

AValiação DO USO DE CEFAZOLINA COMO PROFILAXIA ANTIBIÓTICA EM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

EVALUATION OF CEPHAZOLIN USE AS SURGICAL-SITE INFECTION PROPHYLAXIS

Marcia Rosane Pires, Sandra Ludwig Gastal, Cristófer Farias da Silva, Jessica Dallé, Caroline Deutschendorf, Nádia Mora Kuplich, Carem Gormiak Lovatto, Loriane Rita Konkewicz, Rodrigo Pires dos Santos

RESUMO

Revista HCPA. 2012;32(1):18-23

Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Contato:

Caroline Deutschendorf
cdeutschendorf@hcpa.ufrgs.br
Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: infecções cirúrgicas são o segundo tipo mais frequente de infecção relacionada à assistência de saúde e tem sua incidência reduzida com a administração de antibioticoprofilaxia cirúrgica.

Métodos: foi realizado estudo transversal, de 01 de março a 30 de abril de 2010, observando-se a adequação do uso da cefazolina na profilaxia cirúrgica. A adequação foi avaliada conforme: 1. O tempo da primeira dose, 2. A dose utilizada, 3. Doses adicionais durante a cirurgia e 4. O tempo de manutenção do antimicrobiano após o procedimento.

Resultados: foram avaliadas 264 cirurgias com uso de cefazolina como antibioticoprofilaxia cirúrgica. Cirurgias limpas foram 85,6% da amostra, dessas 43,4% tinham implante de prótese. Todas as quatro etapas avaliadas estavam adequadas em 33,7% das cirurgias, e todas as etapas foram inadequadas em 2,3% das cirurgias. O tempo para a primeira dose estava correto em 66,3% dos procedimentos. Apenas um paciente teve administrada dose inadequada do antibiótico. Das cirurgias com mais de 3h de duração, em 46,5% foram realizadas doses adicionais da cefazolina. Quarenta e oito por cento dos pacientes receberam o antimicrobiano por mais de 24h. Em 6,1% destes pacientes foi feito o diagnóstico de infecção associada ao procedimento cirúrgico.

Conclusão: há uma baixa taxa de adequação da profilaxia cirúrgica com cefazolina no hospital. É necessária uma padronização desta profilaxia, com a instituição de um protocolo assistencial visando uniformizar as condutas para a prevenção da infecção de sítio cirúrgico no HCPA.

Palavras-chave: profilaxia cirúrgica; cefazolina; infecção de sítio cirúrgico

ABSTRACT

Aims: surgical site infections are the second most frequent cause of healthcare associated infections, and their incidence is reduced with the administration of antimicrobial prophylaxis.

Methods: this cross-sectional study, conducted from March 1 to April 30, 2010, evaluated adequacy and timeliness of cefazolin administration as surgical prophylaxis. Adequacy parameters were: (1) time to first dose; (2) cefazolin dose infused; (3) additional dose during surgery; and (4) duration of antimicrobial therapy after surgery.

Results: of a total of 264 surgeries evaluated, 85.6% were classified as clean, and prostheses were implanted in 43.4%. All steps of antimicrobial prophylaxis were adequate in 33.7% of the surgeries, and all steps were inadequate in 2.3%. Time to first dose was correct in 66.3% of the cases. Only one patient received an inadequate dose of the antimicrobial. Additional doses of cefazolin were administered in 46.5% of the surgeries that lasted more than 3 hours,

and 48% of the patients received antimicrobial therapy for more than 24 hours. Surgical site infection was diagnosed in 6.1% of the patients.

Conclusion: the rate of adequacy of surgical prophylaxis in the hospital was low. Standardized protocols and practices should be established to ensure adequate prevention of surgical site Infection in hospitals.

Keywords: surgical prophylaxis; cefazolin; surgical site infection

Infecções de sítio cirúrgico são o segundo tipo de infecção mais comum em pacientes hospitalizados, atrás somente das infecções urinárias. Uma das estratégias mais efetivas para prevenir essas infecções é o uso de profilaxia com antimicrobianos, que deve seguir uma diretriz que oriente a melhor escolha do esquema, dose, tempo e frequência do antibiótico (1,2).

A profilaxia cirúrgica adequada visa a diminuir a incidência de infecções de sítio cirúrgico quando direcionada contra potenciais patógenos presentes em cada sítio, não sendo necessário erradicar todas as bactérias presentes. O uso adequado do antibiótico evita o desenvolvimento de resistência bacteriana, diminui custos hospitalares e reduz morbidade e mortalidade associada a infecções de sítio cirúrgico (3-5).

As cirurgias potencialmente contaminadas, de uma forma geral, têm indicação de profilaxia. As cirurgias limpas não apresentam essa necessidade, salvo em procedimentos que envolvam a instalação de próteses ou com risco de eventual infecção represente consequências desastrosas, como em cirurgias cardíacas.

A cefazolina, uma cefalosporina de primeira geração, ativa contra estafilococos e estreptococos, é amplamente utilizada e demonstrou ser efetiva na maioria dos procedimentos cirúrgicos (5,6). O objetivo do presente estudo foi caracterizar a prescrição de cefazolina como profilaxia cirúrgica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e, a partir disso, propor um protocolo de uniformização da profilaxia cirúrgica no hospital.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal para avaliar a rotina de prescrição de cefazolina como profilaxia cirúrgica em pacientes adultos e pediátricos no HCPA, no período de 01 de março a 30 de abril de 2010. A inclusão dos pacientes foi feita através da identificação da prescrição de cefazolina no sistema de prescrição do hospital. Não foi realizada observação direta do procedimento no bloco cirúrgico. As avaliações e coleta de dados foram realizadas no sistema informatizado do HCPA (AGH), prontuário manual, ficha anestésica e documentos da CCIH, pela enfermeira da CCIH responsável pela vigilância das infecções de sítio cirúrgico.

O uso de cefazolina foi classificado como adequado ou inadequado levando-se em conta: 1. o tempo para a primeira dose de cefazolina; 2. a dose prescrita; 3. a administração de doses adicionais durante o procedimento cirúrgico (repique); 4. o tempo total de uso do antibiótico.

Conforme Treatment Guidelines from the Medical Letter, convencionou-se que o tempo adequado para infusão da primeira dose é de até uma hora antes da incisão. A dose recomendada é definida conforme o peso do paciente: para pacientes com 80 kg ou mais, 2 g de cefazolina; para aqueles com menos de 80 kg, dose de 1 g, tanto na primeira dose quanto no repique. Em crianças, até 40 kg, a dose recomendada é de 20-30 mg/kg, tanto na primeira dose quanto nas subsequentes. Somente doses inferiores às recomendadas pela literatura foram consideradas como inadequadas. Três horas de procedimento cirúrgico após a infusão da primeira dose do antibiótico foi o tempo definido para o repique. Ainda, o tempo máximo de duração da profilaxia considerado adequado, não deveria ultrapassar 24 horas para todos os procedimentos (5,7-9).

As cirurgias foram classificadas conforme o potencial de contaminação em cirurgias limpas, potencialmente contaminadas e contaminadas, de acordo com as diretrizes nacionais e internacionais (6). Com relação ao status físico do paciente os procedimentos foram divididos conforme a classificação da American Society of Anesthesiologist (ASA) (10,11). Os critérios diagnósticos de infecção de ferida operatória seguiram as recomendações do Center for Disease Control and Prevention (CDC), sendo classificadas em superficial (nível 1), profunda (nível 2), ou órgão espaço (nível 3) (2). As infecções foram identificadas por meio de dados da busca ativa dos pacientes cirúrgicos pelos profissionais da CCIH.

As taxas de adequação são representadas por proporções. Os tempos de prescrição da profilaxia são apresentados como mediana e intervalo interquartil. Para associação de uso inadequado e infecção pós-operatória foi utilizado o teste Qui-quadrado, considerando significância estatística o $P < 0,05$. Os dados foram armazenados no programa Excel e analisados PASW 18.

RESULTADOS

Foram avaliados 267 pacientes, compreendendo todas prescrições de cefazolina para profilaxia cirúrgica, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante os meses de março e abril de 2010. Destes, 03 pacientes foram descartados por não ter recebido este antibiótico, apesar da prescrição, totalizando uma amostra de 264 pacientes.

As cirurgias ortopédicas (23,5%; N=62) foram as mais frequentes, seguidas das cirurgias cardíacas (23,1%; N=61), cirurgias neurológicas (14,4%; N=38), cirurgias urológicas (10,6%; N=28), cirurgias ginecológicas (7,2%; N=21), especialidades de cirurgia geral e pediátrica com 6,8% cada (N=34) e outros procedimentos com 7,7% (N=20).

Quanto ao potencial de contaminação das cirurgias, 85,6% (N=226) eram limpas, 13,6% (N=36) foram classificadas como potencialmente contaminadas e 0,8% (N=2) como contaminadas.

Em relação às cirurgias limpas, 43,4% (N=98) tinham implante de prótese. Do total de cirurgias sem colocação de prótese (N=128), 22,6% (N=29) eram cirurgias

cardíacas, 18,7% (N=24) cirurgias neurológicas, 14,8% (N=19) cirurgias ortopédicas, 14,8% (N=19) cirurgias urológicas, 10,9% (N=14) cirurgias ginecológicas, 7,0% (N=9) cirurgias otorrinolaringológicas, 4,7% (N=6) cirurgias pediátricas, 3,1% (N=4) cirurgias vasculares, e 3,1% (N=4) outros procedimentos.

Na classificação dos pacientes segundo o critério ASA (10,11), 17,4% (N=46) receberam a classificação ASA I, 45,8% (N=121) ASA II, 25,0% (N=66) ASA III, 10,2% (N=27) ASA IV e 0,8% (N=2) dos pacientes, ASA V. Dois pacientes não foram classificados conforme esta escala devido ao procedimento ambulatorial realizado. Em relação as característica das cirurgias, 91% eram eletivas e 9% de urgência.

Das 264 cirurgias acompanhadas, cinco (1,9%) não tinham indicação de realizar profilaxia com antibiótico. Em 33,7% (N=89) do total de cirurgias, todas as etapas avaliadas estavam corretas e, em 2,3% (N=6) todas as etapas foram inadequadas.

Em relação ao tempo de administração da primeira dose, em 66,3% (N=175) das cirurgias, a infusão foi realizada em até uma hora antes da incisão (figura 1).

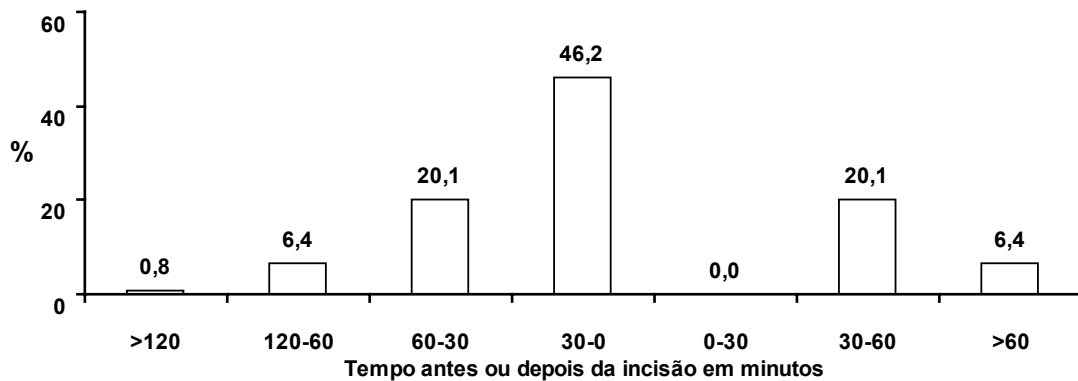


Figura 1 - Tempo para início de infusão da primeira dose de antimicrobiano com relação à incisão cirúrgica (N=264).

Em 7,2% (N=19) dos procedimentos a profilaxia foi realizada antes do tempo preconizado de até uma hora prévia à incisão. Em 26,5% (N=70) a infusão foi realizada após a incisão cirúrgica.

A mediana de tempo para a realização da profilaxia antes da incisão cirúrgica foi de 25 minutos (intervalo interquartil 25-75%, 10-40).

Em um paciente (0,4%) dose administrada foi abaixo da recomendada. Em 137 pacientes (51,9%) a dose inicial administrada foi acima da recomendação para o peso.

Do total de cirurgias, 22,7% dos pacientes (N=60) fizeram repique. Desses, 43,3% (N=26) não tinham

indicação, baseado no tempo cirúrgico, pois este foi inferior a três horas. Dos 60 pacientes que fizeram repique, 73,3% (N=44) receberam dose adequada ao peso. A mediana do tempo para o repique foi de duas horas e cinquenta minutos (intervalo interquartil 25-75%, 2:15-3:25). Setenta e três procedimentos cirúrgicos (27,6%) apresentaram tempo cirúrgico superior a três horas. Desses, 46,5% (N=34) realizaram o repique.

Quanto à duração da profilaxia cirúrgica, 47,7% (N=126) excederam às 24 horas.

Em 6,1% (N=16) dos procedimentos realizados foi feito

o diagnóstico de infecção de ferida operatória. Dessas, 87,5% (N=14) foram infecções incisionais, e 12,5% (N=2) órgão espaço de acordo com os critérios de infecção do sítio cirúrgico. Os germes identificados nas seis cirurgias em que o material foi enviado para cultura foram: *Staphylococcus aureus* (N=3), *Escherichia coli* (N=1), *Serratia* spp. (N=1), *Citrobacter Koseri* (N=1). Não houve associação entre a inadequação de profilaxia e infecção pós-operatória (P=0,29).

DISCUSSÃO

Diversos antibióticos são utilizados para a realização de profilaxia cirúrgica. De acordo com o Treatment Guidelines from the Medical Letter, a cefazolina pode ser utilizada em cirurgias cardíacas, do trato gastrointestinal, geniturinário, neurocirurgias, cirurgias oftalmológicas, ortopédicas, vasculares, entre outras (5). Nosso estudo limitou-se a avaliar a rotina de prescrição de cefazolina como profilaxia cirúrgica, por este ser o antibiótico profilático mais prescrito no hospital, por recomendação da CCIH. No HCPA são padronizados para profilaxia cirúrgica a cefazolina e cefoxitina para cirurgias do cólon e reto. No ano de 2010 a média mensal de consumo de cefazolina em Dose Diária Definida foi de 8,0/1000 pacientes-dia e de 0,2/1000 pacientes-dia para cefoxitina, demonstrando que há um uso predominante de cefazolina na instituição.

Em suma, das 264 cirurgias acompanhadas, em apenas 1/3 das oportunidades todas as etapas avaliadas (tempo da primeira dose, dose prescrita, repique e o tempo de uso) foram realizadas de acordo recomendação da literatura (5,8). Em apenas 1,5%, o uso de cefazolina foi feito sem indicação identificada, uma taxa considerada baixa pelos autores. Estudo suíço publicado em 2010 avaliou retrospectivamente, via prontuário eletrônico, a adequação da prescrição de antibióticos na profilaxia cirúrgica: em 16,6% dos casos havia inadequação, na sua maioria relacionadas à contraindicação do uso do antimicrobiano (12). Embora não tenham sido avaliados os pacientes que tinham indicação do uso do antibiótico profilático, mas não o fizeram, na grande maioria dos nossos pacientes a indicação estava correta, como no estudo anteriormente citado.

Em estudo espanhol que avaliou a adequação da profilaxia antibiótica em cirurgias ortopédicas e traumatológicas, houve 89,1% de adequação em relação a todos os itens do protocolo (13). No estudo espanhol, todos os pacientes incluídos tinham a indicação de receber o antibiótico e receberam. Em 3,2% dos pacientes foi diagnosticada infecção de ferida operatória, mas este achado não foi correlacionado com a inadequação da prescrição da profilaxia. Nosso estudo teve uma taxa de infecção de pouco mais de 6%, mas não foi desenhado para aferir uma associação entre a profilaxia cirúrgica e o risco de infecção pós-operatória.

Nossos resultados mostram que em 2/3 dos procedimentos realizados a cefazolina foi administrada em até 1 hora antes da incisão. Vários estudos mostram que o tempo adequado para a administração da primeira dose de cefazolina, como profilaxia cirúrgica, deve ser até 1 hora antes da incisão, para que o antibiótico possa atingir os níveis séricos e teciduais adequados (5,6,14). Em estudo realizado abordando o tempo da profilaxia cirúrgica observou-se que existe uma relação entre o tempo da primeira dose profilática e infecções cirúrgicas. O risco de infecção na administração do antimicrobiano entre 0 e 30 minutos foi de 1,6% contra 2,4%, quando o tempo era entre 31 e 60 minutos antes da cirurgia (OR: 1,74; IC 95% 0,98–3,04) (15). Em nossa instituição 46,2% das profilaxias cirúrgicas foram realizadas entre 0 e 30 minutos estando de acordo com os dados presentes na literatura, sendo considerado um ponto positivo na prática da profilaxia. Dessa forma, apesar de as evidências não serem conclusivas quanto ao tempo ideal para início da infusão, recomendamos que esta seja administrada 30 minutos antes da incisão.

Na literatura, a dose da cefazolina é recomendada conforme o peso do paciente. Em crianças, a dose indicada é de 20-30 mg/kg. Os adultos com menos de 80 kg devem receber 1 g do medicamento, e os com 80 kg ou mais devem receber 2 g (8). Apesar de apenas 1 paciente ter recebido subdose de cefazolina, metade dos pacientes recebeu uma dose acima da recomendada para o seu peso, portanto sem benefício adicional e aumentando os custos com o antimicrobiano.

Levando-se em conta que a meia-vida da cefazolina é de 1-2 horas e que a recomendação de tempo da administração da dose adicional é de 2 vezes a meia-vida do medicamento, estipulou-se que o repique deve ser administrado em três horas após a primeira dose, para manutenção dos níveis séricos e teciduais do antibiótico (9,15). Dos pacientes com recomendação de uso de repique, 46% receberam a dose de repique adequada.

O tempo máximo de duração da profilaxia não deve ultrapassar 24 horas (5,7-9). O uso por tempo superior a este não traz benefício ao paciente e promove o risco de indução de resistência bacteriana (4), além de aumentar o risco de eventos adversos (3) e custos (16). Estudo de Bratzler e colaboradores (8), envolvendo 34.133 pacientes em 2.965 hospitais americanos, em cirurgias cardíacas, vasculares, abdominais, ortopédicas e ginecológicas, evidenciou que em apenas 40,4% das vezes a profilaxia foi descontinuada após 24 horas da incisão cirúrgica. Em nosso estudo, quase metade das cirurgias avaliadas (47,7%) excedeu às 24 horas preconizadas, impactando em desperdício de doses, com possível impacto ambiental na resistência dos germes ao antimicrobiano na instituição. Podemos notar que mais da metade dos pacientes não recebeu

repique no momento certo; além disso, quase metade dos procedimentos excedeu 24 horas de uso de profilaxia, ou seja, doses utilizadas a mais e em momentos inadequados. As equipes assistenciais são notificadas quando há inadequação na prescrição dos antimicrobianos profiláticos cirúrgicos através do formulário de justificativa dos antimicrobianos, avaliados pelos médicos executivos do CCIH.

A falta de relação entre a inadequação da profilaxia cirúrgica e a incidência de infecção de sítio cirúrgico pode estar associada ao baixo número de pacientes incluídos no estudo, já que o estudo não foi desenhado para determinar tal associação.

Protocolos assistenciais são uma forma eficaz de

padronização e monitoramento do uso de antimicrobianos (17). No estudo de Koopman e colaboradores (18), houve correlação entre a falta de adesão a protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica com o nível sérico de cefazolina ao final do procedimento. Dos pacientes onde não foram seguidos os passos preconizados, 67% tinham nível sérico inadequado de cefazolina, enquanto que, quando todos os passos do protocolo foram seguidos, apenas 15% tinham nível sérico insuficiente do antibiótico. Abaixo descrevemos uma proposta de política de uso de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica para o hospital (quadro 1) baseado em evidências, elaborado pela equipe da CCIH, com plano de ser discutida com as equipes cirúrgicas e implantada no HCPA.

Quadro 1 - Proposta de recomendações para profilaxia cirúrgica no HCPA.

Tipo de Cirurgia	Antibiótico	Repique	Duração
Cardíaca	Cefazolina 1-2g EV	A cada 3h	Até 24 horas
Ortopédica	Cefazolina 1-2g EV	A cada 3h	Até 24 horas se houver prótese
Esôfago Gastro-duodenal e Biliar	Cefazolina 1-2g EV	A cada 3h	Até o término do procedimento
Colorretal e apendicectomia	Cefoxitina 1-2g EV	A cada 3h	Até o término do procedimento
Ginecológica por via abdominal, vaginal ou laparoscópica	Cefazolina 1-2g EV	A cada 3h	Até o término do procedimento
Cesariana	Cefazolina 1-2g EV	A cada 3h	Até o término do procedimento
Incisão pela boca ou mucosa faríngea	Clindamicina 600-900 mg EV	A cada 6h	Até o término do procedimento
Neurocirurgia	Cefazolina 1-2g EV	A cada 3h	Até 24 horas
Torácica, não cardíaca	Cefazolina 1-2g EV	A cada 3h	Até o término do procedimento
Vascular	Cefazolina 1-2g EV	A cada 3h	Até 24 horas se houver prótese
Genito-urinária	Cefazolina 1-2g EV ,	A cada 3h	Até o término do procedimento

¹Em pacientes alérgicos à cefazolina, a alternativa a ser utilizada é a clindamicina 600 (<80 Kg) a 900 mg (80 Kg) EV, com repique a cada 6h. ²Em pacientes alérgicos à cefoxitina ou cefazolina com risco para infecção por gram negativos, a alternativa a ser utilizada é a combinação de gentamicina 1,5 mg/Kg EV e clindamicina 600 (<80 Kg) a 900 mg (80 Kg) EV, com repique a cada 6h. ³Em pacientes com bacteriúria, o tratamento específico deve ser realizado previamente ao procedimento cirúrgico, conforme o antibiograma.

Este estudo apresenta algumas limitações, como a não avaliação de outros medicamentos utilizados para profilaxia que não cefazolina. Os procedimentos que necessitaram de profilaxia e não foi prescrito cefazolina não foram avaliados, portanto não temos este dado de falha na indicação do uso do medicamento. Por fim, não há maiores informações sobre os procedimentos cirúrgicos como sangramentos, contaminações, que poderiam influenciar na decisão de indicação de profilaxia ou uso de doses adicionais do antibiótico.

CONCLUSÃO

Com o presente estudo concluímos que as indicações de uso de cefazolina em nosso meio estão adequadas. Por outro lado, ajustes devem ser realizados principalmente em relação ao tempo de início do antibiótico, uso de doses adicionais durante o procedimento e tempo total de uso de antibioticoprofilaxia cirúrgica. A instituição de um protocolo assistencial envolvendo os serviços de cirurgia, anestesiologia, farmácia hospitalar e comissão de controle de infecção, visando a uniformizar as condutas deve ser implementado para a otimização da prevenção da infecção de sítio cirúrgico.

REFERÊNCIAS

- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control*. 1992;20(5):271-4.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36:309-32.
- Perencevich EN, Sands KE, Cosgrove SE, Guadagnoli E, Meara E, Platt R. Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(2):196-203.
- Anderson DJ, Kaye KS, Chen LF, Schmader KE, Choy Y, Sloane R, et al. Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study. *Plos one*. 2009;4(12):e8305.
- Anonymous. Treatment Guidelines from the medical letter. 2009;7:47-52.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:250-69.
- Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis*. 2006;43:322-30.
- Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38:1706-15.
- Adembri C, Ristori R, Chelazzi C, Arrigucci S, Cassetta MI, De Gaudio AR, et al. Cefazolin bolus and continuous administration for elective cardiac surgery: Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:471-5.
- Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239-43.
- Woodfield JC, Beshay NM, Pettigrew RA, Plank LD, Van Rij AM. American Society of Anesthesiologists Classification of physical status as a predictor of wound infection. *ANZ J Surg*. 2007;77(9):738-41.
- Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *Plos One*. 5(11):e14011.
- Rodriguez-Caravaca G, Santana-Ramirez S, Villar-del-Campo MC, Matin-Lopez R, Martinez-Martin J, Gil-de Miguel A. Evaluación de la adecuación de la profilaxia antibiótica en cirugía ortopédica y traumatológica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(1):17-2.
- Wong-Beringer A, Corelli RL, Schrock TR, Guglielmo BJ. Influence of timing of antibiotic administration on tissue concentrations during surgery. *Am J Surg*. 1995;169:379-81.
- Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, et al. Timing of Antimicrobial Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections: results from the trial to reduce antimicrobial prophylaxis errors. *Ann Surg*. 2009; Jul; 250(1):10-6.
- Garcia-Vasquez E, Lobato BF, Pareja A, Gómez J, de la Rubia A. Pharmacoeconomic results of introducing antimicrobial prophylaxis in surgery at a university hospital. *Cir Esp*. 2008;84(6):333-6.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159-77.
- Koopman E, Nix DE, Erstad BL, Demeure MJ, Hayes MM, Ruth JT, et al. End-of-procedure cefazolin concentrations after administration for prevention of surgical-site infection. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64:1927-34.

Recebido: 07/11/2011

Aceito: 21/03/2012