

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPEUTICA DO CEFTRIAXONE VERSUS PIPERACILINA NA PROFILAXIA DA INFECÇÃO PÓS-HISTERECTOMIA

A. S. Paulo, J. Marta, C. Guerra, M. Tavares, F. Leitão, I. Riscado, D. Raimundo, I. Dias, L. Ngan Va, C. F. Oliveira

INTRODUÇÃO

A cirurgia ginecológica, obrigando à penetração no tracto genital inferior, expõe a cavidade peritoneal ao meio séptico vaginal. Classifica-se na classe das cirurgias limpo-contaminadas e na ausência de profilaxia antibiótica há a esperar uma taxa de infecção de 10 a 14%. Os autores apresentam os resultados de um ensaio "randomizado" entre o ceftriaxone e a piperacilina em três regimes posológicos, e comparam a eficácia e a toxicidade de ambos.

CRITÉRIOS DE ESCOLHA DE ANTIBIOTICOS

- 1-Baixa toxicidade
- 2-Excelente tolerância
- 3-Espectro de acção in vitro
- 4-Penetração nos tecidos e fluidos intersticiais
- 5-Semi-vida
- 6-Custos

Os preparados que ensaiámos foram escolhidos para obedecer aos parâmetros que se expõem acima.

PRINCIPIOS DA ANTIBIOTERAPIA PROFILACTICA EM GINECOLOGIA

- 1-Risco de infecção pós-operatória ou causa de contaminação
- 2-Eficácia comprovada do antibiótico usado
- 3-Concentração eficaz no campo operatório e durante o tempo cirurgico
- 4-Regime de curta duração e baixa toxicidade
- 5-Evitar o uso dos antibióticos específicos das infecções resistentes
- 6-Os benefícios devem suplantat o risco

Julgamos justificada a antibioterapia profiláctica na cirurgia ginecológica e praticamo-la baseados nos princípios que enunciamos neste quadro.

Germes mais frequentemente implicados nas infecções pós-histerectomia

GRAM POSITIVOS	STAFILOCOCOS AUREUS STAFILOCOCOS EPIDERMIDIS STREPTOCOCCUS FAECALIS
AERÓBIOS	PSEUDOMONAS AERUGINOSA KLEBSIELLA PNEUMONAE E. COLI NAISSERIA GONORRHOEA SERRATIA MARCESCENS KLEBSIELLA SPECIES PROTEUS VULGARIS E MIRABILIS ENTEROBACTER SPECIES CITROBACTER SPECIES
GRAM NEGATIVOS	
ANAERÓBIOS	PEPTOCOCCUS SPECIES BACTEROIDES FRAGILIS BACTEROIDES SPECIES PEPTOSTREPTOCOCCUS SPECIES

Os germes mais frequentemente implicados nas infecções pós-histerectomia pertencem a três grupos:

Gram positivos onde predominam o estafilococo dourado e os estreptococos dos grupos B e D, Gram negativos entéricos, anaeróbios.

DIFUSÃO DOS ANTIBIÓTICOS NOS TECIDOS

Excelente com ou sem inflamação	Boa apenas com inflamação
Cloranfenicol	Amicacina
Sulfamidas	Ampicilina
Trimetoprim	Penicilina G
Isoniazida	Meticilina
Carbenicilina	Tetraciclina
Cefamandol	Vancomicina
Cefoperazona	Fosfomicina
CEFTRIAXONA	Aztreonam
PIPERACILINA	Imipenem

A difusão dos fármacos que ensaiámos é excelente com ou sem inflamação, o que os torna adequados à profilaxia.

Penicilinas do grupo A

Ésteres da Ampicilina	Metampicilina Hetampicilina Pivampicilina Ecapicilina Talampicilina
Análogos da ampicilina	Amoxicilina Epicilina Ciclocilina
Ureidopenicilinas	Mazocilina Azlocilina PIPERACILINA
Carbenicilina e análogos	Carbenicilina Indanyl-carbenicilina Carfecilina Tricarclina
Azidopenicilinas	Mecillinam Pivmecillinam
Tienamicinas	Imipenem
Inibidores irreversíveis das beta-lactamases	Ácido clavulânico

Caracterizando melhor um deles, diremos que a piperacilina é uma ureidopenicilina, activa contra os três grupos de agentes normalmente responsáveis pelas infecções pós-operatórias e tem uma semi-vida plasmática de cerca de 1 hora.

Cefalosporinas

1ª geração	Cefaloridina Cefalotina Cefradina Cefazedona Cefapirina Cefacetrilo
2ª geração	Cefuroxime Cefamandole Cefoxitina Cefonicide Cefotiam
3ª geração	Cefotaxima Latamoxef Ceftazidame CEFTRIAXONE

Por seu lado, o ceftriaxone é uma cefalosporina de terceira geração, activa também contra as bactérias das infecções pós-histerectomia e com uma semi-vida plasmática de 8 horas.

CRITÉRIOS DE SELECÇÃO DAS PACIENTES

- Doentes a submeter a histerectomia total por via abdominal ou vaginal
- Sem doença infecciosa ou oncológica
- Sem insuficiência renal ou hepática
- Sem história de alergias às beta-lactaminas
- Sem terapêutica antibiótica nos últimos sete dias

As doentes foram seleccionadas entre as que foram submetidas a histerectomia total por qualquer das vias comuns, entre Junho de 1989 e Dezembro de 1991.

PROTOCOLO TERAPÊUTICO

- Cef 1** -Administração de um grama de ceftriaxone por via E.V. uma hora antes da intervenção e mais um grama doze horas após;
 - Cef 2** -Administração de dois gramas de ceftriaxone por via E.V. uma hora antes da intervenção em dose única;
 - Pip** -Administração de dois gramas de piperacilina por via E.V. uma hora antes da intervenção, repetidas administrações da mesma dose cada seis horas, num total de oito gramas.
- Em caso de insucesso da profilaxia o tratamento de segunda linha instituído foi AZETREONAM na dose de 1 g cada 8 horas durante 36 a 72 horas

Em todos os grupo a medicação associada compreendia:

- correcção hidroelectrolítica
- analgésicos sempre que necessário
- irrigações vaginais com polividona iodada na medida do necessário

O protocolo terapêutico exposto era complementado com correcção hidro-electrolítica, analgésicos sempre que necessário, vitaminas e irrigações diárias com polividona iodada.

SINTOMATOLOGIA DE INFECCÃO

Dias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Calor														
Arrepios														
Suação														
Misérias														
Asténia														
Corrimento														
Infeccção da sutura														
Febre														
10														

Considerámos sucesso terapêutico a ausência de ocorrência de sintomatologia de infecção descrita no quadro, nos 10 dias imediatos à cirurgia. De ressaltar que o critério de "febre" era definido como a ocorrência de temperatura $\geq 38^\circ$ C em pelo menos duas determinações espaçadas de 6 horas excluídas as primeiras 48 horas pós cirurgia.

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

- 1-Sucesso terapêutico-ausência de infecção nos 10 dias imediatos
- 2-Ocorrência de reacções adversas
- 3-Avaliação dos parâmetros laboratoriais em pré-operatório e no 5º dia de pós-operatório
- 4-Toxicidade renal e hepática

IDADE, PESO E ALTURA

	Ceftrixone 1+1	Ceftrixone 1 dose	Piperacilina	"P"
Idade	51,4 \pm 11,18 (36-76)	50,47 \pm 9,06 (30-68)	48,71 \pm 9,16 (33-73)	Cef1:Cef2=N/S Cef2:Pip=N/S Cef1:Pip=N/S
Peso	62,98 \pm 11,79 (43-82)	62,70 \pm 9,09 (40-85)	63,48 \pm 12,5 (40-100)	Cef1:Cef2=N/S Cef2:Pip=N/S Cef1:Pip=N/S
Altura	155,8 \pm 6,42 (143-168)	155,54 \pm 5,11 (146-169)	155,89 \pm 6,68 (142-175)	Cef1:Cef2=N/S Cef2:Pip=N/S Cef1:Pip=N/S

Os grupos eram homogénios quanto à idade, peso e estatura conforme se expõe no quadro.

CONSTANTES BIOQUÍMICAS

	Ceftrixone 1+1			Ceftrixone 1 dose			Piperacilina		
	Pré	Pós	"P"	Pré	Pós	"P"	Pré	Pós	"P"
EW total	0,640 \pm 0,3	0,590 \pm 0,5	N/S	0,70 \pm 0,4	0,728 \pm 0,15	N/S	0,70 \pm 0,15	0,680 \pm 0,18	N/S
BW directa	0,180 \pm 0,3	0,110 \pm 0,1	N/S	0,25 \pm 0,17	0,28 \pm 0,08	N/S	0,18 \pm 0,04	0,17 \pm 0,02	N/S
TGO	18,54 \pm 110	14,52 \pm 24,9	0,04	18,5 \pm 125	17,25 \pm 86,2	N/S	17,26 \pm 39,42	17,25 \pm 59,25	N/S
TOP	10,95 \pm 451,3	12,92 \pm 39,11	N/S	15,88 \pm 71	18,25 \pm 76	N/S	16,78 \pm 104	16,88 \pm 188	N/S
Az. Uréico	14,7 \pm 8,9	13,2 \pm 14,8	N/S	18,53 \pm 16	15,44 \pm 29	N/S	16,99 \pm 29,24	14,97 \pm 12,57	N/S
Creatinina	0,78 \pm 0,01	0,78 \pm 0,01	N/S	0,78 \pm 0,028	0,8 \pm 0,038	N/S	0,79 \pm 0,015	0,78 \pm 0,018	N/S
Gama G.T.	14,75 \pm 36,8	18,95 \pm 86,82	0,04	28,88 \pm 13,78	28,45 \pm 13,38	N/S	18,52 \pm 14,1	1,21,8 \pm 22,1	0,848

Avaliámos nos 10 dias anteriores à cirurgia e comparámos com o 5.º dia de pós-operatório as constantes bioquímicas, havendo a realçar uma excelente tolerância global; apenas evidenciámos alterações no limite da significância estatística para a gama GT no grupo da piperacilina.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

	Ceftriaxone 1+1 Gramas			Ceftriaxone 1 dose			Piperacilina		
	Pré	Pós	"P"	Pré	Pós	"P"	Pré	Pós	"P"
Taxa hemoglobina	13 ±2,76	12 ± 2,75	N/S	13,17 ±1,6	11,8 ±2,5	0,001	13,04 ±2,81	11,32 ±3,24	0,001
Leucócitos	7110 ±2910	8200 ±9193	N/S	6991 ±5014	7218 ±4034	N/S	7121 ±1543	8085 ±9445	N/S
T. Cefalina-Kaolino	25,15 ±4,87	24,3 ±6,66	N/S	24,85 ±9,01	24,59 ±11,7	N/S	25,96 ±12	24,2 ±17,33	0,02
T. Protrombina	12,03 ±0,58	12,31 ±0,41	N/S	12,38 ±0,29	12,09 ±0,8	N/S	12,87 ±0,88	12,29 ±0,6	0,04

Quanto aos parâmetros hematológicos, avaliados nos 10 dias anteriores à cirurgia e comparados com o 5.º dia de pós-operatório, verificamos uma queda significativa da hemoglobina que se manteve, no entanto em limites aceitáveis para uma grande cirurgia. A série branca não mostrou alterações, enquanto que ocorrem alterações nas provas da coagulação no grupo da piperacilina no limite da significância estatística, julgando nós merecer este aspecto um estudo mais aprofundado.

RESULTADOS

	Total	Exito terapêutico	Fracasso	"P"
Cef 1	27	26	1	N/S
Cef 2	37	36	1	N/S
Pip	56	55	1	N/S

Avaliámos 135 processos repartidos pelos grupos já expostos, dos quais excluimos 15 por estarem incompletos ou violarem o protocolo. Restaram 120 repartidos da seguinte forma:

Cef1	27
Cef2	37
Pip	56

Conforme exposto houve em cada grupo um fracasso, o que não teve significado estatístico.

CUSTOS

CEFTRIAXONE 2 GRAMAS 5787\$94*

PIPERACILINA 8 GRAMAS 12180\$16*

* Preços de Abril 1993 para farmácia dos H.U.C.

CONCLUSÕES

- 1-Não houve diferença significativa entre os resultados dos três grupos em estudo
- 2-Em todos os casos a tolerância foi excelente, não havendo casos de toxicidade quer hepática quer renal assinalados
- 3-Não parecem existir com as doses utilizadas, efeitos nefastos sobre o sistema da coagulação
- 4-O binómio custo/ benefício é favorável ao regime de ceftriaxone 2 g em dose única E.V. administrado 1 h antes da operação

