

Em todos os ensaios, a profilaxia foi iniciada logo após o clampeamento do cordão, não propiciando a exposição do tecido ao antimicrobiano desde o início da cirurgia até o final do procedimento.

Nenhum ensaio forneceu informação relevante sobre co-intervenções.

Todos os ensaios apresentaram os critérios que definiram IFO e endometrite. As definições dos end-points dos ensaios foram analisadas e apresentadas na grade do desenho dos ensaios clínicos comparativos (anexo 7). As definições de infecção da ferida cirúrgica e endometrite foram avaliadas tendo como referência, respectivamente, a definição do CDC de 1992, para infecção incisional superficial e profunda, e a do CDC de 1999, para endometrite, conforme conclusão do item - 3.1.2.1. Foram observadas variações na especificidade e sensibilidade das definições dos end-points, todavia, todas as definições foram consideradas válidas. Em relação à infecção da ferida cirúrgica, 1 ensaio apresentou definição mais específica do que a definição do CDC, 1992, de infecção incisional profunda, embora tenha utilizado critérios abrangidos pela definição do CDC, 1992.

A informação nos ensaios comparativos sobre tempo e forma de acompanhamento das pacientes também foi limitada. Um ensaio não apresentou nenhuma informação sobre tempo de acompanhamento total, tempo de internação rotineiro ou tempo médio de internação. Apenas 1 ensaio apresentou informação sobre tempo total de acompanhamento, 6 semanas, adequado para a avaliação dos desfechos, embora não tenha apresentado informação sobre a forma desse acompanhamento pós-alta hospitalar. Outro ensaio apresentou apenas a informação sobre tempo médio de internação (que superestima o tempo de

internação rotineiro, devido a intercorrências), podendo-se inferir, dado os percentuais de infecção observados, que, provavelmente, o tempo de internação rotineiro foi de aproximadamente 8 a 9 dias, suficiente, em geral, para a detecção dos desfechos, principalmente das endometrites, conforme visto anteriormente.

No conjunto de ensaios comparativos, o ensaio de Hawrylyshyn (1983) é o único que possui informação sobre o cegamento do avaliador. Esta questão é bastante relevante, uma vez que, as definições dos end-points apresentadas pelos ensaios consideravam critérios subjetivos. Os ensaios que não informavam se o avaliador foi cegado utilizaram como critérios para o diagnóstico de endometrite febre e secreção uterina fétida e/ou hipersensibilidade uterina, este último, subjetivo, embora, os outros dois critérios sejam objetivos. Em relação à avaliação de IFO, os ensaios que não informaram se o avaliador foi cegado, utilizaram para o diagnóstico de IFO critérios objetivos, pois exigiam, deiscência da ferida e/ou drenagem de pus, minimizando o problema da incerteza sobre o cegamento do avaliador.

A partir dos dados apresentados na metodologia dos ensaios, identificamos 1 ensaio que relatou a perda de 7 pacientes pós-randomização; as perdas foram devidas a erros na administração do antimicrobiano (1) e devido ao desenvolvimento de febre nas 8 horas após o parto (6). Os autores não mencionaram a que grupo pertenciam as pacientes excluídas. Além disso, pode-se questionar o critério de exclusão devido a febre até 8 horas pós cirurgia, não referido como constando no protocolo do estudo, uma vez que o uso de antibioticoterapia após o período correspondente à antibioticoprofilaxia e antes da avaliação dos resultados, também constituiria intervenção pós-randomização. Por outro lado, o período que caracterizaria a febre associável à morbidade febril pós-cirúrgica, conforme visto, é o de 24 horas.

Os outros ensaios não relataram perdas na metodologia; todavia, essa questão será melhor investigada na análise dos resultados dos ensaios, assim como, as informações sobre a forma de análise dos dados dos ensaios que

apresentaram perdas. Os ensaios não relataram, na metodologia, se a análise foi por intenção de tratar ou não.

#### **3.4.8 - Análise da heterogeneidade clínica dos ensaios**

Antes de analisarmos os resultados das meta-análises no sentido de compor uma medida sumária do efeito da antibioticoprofilaxia e até para avaliar se tal medida deve ser estimada, avaliaremos as possíveis fontes de heterogeneidade dos resultados. Tais fontes de heterogeneidade estão relacionadas aos vieses no desenho do estudo, aos vieses de publicação e à heterogeneidade denominada "clínica" dos estudos. Vieses no desenho dos estudos, como aqueles associados ao processo de randomização e cegamento, já foram trabalhados anteriormente, sendo critério para a exclusão de ensaios, de forma que não estariam, para os ensaios considerados válidos para o presente estudo, exercendo viés no efeito a ser sumarizado, ou seja, sendo fonte de heterogeneidade.

A heterogeneidade clínica é a diferença entre os estudos devido às suas características em relação aos participantes (critérios de inclusão e exclusão, prognóstico), à intervenção (tipo, dose, duração) e aos end-points analisados (definição, tempo de seguimento), (Thompson, 1994, Lau, 1997).

Uma vez que é bastante plausível que existam heterogeneidades clínicas em conjunto de ensaios, é importante que esse assunto seja de antemão investigado na revisão sistemática. Assim deve-se, após a seleção dos estudos pertinentes e sem falhas de randomização/cegamento, arrolar as possíveis fontes de heterogeneidades clínicas nos estudos em pauta e avaliar seu possível impacto nos resultados dos estudos.

As informações sobre os fatores prognósticos da infecção pós-cesariana subsidiaram a avaliação das heterogeneidades clínicas relativas às inclusões/exclusões nos ensaios em questão. Além disso, detectamos fatores plausíveis de modificação do efeito estudado relativo à intervenção: dosagem, duração e momento de início da intervenção, além das diferenças em relação às medidas do desfecho. Esse processo foi realizado sem levar em consideração os resultados apresentados pelos estudos, ou seja, as principais fontes possíveis de heterogeneidades clínicas encontradas foram:

- a) Possíveis fontes de heterogeneidades clínicas relativas às inclusões/exclusões das pacientes
- b) Possíveis fontes de heterogeneidades clínicas relativas à intervenção
- c) Possíveis fontes de heterogeneidades clínicas relativas às medidas do end-point

#### 3.4.8.1 - Análise da heterogeneidade clínica dos ensaios placebo- controlados

##### a) Possíveis fontes de heterogeneidade clínica entre os ensaios em relação às características das pacientes

Em relação às pacientes incluídas, houve heterogeneidade quanto à presença dos fatores trabalho de parto e ruptura de membrana. Somente 2 ensaios (n=562) incluíram apenas mulheres submetidas a cesarianas eletivas (ausência de trabalho de parto e ruptura de membrana, classificadas como risco 0<sup>40</sup>); 3 ensaios (n=375) incluíram mulheres que no momento do parto apresentavam ambos os fatores de risco (cesáreas não eletivas, classificadas como risco 2); 9 (n=1658) incluíram mulheres que estavam em trabalho de parto e/ou apresentavam ruptura de membrana (cesáreas não eletivas, classificadas

---

<sup>40</sup> Classificação de risco apresentada na grade teórica (anexo 5)

como risco 1 ou 2); doze ensaios (n=1475) incluíram mulheres submetidas a cesarianas em geral, eletivas ou não eletivas (classificadas como risco 0,1 ou 2).

Em relação ao tempo de trabalho de parto e à duração da ruptura de membrana, conforme referido anteriormente, os dados disponíveis foram relativos, geralmente, à média e não às categorias analisadas pelos estudos de risco. Ainda assim, esses dados indicam uma heterogeneidade entre os estudos em relação ao tempo de exposição àqueles fatores de risco (trabalho de parto e ruptura de membrana).

Em relação à variável prognóstica idade materna menor que 20 anos, a maioria dos ensaios apresentou dados sobre a idade média das participantes, sendo que essa informação não ajuda a avaliar confundimento devido àquela classe de risco (faixa etária < 20 anos). Por conseguinte, não podemos estimar se os ensaios são heterogêneos em relação a essa questão.

#### b) Possíveis fontes de heterogeneidade clínica entre os estudos relativos à intervenção.

Houve, nos ensaios analisados, variação das intervenções administradas em relação aos espectros dos antimicrobianos, início da intervenção e número de doses dos antimicrobianos, indicando a presença de heterogeneidade clínica que pode propiciar variações nos resultados entre os ensaios.

A maioria dos ensaios (19 ensaios) utilizou cefalosporinas de primeira ou segunda geração (antimicrobianos com espectros de ação semelhantes); 1 ensaio utilizou cefalosporina de 3<sup>a</sup> geração. O restante dos ensaios utilizou ampicilina (3 ensaios usaram apenas ampicilina e 2 ensaios ampicilina associada com kanamicina e/ou metilicina), amoxicilina sódica com clavulanato (1 ensaio), penicilina com clindamicina e gentamicina (1 ensaio).

Os antimicrobianos usados, em geral, apresentam boa cobertura para aeróbios gram-positivos, excetuando-se o grupo dos enterococos, para os quais

as cefalosporinas utilizadas nos ensaios não apresentam boa cobertura. Em relação à cobertura de aeróbios gram-negativos, os antimicrobianos apresentam um pouco mais de variação em suas coberturas, particularmente em relação às enterobacter sp e Klebsiella sp. Todavia, é em relação a cobertura dos anaeróbios que evidenciamos maior heterogeneidade clínica entre os ensaios, pois alguns dos antimicrobianos usados não apresentam cobertura para esse grupo de bactérias freqüentemente associado com infecções pós-cesarianas, tanto na infecção da ferida (profunda) quanto na endometrite.

Conforme visto anteriormente, na avaliação da pertinência e qualidade dos ensaios clínicos, em 9 ensaios, a profilaxia foi iniciada até 1 hora antes do início da cirurgia; nos ensaios restantes, a intervenção foi iniciada logo após o clampeamento do cordão. A falha de cobertura antimicrobiana durante parte da intervenção (cirurgia), nos ensaios com utilização da droga após o clampeamento do cordão, configura heterogeneidade clínica.

Outra fonte de heterogeneidade relacionada à intervenção refere-se ao tempo de duração da profilaxia. Dentre os ensaios analisados, apenas 7 ensaios utilizaram esquemas profiláticos de dose única, o restante utilizou regimes de múltiplas doses, com esquemas de duração variados (4–12 horas): 1 ensaio com duração de 4 horas, 9 com duração de 8 horas, 1 com duração de 10 horas e 8 com duração de 12 horas.

#### c) Possíveis fontes de heterogeneidade clínica entre os ensaios relativas às medidas do end-point

Na análise detalhada dos ensaios foram identificadas duas questões importantes em relação às medidas dos end-points e à heterogeneidade dela decorrente, a saber: a ausência de critérios diagnósticos em alguns ensaios e as diferenças dos critérios nos ensaios que os registraram.

Conforme visto anteriormente, as definições de infecção da ferida cirúrgica e endometrite foram avaliadas tendo como referência, respectivamente, a definição do CDC de 1992, para infecção incisional superficial e profunda, e a do CDC de 1999, para endometrite.

Dos ensaios analisados, 4 ensaios não apresentaram definição para endometrite e 6 não apresentaram definição para IFO.

Em relação às definições do desfecho endometrite, 12 ensaios utilizaram critérios mais ou menos específicos, mas compatíveis com critérios da definição abrangente do CDC, 1999. Em 9 ensaios, todavia, as definições utilizadas foram mais específicas do que aquelas abrangidas pela definição do CDC (1999). Para 1 ensaio não foi possível fazer comparação com a definição do CDC (1999), pois os autores não deixaram claro o algoritmo que definiria a presença ou não de endometrite, embora utilize apenas critérios abrangidos pela definição do CDC, 1999.

Dentre os ensaios que explicitaram a definição de IFO, 10 deles, tiveram definições compatíveis com critérios mais ou menos específicos da definição abrangente do CDC (1992) para infecção incisional superficial e profunda. Em 6 ensaios, as definições foram compatíveis apenas com a definição do CDC (1992) de infecção incisional profunda; 1 ensaio teve sua definição compatível, apenas, com infecção incisional superficial. Em 1 ensaio a definição foi mais específica que a definição do CDC (1992), para infecção incisional profunda. Em 2 ensaios, os autores não deixaram claro o algoritmo que definiria a presença ou não dos subtipos de IFO.

Houve, portanto, variações entre os ensaios nas medidas de endometrite e de infecção da ferida. Houve ainda variação entre os ensaios quanto a abranger ou não os subtipos de infecção incisional (superficial e profunda). Para ambas as medidas foram utilizados critérios clinicamente mais e menos precoces (mais ou menos específicos) de infecção pelos diferentes ensaios.

Quanto ao tempo de acompanhamento das pacientes, a informação foi limitada, dificultando a análise da heterogeneidade. Cerca da metade dos ensaios apresentaram informação sobre o tempo de acompanhamento total (hospitalar e pós-alta hospitalar), que foi suficiente para a detecção dos desfechos analisados, em todos esses ensaios. Quanto ao tempo de hospitalização rotineira ou tempo médio de internação, período em que a detecção dos casos de infecção pode ter sido mais adequada, informado por cerca da metade dos ensaios, houve diferenças entre os ensaios: apenas em metade deles ele foi suficiente para a detecção de endometrite, sendo menor o percentual de estudos com tempo satisfatório para a detecção hospitalar de casos de IFO.

#### 3.4.8.2 - Análise da heterogeneidade clínica dos ensaios comparativos de dose única e múltiplas doses

##### a) Possíveis fontes de heterogeneidade clínica entre os ensaios em relação às características das pacientes

Em relação às pacientes incluídas, houve heterogeneidade quanto à presença dos fatores trabalho de parto e ruptura de membrana. Um ensaio incluiu apenas mulheres classificadas como risco 2 (ou seja, estavam em trabalho de parto e tinham ruptura de membrana), no outro ensaio, aproximadamente 80% das mulheres apresentavam risco 2 e no ensaio restante, aproximadamente, 50% das mulheres tinham risco 2. Este último, apresentou uma população com menor risco, quando comparado aos outros 2 ensaios, mas a duração média de ruptura de membrana foi bastante elevada ( $11,3 \pm 12$ h, no grupo de dose única, e  $8,8 \pm 8,8$ h, no de múltiplas doses), indicando que as mulheres do estudo (em trabalho de parto e com ruptura de membrana) possuíam risco bastante elevado.

Em relação à duração da ruptura de membrana, as médias apresentadas nos estudos variaram de  $8,8 \pm 8,8$ h a  $14,7 \pm 14,8$ , ou seja, dentro de patamares elevados.

Conforme visto acima, todos os 3 ensaios comparativos compreenderam populações com elevado percentual de pacientes de alto risco para infecção pós-cesariana, embora tenha ocorrido heterogeneidade tanto na frequência quanto na intensidade (duração da ruptura) à exposição ao fator de risco

Quanto à variável prognóstica idade materna menor que 20 anos, devido à ausência de dados, não foi possível avaliar se os ensaios são heterogêneos em relação a essa variável.

#### b) Possíveis fontes de heterogeneidade clínica entre os estudos relativos à intervenção

Houve, nos ensaios analisados, variação nas intervenções administradas em relação à dose dos antimicrobianos usados, à duração dos esquemas de múltiplas doses e aos espectros dos antimicrobianos, indicando a presença de heterogeneidade clínica que pode propiciar variações nos resultados entre os ensaios.

Dois ensaios utilizaram esquemas com cefoxitina, ambos utilizaram uma primeira dose de 2g seguida, no grupo múltiplas doses, de 2 doses. No primeiro ensaio, foram utilizadas mais 2 doses de 2 gramas de cefoxitina de 4/4 h e no outro, foram utilizadas mais 2 doses de 1g de 6/6h. O outro ensaio utilizou piperacilina (4g) em dose única ou três doses de piperacilina (2 g). Para avaliar as diferenças nos esquemas profiláticos, além do número de doses, analisamos também características farmacocinéticas dos antimicrobianos: nível sérico da droga, meia vida e a atividade inibitória mínima in vitro (CIM). Com esses dados calculamos o tempo em que os antimicrobianos permanecem ativos, tempo de manutenção da CIM<sup>41</sup>. Nos ensaios de Hawrylyshyn & cols. (1983) e Roex & cols. (1986) o tempo de manutenção da CIM na dose única foi de

---

<sup>41</sup> Utilizamos a CIM do grupo de bactérias sensíveis para o qual o antimicrobiano mantivesse o menor tempo de CIM.

aproximadamente 3 horas<sup>42</sup>. No ensaio de Roex & cols. (1986), as doses subsequentes apresentaram um tempo de manutenção da CIM menor, devido a redução da dose, aproximadamente 2 horas<sup>43</sup>. No ensaio de Gall & cols. (1987) o tempo de manutenção da CIM<sup>44</sup> para a dose de 4 g foi de aproximadamente 4 horas e na dose de 2 gramas, 3 horas.

Os antimicrobianos usados, em geral, apresentam boa cobertura para aeróbios gram-positivos, excetuando-se o grupo dos enterococcos (patógenos na endometrite e infecção da ferida), para os quais a cefoxitina, utilizada em dois ensaios, não apresenta boa cobertura. Em relação à cobertura de aeróbios gram-negativos, os 2 antimicrobianos usados apresentam variações em suas coberturas, particularmente em relação à *enterobacter sp* (patógeno na endometrite e IFO), que também não é coberta pela cefoxitina. Com relação à cobertura dos anaeróbios, a cefoxitina possui cobertura para a maioria das bactérias relevantes nas infecções pós-cesarianas, tanto para IFO profunda quanto para endometrite; já a piperacilina, não apresenta cobertura para *Bacteróides fragilis* (patógeno na endometrite e infecção da ferida profunda).

### c) Possíveis fontes de heterogeneidade clínica entre os ensaios relativos às medidas do end-point

Todos os ensaios apresentaram definições para os desfechos IFO e endometrite e conforme visto anteriormente, as definições de infecção da ferida cirúrgica e endometrite foram avaliadas tendo como referência, respectivamente, a definição do CDC de 1992, para infecção incisional superficial e profunda, e a do CDC de 1999, para endometrite.

---

<sup>42</sup> Tempo calculado para *Bacteróides fragilis* (CIM=16 µm/ml) e entre 4 e 5 horas para as seguintes bactérias: *S. aureus*, *Streptococcus sp.*, *E. coli* (CIM de 2 µm/ml)

<sup>43</sup>Tempo de manutenção da CIM de 2 horas para *bacteroides fragilis* e 3 a 4 horas para *S. aureus*, *Streptococcus sp.*, *E. coli*.

<sup>44</sup> Cálculo efetuado para *Bacteróides fragilis* (CIM=32 µm/ml). Para o *S. aureus* (CIM=16 µm/ml) o tempo de manutenção da CIM foi de 4 e 5 horas, respectivamente, para as doses de 2 e 4 gramas.

Na análise detalhada dos ensaios foram identificadas variações nas definições de endometrite e IFO utilizadas nos ensaios. Em relação às definições do desfecho endometrite os 3 ensaios utilizaram critérios mais ou menos específicos, mas compatíveis com critérios da definição abrangente do CDC, 1999. No que diz respeito às infecções da ferida cirúrgica, 2 ensaios apresentaram definições compatíveis com critérios mais ou menos específicos da definição abrangente do CDC, para infecção incisional superficial e profunda, mas, em 1 ensaio, a delimitação de infecção incisional profunda foi mais específica que a definição do CDC, embora, tenham sido utilizados apenas critérios abrangidos por essa definição.

Houve ainda variação quanto à abrangência dos subtipos de infecção incisional (superficial e profunda), pois em um dos ensaios não foram abrangidos os casos de infecção incisional superficial.

As informações disponíveis sobre o tempo total de acompanhamento ou tempo de internação de rotina foram limitadas, uma vez que dos 3 ensaios, 1 não apresentou nenhuma informação sobre o acompanhamento das pacientes (as pacientes desse ensaio representam um terço das pacientes incluídas nos 3 ensaios comparativos analisados), outro referiu tempo de acompanhamento de 6 semanas, contudo, não explicitou forma de acompanhamento e o outro apresentou apenas o tempo de internação média, variável limitada, apesar de possibilitar a inferência quanto ao tempo de internação rotineira. Essas limitações inviabilizaram a análise da heterogeneidade das medidas dos end-points nos ensaios em relação a essa questão.

#### **3.4.9 –Análise do viés de publicação**

Conforme já comentado, procedimentos rigorosos de seleção de estudos na literatura reduzem o risco de viés. Para aumentar a proteção contra vieses e assegurar que o máximo possível de estudos relevantes seja incluído na revisão é

importante usar uma variedade de fontes para identificá-los, desenvolvendo uma metodologia sistemática para selecionar estudos (Sacks, 1987).

A probabilidade de se identificar um estudo está relacionada aos seus resultados e ao seu tamanho amostral, por exemplo, estudos pequenos com resultados não favoráveis são freqüentemente menos publicados e menos citados, por isso, torna-se mais difícil localizá-los, gerando vieses de seleção, particularmente o viés de publicação<sup>45</sup> (Begg & Berlin 1989; Sacks & cols, 1987; Clarke & Oxman, 2000).

O viés de publicação tem sido uma questão relevante na elaboração de uma meta-análise, pois pode comprometer a validade dos achados, uma vez que parte dos ensaios não está sendo identificada. Além disso, esse tipo de viés pode ser uma fonte importante de heterogeneidade dos resultados (Thompson, 1994).

Uma das formas de se investigar se a revisão está sujeita ao viés de publicação é preparar um gráfico de funil<sup>46</sup> e examinar os sinais de assimetria. Quando existe viés de publicação a ausência de estudos irá produzir uma assimetria, lacuna na base do funil. Nessa situação o efeito calculado irá superestimar o efeito da intervenção. Quanto mais pronunciada for à assimetria mais substancial será a probabilidade de viés (Egger & cols 1997).

De qualquer forma, se há assimetria podem existir outros motivos além do viés de publicação. Clarke & Oxman, 2000 apresentam algumas fontes possíveis de assimetria no gráfico de funil, apresentadas a seguir:

1-Viés de seleção: viés de publicação, idioma<sup>47</sup>, citação<sup>48</sup> e viés de múltiplas publicações<sup>49</sup>.

---

<sup>45</sup> Tendência de que os estudos com resultados positivos sejam seletivamente encaminhados para a publicação.

<sup>46</sup> Gráfico de funil: gráfico de dispersão, no eixo do x são plotados dados da medida de resultado dos ensaios versus uma medida que se relacione a precisão ou ao tamanho amostral. O formato de funil origina-se do fato de que a estimativa do efeito se aproxima cada vez mais do efeito real a medida que aumenta o tamanho amostral. Por conseguinte, A estimativa do efeito dos pequenos estudos irão dispersar-se mais extensamente na base do gráfico, em torno do efeito dos grandes estudos, dando um formato de um funil invertido ao gráfico (Clarke & Oxman, 2000).

<sup>47</sup> Os estudos são identificados, mas excluídos em função da língua. A situação mais frequente é a exclusão de artigos publicados em outro idioma, que não o inglês, em metanálises publicadas em inglês.

- 2- Qualidade deficiente dos pequenos estudos em relação ao desenho e a análise.
- 3- heterogeneidade clínica: estudos menores com intervenção ou com pacientes distintos, com maior risco nos estudos maiores.

Em nosso trabalho, após a seleção dos ensaios incluídos na meta-análise, construímos um gráfico de funil utilizando como medida de end-point a endometrite, no eixo "x" o risco relativo em escala logarítmica e no eixo "y" o inverso da variância.

Como podemos ver no gráfico 1, existe uma assimetria no lado esquerdo, ou seja, os estudos apresentam-se concentrados no lado que beneficia o tratamento. Isso pode ser uma indicação de que alguns estudos, não favoráveis a antibioticoprofilaxia, não tenham sido publicados. É possível que uma parte dos estudos pequenos e mesmo médios não tenham sido publicados, ou se publicados, isso ocorreu em revistas não indexadas e, portanto, com localização mais difícil.

No entanto, esse aparente viés de publicação provavelmente teve influência limitada sobre os resultados alcançados, que não chegou a invalidar os resultados sobre os efeitos dos ensaios publicados sobre antibioticoprofilaxia, já que foi grande o número de ensaios médios disponíveis, sendo o efeito desses ensaios, via de regra, substanciais.

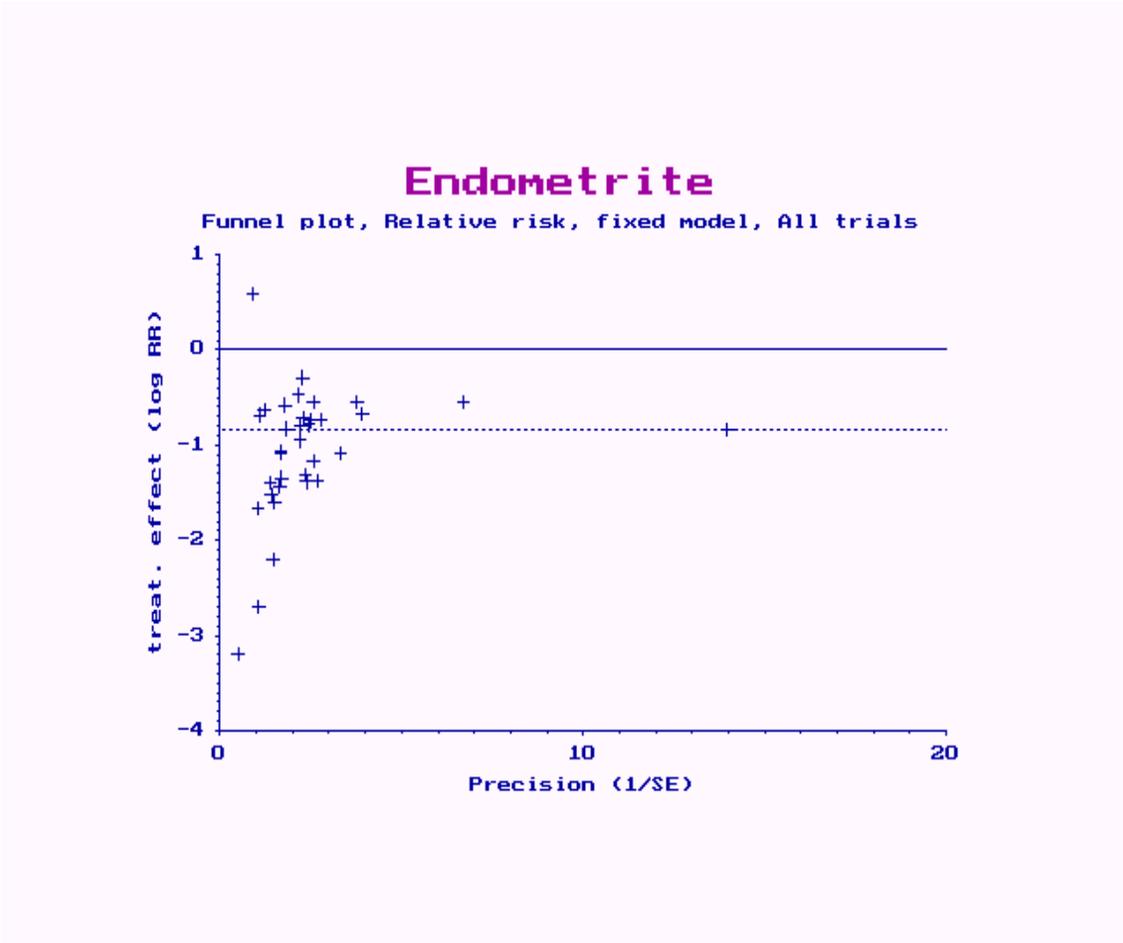
Situação semelhante pode ser observada quanto ao gráfico relativo à infecção da ferida operatória, embora os resultados dos ensaios sejam menos homogêneos (Gráfico 2).

---

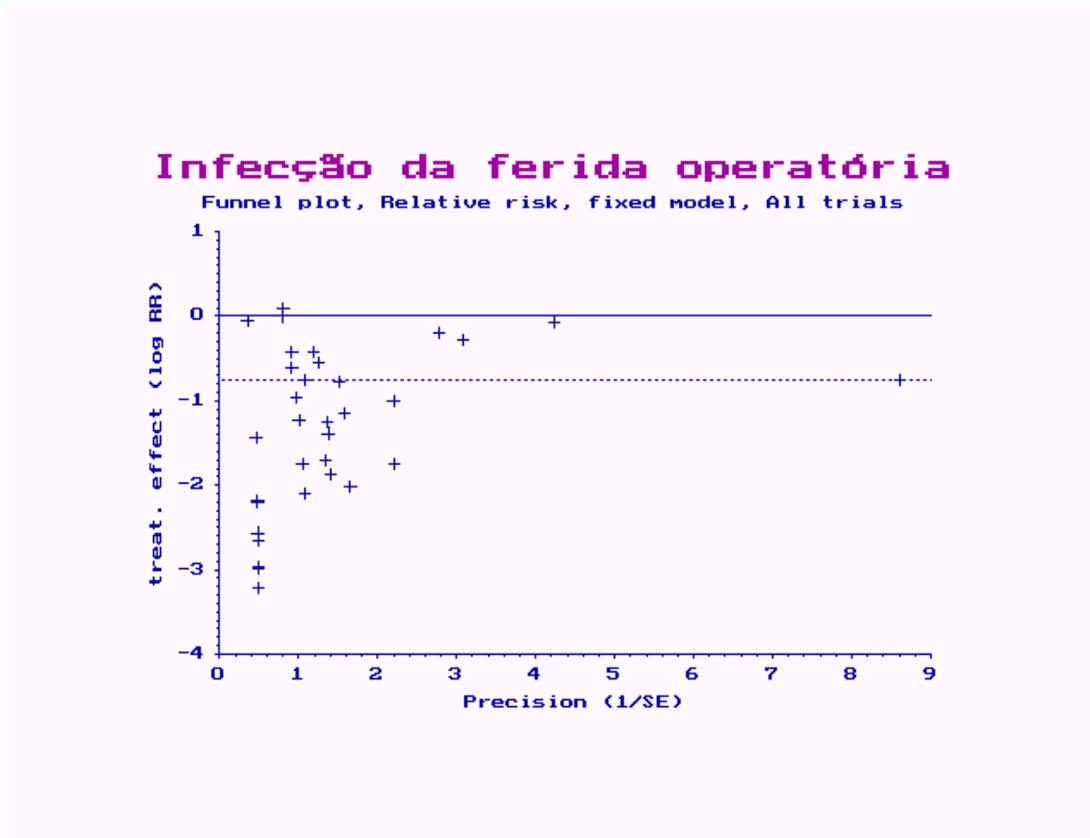
<sup>48</sup> Predominância, entre as referências bibliográficas, de artigos que dêem respaldo aos achados do autor do artigo no qual se identificaram essas referências.

<sup>49</sup> Estudos com resultados estatisticamente significativos costumam ter múltiplas publicações e apresentações em eventos científicos. Isso faz com que eles tenham maior chance de serem identificados no processo de busca.

Gráfico – 1



## Gráfico - 2



### 3.4.10 -Principais problemas encontrados na execução das meta-análises

Em relação à execução da meta-análise dos ensaios placebo-controlados, os principais problemas encontrados foram:

- Possível viés de publicação de ensaios negativos.
- Falhas dos 25 ensaios em si (desenho, execução e análise)

Os ensaios não apresentam informação sobre o processo de randomização.

A maioria dos ensaios apresentou uma tabela pós-randomização; no entanto, a estrutura das variáveis apresentadas não incluiu, em geral, as variáveis prognósticas identificadas pelos estudos de fatores prognósticos. Apesar da limitação das informações identificamos desequilíbrio nos ensaios em relação às variáveis: ocorrência de ruptura e de trabalho de parto e duração média de ruptura, em 8 ensaios; no entanto, para o conjunto dos ensaios, não identificamos nenhum grupo (placebo ou tratado) preferencialmente favorecido.

Em 14 ensaios não houve informação sobre cegamento do avaliador.

Doze ensaios não informaram sobre perdas pós-randomização e 8 ensaios não informaram sobre a forma de análise de dados.

#### c) Heterogeneidade clínica entre os ensaios

Inclusão nos ensaios de pacientes com estruturas de risco diferenciadas (cesáreas eletivas, não-eletivas e um mix de ambas). Além disso, os dados dos estudos indicam uma heterogeneidade entre os estudos em relação ao tempo de exposição ao fator de risco ruptura de membrana.

Em relação à medida do end-point, houve variações entre os ensaios nas medidas de endometrite e de infecção da ferida. Foram utilizados critérios clinicamente mais e menos precoces (mais ou menos específicos) de infecção pelos diferentes ensaios. Houve também variação entre os ensaios quanto a abranger o subtipo de infecção incisional superficial.

Em relação à execução da meta-análise dos 3 ensaios comparativos, os principais problemas encontrados foram:

#### a) Falhas dos ensaios em si (desenho, execução e análise)

Todos os ensaios referiram a realização de randomização, todavia, nenhum deles explicitou o método utilizado.

Todos os ensaios apresentaram tabela pós-randomização. Os dados apresentados nas tabelas pós-randomização dos 3 estudos indicam a presença de

desequilíbrio em relação à variável duração de ruptura de membrana, em todos os estudos favorecendo o grupo de múltiplas doses. Esse grupo de tratamento também foi favorecido em relação ao percentual de mulheres com anemia grave no estudo de Roex & cols. (1986).

Em apenas 1 ensaio havia a informação sobre cegamento da alocação

Todos os 3 ensaios relataram perdas ou exclusões pós-randomização, no ensaio de Hawrylyshyn & cols. (1983) 6 exclusões ocorreram devido a presença de febre até 8 horas após a cirurgia, critério de exclusão não referido como constando no protocolo do estudo. No ensaio de Roex & cols. (1986), foram excluídas retrospectivamente 2 mulheres com suspeita de infecção, sem, contudo, terem sido explicitados os critérios para tais exclusões. Nesses dois ensaios citados acima, não são explicitados os grupos em que ocorreram as exclusões. No ensaio de Gall & cols. (1987) há relato de 13 perdas por erro na administração do antimicrobiano, todavia, os autores explicitaram os grupos em que ocorreram as perdas, sendo possível refazer a análise por intenção de tratar.

#### b) Heterogeneidade clínica entre os ensaios

Todos os 3 ensaios comparativos compreenderam populações com elevado percentual de pacientes de alto risco para infecção pós-cesariana, embora tenha ocorrido heterogeneidade tanto na frequência quanto na intensidade (duração da ruptura) à exposição ao fator de risco.

Foram identificadas variações nas definições de endometrite e IFO utilizadas nos ensaios. Houve variação quanto à abrangência do subtipo de infecção incisional superficial, não avaliada em 1 estudo.

## 4- RESULTADOS (META-ANÁLISE)

### 4.1 Análise da eficácia da antibioticoprofilaxia

Os 25 ensaios totalizaram 4408 pacientes (2251 no grupo tratado e 2157, no grupo placebo). Em relação à forma de análise dos dados, apenas 6 estudos apresentaram os dados por intenção de tratar ou forneciam informação que possibilitava que fosse refeita a análise por intenção de tratar, 15 apresentaram os dados por tratamento efetivo ou apresentavam dados que possibilitavam que a análise fosse refeita nesse sentido. Em 8 ensaios, as informações disponíveis não permitiam que se concluísse a forma de análise dos dados.

Inicialmente, foram combinados os resultados dos ensaios selecionados para os desfechos endometrite e IFO, com o objetivo de verificar a existência ou não de heterogeneidade estatística. Os resultados são apresentados resumidamente na tabela 5 e em maior detalhe nas tabelas 6 a 11. Conforme a tabela 5, foi observado heterogeneidade estatística significativa para os ensaios por intenção de tratar para o end-point IFO e para os ensaios por tratamento efetivo, tanto para os resultados de endometrite quanto para IFO. Ainda na tabela 5, em todos os conjuntos foi observado RTs favoráveis à antibioticoprofilaxia, estatisticamente significativas. Os resultados apresentados são bastante semelhantes, menos para o desfecho IFO do grupo "não informa/não deixa inferir", embora seu intervalo de confiança, amplo, incorpore os outros resultados para IFO. Os resultados dos ensaios foram combinados através do modelo de efeitos fixos (Mantel Haenszel) e do modelo de efeitos randômicos (MER). No cálculo da medida de efeito sumária para cada estudo é atribuído um peso de acordo com a precisão dos seus resultados. A precisão é geralmente expressa pelo inverso da variância. Na análise baseada no modelo de efeitos fixos (MEF) a inferência é condicional aos estudos existentes, pois o peso atribuído aos estudos refere-se apenas ao inverso da variância de cada estudo, a qual é função do tamanho do estudo e do número de eventos ocorridos. Na análise baseada no modelo de

efeitos randômicos (MER), a inferência é baseada na hipótese de que os estudos usados são uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos. Pois, além da variancia de cada estudo é incorporado ao cálculo a variancia entre os estudos (Lau & cols, 1997; Petitti, 2000).

Os resultados por intenção de tratar, com alta significância estatística indicam a existência de benefício da antibioticoprofilaxia na prevenção da endometrite e IFO, com eficácia de cerca de 65% (46%-78%) e de 64% (46%-76%), respectivamente. Resultados semelhantes são encontrados para os ensaios analisados por tratamento efetivo, 57% (46%-66%) para endometrite e 60% (44%-74%), para IFO. Os intervalos de confiança indicam, portanto, uma eficácia mínima de cerca de 45% para endometrite e IFO, tanto para ensaios analisados por intenção de tratar quanto para os analisados por tratamento efetivo. Os resultados também foram calculados pelo modelo de efeitos randômicos, sendo pouco mais conservadores (exceto no caso do desfecho IFO, ensaios por tratamento efetivo, que sugerem um benefício maior) e apresentando maior IC, conforme esperado.

Tabela 5- Resultados da heterogeneidade clínica e das medidas sumárias dos ensaios, quanto à forma de análise dos dados para endometrite e IFO.

Forma de análise dos dados (modelo de efeitos fixos)	Ensaios (N)	Heterogeneidade Q – quadrado (p)	Desfecho	RT (sumário) MEF	RT (sumário) MER	RT (sumário)
Intenção de tratar	6	Q=4,68 – p=0,59	End	0,34 (0,22-0,54) p<0,001	0,32 (0,21-0,56) p<0,001	0,34 (0,22-0,54) p<0,001
Intenção de tratar	6	Q=19,34 p=0,0036	IFO	0,36 (0,24- 0,54) p<0,001	0,41 (0,15-0,64) p=0,001	0,36 (0,24- 0,54) p<0,001
Efetivamente tratados	15	Q=27,86 p=0,022	End	0,43 (0,34- 0,54) p<0,001	0,41 (0,30-0,57) p<0,001	0,43 (0,34- 0,54) p<0,001
Efetivamente tratados	15	Q=24,45 p=0,058	IFO	0,40 (0,26-0,56) p<0,001	0,35 (0,21-0,59) p<0,001	0,40 (0,26-0,56) p<0,001

Não informado/não deixa inferir	8	Q=6,766 p=0,45	End	0,30 (0,20-0,44)	0,29 (0,20-0,45)	0,30 (0,20-0,44)
Não informado/não deixa inferir	8	Q= 3,56 p=0,61	IFO	0,33 (0,12-0,73) p<0,001	0,30 (0,10-0,78) p<0,001	0,33 (0,12-0,73) p<0,001
				p=0,033	p<0,001	p=0,033

Tabela 6- Resultados por intenção de tratar dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de endometrite (modelo de efeitos fixos).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RR (IC 95%)
	(N)	endomet	(N)	endomet	
Polk 1982	146	3	132	12	0,23 (0,07-0,80)
Stage 1982	133	1	66	9	0,06 (0,07-0,43)
Stiver 83 (gr. 1)	124	5	117	10	0,47 (0,17-1,34)
Stiver 83 (gr. 2)	120	3	117	10	0,29 (0,08-1,04)
Tully 1983	52	3	61	11	0,33 (0,10-1,10)
Racinet 1990	136	7	130	14	0,48 (0,20-1,15)
Bagratee 2001	240	2	240	4	0,50 (0,09-2,72)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 4,68 df=6 p=0,59
Total/medida sumária	951	24	863	70	RT: 0,34 (0,22-0,54)p<0,001 DT: 3,0%(1,4%-4,6%) p<0,001

Tabela 7- Resultados por intenção de tratar dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de IFO (modelo de efeitos fixos).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RT (IC 95%)
	(N)	IFO	(N)	IFO	
Polk 1982	146	3	132	9	0,33 (0,09-1,13)
Stage 1982	133	3	66	12	0,13 (0,04-0,43)
Stiver 83 (gr. 1)	124	2	117	17	0,12 (0,03-0,48)
Stiver 83 (gr.2)	120	4	117	17	0,24 (0,09-0,67)
Tully 1983	52	1	61	2	0,67 (0,07-5,72)
Racinet 1990	136	6	130	16	0,37 (0,15-0,90)
Bagratee 2001	240	13	240	15	0,87 (0,43-1,78)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 12,07 df=6 p=0,060
Total/ medida sumária	951	32	863	88	RT:0,36 (0,24-0,54)p<0,001 DT:5,6% (3,3%-7,8%)p=0,004

Gráfico 3 - Resultados por intenção de tratar dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de endometrite (modelo de efeitos fixos).

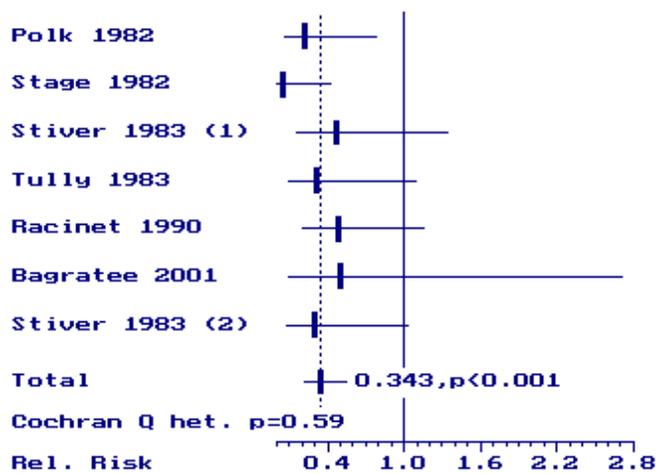


Gráfico 4 - Ensaios por tratamento efetivo dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de IFO (modelo de efeitos fixos).

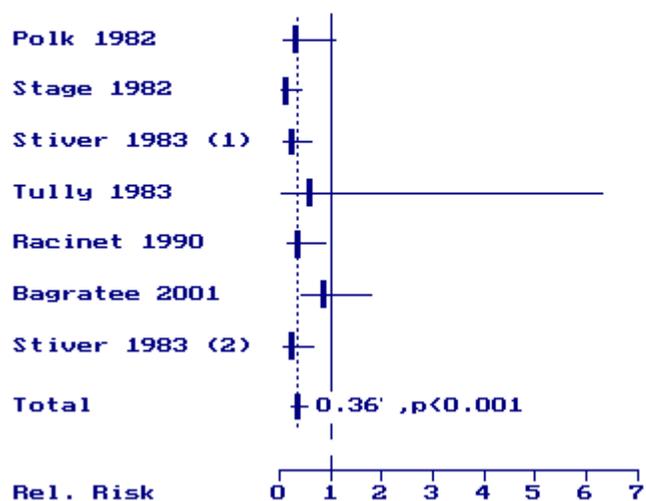


Tabela 8- Resultados por tratamento efetivo dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de endometrite (modelo de efeitos fixos).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RR (IC 95%)
	(N)	endometrite	(N)	endometrite	
Gibbs 1972	33	7	28	8	0,74 (0,31-1,80)
Gibbs 1973	34	6	34	20	0,30 (0,14-0,65)
Kreutner 1978	48	6	49	10	0,61 (0,24-1,55)
Wong 1978	48	14	45	23	0,57 (0,34-0,97)
Rehu 1980 (gr.1)	46	3	40	13	0,20 (0,06-0,65)
Rehu 1980 (gr.2)	42	4	40	13	0,54(0,17-1,72)
Duff 1980	26	2	31	13	0,18 (0,05-0,74)
Dilon 1981	46	2	55	12	0,20 (0,05-0,85)
Harger 1981	196	20	190	38	0,51 (0,31-0,84)
Polk 1982	138	3	128	12	0,23 (0,07-0,80)
Stiver 83 (gr 1)	124	5	111	10	0,47 (0,17-1,34)
Stiver 83 (gr. 2)	119	3	111	10	0,29 (0,08-1,04)
Tully 1983	45	3	54	11	0,33 (0,10-1,10)
Hawrylyshyn 1983 (gr.1)	64	6	58	17	0,32 (0,14-0,76)
Hawrylyshyn 1983 (gr.2)	60	3	58	17	0,17 (0,05-0,55)
Saltzman 1985	50	3	49	12	0,25 (0,07-0,82)
Roex 1986	64	2	65	9	0,23 (0,05-1,00)
Bagratee 2001	237	2	238	4	0,50 (0,09-2,72)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 27,86 df=17 p=0,022
Total/medida sumária	1420	94	1384	252	RT: 0,43 (0,34-0,54)p<0,001 DT: 4,2%(2,6%-5,8%) p<0,001

Tabela 9- Resultados por tratamento efetivo dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de IFO (modelo de efeitos fixos).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RT (IC 95%)
	(N)	IFO	(N)	IFO	
Gibbs 1972	33	0	28	4	0,50 (0,001-2,74)
Gibbs 1973	34	0	34	6	0,40 (0,001-2,12)
Kreutner 1978	48	0	49	2	0,11 (0,002-6,94)
Wong 1978	48	2	45	3	0,65 (0,13-3,39)
Rehu 1980 (gr.1)	46	2	40	4	0,46 (0,10-2,10)
Rehu 1980 (gr.2)	42	2	40	4	0,5 (0,11-2,40)
Duff 1980	26	0	31	1	0,24 (0,003-16,9)
Dilon 1981	46	0	55	4	0,07 (0,001-3,89)
Harger 1981	196	2	190	14	0,15 (0,04-0,62)
Polk 1982	138	3	128	9	0,33 (0,09-1,13)
Stiver 83 (gr. 1)	124	2	111	17	0,12 (0,03-0,48)
Stiver 83 (gr.2)	119	4	111	17	0,24 (0,09-0,67)
Tully 1983	45	1	54	2	0,67 (0,07-5,72)
Hawrylyshyn 1983 (gr.1)	64	1	58	2	0,5 (0,06-4,36)
Hawrylyshyn 1983 (gr.2)	60	1	58	2	0,54 (0,06-4,65)
Saltzman 1985	50	1	49	2	0,55 (0,063-4,68)
Roex 1986	64	1	65	7	0,18 (0,03-1,13)
Bagratee 2001	237	13	238	15	0,87 (0,43-1,78)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 17,77 df=17 p=0,27
Total/ medida sumária	1420	35	1384	115	RT:0,40 (0,26-0,56)p<0,001 DT:4,9% (3,3%-6,4%) p<0,001

Tabela 10 - Resultados dos ensaios que não informam sobre a forma de análise dos dados com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de endometrite (modelo de efeitos fixos).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RR (IC 95%)
	(N)	endometrite	(N)	endometrite	
Gibbs 1981	50	8	50	24	0,33 (0,17-0,67)
Duff 1982	42	1	40	6	0,16 (0,02-1,26)
Hager 1983	43	3	47	10	0,33 (0,10-1,11)
Fugere 1983 (gr. 1)	30	1	30	6	0,017(0,02-1,30)
Fugere 1983 (gr.2)	30	1	30	6	0,017(0,02-1,30)
Padilla 1983	34	5	37	21	0,26 (0,11-0,61)
Hagglund 1989	80	2	80	20	0,10 (0,02-0,41)
Ismail 1990	74	4	78	8	0,53 (0,17-1,68)
Yip 1997	160	2	160	1	2,00 (0,18-21,85)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 6,76 df=7 p=0,45
Total/medida sumária	543	27	552	102	RT: 0,30 (0,20-0,44)p<0,001 DT: 2,2%(0,3%-4,1%) p=0,024

Tabela 11 - Resultados dos ensaios que não informam sobre a forma de análise dos dados com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de IFO (modelo de efeitos fixos).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RT (IC 95%)
	(N)	IFO	(N)	IFO	
Gibbs 1981	50	0	50	2	0,11 (0,002-6,80)
Duff 1982	42	0	40	0	0,96 (0,004-9,82)
Hager 1983	43	1	47	1	0,17 (0,07-0,40)
Fugere 1983 (gr. 1)	30	2	30	6	0,36 (0,09-1,52)
Fugere 1983 (gr.2)	30	0	30	6	0,04 (0,001-2,11)
Padilla 1983	34	0	37	2	0,12 (0,002-7,34)
Hagglund 1989	80	0	80	3	0,08 (0,001-4,45)
Ismail 1990	74	2	78	6	0,38 (0,09-1,69)
Yip 1997	160	1	160	1	1,00 (0,09-1,83)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 3,56 df=7 p=0,61
Total/ medida sumária	543	6	552	27	RT:0,33 (0,12-0,73) p=0,033 DT:1,1% (-0,4%-2,5%)p=0,17

#### **4.1.1- Resultados da análise de subgrupos**

Conforme anteriormente analisado, os ensaios apresentavam heterogeneidade clínica relevante, de natureza variada, inclusive, em relação à estrutura dos fatores prognósticos das pacientes incluídas. Conforme previsto no protocolo da meta-análise, foi realizada uma análise de subgrupo segundo a presença/ausência dos fatores trabalho de parto e ruptura de membrana (cesáreas eletivas e não eletivas), utilizando as informações disponíveis nos ensaios, ou seja, foi realizada uma análise entre ensaios, já que os ensaios que incluíram ambos os subtipos de pacientes (cesáreas eletivas e não eletivas) não apresentaram os resultados por subtipo de pacientes, inviabilizando a análise intra-ensaios, de maior validade.

Dentre os 25 ensaios, 2 apresentaram resultados para cesáreas eletivas, 11 para não eletivas e 12 não permitiam a classificação de seus resultados em cesáreas eletivas ou não. Apenas o ensaio de Duff & Park (1980) apresentou resultados discriminados tanto para cesáreas eletivas quanto para não eletivas, mas os resultados foram estratificados apenas para o desfecho endometrite, possivelmente porque esse ensaio só teve 1 caso de IFO no conjunto das pacientes; por essa razão, incluímos na análise o resultado da estratificação apenas para endometrite.

Nas tabelas 12 e 13 são apresentados os resultados dos ensaios de cesáreas eletivas, para os desfechos endometrite e IFO.

Tabela 12 - Resultados por tratamento efetivo<sup>50</sup> dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de endometrite em cesáreas eletivas (modelo de efeitos fixos<sup>51</sup>).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RR (IC 95%)
	(N)	endometrite	(N)	endometrite	
Duff1980	13	0	12	5	0,04 (0,001-2,26)
Duff 1982	42	1	40	6	0,16 (0,02-1,26)
Bagratee 2001	240	2	240	4	0,50 (0,09-2,72)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 0,71 df=1 p=0,40
Total/medida sumária	282	3	280	10	RR 0,29 (0,09-0,92) p=0,036 DR=1,4% (- 0,7%-3,4%) p=0,19

Tabela 13 - Resultados por tratamento efetivo dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de IFO em cesáreas eletivas (modelo de efeitos fixos<sup>52</sup>).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RT (IC 95%)
	(N)	IFO	(N)	IFO	
Duff 1982	42	0	40	0	0,96 (0,00-9,82)
Bagratee 2001	237	13	238	15	0,87 (0,43-1,78)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 0,68 df=1 p=0,42
Total/medida sumária	279	13	278	15	RT: 0,87 (0,43-1,77) p=0,71 DT :0,3% (-2,3%-3,0%) p=0,81

No conjunto de apenas 2 ensaios de cesáreas eletivas, o número de pacientes incluídas foi pequeno (603 mulheres), dificultando a análise para esse subgrupo. Não encontramos heterogeneidade estatística significativa, nem para endometrite (Q=0,71 p=0,40) nem para IFO (Q=0,74 p=0,79). Para o desfecho endometrite a combinação dos resultados dos 2 ensaios de cesáreas eletivas apresentou uma razão de taxas bastante favorável à antibioticoprofilaxia RT=0,32 (0,09-1,17) e p=0,085, mas com intervalo amplo, próximo a um, sendo porém

<sup>50</sup> Para o ensaio de Duff & cols. (1982) não foi possível inferir a forma de análise dos dados.

<sup>51</sup> Utilizando-se o modelo de efeitos randômicos, os resultados encontrados para endometrite foram: heterogeneidade estatística (Q= 0,71 p=0,40) e RT=0,32 (0,09-1,18) p=0,085.

<sup>52</sup> Utilizando-se o modelo de efeitos randômicos, os resultados encontrados para IFO foram: heterogeneidade estatística (Q= 0,000 p=1,00) e RT=0,95 (0,59-1,50) p=0,79.

pouco relevante a diferença de taxas encontrada, DT= 1,4% (-0,7% - 3,4%), p=0,19 e sem significância estatística. Com relação à infecção da ferida cirúrgica, a razão de taxas encontrada foi irrelevante e sem significância estatística. O resultado do ensaio de Duff & cols. (1980) para IFO, qualquer que fosse ele, não mudaria esse quadro.

A seguir, nas tabelas 14 e 15, são apresentados os resultados dos ensaios de cesáreas não eletivas para os desfechos endometrite e IFO, respectivamente.

Tabela 14 - Resultados por tratamento efetivo<sup>53</sup> dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de endometrite em cesáreas não eletivas (modelo de efeitos fixos<sup>54</sup>).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RT (IC 95%)
	(N)	endometrite	(N)	endometrite	
Wong 1978	48	14	45	23	0,57 (0,34-0,97)
Duff 1980	13	2	19	8	0,37 (0,09-1,45)
Rehu 1980 (gr.1)	46	3	40	13	0,20 (0,06-0,65)
Rehu 1980 (gr.2)	42	4	40	13	0,54(0,17-1,72)
Gibbs 1981	50	8	50	24	0,33 (0,17-0,67)
Harger 1981	196	20	190	38	0,51 (0,31-0,84)
Stage 1982	133	1	66	9	0,06 (0,07-0,43)
Stiver 1983 (gr. 1)	124	5	111	10	0,47 (0,17-1,34)
Stiver 1983 (gr. 2)	119	3	111	10	0,29 (0,08-1,04)
Fugere 1983 (gr. 1)	30	1	30	6	0,017(0,02-1,30)
Fugere 1983 (gr.2)	30	1	30	6	0,017(0,02-1,30)
Hawrylyshyn 1983 (gr.1)	64	6	58	17	0,32 (0,14-0,76)
Hawrylyshyn 1983 (gr.2)	60	3	58	17	0,17 (0,05-0,55)
Saltzman 1985	50	3	49	12	0,25 (0,07-0,82)
Hagglund 1989	80	2	80	20	0,10 (0,02-0,41)
Ismail 1990	74	4	78	8	0,53 (0,17-1,68)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 17,06 df=14 p=0,32
Total/medida sumária					RT 0,37 (0,29-0,46) p<0,001 DT=12,0% (9,4%-14,5%) p<0,001

<sup>53</sup> Os resultados dos ensaios de Stage & col. (1982) são por intenção de tratar. Para os ensaios de Gibbs & cols. (1981), Fugere & cols. (1983), Hagglund & cols (1989) e Ismail & cols. (1990) não foi possível inferir a forma de análise dos dados.

<sup>54</sup> Utilizando-se o modelo de efeitos randômicos, os resultados encontrados para endometrite foram: heterogeneidade estatística (Q= 14,75 p=0,47) e RT=0,35 (0,27-0,45) p<0,0001.

Tabela 15 - Resultados por tratamento efetivo<sup>55</sup> dos ensaios clínicos com comparação entre grupo profilaxia e grupo placebo quanto à taxa de IFO em cesáreas não eletivas (modelo de efeitos fixos<sup>56</sup>).

Autor/ano de publicação	Grupo tratado		Grupo placebo		RT (IC 95%)
	(N)	IFO	(N)	IFO	
Wong 1978	48	2	45	3	0,65 (0,13-3,39)
Rehu 1980 (gr.1)	46	2	40	4	0,46 (0,10-2,10)
Rehu 1980 (gr.2)	42	2	40	4	0,5 (0,11-2,40)
Gibbs 1981	50	0	50	2	0,11 (0,002-6,80)
Harger 1981	196	2	190	14	0,15 (0,04-0,62)
Stage 1982	133	3	66	12	0,13 (0,04-0,43)
Stiver 1983 (gr. 1)	124	2	117	17	0,12 (0,03-0,48)
Stiver 1983 (gr. 2)	120	4	117	17	0,24 (0,09-0,67)
Fugere 1983 (gr. 1)	30	2	30	6	0,36 (0,09-1,52)
Fugere 1983 (gr.2)	30	0	30	6	0,04 (0,001-2,11)
Hawrylyshyn 1983 (gr. 1)	64	1	58	2	0,5 (0,06-4,36)
Hawrylyshyn 1983 (gr. 2)	60	1	58	2	0,54 (0,06-4,65)
Saltzman 1985	50	1	49	2	0,55 (0,063-4,68)
Hagglund 1989	80	0	80	3	0,08 (0,001-4,45)
Ismail 1990	74	2	78	6	0,38 (0,09-1,69)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q= 8,56 df=14 p=0,90
Total/medida sumária					RT 0,27 (0,18-0,40) p<0,001 DT=5,7% (4,0%-7,5%) p<0,001

Para o conjunto de ensaios de cesáreas não eletivas, também não foi encontrado heterogeneidade estatística significativa, nem para endometrite (Q=17,06 p=0,32) nem para IFO (Q=8,56 p=0,90). A combinação dos resultados dos ensaios de cesáreas não eletivas apontou a existência de benefício importante da antibioticoprofilaxia para a prevenção da endometrite. A medida de razão de taxas encontrada foi 0,37 (0,29-0,46), p=<0,001, sendo a diferença de

<sup>55</sup> Os resultados dos ensaios de Stage & col. (1982) são por intenção de tratar. Para os ensaios de Gibbs & cols. (1981), Fugere & cols. (1983), Hagglund & cols (1989) e Ismail & cols. (1990) não foi possível inferir a forma de análise dos dados.

<sup>56</sup> Utilizando-se o modelo de efeito randômico, os resultados encontrados para IFO foram: heterogeneidade estatística (Q= 8,57 p=0,90) e RR=0,27 (0,18-0,40) p<0,0001.

taxas de 12,0% (9,4%-14,5%)  $p < 0,001$  . Em relação à infecção da ferida cirúrgica, os resultados mostram benefício também relevante da antibioticoprofilaxia para esse subgrupo. A RT sumária foi de 0,27 (0,18-0,40),  $p < 0,001$ , sendo a diferença de taxas de 5,7% (4,0%-7,5%)  $p < 0,001$ .

#### ***4.1.2 -Resultados das análises de sensibilidade***

Conforme previsto no protocolo, análises de sensibilidade foram realizadas em relação aos seguintes parâmetros: momento de início da profilaxia e cegamento do avaliador.

Em relação à disponibilidade de informação nos ensaios sobre cegamento do avaliador, apenas 11 ensaios informaram ter avaliador cegado (tabela-16).

Tabela 16 - Resultados da heterogeneidade clínica e das medidas sumárias dos ensaios por disponibilidade de informação sobre cegamento do avaliador dos resultados.

Cegamento do avaliador	Ensaio (N)	Heterogeneidade Q - quadrado (p)	Desfecho	RT (sumário) MEF	RT (sumário) MEF	RT (sumário) MEF
Avaliador cegado	11	Q=24,93 - p=0,41	End	0,36 (0,30-0,44) p<0,001	0,32 (0,28-0,44) p<0,001	0,36 (0,30-0,44) p<0,001
Avaliador cegado <sup>57</sup>	11	Q=10,09 p=0,61	IFO	0,44 (0,30- 0,65) p<0,001	0,44 (0,30- 0,67) p<0,001	0,44 (0,30- 0,65) p<0,001
Sem informação	14	Q=12,34 p=0,58	End	0,37 (0,28-0,48) p<0,001	0,33 (0,20-0,46) p<0,001	0,37 (0,28-0,48) p<0,001
Sem informação	14	Q=7,91 p=0,89	IFO	0,26 (0,15-0,44) p<0,001	0,25 (0,15-0,45) p<0,001	0,26 (0,15-0,44) p<0,001
Todos os ensaios	25	Q=26,68 p=0,54	End	0,37 (0,31-0,45) p<0,001	0,37 (0,31-0,45) p<0,001	0,37 (0,31-0,45) p<0,001
Todos os ensaios	25	Q=30,81 p=0,33	IFO	0,37 (0,27-0,50) p<0,001	0,37 (0,27-0,50) p<0,001	0,37 (0,27-0,50) p<0,001

Para o desfecho endometrite, os ensaios com informação sobre o cegamento do avaliador apresentaram uma razão de taxas semelhante ao conjunto de todos os ensaios; o que também ocorreu em relação à IFO.

Com relação ao momento de início da profilaxia, 9 ensaios a realizaram antes do início da cirurgia e o restante logo após o clampeamento do cordão (tabela 17).

<sup>57</sup>Um dos 11 ensaios inclui apenas mulheres submetidas à cesárea eletiva.

Tabela 17- Resultados da heterogeneidade clínica e das medidas sumárias dos ensaios por momento de início da profilaxia.

Início da profilaxia	Ensaio (N)	Heterogeneidade Q - quadrado (p)	Desfecho	RT (sumário)	RT (sumário)
Antes do início da cirurgia	9	Q=13,85 p=0,13	Endo	0,30 (0,21-0,44) p<0,001	0,29 (0,18-0,47) p<0,001
Antes do início da cirurgia <sup>58</sup>	9	Q= 5,79 p=0,76	IFO	0,25 (0,13-0,51) p<0,001	0,25 (0,10-0,54) p<0,001
Clampeamento do cordão	16	Q=11,31 - p =0,88	Endo	0,40 (0,32-0,50) p<0,001	0,38 (0,29-0,52) p<0,001
Clampeamento do cordão	16	Q=22,34 p=0,22	IFO	0,38 (0,27- 0,53) p<0,001	0,38 (0,26- 0,57) p<0,001
Todos os ensaios	25	Q=26,68 p=0,54	Endo	0,37 (0,31-0,45) p<0,001	0,37 (0,30-0,48) p<0,001
Todos os ensaios	25	Q=30,81 p=0,33	IFO	0,37 (0,27-0,50) p<0,001	0,35 (0,26-0,52) p<0,001

Quanto ao momento de início da profilaxia, em relação ao desfecho endometrite, os resultados das razões de taxas (0,30 versus 0,37) e diferenças de taxas (3,1% versus 4,1%) foram semelhantes, mas em relação à IFO, encontramos razões de taxas que sugerem maior eficácia no grupo de ensaios que iniciou a profilaxia antes da cirurgia, embora esse grupo, tenha apresentado uma DT menor do que aquela relativa ao conjunto dos ensaios.

<sup>58</sup>A maioria das pacientes nesse conjunto são pacientes de risco.

## 4.2 - Análise dos resultados dos ensaios comparativos

Os 3 ensaios comparativos analisados apresentaram os resultados por tratamento efetivo, apenas o ensaio de Gall & cols (1987) apresentou informações que possibilitavam que a análise fosse refeita por intenção de tratar.

Primeiramente, foram combinados os resultados dos 3 ensaios comparativos (dose única vs múltiplas doses) para os desfechos endometrite e IFO, com o objetivo de verificar a existência ou não de heterogeneidade estatística. Os resultados são apresentados nas tabelas 14 e 15. Conforme visto nas tabelas, não foi observado heterogeneidade estatística significativa entre os ensaios, nem para o resultado de endometrite nem para IFO,  $p=0,71$  e  $p=0,24$ , respectivamente.

Os 3 ensaios totalizaram 378 pacientes, 188 no grupo múltiplas doses, com 7 casos de endometrite e 3 de IFO e 190 no grupo dose única, com 19 casos de endometrite e 11 de IFO.

A razão de taxas encontrada para endometrite (Modelo de efeitos fixos) foi favorável ao grupo de múltiplas doses, todavia, com intervalo de confiança amplo, próximo a um (RT: 0,40 (0,17-0,93)  $p=0,033$ , sendo a diferença de taxas de 6,1%, também com amplo intervalo de confiança (tabela 14). Utilizando-se o Modelo de efeitos randômicos a razão de taxas encontrada foi 0,40 (0,17-0,93). Em relação à IFO, a RT encontrada foi favorável ao grupo de múltiplas doses, todavia, sem significância estatística RT: 0,43 (0,11-1,76)  $p=0,24$ , tabela 15), sendo a DT irrelevante. Utilizando-se o modelo de efeitos randômicos a RT encontrada foi RT=0,54 (0,09-3,36).

Tabela 18- Resultados por tratamento efetivo dos ensaios clínicos com comparação entre dose única e múltiplas doses quanto à taxa de endometrite (modelo de efeitos fixos)<sup>59</sup>.

Autor/ano de publicação	Doses múltiplas		Dose única		RT (IC 95%)
	(N)	endometrite	(N)	endometrite	
Hawrylshyn 1983	60	3	64	6	0,53 (0,14-2,04)
Roex 1986	72	1	66	5	0,18 (0,22 - 1,53)
Gall 1987	56	3	60	8	0,40 (0,11-1,44)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q=0,70 df=2 p=0,71
Total / medida sumária	188	7	190	19	RT: 0,40 (0,17-0,93) p=0,033 DT:6,1%(1,2%-10,9%)p=0,015

Tabela 19- Resultados por tratamento efetivo dos ensaios clínicos com comparação entre dose única e múltiplas doses quanto à taxa de IFO (modelo de efeitos fixos)<sup>60</sup>.

Autor/ano de publicação	Doses múltiplas		Dose única		RT (IC 95%)
	(N)	IFO	(N)	IFO	
Hawrylshyn 1983	60	1	64	1	1,07 (0,09-2,42)
Roex 1986	72	1	66	7	0,16 (0,2-1,03)
Gall 1987	56	1	60	0	5,36 (0,07-86,64)
Teste de heterogeneidade Q-quadrado					Q=2,96 df= 2 p=0,23
Total / medida sumária	188	3	190	8	RT: 0,43 (0,11-1,76)p=0,24 DT:0,3%(-2,7%-3,2%)p=0,85

<sup>59</sup> Modelo de efeitos randômicos :(Q=0,70 p=0,71), RT=0,40 (0,17-0,93).

<sup>60</sup> Modelo de efeitos randômicos :(Q=1,97 p=0,37), RT=0,54 (0,09-3,36).

## 5- DISCUSSÃO

Os fatores prognósticos específicos para o desfecho endometrite em pacientes cesariadas foram a ruptura de membrana, o trabalho de parto e a idade menor que 20 anos. Para a IFO, o fator prognóstico identificado foi a espessura do tecido subcutâneo maior que 3 cm, fator este não mensurado rotineiramente nos serviços em geral. Apesar da plausibilidade biológica dos fatores prognósticos ruptura de membrana e trabalho de parto no desenvolvimento de IFO, esses não foram consistentemente identificados nos estudos. Para esse end-point havia poucos estudos disponíveis sobre fatores prognósticos, o que limitou a análise dos ensaios para esse desfecho.

Encontramos limitações dos dados disponíveis nos ensaios placebo-controlados, o que dificultou a análise da pertinência e da qualidade dos estudos. Os ensaios, em geral não apresentaram informações sobre os métodos de randomização, o que inviabilizou a análise quanto à adequação dessa etapa.

Os dados apresentados nas tabelas pós-randomização foram, em geral, insuficientes para subsidiar a análise da distribuição dos fatores prognósticos identificados nos ensaios analisados, limitando bastante a análise do sucesso da randomização com relação às variáveis prognósticas anteriormente identificadas.

Em relação ao processo de cegamento as informações apresentadas também foram limitadas. Os ensaios geralmente informaram ser duplo-cegos, mas o cegamento da alocação não foi explicitado na maioria dos ensaios. Apesar do cegamento do alocador ser um item importante para se avaliar viés, no caso de ensaios de antibioticoprofilaxia em cesarianas, essa questão é possivelmente minimizada, dado que o duplo-cego exigiria um placebo idêntico à droga, aplicada por outro profissional, já dentro do centro cirúrgico. Dessa forma, seria preciso que o alocador, na admissão hospitalar, tivesse acesso intencional ao código da randomização.

Já o cegamento do avaliador é um ponto crítico para o conjunto de ensaios analisados, visto que algumas medidas de end-point englobam critérios subjetivos,

podendo ser influenciadas pelo fato de o avaliador conhecer o tratamento dispensado ao paciente. Para cerca da metade dos ensaios analisados não havia informação sobre esse item. Apesar da possibilidade do responsável pela intervenção, o cirurgião, supostamente cegado, e do avaliador serem a mesma pessoa, essa informação não foi apresentada nesses ensaios, o que gera uma incerteza quanto a esse parâmetro. A análise de sensibilidade realizada em relação a essa questão não identificou diferenças relevantes, exceto para o end-point IFO, no qual houve uma indicação de maior eficácia nos ensaios que não apresentaram informação sobre cegamento do avaliador; todavia, devido a outras diferenças existentes entre os ensaios, não é possível concluir se esse fato se deve a viés na medida do end-point.

Os ensaios, em geral, apresentaram critérios compatíveis com as definições do CDC, 1992 e 1999, tanto para endometrite quanto para IFO, sendo os critérios para endometrite mais homogêneos. No entanto, 6 ensaios não apresentaram os critérios para IFO e 4 não apresentaram os critérios para endometrite. Essa variação (inclusive a omitida) pode ter sido uma fonte relevante de heterogeneidade de resultados, principalmente quanto à IFO, embora, seja difícil investigá-la.

Também foram detectadas heterogeneidades em relação às intervenções realizadas nos estudos. Diversos esquemas terapêuticos foram utilizados. Assim a utilização de diversos tipos de antimicrobianos com diferentes espectros, que cobrem de forma mais ou menos adequada os patógenos envolvidos nas infecções pós-cesarianas também é uma possível explicação para a discrepância observada nos resultados dos estudos.

Considerando cesarianas em geral, a análise por intenção de tratar ou por tratamento efetivo, indica uma eficácia de cerca de 65% tanto para endometrite quanto para IFO.

Utilizamos a análise de subgrupo para investigar possíveis diferenças de resultados de ensaios (especialmente de razões de taxas) com diferenças nos

critérios de inclusão em relação aos fatores ruptura de membrana e trabalho de parto, ou seja, buscamos investigar a possibilidade de interação (especialmente qualitativa) entre a antibioticoprofilaxia e a presença/ausência daqueles fatores. Essa análise foi limitada porque não considerou o tempo de exposição à ruptura de membrana, o que, conforme indicado nos estudos de fatores prognósticos, apresenta uma associação positiva muito forte com endometrite. Essa análise foi efetuada também para o desfecho infecção da ferida cirúrgica, apesar de aqueles fatores não terem sido identificados para esse desfecho. No entanto, há indicação empírica (plausibilidade biológica) de que essas variáveis sejam importantes no desenvolvimento da infecção da ferida em cesarianas \_ conforme já mencionado, bactérias do trato cervico-vaginal estão presentes tanto na endometrite quanto na IFO.

A análise de subgrupo foi realizada entre ensaios, todavia, já que os ensaios que incluíram ambos os subtipos de pacientes não apresentaram os resultados segundo aqueles fatores, inviabilizando a análise intra-ensaios, de maior validade. Por esse motivo, é preciso fazer ressalvas quanto à comparação das diferenças de taxas e das razões de taxas dos diferentes subgrupos de risco das pacientes, tendo em vista que as diferenças dos critérios de infecção, bem como as diferenças observadas nos esquemas utilizados nos ensaios limitam a comparação. O uso de critérios diferentes (mais ou menos sensíveis) de infecção pode influenciar a taxa observada nos grupos placebo e tratado, influenciando a DT do ensaio, enquanto o uso de drogas diferentes nos vários ensaios, apresentando coberturas antimicrobianas distintas e perfis farmacocinéticos diferentes pode influenciar a razão de taxas observada em cada ensaio. Nesse sentido, a análise intra-ensaios para subgrupos relativos a fatores prognósticos obviaria tais problemas, mas, infelizmente, apenas o estudo de Duff (1980) apresentou resultados estratificados.

A comparação entre regimes de dose única e múltiplas doses é bastante relevante, pois a utilização de regimes de múltiplas doses implica em aumento dos custos com medicamentos e recursos humanos.

Em relação aos ensaios comparativos, houve limitações semelhantes à dos ensaios placebo-controlados quanto à ausência de informação sobre o processo de randomização. Já a análise da distribuição das variáveis prognósticas, embora limitada, indicou um favorecimento do grupo de múltiplas doses em todos os estudos. Os ensaios também não apresentaram informação sobre o cegamento do alocador e apenas um ensaio apresentou resultado sobre cegamento do avaliador.

Foi identificada heterogeneidade clínica importante em relação à exposição das pacientes aos fatores prognósticos, apesar de todos os ensaios compreenderem populações com elevado percentual de pacientes de alto risco para infecção. Também houve heterogeneidade em relação às definições de endometrite e IFO, principalmente de IFO. Devido às limitações dos ensaios selecionados, a nossa meta-análise não pode concluir em relação à comparação dos regimes de dose única e múltiplas doses. Por esse motivo, é necessário que sejam realizados novos ensaios comparativos, bem desenhados e de grande porte, que possam subsidiar as decisões sobre a escolha do esquema profilático.

## 6- CONCLUSÃO

A combinação dos ensaios indica a existência de benefício importante da antibioticoprofilaxia na prevenção da endometrite e IFO em cesarianas, apresentando eficácia relevante, da ordem de 65% para ambos os desfechos, estatisticamente significativa. Todavia, há limitações relevantes para a combinação desses ensaios. É possível que tenha ocorrido viés de publicação para ensaios com resultados desfavoráveis, o que poderia produzir uma superestimativa do efeito da profilaxia.

Embora os resultados do teste de heterogeneidade tenham sido negativos, os ensaios são heterogêneos em relação às pacientes incluídas, no que diz respeito

à ocorrência de trabalho de parto e a ocorrência e o tempo de exposição das pacientes à ruptura de membrana e em relação às medidas dos desfechos. Tais testes têm baixa sensibilidade para detectar heterogeneidade e devem ser interpretados com cautela. Não foram encontradas evidências de benefício da antibioticoprofilaxia quando foram analisados apenas ensaios que incluíram mulheres em cesáreas eletivas. A razão de taxas para a endometrite foi bastante favorável à intervenção [RT=0,29 (0,09-0,92), p=0,036], mas com intervalo amplo, próximo a um, sendo, porém pouco relevante a diferença de taxa encontrada, DT= 1,4% (-0,7% - 3,4%) p=0,19, sem significância estatística. A principal limitação dessa análise foi o número reduzido de ensaios (3 ensaios, 603 mulheres), o que não nos permite concluir em relação ao efeito da profilaxia nesse grupo de mulheres.

Para os ensaios de cesáreas não eletivas existe evidência de que a antibioticoprofilaxia reduz de forma substancial as infecções de ferida cirúrgica, principalmente, a endometrite. Todos os estudos apresentaram resultados substanciais em favor da antibioticoprofilaxia. Foram encontradas razões de taxas de 0,37 (0,29-0,46), p<0,001, e diferença de taxas de 11,9% (9,4%-14,5%) p<0,001, para endometrite, e de 0,27 (0,18-0,40), p<0,001, e diferença de taxas de 5,7% (4,0%-7,5%) p<0,001, para IFO. Embora apresente menor heterogeneidade clínica entre as pacientes, é importante ressaltar que esses ensaios ainda apresentam variações quanto ao tempo de exposição das mulheres à ruptura de membrana e também quanto às medidas dos desfechos, principalmente em relação à IFO. Contudo, os resultados apresentados são bastante consistentes em relação aos benefícios da antibioticoprofilaxia nesse grupo de mulheres.

As análises de sensibilidade realizadas mostraram que os resultados dos ensaios, em geral, não foram alterados de forma relevante frente aos parâmetros analisados, cegamento do avaliador e início da intervenção, para o desfecho endometrite. Para o desfecho IFO, os ensaios que possuíam informação sobre cegamento do avaliador apresentaram razões de taxas maiores (menor eficácia)

do que o conjunto dos ensaios. Com relação ao momento do início da profilaxia, os dados sugerem que para o desfecho IFO existe uma maior eficácia no grupo que iniciou a profilaxia antes da cirurgia, embora a DT observada seja menor que aquela relativa ao conjunto de todos os ensaios. Todavia, os ensaios com antibioticoprofilaxia no início da cirurgia foram diferentes em relação à exposição das mulheres aos fatores prognósticos e às medidas de end-points, o que provavelmente influenciou esses resultados, limitando as análises em relação a essa questão.

O número de ensaios selecionados que compararam esquemas de dose única e múltiplas doses foi reduzido, apenas 3, com um total de 378 pacientes, com resultados pouco homogêneos, limitando bastante a referida análise. Houve ainda outros problemas para a combinação estatística dos dados desses ensaios. Todos os ensaios apresentaram perdas pós-randomização mal esclarecidas/justificadas. Também apresentaram desequilíbrio nos grupos de tratamento (dose única e múltiplas doses) em relação à variável duração de ruptura de membrana; em todos os casos, o grupo favorecido foi o de múltiplas doses. O resultado foi favorável ao grupo de múltiplas doses na prevenção de endometrite, embora com intervalo de confiança amplo, próximo a um RT de 0,40 (0,17-0,93),  $p=0,03$  e a DT de 6,1% (1,2% -10,9%). Para o desfecho IFO, o resultado para eficácia não foi estatisticamente significativo, [RT: 0,43 (0,11-1,76),  $p=0,24$ ], sendo a DT observada irrelevante. Além disso, todos os ensaios compreenderam populações com elevado percentual de pacientes de alto risco para infecção, apesar de existir diferenças entre os ensaios na frequência e no tempo de exposição ao fator ruptura de membrana.

Em resumo, a partir dos ensaios selecionados, a evidência disponível sobre a diferença de efeitos entre os esquemas de dose única e doses múltiplas é fraca, ainda que focalize populações de alto risco, para concluirmos em relação à diferença dos dois esquemas.

## 7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADELEYE JA, OSINUSI BO. The use of prophylactic antibiotics in caesarean sections. *Singapore J Obstet Gynaecol* 1981;12:29-34.
- ALLEN JL, RAMPONE JF, WHEELESS CR. Use of a prophylactic antibiotic in elective major gynecologic operations. *Obstet Gynecol* 1972;39:218-224.
- ALTMAN D . *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall. 1999, p 473-485.
- ANDRIOLE, VT. *Current Infectious Disease Drugs*. Philadelphia: Princeton Academic Press, 1996, p. 1-104.
- ANVISA- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Curso de Treinamento em Controle de Infecção hospitalar*. 2000 s/ed. 69p.
- APUZZIO JJ, REYELT C, PELOSI M, SEN P, LOURIA DB. Prophylactic antibiotics for Cesarean section: comparison of high- and low-risk patients for endomyometritis. *Obstet Gynecol* 1982;59:693-698.
- ATKINSON MW, OWEN J, WREN A, HAUTH JC. The effect of Manual Removal of the Placenta on Post-Cesarean Endometritis. *Obstetric & Gynecology* 1996 jan; vol 87 (1).
- BAGRATEE JS, MOODLEY J, KLEINSCHMIDT I, ZAWILSKI W. A randomised controlled trial of antibiotic prophylaxis in elective caesarean delivery. *BJOG* 2001 Feb;108(2):143-8.
- BAKER C, LUCE J, CHENOWETH C, FRIEDMAN C. Comparison of case-finding methodologies for endometritis after cesarean section. *Am J Infection Control* 1995;23:27-33.
- BANTA, H.D & LUCE B.R *Health Care Technology and its Assessment*. Oxford University Press, London, 1993, p.1-82.

- BANTA, H.D. Medical Technology and developing countries: the case of Brazil. *International Journal of Health services*. vol 16, número 3, 1986. p. 363-73.
- BARRETO J, PINHEIRO T. Vaginose Bacteriana. In: NOGUEIRA AS, REIS MAB, LAMBERT JS. Manual para o diagnóstico e tratamento de infecções na gravidez, 1ª ed, Rio de Janeiro. p. 67-68.
- BEGG CB, BERLIN JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:107-15.
- BEGG CB, BERLIN JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. *J R Statist Soc A* 1988; 151:445-63.
- BEGG CB, MAZUMDAR M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-99.
- BIBI M, MEGDICHE H, GHANEM H, SFAXI I, NOUIRA M, ESSAIDI H, CHAIEB A, SLAMA A, KHAIRI H. L'antibioprophylaxie dans les césariennes a priori sans 'haut risque infectieux'. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1994;23:451-455.
- BRASIL. Consenso sobre uso racional de antimicrobianos. Ministério da Saúde. 1998. p 21 -30.
- CDC. CDC Definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection Control Hosp. Epidemiol* 1992;13(10):608-8.
- CDC. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection. Atlanta-US: CDC. 1999, cap 92.
- CHALMERS TC, CELANO P, SACKS HS, SMITH H, JR. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983; 309:1358-61.
- CHAN ACW, LEUNG AKL, CHIN RKH, CHANG AMZ. Single dose prophylactic antibiotics in caesarean sections. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1989;29:107-109.

- CHELMOW D, RUEHLI MS, HUANG E. Prophylactic use of antibiotics for nonlaboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Mar;184(4):656-61.
- CLARKE M, OXMAN AD. *Cochrane reviewers' handbook 4.0*. In: Cochrane Collaboration. *Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2000.
- COOK DJ, SACKETT DL, SPITZER WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 167-171.
- CORNIER P, LENG JJ, JANKY E, DUTHIL B, BROUSTE V. Prevention of infectious complications after cesarean section by the use of cefotetan (transl.). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1989;18:388-392.
- COSTA TP, BARRETO J. Infecção Puerperal. In: NOGUEIRA AS, REIS MAB, LAMBERT JS. Manual para o diagnóstico e tratamento de infecções na gravidez, 1ª ed, Rio de Janeiro. p. 78-80.
- CULVER DH, HORAN T, GAYNES RP, MARTONE W. Surgical Wound Infection Rates by Wound Class, Operative Procedure, and Patient Risk Index. *The American Journal of Medicine* 1991; 91 p.1534-1575.
- D'ANGELO L AND SOKOL R. Short- versus long-course prophylactic antibiotic treatment in cesarean section patients. *Obstet Gynecol* 1980;55(5):583-586.
- D'ANGELO LJ, SOKOL RJ. SHORT- vs long-course prophylactic antibiotic treatment in cesarean section patients. *Obstet Gynecol* 1980;55:583-586.
- DE BOER CN, THORNTON JG. Prophylactic short course rectal metronidazole for cesarean section. A double-blind controlled trial of a simple low cost regimen. *Int J Gynecol Obstet* 1989;28:103-107.
- DEPALMA R, LEVENO K, CUNNINGHAM FG, POPE T, KAPPUS S, ROARK, M, NOBLES B. Identification and management of women at high risk for pelvic infection following cesarean section. *Obstet Gynecol* 1980;55(5):185S-191S.

- DICKERSIN K, SCHERER R, LEFEBVRE C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309:1286-91.
- DICKERSIN, K; SCHERER, R; LEFEBVRE, C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* vol. 309 (12) Novembro, 1994; 1286-91.
- DILLON WP, SEIGEL MS, LELE AS, O'LEARY JA. Evaluation of cefoxitin prophylaxis for cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 1981;19:133-139.
- DONABEDIAN, A. The Definition of Quality and Approaches to its assessments. In: *Explorations in Quality Assessment and Monitoring*. Vol I, Health Administration Press, 1980, cap. 1 e 3.
- DONABEDIAN, A. The Criteria and Standards of Quality. In: *Explorations in Quality Assesment and Monitoring*. Vol II. Michigan: Health Administration Press, 1982, cap. 3.
- DUFF P, PARK RC. Antibiotic prophylaxis for cesarean section in a military population. *Milit Med* 1980;145:377-381.
- DUFF P, SMITH PN, KEISER JF. Antibiotic prophylaxis in low-risk cesarean section. *J Reprod Med* 1982;27:133-138.
- EGGER M, DAVEY SMITH G, PHILLIPS AN. Meta-analysis: principles and procedures. *Br Med J* 1997;315:1533-7.
- EHRENKRANZ NJ, BLACKWELDER WC, PFAFF SJ, POPPE D, YERG DE, KASLOW RA. Infections Complicating low-risk cesarean sections in community hospitals: efficacy of antimicrobial prophylaxis. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1990; 162:337-43.
- ELLIOTT J, FREEMAN R, DORCHESTER W. Short versus long course of prophylactic antibiotics in cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:740-744.
- EMMONS SL; KROHN,M; JACKSON M. Development of Wound Infections Among Women Undergoing Cesaeen Section. *Obstetrics and Gynecology*, 72 (4): 559-64, 1986.

- ENGEL K, KARSCHNIA R. Bacterial flora changes resulting from antimicrobial treatment. J Obstet Gynaecol 1986;6:6-8.
- ENKIN MW, ENKIN E, CHALMERS I, HEMMINKI E. Prophylactic antibiotics in association with caesarean section. In: Chalmers I, Enkin MW, Keirse MJNC, editor(s). Effective Care in Pregnancy and Childbirth. Oxford: Oxford University Press, 1989:1246-1269.
- FARO S, PHILIPS LE, MARTENS MG. Perspectives on the bacteriology of postoperative Obstetris -gynecologic. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 694.
- FARO S, MARTENS M, HAMMILL H, RIDDLE G, TORTOLERO G. Antibiotic prophylaxis: is there a difference? Am J Obstet Gynecol 1990;162:900-909.
- FERRAZ, A.A.B., FERRAZ, E.M., BACELAR, TS. Infecção da Ferida Cirúrgica In: FERRAZ, E.M. . *Infecção em Cirurgia*. Rio de Janeiro: Medsi, 1997, p. 267-277.
- FUGERE P, TURGEON P, BOUCHER M, VERSCHIEDEN G, LEMAY M. Utilisation des cephalosporines comme antibioprofylaxie lors de cesariennes. Can Med Assoc J 1983;129:132-135.
- FUGERE P, TURGEON P, BOUCHER M, VERSCHIEDEN G, LEMAY M. Use of cephalosporins in antibiotic prophylaxis in women undergoing nonelective caesarean section. Can Med Assoc J 1983;129:132-135.
- GABRIELLONI, M.C; BARBIERI,M. Infecção em obstetrícia in FERNANDES, A.T; FERNANDES, M. O .V; FILHO, N.R. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área de saúde*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
- GALASK R, BENIGNO B, CUNNINGHAM G, ELLIOTT J, MAKOWSKI E, MCGREGOR J, POINDEXTER A. Results of a multicenter comparative study of single-dose cefotetan and multiple-dose cefoxitin as prophylaxis in patients undergoing cesarean section. Am J Surg 1988;155:86-90.

- GALL S, HILL G. Single-dose versus multiple-dose piperacillin prophylaxis in primary cesarean operation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:502-506.
- GALL SA. The efficacy of prophylactic antibiotics in caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:506-511.
- GARIBALDI, RA.,CUSHING, D, LERER, T. Risk factors for postoperative infection. *American Journal of Medicine* 91 (suppl.3b):158s-163S, 1991.
- GARNER JS, JARVIS WR, EMORI TG, HORAN TC, HUGHES JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140.
- GERSTNER G, KOFLER E, HUBER J. Perioperative metronidazol-prophylaxis for cesarean section (transl.). *Z Geburtshilfe Perinatol* 1980;184:418-423.
- GIBBS RS, DE CHERNEY AH, SCHWARZ RH. Prophylactic antibiotics in cesarean section: a double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:1048-1053.
- GIBBS RS, HUNT JE, SCHWARZ RH. A follow-up study on prophylactic antibiotics in cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:419-422.
- GIBBS RS, ST CLAIR PJ, CASTILLO MS, CASTANEDA YS. Bacteriologic effects of antibiotic prophylaxis in high-risk cesarean section. *Obstet Gynecol* 1981;57:277-282.
- GILBERT DN, MOELLERING RC, SANDE, MA *Guide Antimicrobial Therapy* 29 ed *Antimicrobial Therapy* , Inc. United States of America .1999.
- GONIK B. SINGLE- versus three-dose cefotaxime prophylaxis for cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985;65:189-193.
- GORDON HR, PHELPS D, BLANCHARD K. Prophylactic Cesarean section antibiotics: maternal and neonatal morbidity before or after cord clamping. *Obstet Gynecol* 1979;53:151-156.

- HAGER WD, WILLIAMSON MM. Effects of antibiotic prophylaxis on women undergoing nonelective cesarean section in a community hospital. *J Reprod Med* 1983;28:687-690.
- HAGGLUND L, CHRISTENSEN KK, CHRISTENSEN P, WESTROM L, INGEMARSSON I. Reduced rate of postoperative infections in emergency cesarean section after two doses of cefuroxim perioperatively. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:201-204.
- 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. *American Journal of Epidemiology*. 1985. 121(2):206-215.
- HALEY RW, QUADE D, FREEMAN HE. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): summary of study design. *Am J Epidemiol* 1980; 111:472-485.
- HAGER WD, WILLIAMSON RN. Effets of antibiotic prophylaxis on Women Udergoing Nonelective Cesarean sections in a Community Hospital. *The Journal of Reproductive Medicine* 1983; 28 (10) : 687-690.
- HARGER JH, ENGLISH DH. Selection of patients for antibiotic prophylaxis in cesarean sections. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:752-758.
- HARTERT R, BENRUBI G, THOMPSON R, NUSS R. Cefonicid vs. cefoxitin for cesarean section prophylaxis. *J Reprod Med* 1987;32(12):907-910.
- HARTERT R, BENRUBI G, THOMPSON R, NUSS R. Cefonicid vs. cefoxitin for cesarean section prophylaxis. *J Reprod Med* 1987;32(12):907-910.
- HAWRYLYSHYN P, BERNSTEIN P, PAPSIN F. Short-term antibiotic prophylaxis in high-risk patients following cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:285.

- HAWRYLYSHYN PA, BERNSTEIN EP, PAPSIN FR. Short-term antibiotic prophylaxis in high-risk patients following cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:285-289.
- HENDERSON E, LOVE EJ. Incidence of hospital-acquired infections associated with caesarean section. *J Hospital Infection* 1995;29:245-255.
- HOPKINS L, SMAILL F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2000. Oxford: Update Software.
- 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.
- ISMAIL MA, NELSON KE, LARSON P, MOSES VK. Selective effect of cefoxitin prophylaxis on post-cesarean-section microbial flora. *J Reprod Med* 1990;35:168-174.
- ITSKOVITZ J, PALDI E, KATZ M. The effect of prophylactic antibiotics on febrile morbidity following cesarean section. *Obstet Gynecol* 1979;53(2):162-165.
- JAKOBI, P; ZIMMER, E.Z; WEISSMAN, A; PALDI, E. Single-dose cefazolin prophylaxis for cesarean section. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158 (5): 1049-52, 1988.
- KARHUNEN M, KOSKELA O, TEISALA K, SUIKKARI AM, MATTILA J. Prophylaxis and treatment of anaerobic infections following caesarean section with tinidazole. *Chemotherapy* 1985;31:228-236.
- KRAUSS SILVAL, COSTA TP, AZEVEDO AP, IAMADA N, ALBURQUERQUE CP. (A) Avaliação da qualidade da assistência hospitalar obstétrica: análise da adequação e efetividade do uso de tocolíticos no trabalho de parto prematuro. *Cadernos de Saúde Pública* 15(3):581-590.

- KRAUSS SILVAL, COSTA TP, AZEVEDO AP, IAMADA N, ALBURQUERQUE CP.  
(B) Avaliação da qualidade da assistência hospitalar obstétrica: uso de corticóides no trabalho de parto prematuro. *Cadernos de Saúde Pública* 15(4):817-829.
- KREUTNER AK, DEL BENE VE, DELAMAR D, BODDEN JL, LOADHOLT CB.  
Perioperative cephalosporin prophylaxis in cesarean section: effect on endometritis in the high-risk patient. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:925-935.
- KREUTNER AK, DEL BENE VE, DELAMAR D, HUGULEY V, HARMON PM, MITCHELL KS.  
Perioperative antibiotic prophylaxis in cesarean section. *Obstet Gynecol* 1978;52:279-284.
- KRISTENSEN GB, BEITER EC, MATHER O. Single-dose cefuroxime prophylaxis in non-elective cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:497-500.
- LAPAS KA, TODOROV I. Comparative double-blind study of intravenous metronidazole vs placebo in preventing infection after cesarean section. *Akush Ginekol (Sofia)* 1988;27:46-49.
- LAU J, IOANNIDIS JPA, SCHMID CH. Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127(9): 820-26.
- LEONETTI H, YUN H, O'LEARY J, GREENBERG A. Single versus multiple dose piperacillin in high risk primary cesarean section. *Am J Gyn Health* 1989;3(6):29-32.
- MAHOMED K. A double-blind randomized controlled trial on the use of prophylactic antibiotics in patients undergoing elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:689-692.

- MALLARET MR, BLATIER JF, RACINET C, FAUCONNIER J, FAVIER M, MICOUD M. Economic benefit of using antibiotics prophylactically in cesarean sections with little risk of infection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990;19:1061-1064.
- MANSUETO G, TOMASELLI F. Profilassi antibiotica in pazienti sottoposte a taglio cesareo non di elezione con Imipenem in "single dose" versus cefotaxime in "multiple doses". *Eur Rev Med Pharm Sc* 1989;11:65-68.
- MASSE A, TURGEON P, GAY N, VERSCHELDEN G. Efficacite comparee de l'antibiotprophylaxiie par la cefoxitine en une ou trois doses dans la cesarienne. *Can Med Assoc J* 1988;138:921-924.
- MAYHALL , C.G. Surgical Infections Including Burns. In: WENZEL, P.R. *Prevention and Control of Nosocomial Infections* 2.<sup>a</sup> ed, Baltimore, 1993. p.615-663.
- MCCOWAN L, JACKSON P. The prophylactic use of metronidazole in caesarean section. *NZ Med J* 1980;92:153-155.
- MCDONALD, M; GRABSCH, E; MARSHALL,C; FORBES,A. Single – versus multiple – dose antimicrobial prophylaxis for major major surgery: a sistematic review. *Australian and New Zeland Journal of Surgery*, 68(6): 388-96, 1998.
- MCGREGOR J, FRENCH J, MAKOWSKI E. Single-dose cefotetan versus multidose cefoxitin for prophylaxis in cesarean section in high-risk patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:955-960.
- MCGREGOR J, GORDON S, KROTEC J, Poindexter A. Results of a randomized, multicenter, comparative trial of a single dose of cefotetan versus multiple doses of cefoxitin as prophylaxis in cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:701-706.

- MEAD, P.B, Prevention and Control of Nosocomial Infections in Obstetrics and Gynecology. In: WENZEL, P.R. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*, 2.<sup>a</sup> ed, Baltimore, 1993. p.615-663.
- MEAD, P.B. Infections of the Female Pelvis. In: Mandell, D. *Principles and practice of infectious diseases*, 4.<sup>o</sup> ed. 1995. Library of congress P.955-969.
- MILLER RD, CRICHTON D. Ampicillin prophylaxis in Caesarean section. *S Afr J Obstet Gynaecol* 1968;6:69-70.
- MOODLEY J, ZEEMAN DJ. Prophylactic and antimicrobial therapy using lincomycin in patients undergoing emergency caesarean section. *S Afr Med J* 1981;59:911-913.
- MORO M, ANDREWS M. Prophylactic antibiotics in Cesarean section. *Obstet Gynecol* 1974;44:688-692.
- MORRISON JC, COXWELL WL, KENNEDY BS, SCHREIER PC, WISER WL, FISH SA. The use of prophylactic antibiotics in patients undergoing Cesarean section. *Surg Gynecol Obstet* 1973;136:425-428.
- Mulrow CD. *Rationale for systematic reviews*. *BMJ* 1994; 309:597-9.
- OXMAN, AD. Checklists for review articles. *BMJ*. Vol 309 (10)sept 1994. p. 48-51.
- PADILLA SL, SPENCE MR, BEAUCHAMP PJ. Single-dose ampicillin for cesarean section prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1983;61:463-466.
- PETERSEN C, BRAUTIGAM HH. Short-term peri-operative prophylaxis with cefotaxim in gynaecological and obstetric surgery. *Dtsch Med Wochenschr* 1985;110:1369-1374.
- PETITTI DB. *Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*. Oxford University Press. 2<sup>a</sup> ed, 2000 p. 95-119.

- PHELAN JP, PRUYN SC. Prophylactic antibiotics in cesarean section: a double-blind study of cefalozin. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:474-478.
- POLK BF, KRACHE M, PHILLIPPE M, MUNOZ A, HUTCHINSON D, MIAO L, SCHOENBAUM SC. Randomized clinical trial of perioperative cefoxitin in preventing maternal infection after primary cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:983-987.
- POLK, B.F. Antimicrobial prophylaxis to prevent mixed bacterial infection. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 8 (sup.d):115-130, 1981.
- RABHAE, G.N; FILHO,N.R; FERNANDES, A.T .in FERNANDES, A.T; FERNANDES, M. O .V; FILHO, N.R. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área de saúde*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. p1143-1158
- RACINET C, MALLARET MR, FAVIER M, BERTHET J, MOREL I, FAUCONNIER J, BRUNIE J, DOUBLIER C. Antibiotic prophylaxis in cesarean sections without high risk of infection. *Presse Medicale* 1990;19:1755-1758.
- REHU M & NILSSON CG. Risk Factors for Febrile Morbidity associated with Cesarean Section. *Obstetric Gynecology* 1980; vol 56 (3).
- REHU M, JAHKOLA M. Prophylactic antibiotics in Caesarean section: effect of a short preoperative course of benzyl penicillin or clindamycin plus gentamicin on postoperative infectious morbidity. *Ann Clin Res* 1980;12:45-48.
- REZENDE, J & MONTENEGRO CAB. *Obstetrícia Fundamental*. Rio de janeiro: Ed Guanabara Koogan S.A, 1995. p 521-531.
- ROBERTS S, MACCATO M, FARO S, PINELL. The Microbiology of Post - Cesarean Wound Morbidity. *Obstetric & Gynecology*. 1993; 81 (3):383- 386.
- ROBERTS S, MACCATO M, FARO S, PINNELL P. The Microbiology of Post-Cesarean wound Morbidity. *Obstet. Gynecol* 1993; Mar; 81 (3) :383-86.

- ROEX A, PUYENBROEK J, VANLOENEN A, ARTS N. Single- versus three-dose cefoxitin prophylaxis in caesarean section: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;25:293-298.
- ROEX AJM, Puyenbroek JI, MacLaren DM, Van Geijn HP, Arts NFT. A randomized clinical trial of antibiotic prophylaxis in cesarean section: maternal morbidity, risk factors and bacteriological changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986;22:117-124.
- ROSS L, MASON P, BARNET-LAMB M, ROBINSON RE, WARREN R. Prophylactic metronidazole in patients with ruptured membranes undergoing emergency caesarean section. *J Obstet Gynaecol* 1984;5:32-35.
- ROTHBARD MJ, MAYER W, WYSTEPEK A, GORDON M. Prophylactic antibiotics in cesarean section. *Obstet Gynecol* 1975;45:421-424.
- RUIZ-MORENO JA, GARCIA-ROJAS JM, LOZADA-LEON JD. Prevention of post cesarean infectious morbidity with a single dose of intravenous metronidazole. *Int J Gynecol Obstet* 1991;34:217-220.
- SACKS HS, CHALMERS TC, REITMAN, D, BERK, <sup>a</sup> Meta-analysis of Randomized controlled trials. *New England Journal of Medicine* 1987, 316:450-455.
- SACKS HS, CHALMERS TC, SMITH H. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med* 1982; 72:233-40.
- SALTZMAN D, ERON L, TUOMALA R, PROTOMASTRO L, SITES J. Single-dose antibiotic prophylaxis in high-risk patients undergoing cesarean section. A comparative trial. *J Reprod Med* 1986;31:709-712.
- Saltzman DH, Eron LJ, Kay HH, Sites JG. Single-dose antibiotic prophylaxis in high-risk patients undergoing cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985;65:655-657.

- SCARPIGNATO C, CALTABIANO M, CONDEMI V, MANSANI FE. Short-term vs long-term cefuroxime prophylaxis in patients undergoing emergency cesarean section. *Clin Ther* 1982;5:186-192.
- SCHECHTER, M; MARAGONI, D.V. *Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1994.
- SCHEDVINS K, MOBERG PJ. Prevention of postoperative infection in cesarean section after rupture of the membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 1986;24:165-168.
- SMAILL F, HOFMEYR GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2000. Oxford: Update Software.
- STAGE AH, GLOVER DD, VAUGHAN JE. Low-dose cephradine prophylaxis in obstetric and gynecologic surgery. *J Reprod Med* 1982;27:113-119.
- STIVER HG, FORWARD K, LIVINGSTONE R, FUGERE P, LEMAY M, VERSCHELDEN G, HUNTER J, CARSON G, BERESFORD P, TYRRELL DL. Multicenter comparison of cefoxitin versus cefazolin for prevention of infectious morbidity after nonelective cesarean section. *Obstet Gynecol* 1983;143:158-163.
- TAVARES, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos Antiinfecciosos*, 2.<sup>a</sup> ed, São Paulo, Editora Atheneu, 1996.
- THOMPSON SG. Why sources heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994; november; 1351-1355.
- TRAN TS, JAMULITRAT S, CHONGSUVIVATWONG V, GEATER A. Risk factors for postcesarean surgical site infection. *Obstet. Gynecol* 2000; Mar; 95 (3) :367-71.
- TRILLA, A. In: WENZEL, P.R. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*, 2.<sup>a</sup> ed, Baltimore, 1993. p.615-663.
- TULLY JL, KLAPHOLZ H, BALDINI LM, FRIEDLAND GH. Perioperative use of cefoxitin in primary cesarean section. *J Reprod Med* 1983;28:827-832.

- TZINGOUNIS V, MAKRIS N, ZOLOTAS J, MICHALAS S, ARAVANTINOS D. Cefuroxime prophylaxis in caesarean section. *Pharmatherapeutica* 1982;3:140-143.
- VERMILLION ST, LAMOUTTE C, SOPER DE. VEDEJA A. Wound Infection After Cesarean: Effect of Subcutaneous Tissue Thickness. *Obstetric & Gynecology* 2000 jun; Vol. 95 (6).
- VERONESI R, FOCCACIA R. Infecção puerperal in Tratado de infectologia. Atheneu. Vol.2. São Paulo. 1996. p.1607-1611.
- VON MANDACH U, HUCH R, MALINVERNI R, HUCH A. Ceftriaxone (single dose) versus cefoxitin (multiple doses): success and failure of antibiotic prophylaxis in 1052 cesarean sections. *J Perinat Med* 1993;21:385-397.
- WATTS DH, HILLIER SL, ESCHENBACH DA. Bacterial Vaginosis as a Risk Factor for Post-Cesarean Endometritis. *Obstet. Gynecol* 1990; Jan 75 (1) :52-58.
- WATTS DH, HILLIER SL, ESCHENBACH DA. Upper Genital Tract Isolates at delivery as Predictors of Post -cesarean Infections among womem receiving antibiotic prophylaxis. *Obstetric Gynecology* 1991; vol 77(2).
- WEISSBERG SM, EDWARDS NL, O'LEARY JA. Prophylactic antibiotics in Cesarean section. *Obstet Gynecol* 1971;38:290-293.
- WONG R, GEE CL, LEDGER WJ. Prophylactic use of cefazolin in monitored obstetric patients undergoing cesarean section. *Obstet Gynecol* 1978;51:407-411.
- WORK BA JR. Role of preventive antibiotics in patients undergoing Cesarean section. *S Afr Med J* 1977;70:44-45.
- YIP SK, LAU TK, ROGERS MS. A study on prophylactic antibiotics in cesarean sections - is it worthwhile? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:547-549.
- YOUNG R, PLATT L, LEDGER W. Prophylactic cefoxitin in cesarean section. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157:11-14.

