

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA E DA DOSE
DE MORFINA NA INFECÇÃO DA FERIDA OPERATÓRIA DE HISTERECTOMIA
ABDOMINAL**

Autora: Rosa Maria Levandovski

Orientadora: Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Co-Orientador: Wolnei Caumo

Porto Alegre

2007

Levandovski, Rosa Maria

Avaliação do impacto da medicação pré-anestésica e da dose de morfina na infecção da ferida operatória de histerectomia abdominal /Rosa Maria Levandovski; orient. Maria Beatriz Cardoso Ferreira/Wolnei Caumo – Porto Alegre – UFRGS: 2007.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica.

1. Preoperative medication. 2. Anxiety. 3. Morphine. 4. Surgical site infection (SSI). 5. Patient-controlled analgesia. (PCA) 5. Hysterectomy.

Catálogo Bibliográfico FAMED/ HCPA

**Dedico este trabalho
à minha família e
aos colegas Aline e Alberi**

“Muitas vezes é necessário tomar decisões com base em informações suficientes para a ação, mas insuficientes para satisfazer o intelecto.”
Immanuel Kant (1724-1804)

Agradecimentos

À PROF. DRA. MARIA BEATRIZ CARDOSO FERREIRA, um exemplo a ser seguido, pelo carinho, oportunidade e estímulo à realização dessa pesquisa.

AO PROF. DR. WOLNEI CAUMO, pela incansável dedicação ao desenvolvimento dessa pesquisa, por oportunizar, por meio de seu rigor científico, o desenvolvimento técnico do meu saber e pela acolhida em seu grupo de pesquisa da Cronobiologia da Dor e do Comportamento.

AO SERVIÇO DE ANESTESIA E MEDICINA PERIOPERATÓRIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, que oportunizou a realização deste estudo, em especial à Profa. Dra. Helena Maria Arenson-Pandikow.

AO SERVIÇO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, pela colaboração na execução deste estudo.

AO GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, que apoiou o presente estudo.

À UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, pelo desenvolvimento de minha vida acadêmica.

AO SERVIÇO DE ARQUIVO MÉDICO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, pelo carinho e atenção no período de coleta de dados.

AOS INTEGRANTES DA BIBLIOTECA DO HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO, responsáveis pela busca da maioria dos artigos constantes nesse trabalho, pelo carinho e atenção no período da elaboração dessa dissertação.

AOS ACADÊMICOS, CÁSSIO ALVES KONRATH E DANIEL LEMONS DA SILVA, pelo empenho, auxílio e dedicação na fase de busca e coleta das informações das pacientes.

AO GRUPO DE PESQUISA DA CRONOBIOLOGIA DA DOR E DO COMPORTAMENTO, fonte constante de aprendizado, pelo companheirismo, amizade e incentivo.

Agradecimento especial

À Carlos Eduardo de Rose, pelo companheirismo, estímulo e auxílio; pelas ausências necessárias para que fosse possível o desenvolvimento dessa dissertação.

ÍNDICE

1. LISTA DE ABREVIATURAS	Erro! Indicador não definido.
2. RESUMO	Erro! Indicador não definido.
3. ABSTRACT	Erro! Indicador não definido.
4. INTRODUÇÃO	16
5. REVISÃO DA LITERATURA	Erro! Indicador não definido.
5.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	21
5.2 ASPECTOS RELACIONADOS AO DESFECHO DE INTERESSE	23
5.2.1 Infecção do sítio cirúrgico (ISC)	23
5.2.1.1 Aspectos históricos e epidemiológicos da infecção do sítio cirúrgico	23
5.2.1.2 Definição de infecção da ferida operatória e classificação.....	24
5.2.1.3 Fisiopatologia da infecção da ferida operatória.....	25
5.3 ASPECTOS RELACIONADOS AOS FATORES DE INTERESSE EM ESTUDO 29	
5.3.1 Analgesia opióide	29
5.3.1.1 Aspectos históricos e conceituais	29
5.3.1.2 Mecanismo analgésico dos opióides	31
5.3.1.3 Efeitos adversos dos opióides.....	33
5.3.1.4 Efeitos dos opióides relacionados ao sistema imunológico	34
5.3.1.4 Administração da morfina na modalidade controlada pelo paciente.....	36
5.3.1.5 Impacto da analgesia sobre morbidade e mortalidade pós-operatórias	38
5.3.2 Ansiedade, sedativos e ansiolíticos pré-operatórios	39
5.3.2.1 Aspectos históricos e conceituais	39
5.3.2.2 Mecanismo de sedação e ansiólise	42
5.3.2.3 Efeitos adversos dos sedativos pré-operatórios	42
5.3.2.4 Efeito de intervenções ansiolíticas pré-operatórias nos desfechos perioperatórios	43
6. MARCO TEÓRICO	Erro! Indicador não definido.
7. OBJETIVO	51
8. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	54
9. ARTIGO EM INGLÊS	71
10. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	101
11. ANEXOS	132

1. LISTA DE ABREVIATURAS

1. Lista de Abreviaturas

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists - Physical Status Classification Scale</i>
BZD	benzodiazepínicos
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
EAV	Escala Análoga Visual
GABA	ácido gama-aminobutírico
IC	intervalo de confiança
ISC	infecção do sítio cirúrgico
IUPHAR	<i>Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification of the International Union of Pharmacology</i>
MADRS	Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Åsberg
MARSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina
<i>Natural Killer</i>	células NK
NNEH	número necessário de exposição para provocar o dano
NNIS	Sistema de Vigilância de Infecção Hospitalar dos Estados Unidos
OR	<i>odds ratio</i>
PCA	<i>Patient Controlled Analgesia</i> ou <i>analgesia controlada pelo paciente</i>
PCA IV	<i>Patient Controlled Analgesia</i> intravenosa
RAR	redução absoluta de risco
RR	risco relativo
SNC	sistema nervoso central
SSI	surgical site infection
STAI	Inventário Traço-Estado de Ansiedade

2. RESUMO

2. Resumo

A infecção do sítio cirúrgico (ISC) tem se destacado como uma complicação do procedimento cirúrgico, associada a maior morbidade, prolongamento do tempo de internação e maiores custos de tratamento. A cirurgia constitui um procedimento de risco por si só, devido ao rompimento da barreira epitelial produzindo alterações imunológicas locais e sistêmicas no hospedeiro, desencadeando uma série de reações sistêmicas no organismo e facilitando a ocorrência do processo infeccioso. Alguns fatores têm sido associados a maior desenvolvimento de infecção pós-cirúrgica, podendo estar relacionados às características do paciente, com os cuidados do período perioperatório ou ao procedimento cirúrgico. Apesar do alívio da dor ser pré-requisito indispensável para acelerar a convalescença, a técnica analgésica pode influenciar outros fatores envolvidos na velocidade de recuperação pós-operatória, como a redução do estresse cirúrgico. Com essa finalidade, também é comum utilizar-se sedativos com propriedades ansiolíticas uma vez que a ansiedade está presente em 11% a 80% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Considerando que ansiedade perioperatória aumentada e dor pós-operatória não controlada podem aumentar a resposta neuroendócrina ao estresse, é possível supor que uma resposta catabólica aumentada possa estar associada a um maior risco de infecções pós-operatórias. Nesse contexto, esse estudo de coorte prospectivo, composto por amostra homogênea, em que houve controle sistematizado e aferição prospectiva dos fatores de interesse em estudo e dos potenciais confundidores, avaliou a influência de ansiolíticos pré-operatórios e da dose de morfina intravenosa pós-operatória na incidência de infecção da ferida operatória. Foram avaliadas 165 pacientes do sexo feminino (ASA I-II, entre 18-65 anos de idade) submetidas à histerectomia

abdominal eletiva por miomatose que receberam medicação ansiolítica pré-operatória controlada com placebo, profilaxia antibiótica, anestesia epidural e morfina intravenosa por analgesia controlada pelo paciente (PCA). Nível de dor, consumo de morfina, estado psicológico e variáveis clínicas e cirúrgicas, foram aferidas. As infecções foram identificadas durante a hospitalização e após a alta, com seguimento de doze semanas. As infecções do sítio cirúrgico foram diagnosticadas segundo critérios do CDC. Das pacientes envolvidas, 25 (15.2%) desenvolveram ISC. A análise multivariada evidenciou que a administração de morfina, em dose superior a 57 mg, durante as primeiras 24 horas após a cirurgia, e a não utilização de ansiolítico no período pré-operatório associou-se a risco maior de ISC [*odds ratio* (OR) =10,00 e 5,08, respectivamente]. Como conclusão o presente estudo demonstrou que a exposição aguda e intensa de morfina no período pós-operatório imediato e o não uso de ansiolítico pré-operatório foram associados a uma incidência mais alta de ISC.

3. ABSTRACT

3. Abstract

Surgical site infection (SSI), a complication of the surgical procedure, has been associated to high morbidity rates, longer hospital stay and increased medical expenses. The surgical procedure is a risk in itself due to the break of the epithelial barrier which produces local and systemic immunological changes in the host, triggering a number of systemic reactions in the organism and facilitating the occurrence of an infectious process. Some of the factors which have been associated to a higher rate of post-surgical infection may be related to patients' characteristics, to perioperative care and to the surgical procedure. Despite being a major requirement for recovery, analgesia techniques may influence other postoperative factors, such as the reduction of surgical stress. With that purpose, sedative medications with anxiolytic properties are used in 11 to 80% of patients who undergo surgery. Considering that increased perioperative anxiety and non controlled postoperative pain may increase the neuroendocrinal response to stress, we can suppose that an increased catabolic response may be associated to a higher risk of post-surgical infections. Therefore, the present cohort study with data collected prospectively adjusted for potential confounding variables with the use of multivariate model, evaluated the influence of preoperative anxiolytic and the postoperative intravenous morphine dose on the incidence of surgical site infection. The study included one hundred sixty five female inpatients (ASA physical status I-II, age range 18-60 years old), who underwent elective abdominal hysterectomies for myomatosis. All received placebo controlled preoperative medication, antibiotic prophylaxis, epidural anesthesia and intravenous morphine by patient controlled analgesia (PCA). Level of pain, morphine consumption, psychological state, surgical and clinical variables have been assessed. Infections were identified during

each patient's hospital stay and after discharge with standard follow up to twelve weeks. SSI was diagnosed according to the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention National Nosocomial Infections Surveillance System. SSI occurred in 25 patients (15.2%). The multivariate analysis indicated that a morphine dose above 57 mg during the first 24 hours after surgery and the non use of anxiolytic medication in the preoperative period were associated with higher risk for SSI [*odds ratio* (OR) = 10 and 5,08, respectively]. This study has concluded that an acute and intense morphine exposition in the immediate postoperative period and the non use of anxiolytic medication in the preoperative were associated with a higher incidence of SSI.

4. INTRODUÇÃO

4. INTRODUÇÃO

O avanço do conhecimento da neurobiologia da dor, a complexidade clínica dos pacientes e dos procedimentos associados à evolução do conhecimento farmacológico e das técnicas de administração dos fármacos e a necessidade da aplicação racional dessas terapêuticas têm exigido maior nível de especialização e integração das diferentes áreas do conhecimento no cuidado perioperatório. Essa evolução impulsionou o surgimento dos serviços de dor aguda e de medicina perioperatória, pois essa sistemática de cuidado, além de realizar o tratamento da dor aguda, permite aperfeiçoar o cuidado do tratamento dos pacientes em todas as dimensões, diminuindo os riscos e a morbidade perioperatória. Embora o objetivo primário do manejo da dor aguda pós-operatória seja proporcionar nível adequado de conforto e aceitável perfil de efeitos adversos, a escolha da modalidade de analgesia deve ser orientada pelo melhor nível de evidência farmacológico-clínica, optando-se pela técnica analgésica com maior impacto sobre morbidade e mortalidade.

A escolha de qualquer técnica analgésica deve considerar condições pré-mórbidas, fármacos em uso, nível e extensão da lesão tecidual, disponibilidade de equipamentos, cuidado que deverá ser dispensado com aquela modalidade de tratamento e estrutura assistencial. Ressalta-se que o planejamento da analgesia pós-operatória inicia no momento da avaliação pré-operatória, quando o anestesista deverá rastrear fatores que poderão maximizar a dor pós-operatória, como sítio e extensão da lesão tecidual, além da presença de outros preditores de dor aguda pós-operatória moderada a intensa, como pior classificação de estado físico ASA (*American Society of Anesthesiologists - Physical Status Classification Scale*), dor crônica pré-operatória, altos níveis de ansiedade-traço, sintomas depressivos moderados a intensos, idade e pobre

qualidade de sono¹⁻².

Muitos métodos analgésicos têm sido investigados nas duas últimas décadas, e o tratamento da dor deixou de ter como objetivo apenas o conforto do paciente. Apesar do alívio da dor ser pré-requisito indispensável para acelerar a convalescença, a técnica analgésica pode influenciar outros fatores envolvidos na velocidade de recuperação pós-operatória, como a redução do estresse cirúrgico. Com essa finalidade, também é comum utilizar-se sedativos com propriedades ansiolíticas. No entanto, os estudos referentes às intervenções pré-operatórias realizados até então tiveram seu foco sobre desfechos como ansiedade, amnésia, consumo de anestésico, nível de satisfação e recuperação comportamental. Apesar de estes desfechos serem importantes no curso da recuperação, futuros estudos devem investigar o impacto de intervenções perioperatórias em outros desfechos, tais como as infecções pós-operatórias³.

As infecções do sítio cirúrgico (ISC) encontram-se entre as principais causas de infecção hospitalar⁴⁻⁵. Embora inúmeros fatores tenham sido estabelecidos como preditores para infecção da ferida operatória, o efeito de intervenções perioperatórias, como o uso de medicação ansiolítico-sedativa e agentes analgésicos, sobre ISC ainda não foram amplamente explorados.

Nesse sentido, foi identificado um estudo com pacientes submetidos à cirurgia ambulatorial de pequeno porte que avaliou o efeito pré-operatório do midazolam na taxa de infecção da ferida pós-operatória⁶. No que diz respeito ao efeito da analgesia sobre ISC, foram localizados dois estudos de coorte que avaliaram a associação entre o risco de ISC e técnicas de analgesia [morfina intravenosa na modalidade controlada pelo paciente ou *Patient Controlled Analgesia (PCA)* vs morfina epidural]⁷⁻⁸. Os resultados obtidos foram contraditórios. Em pacientes que se submeteram à cirurgia intestinal o uso de morfina intravenosa por *PCA* aumentou o risco de ISC⁷, enquanto que, em pacientes submetidos à cirurgia gástrica⁸, o risco diminuiu. É importante ressaltar que os estudos

mencionados avaliaram a diferença entre incidência de ISC entre as duas técnicas analgésicas em estudo, mas não avaliaram a relação entre o período no qual o PCA foi usado, nem se houve relação entre ISC e a dose de morfina utilizada.

Uma vez que diferentes estudos indicam que a ansiedade perioperatória aumentada⁹ e a dor pós-operatória não controlada podem aumentar a resposta neuroendócrina ao estresse³⁻⁵, é possível supor que uma resposta catabólica aumentada possa estar associada a um maior risco de infecções pós-operatórias. Então, esse estudo teve a finalidade de avaliar a influência de ansiolíticos pré-operatórios e da dose de morfina intravenosa pós-operatória na incidência de infecção da ferida operatória, ajustando para variáveis confundidoras com o uso de um modelo multivariado. Na revisão da literatura, são enfatizados aspectos que nortearam o estudo. O artigo apresentado está estruturado de acordo com as normas da revista para a qual foi enviado. A estrutura de apresentação desse trabalho segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

5. REVISÃO DA LITERATURA

5. REVISÃO DA LITERATURA

5.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Para apresentar o tema central desse estudo, buscou-se suporte em estudos experimentais, observacionais, ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos controlados. Para localizá-los, foi utilizada a estratégia de busca *MEDLINE* (1960-2007), LILACS, SciELO e o *site* da Biblioteca *Cochrane*, com artigos escritos em inglês e português, usando as palavras-chave *infection, morphine, surgery, opioids, patient controlled analgesia, preanesthetic medication and anxiety*.

Usando as palavras *morphine and infection*, foram localizados no *site SUMSearch* seis documentos no *National Guideline Clearinghouse*, dos quais apenas um foi incluído, por estar relacionado ao uso de morfina pós-operatória. No *PubMed*, sendo considerados possíveis revisões sistemáticas, foram encontrados 52 documentos. Destes, foram incluídos apenas quatro artigos. Os demais estavam relacionados a outras abordagens farmacológicas fora do escopo dessa revisão.

No *MEDLINE* (*site PubMed*), usando a combinação das palavras *preanesthetic medication and anxiety and infection*, foram localizados apenas dois artigos; porém, sem relação com o foco de interesse desse estudo. Utilizando as palavras *morphine and infection and immunosuppression*, foram encontrados dez artigos; dentre estes, quatro artigos de revisão e nenhuma metanálise. Usando as palavras *morphine and surgical site infection*, foram encontrados sete artigos. No entanto, apenas um teve como desfecho infecção pós-operatória, relacionada à utilização de morfina em pasta aplicada intra-operatoriamente. Usando as palavras *morphine and infection and patient controlled analgesia*, foram localizados vinte artigos, sendo apenas dois com desfecho relacionado à

infecção pós-operatória.

Desses artigos, foram selecionados os que tinham desfecho definido, relacionando infecção e imunossupressão citadas no *abstract*. Foram incluídos estudos que definiram como desfechos, *a priori*, a supressão de marcadores imunológicos ou avaliação da suscetibilidade à infecção, cujo fator tivesse relação com a utilização de morfina ou opióides e ansiedade ou medicação pré-operatória. Foram revisadas as listas de referências de todos os estudos selecionados para detectar possíveis relatos adicionais e citações de pesquisas não publicadas. Outros artigos e capítulos de livro-texto sobre a utilização de ansiolíticos pré-operatórios, uso da morfina no tratamento da dor e infecção da ferida operatória também foram revisados.

Quanto às intervenções para atenuar a ansiedade e o estresse perioperatórios, os benzodiazepínicos (BZD) são rotineiramente administrados. Estudo documentou que mais de 75% dos anesthesiologistas, nos Estados Unidos, administram pré-medicação com BZD para pacientes adultos saudáveis submetidos a cirurgias¹⁰. Embora o uso de BZD pré-operatório seja uma prática comum, o efeito dessa intervenção tem sido avaliado principalmente com respeito a desfechos substitutos ou intermediários, como frequência cardíaca, pressão arterial, alterações neuroendócrino-metabólicas, amnésia e queixas durante a indução anestésica^{5,11}.

No entanto, tem sido enfatizada a importância de avaliar o impacto dos ansiolíticos pré-operatórios no curso da reabilitação pós-operatória. Assim como a ansiedade pré-operatória, a dor pós-operatória tem forte impacto no período de convalescença. Portanto, a magnitude do efeito das intervenções analgésicas, em desfechos clínicos como a infecção da ferida operatória, ainda precisa ser mais bem explorada.

No texto que segue, são abordados de forma mais aprofundada aspectos que permitem compreender a conexão entre o desfecho de interesse, que é a infecção da ferida operatória, com os fatores em estudo, em particular com o uso de ansiolíticos pré-

operatórios e o consumo de morfina pós-operatória, uma vez que essas intervenções são utilizadas para o controle da ansiedade pré-operatória e da dor pós-operatória, previsíveis e quase inevitáveis nesse cenário.

5.2 ASPECTOS RELACIONADOS AO DESFECHO DE INTERESSE

5.2.1 Infecção do sítio cirúrgico (ISC)

5.2.1.1 Aspectos históricos e epidemiológicos da infecção do sítio cirúrgico

Até a metade do século XIX, muitos pacientes cirúrgicos apresentavam febre seguida de drenagem purulenta no local de incisão, desenvolviam sepse e frequentemente morriam. Em 1862, Joseph Lister demonstrou que a anti-sepsia na cirurgia ortopédica poderia modificar substancialmente os índices de morbidade e mortalidade no período pós-operatório. A partir de 1940, seguiu-se a revolução no desenvolvimento de antibióticos, permitindo que um número maior de cirurgias fosse realizado com base em medidas eficazes de prevenção e controle de infecções¹².

A infecção do sítio cirúrgico (ISC) tem se destacado como uma complicação do procedimento cirúrgico, associada a maior morbidade, prolongamento do tempo de internação e maiores custos de tratamento¹³. Levantamento realizado em 140 hospitais, totalizando 67.410 pacientes¹⁴, evidenciou incidências de infecção pós-cirúrgica, identificada durante o período de internação, de 1,9 a 14,3%, variando de acordo com o tipo de procedimento realizado. Neste mesmo estudo, os tempos de internação adicionais, relacionados à infecção, foram de 3,3 e 21 dias para histerectomia e amputação de membros, respectivamente. Os custos adicionais para tratamento da infecção foram de 959 e 6.103 euros, respectivamente, para as mesmas cirurgias¹⁴. A incidência de infecção no período pós-cirúrgico, relatada em outro estudo, foi de 15% para

os procedimentos eletivos e 30% para os pacientes considerados contaminados ou infectados¹⁵.

5.2.1.2 Definição de infecção da ferida operatória e classificação

Infecção é uma resposta inflamatória frente à agressão de microrganismos patogênicos ou componentes estruturais protéicos, como endotoxinas¹². A literatura tem diferentes definições para infecção do sítio cirúrgico (ISC), sendo que a mais freqüentemente utilizada nos artigos é a definição do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos¹⁶, segundo o qual, é aquela que ocorre na incisão cirúrgica ou em tecidos manipulados durante o procedimento cirúrgico, diagnosticada até 30 dias após a data da realização do mesmo. É classificada em incisional e de órgão/espaco. A infecção incisional é subdividida em superficial e profunda, sendo considerada superficial quando envolve somente a pele e o tecido subcutâneo, e profunda, quando envolve tecidos profundos da incisão, como a fáscia e o músculo.

Historicamente as cirurgias têm sido classificadas por cirurgiões e epidemiologistas segundo as características do local de sua realização, tendo como base a quantidade esperada de bactérias presentes no sítio cirúrgico durante o procedimento¹⁷. Segundo critérios do CDC de 1999, são estabelecidas quatro categorias: classe I ou de cirurgias limpas, classe II ou de cirurgias limpas-contaminadas, classe III ou de cirurgias contaminadas e classe IV ou de cirurgias sujas ou infectadas¹⁶.

A classe I é caracterizada pela presença de local da incisão não infectado e não inflamado. Este deve ter sido fechado primariamente, e, quando necessária, a drenagem deve ser realizada em sistema fechado. A classe II é caracterizada pela manipulação, em condições controladas, de tratos respiratório, genital, alimentar e urinário, sem a presença de contaminantes não usuais. Operações envolvendo os tratos biliares, vaginal,

orofaringe e apêndice são incluídas nesta, categoria quando não existir evidência de infecção e não houver quebra da técnica asséptica. Portanto, a histerectomia abdominal pertence à classe II, sendo considerada cirurgia limpa-contaminada. Quanto há manipulação de ferida aberta recentemente, quebra da técnica asséptica ou manipulação do trato gastrointestinal ou as incisões são realizadas em local com inflamação aguda não-purulenta, as cirurgias são classificadas como de classe III. A presença de tecido desvitalizado em local cirúrgico manipulado anteriormente, em que há sinais clínicos de infecção, a manipulação de vísceras ou a suspeita de existência de agente infeccioso antes da manipulação atual, caracterizam a classe IV.

A maioria das ISC ocorrem logo após a realização do procedimento, em média, dentro de quatro a seis dias¹⁸. Outras vezes, o período para seu aparecimento é mais longo. De acordo com a definição do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos, a infecção pode ocorrer no período de trinta dias ou até um ano após o procedimento, quando houver o implante de prótese¹⁶. Constata-se, porém, que, na maioria das instituições, a vigilância está limitada somente ao período de internação do paciente. Portanto, a constatação do problema nessa fase não traduz necessariamente a sua incidência efetiva¹⁸, podendo levar a uma subnotificação.

5.2.1.3 Fisiopatologia da infecção da ferida operatória

Para o desenvolvimento da infecção do sítio cirúrgico, é necessário que exista uma complexa interação entre: 1) fatores relacionados ao paciente (imunidade nata, estado nutricional, presença de comorbidades como diabetes), 2) fatores relacionados ao procedimento cirúrgico (tipo de procedimento e tempo de cirurgia), 3) fatores relacionados ao agente infeccioso (concentração e virulência do agente infeccioso) e 4) profilaxia pré-operatória (tipo e tempo de cobertura do antibiótico utilizado)¹².

A contaminação microbiológica do sítio cirúrgico é considerada um precursor da infecção incisional. O risco associado a este evento é marcadamente superior quando o sítio cirúrgico está contaminado com mais de 10^5 (100.000) microrganismos por grama de tecido. No entanto, quando um material estranho estiver presente nesse local, menor inóculo, como 100 microrganismos por grama de tecido, já pode causar infecção¹⁷.

Os métodos atuais de anti-sepsia podem reduzir, mas não eliminar, as bactérias presentes na pele. Cerca de 20% destas permanecem nos folículos pilosos ou sebáceos e, por esta razão, não são eliminadas com o uso de anti-sépticos tópicos¹². A incisão cirúrgica pode carrear bactérias resistentes para as camadas internas do tecido, propiciando condições para uma subsequente infecção.

O risco de desenvolvimento de infecção não está somente correlacionado à quantidade de bactérias presentes na flora normal do tecido. A capacidade dos microrganismos de causar efeitos deletérios no hospedeiro, relacionada à sua virulência, é o maior determinante pelo qual estes infectam a ferida cirúrgica. As bactérias podem produzir toxinas e outras substâncias que propiciam a invasão do hospedeiro, produzindo dano ou favorecendo a sobrevivência dos microrganismos nos tecidos infectados¹². As bactérias gram-negativas produzem endotoxinas que estimulam a produção de citocinas. Estas, por sua vez, ativam a resposta inflamatória, que, quando exacerbada, pode levar à falência de múltiplos órgãos, principalmente em infecções intra-abdominais¹⁶. Alguns componentes da superfície bacteriana (cápsula de polissacarídeo) inibem a fagocitose, processo relacionado à contaminação microbiana. Certas espécies de *Clostridium* e *Streptococcus* produzem exotoxinas que destroem a membrana celular ou alteram o metabolismo celular. Bactérias gram-positivas, como os *Stafilococcus* coagulase-negativa, produzem uma substância denominada glicocalix, que inibe a penetração do antimicrobiano nas células¹⁷.

Na maioria dos casos, a flora endógena de pele, mucosas e intestino está

associada à infecção cirúrgica. No momento da incisão da pele ou mucosa, o tecido é exposto ao risco de contaminação pela flora endógena aeróbia, normalmente por cocos gram-positivos, como *Stafilococcus*, ou anaeróbia, por contaminação fecal. Quando o sistema gastrointestinal é manipulado, os contaminantes mais frequentes são *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis*¹².

A flora exógena contaminante é basicamente relacionada a membros da equipe cirúrgica, meio ambiente da sala de cirurgia (incluindo o ar), instrumentos cirúrgicos e materiais que entram em contato direto com o paciente. A transmissão pode ocorrer por meio do contato direto da pele dos membros da equipe, das roupas, do contato direto de material contaminado com a ferida operatória ou, ainda, por meio de infusão de substâncias contaminadas, como soros ou hematógenos¹⁶. A flora exógena é principalmente composta por bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus* e *Streptococcus*¹⁷.

Os principais patógenos descritos como responsáveis por ISC em estudos prévios são *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulase negativa, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*^{13,16,19}. Alguns estudos apontam para aumento na proporção de ISC causados por espécies resistentes como, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MARSA), e por fungos, como *Candida albicans*, podendo refletir o uso indiscriminado de antibióticos de largo espectro ou o estado de saúde imunologicamente comprometido dos pacientes submetidos aos procedimentos cirúrgicos¹⁶. Espécies não usuais têm sido identificadas em infecções cirúrgicas, como micobactérias não-tuberculosas, *Nocardia sp.*, *Legionella sp.*, *Mycoplasma hominis* e *Propionibacterium acnes*¹⁷.

A cirurgia constitui um procedimento de risco por si só, devido ao rompimento da barreira epitelial. Isto desencadeia uma série de reações sistêmicas no organismo e facilita a ocorrência do processo infeccioso, quer seja pelo ato em si, em que ocorre

alteração do pH, hipóxia e deposição de fibrina, afetando os mecanismos locais de defesa, quer seja por uma infecção à distância ou realização de outro procedimento invasivo¹⁸.

O procedimento cirúrgico produz alterações imunológicas locais e sistêmicas no hospedeiro. Inicialmente, ocorrem modificações nas funções dos neutrófilos e na capacidade de opsonização. A atividade dos neutrófilos foi 25% menor em pacientes que se submeteram à histerectomia, quando comparada com a atividade dos neutrófilos dos mesmos pacientes no período anterior à cirurgia²⁰.

Alguns fatores têm sido associados a maior desenvolvimento de infecção pós-cirúrgica, podendo estar relacionados às características do paciente, com os cuidados do período perioperatório ou ao procedimento cirúrgico. O Sistema de Vigilância de Infecção Hospitalar dos Estados Unidos (NNIS)²¹ propõe um índice de risco constituído por três dos seguintes fatores: escore de ASA igual ou maior do que três, cirurgia classificada como contaminada ou infectada e duração do procedimento cirúrgico maior do que o percentil 75. Outros fatores importantes relacionados a ISC são: idade, diabetes mellito, fumo, obesidade e profilaxia antimicrobiana. Além disso, estudo sobre Eficácia de Controle de Infecção Nosocomial (SENIC) demonstrou, como marcadores independentes de alto risco de ISC, cirurgia abdominal e mais de três diagnósticos clínicos no momento da alta²². Dentre os estados fisiológicos que tornaram o paciente mais suscetível à infecção, estão: alteração de função imune, transfusão de sangue, hipotermia, hipóxia e hiperglicemia²³.

Nos capítulos que seguem são abordados aspectos relacionados aos fatores de interesse desse estudo, em particular a analgesia intravenosa baseada em morfina e o uso de medicação ansiolítica pré-operatória. Na revisão foram contemplados alguns aspectos gerais dessas intervenções, incluindo breve histórico, conceitos fundamentais, farmacodinâmica e as evidências de seu impacto sobre o curso clínico perioperatório.

5.3 ASPECTOS RELACIONADOS AOS FATORES DE INTERESSE EM ESTUDO

5.3.1 Analgesia opióide

5.3.1.1 Aspectos históricos e conceituais

A morfina é obtida da planta *Papaver somniferum*, conhecida popularmente com o nome de papoula do oriente, uma das muitas espécies da família das papaveráceas²⁴⁻²⁵. É o derivado do ópio mais conhecido, cuja denominação deriva da mitologia grega - de Morfeu, o Deus dos Sonhos²⁶⁻²⁷.

Existem relatos de que Hipócrates (460-377 a.C.) utilizava o ópio em preparações medicinais e conhecia suas propriedades hipnóticas²⁸. A primeira referência do emprego desta substância para o alívio da dor foi mencionada nas escrituras de Theophrastus no século III antes de Cristo. Na civilização romana, o ópio era amplamente utilizado e simbolizava o sono e a morte²⁷. Celso, médico romano que viveu no século I d.C., prescrevia o ópio para o alívio da dor e o empregava como o principal ingrediente em diversas formulações²⁹. Galeno, no século II d.C., foi o responsável pela popularização dessa substância em Roma³⁰. Galeno o prescrevia para o tratamento de diversas patologias e, já nessa época, percebeu os efeitos tóxicos deste consumo. As propriedades analgésicas do ópio foram reconhecidas a partir do uso pelos romanos.

A utilização médica do ópio foi introduzida na Europa Ocidental, em torno do ano 1500, por Paracelso. Thomas Sydenham (1624-1689) utilizava uma preparação líquida contendo ópio que considerava muito eficaz e de uso universal²⁹. Essa preparação, denominada de *laudanum*, constava na Farmacopéia de Londres em 1677, sendo

constituída por uma mistura de tintura de ópio, álcool e outros ingredientes, contendo aproximadamente 1% de morfina anidra³¹. O *laudanum* foi muito utilizado na Inglaterra no século XVII e também na Europa e nas Américas até o início do século XX. Outra formulação contendo ópio, mel, cânfora, anis e vinho, denominada de *paregórico*, foi desenvolvida inicialmente por Thomas Dover (1660-1742), e uma fórmula modificada foi publicada na Farmacopéia de Londres de 1721 com o nome de *Elixir Paregórico*^{29,31}.

A morfina foi descoberta por Friedrich Sertürner, um assistente de farmacêutico alemão, a partir dos estudos do isolamento dos princípios ativos do ópio iniciados em 1803²⁴⁻²⁵. Em 1805, Sertürner, em carta ao editor da revista *Trommsdorffs Journal der Pharmacie*, informa a identificação de uma substância cristalina solúvel em ácido e em álcool e insolúvel em água, com propriedades alcalinas, denominada inicialmente de *principium somniferum*³². A atividade farmacológica foi testada em cães e, posteriormente, Sertürner realizou uma auto-experiência, a partir da qual alertou para os efeitos da utilização desse princípio ativo. A denominação inicial foi substituída pelo próprio Sertürner por *morphium* em homenagem ao Deus Grego dos Sonhos. Posteriormente, Gay Lussac propôs a substituição de *morphium* por morfina³³. A síntese laboratorial da morfina é ainda um método difícil e dispendioso, sendo que este fármaco continua sendo obtido do ópio ou extraído da papoula.

O uso indiscriminado, tanto médico como não-médico, da morfina levou à observação dos efeitos deletérios dessa substância. Em 1860, aquele uso foi considerado problema médico e social, em função da elevada taxa de mortalidade (30%) relacionada à sobredose de ópio³⁴⁻³⁶. Muitas personalidades do século XIX utilizavam ou eram dependentes desse fármaco. Alguns poetas, como Baudelaire e Edgar Allan Poe, tentaram suicídio com morfina. Outros nomes ilustres também eram dependentes, entre os quais os poetas George Crabbe e Francis Thompson, o escritor De Quincey e o novelista Wilkie Collins³⁷⁻³⁸. De Quincey tomou ópio pela primeira vez em 1804, quando

estudante, por recomendação de um colega, para a cura de uma dor de dente. Em 1821, ele escreveu uma autobiografia intitulada *Confessions of an English Opium Eater*, causando grande impacto na opinião pública³⁹.

5.3.1.2 Mecanismo analgésico dos opióides

O efeito analgésico dos opióides, mediado por sistemas endógenos inibitórios, foi demonstrado por Irwin⁴⁰. Seu estudo foi ignorado até o início de 1970, quando Reynolds⁴¹ demonstrou a existência de um circuito modulador que suprimia intensamente a dor. Vários trabalhos produziram informações detalhadas sobre os circuitos envolvidos⁴²⁻⁴⁷. Dois importantes fatos foram paralelamente descobertos: primeiramente, a existência de grandes quantidades de receptores opióides em substância cinzenta periaqueductal e periventricular⁴²⁻⁴⁶ e, posteriormente, o efeito analgésico produzido pela estimulação cerebral e mediado por sistemas moduladores descendentes da dor⁴².

Os opióides produzem alívio seletivo da dor, com efeito dependente de dose sobre a consciência. A analgesia é conseqüência de ação em diferentes níveis dos sistemas nervosos central (SNC) e periférico²⁶. Os receptores opióides estão acoplados a proteínas G inibitórias. A interação do opióide com o receptor ativa os canais de potássio, fecha os de cálcio ou produz ambos os efeitos. Assim, pré-sinápticamente, diminui a liberação de neurotransmissores e, pós-sinápticamente, eleva o limiar de despolarização, inibindo a liberação de glutamato, substância P e outros neurotransmissores de neurônios sensitivos⁴⁸⁻⁴⁹.

Na medula espinhal, os receptores opióides inibem a transmissão do influxo nociceptivo, provavelmente por sua atuação sobre as terminações pré-sinápticas, bloqueando a liberação de neurotransmissores excitatórios, como a substância P. Muitos neurônios da lâmina marginal do corno dorsal da medula (lâmina I) respondem

exclusivamente a estímulos nocivos, sendo denominados neurônios nociceptivos específicos. Na região supra-medular, atuam estimulando sistemas analgésicos descendentes, com características inibitórias sobre a transmissão nociceptiva medular. Parte de seus sinais é modulada em nível de substância gelatinosa (lâmina II) por interneurônios inibitórios do sistema opióide; podem ser também modulados em outros sítios ricos em receptores opióides, como substância cinzenta periaqueducal, formação reticular da ponte, rafe mediana, núcleo magno da rafe e medula ventral⁴⁸⁻⁴⁹. Esses diferentes sítios de ação explicam a resposta diferenciada, dose dependente, de determinados opióides, como é o caso da morfina⁵⁰.

Vários tipos e subtipos de receptores opióides foram sugeridos, sendo aceitos por todos os estudiosos do assunto os receptores *mu* (μ), *delta* (δ), *kappa* (κ) e nociceptina/orfalina FQ (N/FQ). Originalmente os receptores foram identificados, por aqueles que os descobriram, com as letras gregas. Em 2000, o *Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification of the International Union of Pharmacology* (IUPHAR) propôs a reclassificação dos receptores para MOP(μ), DOP(δ), KOP(κ) e NOP (N/FQ)²⁴, porém, ainda hoje, a maioria dos artigos relacionados aos receptores da morfina utiliza a letra grega para a representação dos mesmos.

A morfina possui efeito agonista forte ao se ligar predominantemente a receptores opióides endógenos *mu* do tipo 1 e 2. Embora exista seletividade da morfina sobre estes receptores, pode interagir também com os outros tipos de receptores opióides (*delta* e *kappa*), principalmente em doses mais elevadas²⁶. A ação analgésica relaciona-se com depressão de mecanismos centrais envolvidos na nocicepção (redução na transmissão medular de impulsos periféricos e reforço dos sistemas eferentes inibitórios) e, sobretudo, com a interferência na interpretação afetiva da dor⁵¹. Também possui ação analgésica periférica. A morfina atua elevando o limiar da dor e alterando a resposta afetivo-motivacional, reduzindo o medo e a ansiedade²⁵.

5.3.1.3 Efeitos adversos dos opióides

Os efeitos adversos relacionados ao uso dos opióides, incluindo a morfina, decorrem de complexas interações entre esses fármacos e seus receptores específicos [*mu* (μ), *delta* (δ) e *kappa* (κ)], identificados ao longo do sistema ascendente de transmissão da dor e dos sistemas descendentes inibitórios⁵². Estes efeitos parecem depender de uma série de fatores, entre eles idade, tipos de patologias ou disfunção de órgãos, administração concomitante de outros medicamentos, exposição prévia a opióide e via de administração.

Os efeitos adversos mais freqüentes, com incidência maior do que 10%, são palpitação, hipotensão, bradicardia, tontura, náusea, vômito, constipação, xerostomia, dor no local da injeção, fraqueza, vermelhidão, prurido e calor da pele (liberação histamínica). Os de menor freqüência, entre 1% a 10%, incluem inquietação, dor de cabeça, sentimento de bem-estar, confusão mental, anorexia, irritação gastrintestinal, íleo paralítico, retenção urinária (liberação de hormônio antidiurético), tremores, alterações de visão, depressão respiratória e dispnéia. Podem ocorrer também, com incidência inferior a 1%, contração do esfíncter de Oddi, aumento da pressão no ducto biliar, espasmos do trato urinário (resultando em urgência urinária ou dificuldade e dor ao urinar), alucinações, estimulação paradoxal do SNC, pressão intracraniana aumentada, rigidez muscular e miose^{24,51-54}.

Na tabela 1 estão apresentadas as incidências dos principais efeitos adversos observados com o uso de opióides. Essas incidências foram observadas em revisão sistemática que avaliou os efeitos adversos relacionados com três diferentes técnicas analgésicas usadas no controle de dor pós-operatória, que incluem infusão contínua, analgesia controlada pelo paciente ou *Patient Controlled Analgesia (PCA)* intravenosa (*PCA IV*) e peridural⁵⁵.

Tabela 1: Comparação da incidência de efeitos adversos com as modalidades de infusão contínua, analgesia peridural e PCA IV⁵⁵.

Evento	Modalidade de analgesia			P
	Infusão contínua	PCA peridural	PCA intravenosa	
Náuseas/vômitos	127/419 (30,3%)	57/261 (21,8%)	211/632 (33,4%)	0,01
Sedação	42/136 (30,9%)	29/11 (26,1%)	91/236 (38,6%)	0,03
Prurido	113/399 (28,3%)	77/180 (42,8%)	89/519 (17,1%)	0,00
Retenção urinária	19/145 (13,1%)	3/53 (5,2%)	9/198 (4,5%)	0,02
Bloqueio motor	19/67 (28,3%)	8/253 (3,2%)	0/65 (0%)	0,00

5.3.1.4 Efeitos dos opióides relacionados ao sistema imunológico

O conhecimento de que os opióides inibem o sistema imunológico e reduzem a resistência à infecção não é recente⁵⁶. As primeiras evidências do efeito imunomodulador da morfina derivam de observações clínicas de pacientes oncológicos⁵⁷⁻⁵⁸ e dependentes químicos⁵⁹⁻⁶⁰. Embora a relevância clínica desse evento não esteja totalmente estabelecida, os *guidelines* de tratamento de dor⁶¹ têm recomendado precaução em seu uso para pacientes com infecção.

As administrações aguda e crônica de opióides têm efeitos inibitórios sobre as respostas imunes humoral e celular, atuando sobre produção de anticorpos, células NK (*Natural Killer*), atividade linfocítica, produção de citocinas e atividade fagocitária⁶²⁻⁷². Outros efeitos incluem a ativação dos processos de apoptose de macrófagos e linfócitos, regulados pela atividade da proteína C e de enzimas pró-apoptóticas⁷³⁻⁷⁴, a redução da taxa de migração de neutrófilos⁷⁵ e macrófagos⁷⁶ para o local de inflamação durante a fase aguda e a supressão do fator de transcrição nuclear NF-k beta, modulando a transcrição de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6)⁷⁷.

Estudos em animais têm confirmado o efeito imunossupressor da morfina descrito

em seres humanos que receberam opióides por via intravenosa. Feng e colaboradores realizaram experimento no qual, após exposição à morfina, ocorreu sensibilização à infecção por *Salmonella enterica* em ratos, associada a redução no tempo de sobrevivência e aumento na taxa de mortalidade⁷⁸. O mesmo efeito foi observado em outro estudo, utilizando *Streptococcus pneumoniae* em ratos, que resultou em aumento na mortalidade após a infecção pulmonar (86,7% vs 20% para o grupo não tratado)⁷⁵. Além disso, o tratamento com morfina aumentou a suscetibilidade de infecção a *Salmonella enteritidis* e *Listeria monocytogenes*, reduzindo o tempo de sobrevivência (2,7 vs 6,0 dias) e aumentando a taxa de mortalidade (100%) em animais previamente inoculados com essas bactérias⁷⁴. O efeito imunossupressor da morfina parece ser do tipo dose-resposta, sendo observado aumento do efeito imunossupressor quando maiores doses são utilizadas^{70,78-81}.

Diferentes opióides não apresentam a mesma intensidade de efeito imunomodulador. Estudos realizados até o presente momento dividem essas substâncias em dois grupos: os que têm maior efeito imunomodulador, como morfina, codeína, metadona e remifentanila, e os que apresentam menor poder imunossupressivo, incluindo buprenorfina, hidromorfona, oxicodona e tramadol⁶⁵. As moléculas que têm um grupo hidroxila em C3 e C6 possuem maior atividade imunossupressora (morfina), a qual diminui com a modificação em C3 (codeína), sendo abolida pela substituição em C6 por um grupo carbonílico (hidromorfona e oxicodona)⁸²⁻⁸³.

Estudos *in vivo* sugerem que o efeito imunossupressor dos opióides está relacionado aos receptores delta, encontrados em SNC⁶²⁻⁶³ e células mononucleares e polimorfonucleares periféricas⁸⁴⁻⁸⁶. O efeito central é inibido pela administração de naloxona, mas não se associa à administração periférica de N-metil-morfina, um derivado ativo da morfina que não atravessa a barreira hematoencefálica⁶²⁻⁶⁴. A ativação dos receptores opióides das células de defesa altera os níveis de citocinas, a produção de anticorpos e outras funções imunes críticas para a defesa contra infecções virais e

bacterianas^{62,64,86}. Portanto, o efeito imunossupressor mediado pelos opióides parece envolver mecanismos imunomoduladores periféricos e supra-espinhais. Possivelmente, essa é a explicação para o fato da administração intratecal de morfina não alterar a função linfocitária⁶², pois, por essa via, o fármaco atinge baixas concentrações plasmáticas e supra-espinhais.

5.3.1.4 Administração da morfina na modalidade controlada pelo paciente

Analgesia controlada pelo paciente ou *Patient Controlled Analgesia (PCA)*, em inglês, compreende a administração de medicamentos de forma controlada pelo próprio paciente, e sua técnica permite que essa administração seja feita por meio de uma bomba infusão pré-programada, controlando-se o intervalo e a dose máxima permitida de utilização.

Roe foi o primeiro a demonstrar, em 1963, que pequenas doses de opióides eram mais efetivas no alívio da dor que as convencionais injeções intramusculares. Logo depois, Sechzer, considerado como o verdadeiro pioneiro do *PCA*, avaliou a resposta dos pacientes a uma demanda de doses realizada por enfermeiros em 1968 e, mais tarde, em 1971, por uma máquina. Em 1976, a primeira máquina de *PCA* comercial foi desenvolvida pela *Welsh National School of Medicine*. Desde então, esse método vem sendo utilizado com opióides ou misturas de opióides e anestésicos locais, por diversas vias⁸⁷.

Estudos baseados em evidências concluíram que o *PCA* intravenoso (*PCA IV*) com opióides oferece maior eficácia analgésica, e os pacientes apresentam maior nível de satisfação quando comparados àqueles que receberam injeções intramusculares (IM)⁸⁸. Porém, ainda existem algumas preocupações quanto à incidência de efeitos adversos relacionados a essa modalidade. Esses eventos são os mesmos da administração de opióides por outras vias, mais especificamente náusea, vômito, prurido, sedação,

depressão respiratória e confusão⁸⁷. Alguns estudos evidenciaram menor risco de complicações pulmonares com o uso da analgesia controlada pelo paciente⁸⁹⁻⁹⁰.

Recente revisão demonstrou que a modalidade de analgesia controlada pelo paciente oferece maior controle no nível de dor e maior nível na satisfação do paciente, quando comparada com a técnica convencional de administração intravenosa por demanda. No entanto, pacientes que utilizaram o sistema *PCA IV* consumiram doses maiores de opióides, em comparação com o uso por demanda intermitente não controlado pelo paciente. Em relação aos efeitos, houve incidência maior de prurido no grupo *PCA*, porém os demais efeitos adversos não foram significativamente superiores⁸⁸.

Existem evidências de que *PCA IV*, sem infusão basal contínua, apresenta baixa incidência de depressão respiratória (0,25%), quando comparado a injeções IM intermitentes (0,9%)⁸⁷. Autores têm apontado como fatores de risco para a depressão respiratória com *PCA IV* idade avançada, doença neurológica, síndrome da apnéia do sono, obesidade, falência respiratória, uso contínuo de medicamentos sedativos, especialmente benzodiazepínicos, hipovolemia e falência renal⁹¹.

Problemas eventuais podem ocorrer quando se usa *PCA IV* como técnica analgésica única devido a erros operacionais, tais como erros de programação, erros de diluição, administração acidental de sobredosagem durante a troca da bolsa de infusão, seleção de fármacos inapropriados para pacientes com insuficiência renal, prescrição inadequada de dosagem ou intervalo entre as dosagens⁸⁷. No entanto, esses problemas podem ser minimizados por meio de treinamento efetivo de todos os profissionais envolvidos com o manejo da técnica. O treinamento de pacientes e familiares, em particular com instruções para que apenas o paciente acione o dispositivo de infusão, aumentam a segurança dessa técnica.

5.3.1.5 Impacto da analgesia sobre morbidade e mortalidade pós-operatórias

A avaliação do impacto das técnicas analgésicas sobre os desfechos pós-operatórios focaliza comumente a incidência de mortalidade e complicações após procedimentos cirúrgicos complexos. No entanto, outros eventos adversos, como dor, pobre qualidade de sono, náuseas, vômitos e retenção urinária, podem alterar o conforto do paciente, a recuperação e a reabilitação após procedimentos cirúrgicos de menor complexidade. Adiciona-se a isso a crescente evidência de que eventos agudos pós-operatórios podem ter conseqüências em longo prazo. Assim, por exemplo, a dor aguda pós-operatória não controlada está relacionada ao surgimento de síndromes dolorosas crônicas⁹² e infarto agudo do miocárdio pós-operatório⁹³.

Embora a intensidade da dor diminua com a combinação de analgésicos sistêmicos, o maior benefício pode ser a diminuição na incidência de efeitos adversos aos opióides, mais do que propriamente uma melhora no controle da dor. Na prática clínica, as queixas mais comuns são náuseas, vômitos, retenção urinária, prurido e íleo pós-operatório prolongado. Esses efeitos se relacionam à técnica analgésica, pois inúmeros ensaios clínicos têm concluído que o uso de morfina IV por PCA aumenta significativamente o tempo de íleo adinâmico em pacientes submetidos à cirurgia abdominal⁹⁴.

O efeito da analgesia sistêmica sobre morbidade e mortalidade pós-operatórias ainda não está consolidado, apesar do grande número de publicações sobre o efeito de técnicas analgésicas sobre dor e morbidade pós-operatórias. Possivelmente, a grande heterogeneidade dos estudos ainda dificulta a obtenção de evidências com maior impacto relacionadas a desfechos definitivos. As técnicas de anestesia e analgesia regionais, realizadas nos períodos trans- e pós-operatórios, têm evidências de nível I para o controle da dor. Também existem evidências de nível I que demonstram redução de mortalidade

em cirurgias ortopédicas com o uso de técnicas neuroaxiais com anestésicos locais. Observou-se redução de riscos de mortalidade de 34% [risco relativo (RR)= 0,66 (IC 95%=0,47-0,96)] e de trombose venosa de 59% [RR= 0,41 (IC 95%=0,23-0,72)]⁹³. Em cirurgias abdominais, a analgesia regional foi associada à maior redução na incidência de complicações respiratórias, quando comparada à analgesia IV com morfina (23,3 vs 30,2%, respectivamente). Também o uso de analgesia peridural com anestésico local está associado à menor incidência de dor crônica após toracotomias⁹⁵.

5.3.2 Ansiedade. sedativos e ansiolíticos pré-operatórios

5.3.2.1 Aspectos históricos e conceituais

A ansiedade é um tipo de emoção que foi inicialmente estabelecido sob perspectivas filosóficas, antropológicas e existenciais. O conceito de neurose de angústia foi estabelecido por Hecker⁹⁶ e Freud⁹⁷ no século XIX e, a partir de então, tem feito parte da nomenclatura psiquiátrica. Kierkegaard, nesse mesmo século⁹⁸, foi o primeiro a descrever a ansiedade como um mal-estar vago e difuso, distinto do medo pela ausência de perigo. Em 1871, Da Costa⁹⁶, em seus escritos sobre os soldados na Guerra de Secessão, enfatizou os aspectos fisiológicos da angústia, transtorno que denominou de “coração irritável”. Segundo Plutchick⁹⁹, a ansiedade é uma emoção com complexa seqüência de reações a estímulos, que inclui avaliação cognitiva, mudanças subjetivas e ativação autonômica, com finalidade adaptativa de luta pela sobrevivência.

As investigações sobre ansiedade iniciaram-se com Lashley e outros experimentalistas norte-americanos, nas décadas de 1930 e 1940. Paralelamente, os estudos de Pavlov (1927) sobre neurose experimental estimularam inúmeras investigações sobre medo e ansiedade em animais. Porém, até 1950, houve poucas

investigações experimentais sobre o assunto em seres humanos¹⁰⁰, o que pode ser atribuído a complexidade dos fenômenos envolvidos, inexistência de instrumentos adequados para avaliar o grau de ansiedade e problemas éticos associados à indução de ansiedade em situações de laboratório.

Ansiedade é sintoma freqüente durante o período perioperatório e está associada a maiores níveis de dor no período pós-operatório e emprego de doses maiores de anestésicos e analgésicos, prolongando o tempo de internação¹⁰¹. Além disso, a ansiedade pode influenciar negativamente a recuperação anestésica, diminuindo a satisfação do paciente em relação à experiência perioperatória¹⁰². Nos pacientes submetidos à cirurgia, a antecipação da dor pós-operatória, a separação da família, a perda da independência, o medo da cirurgia, dos anestésicos e da morte são fatores desencadeadores da ansiedade pós-operatória. Este sintoma está presente em 11% a 80% dos pacientes adultos que são submetidos a procedimentos cirúrgicos¹⁰³⁻¹⁰⁴.

A abordagem da ansiedade nesse estudo foi baseada no conceito de Spielberger, que pressupôs que aquela é desencadeada pela indução de uma seqüência de eventos temporais, em que os estímulos externos e internos são percebidos como perigosos ou ameaçadores ao indivíduo¹⁰⁵. De acordo com essa teoria, a ansiedade pode ser dividida em ansiedade-estado e ansiedade-traço¹⁰⁵. A ansiedade-estado está relacionada a episódios agudos e restritos que não persistem além da situação que a desencadeou. É uma condição emocional transitória, que consiste em sentimentos de apreensão, nervosismo, preocupação e aumento da atividade do sistema nervoso autonômico. Por outro lado, a ansiedade-traço faz parte da personalidade dos indivíduos e está associada a um padrão repetitivo ao longo da vida. A ansiedade-traço é responsável pela variabilidade de reações individuais frente às situações percebidas como ameaçadoras e se caracteriza por estado de tensão nervosa e hipersensibilidade aos estímulos físicos e psicológicos¹⁰⁶.

Dentre os agentes sedativos, hipnóticos e ansiolíticos, o álcool etílico - derivado do processo de fermentação de carboidratos, é provavelmente o mais antigo. Apesar de atualmente serem utilizados outros agentes para essa finalidade, o etanol permanece sendo um ingrediente essencial de várias soluções que contêm ópio, escopolamina e outras substâncias utilizadas com propósitos terapêuticos¹⁰⁷. Outros agentes sedativo-hipnóticos foram introduzidos na metade do século XIX, especificamente para sedação e hipnose, como os sais de brometo. O barbital, primeiro barbitúrico, foi sintetizado em 1903, seguido pelo fenobarbital em 1912. O hexobarbital foi o primeiro barbitúrico de ação curta para uso intravenoso, introduzido em 1927. Os tiobarbituratos, como o tiopental e o tiamidal, foram sintetizados em 1932 e, desses, o primeiro usado clinicamente foi o tiopental em 1934. O metabrometo surgiu em 1950, como uma nova classe de tranqüilizante menor¹⁰⁷.

A descoberta dos benzodiazepínicos (BZD) ocorreu em 1950 na pesquisa de um agente relaxante para uso oral¹⁰⁸. No entanto, somente tornaram-se comercialmente disponíveis em 1961, com a introdução do clordiazepóxido na medicina clínica. Este BZD, com propriedades ansiolíticas, sedativas e hipnóticas, iniciou uma nova era de agentes sedativos-hipnóticos com maior especificidade para a ansiólise, dentre os depressores do sistema nervoso central. Posteriormente, outros benzodiazepínicos, incluindo lorazepam, midazolam e diazepam, foram introduzidos no mercado, os quais oferecem maior especificidade e são úteis em sedação, ansiólise, amnésia e anestesia. Somente na metade da década de setenta surgiram evidências de que a ação dos BZD(s) era mediada pela ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA)¹⁰⁹.

5.3.2.2 Mecanismo de sedação e ansiólise

A ação dos BZD(s) resulta da potencialização da ação inibidora neuronal mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC). Este neurotransmissor está presente em todas as áreas centrais, principalmente em substância negra, globo pálido e hipotálamo. A ação inibidora do GABA ocorre mediante a interação com seus receptores específicos, identificados como GABA_A, GABA_B e GABA_C. Estes diferem em suas propriedades farmacológicas (agonista/antagonista), eletrofisiológicas e bioquímicas¹¹⁰⁻¹¹¹. Os locais de maior densidade dos receptores GABA_A são córtex, hipotálamo, núcleo estriado e mesencéfalo¹¹². Estes receptores possuem sítios de ligação para benzodiazepínicos, barbituratos, álcool e anestésicos gerais. Os BZDs potencializam e prolongam as ações sinápticas do neurotransmissor inibitório GABA por meio da interação com receptores também específicos – os receptores benzodiazepínicos. Essa interação favorece a ligação do GABA ao receptor GABA_A, o que determina a abertura de canais de cloro e a hiperpolarização neuronal¹¹³.

A hipótese de que alterações nos receptores BDZ(s) desempenham uma função na fisiopatologia dos distúrbios de ansiedade é suportada por diversas linhas de evidências pré-clínicas¹¹⁴. Estudos com animais sugerem que as propriedades sedativas e ansiolíticas dos benzodiazepínicos são mediadas pelos receptores GABA_A¹⁰⁵, justificando a utilização desse grupo farmacológico no tratamento da ansiedade¹¹⁵.

5.3.2.3 Efeitos adversos dos sedativos pré-operatórios

A maioria das reações adversas dos BZD(s) ocorre de modo dependente de dose.

Seu efeito sobre o sistema cardiovascular é usualmente expresso por redução da resistência vascular periférica, com diminuição da pressão arterial. Os efeitos depressores respiratórios devem-se à redução da resposta central à hipoxemia e à hipercapnia. Também há diminuição da resposta reflexa das vias aéreas. Podem ocorrer, ainda, efeito miorelaxante de ação central, indução de tolerância e abstinência com a interrupção abrupta em dependentes¹⁰⁹.

O uso de BZD(s) como medicação pré-anestésica é amplamente difundido. Embora não exista superioridade dentre eles baseada em desfechos clínicos de maior impacto, algumas características farmacocinéticas, como a meia-vida, são usadas como critério para definir a escolha. O midazolam caracteriza-se por apresentar meia-vida curta e marcado efeito sedativo, enquanto o diazepam tem meia-vida de eliminação prolongada, variando de 21 h a 37 h¹¹⁶. Seu principal metabólito – o desmetildiazepam – apresenta meia-vida de eliminação que excede 90 h, com nível de atividade similar ao do diazepam¹¹⁷. Estudos farmacocinéticos da década de setenta encontraram significativos níveis de desmetildiazepam plasmático 6-8 dias após uma única dose de 10 mg de diazepam oral¹¹⁸⁻¹¹⁹. Portanto, é provável que alguns efeitos adversos tardios devam-se à presença de metabólitos ativos desse fármaco.

5.3.2.4 Efeito de intervenções ansiolíticas pré-operatórias nos desfechos perioperatórios

Os sintomas pré-operatórios relacionados à cirurgia influenciam a reação do paciente ao procedimento cirúrgico e a recuperação pós-operatória¹⁰². A ansiedade pré-operatória é um sintoma comum, que expressa o nível de estresse experimentado pelos pacientes. Está associada a maiores níveis de dor pós-operatória, aumento da necessidade de analgésicos e hospitalização prolongada¹¹⁹⁻¹²¹. Também pode influenciar

adversamente a indução anestésica e o período de recuperação¹²², bem como diminuir o nível de satisfação com a experiência perioperatória. Sobretudo, a ansiedade-estado pré-operatória constitui-se em fator de risco para a ansiedade-estado pós-operatória, tanto em adultos [*odds ratio* (OR=2,65)]¹²³ quanto em crianças (OR=3,2)¹²⁴. Da mesma forma, a ansiedade-traço é fator de risco para dor pós-operatória (OR=1,62) moderada a intensa. Com o intuito de atenuar a ansiedade perioperatória, dois métodos são usualmente utilizados: a visita pré-anestésica e o uso de fármacos ansiolíticos, como, por exemplo, os BZD(s)¹²⁵.

Embora a avaliação pré-anestésica tenha múltiplas finalidades, como conhecer o paciente, informá-lo sobre eventos do período perioperatório, avaliar riscos, planejar a anestesia e a analgesia, visa também reduzir a ansiedade. A ansiólise pode ser alcançada pela orientação e pelo uso de fármacos, pois múltiplos estudos indicam que as intervenções psicológicas pré-operatórias são tão efetivas quanto a medicação ansiolítica para reduzir a ansiedade pré-operatória¹²⁶. Nesses estudos, os pacientes que receberam as intervenções psicológicas apresentaram melhores comportamento e recuperação clínica no período pós-operatório¹²⁷⁻¹²⁸. Vários mecanismos comportamentais e psicobiológicos são propostos para esses achados. Em primeiro lugar, os pacientes que estão menos ansiosos no período pré-operatório estão também provavelmente menos ansiosos no período pós-operatório e relatam um processo de recuperação melhor¹²⁷⁻¹²⁸. Em segundo lugar, supondo que a ansiedade prévia à cirurgia esteja associada à liberação de hormônios de estresse, se essa tensão pré-operatória for diminuída, pode-se mudar a resposta neuroendócrina perioperatória em resposta ao estresse. A diminuição da resposta hormonal perioperatória provavelmente diminui a resposta catabólica, e, conseqüentemente, os pacientes menos ansiosos apresentam melhor cicatrização da ferida¹²⁸ e melhor curso clínico pós-operatório.

Apesar do uso de ansiolíticos para reduzir a ansiedade pré-operatória ser uma

prática difundida¹⁰, há poucos dados objetivos sobre o efeito desse tratamento nos desfechos pós-operatórios. Há quatro décadas, Janis¹²⁹ propôs que níveis moderados de ansiedade pré-operatória estavam associados a um bom comportamento na recuperação, ao passo que os pacientes com alto nível de ansiedade pré-operatória apresentavam pior comportamento na recuperação. Embora a teoria de Janis seja instigante, suas conclusões foram baseadas em estudos retrospectivos, com dados descritivos, não-aleatórios e com amostras pequenas. Estudos subsequentes criticaram a metodologia de Janis e relataram uma relação mais linear do que curvilínea entre os níveis pré-operatórios de ansiedade e o comportamento na recuperação¹²¹⁻¹³¹. Revisões da literatura sobre essa questão, embora critiquem a metodologia de estudos prévios, têm concluído que os pacientes preparados psicologicamente e que estavam menos ansiosos no período pré-operatório tiveram melhor recuperação clínica, avaliada por desfechos como dor, uso de analgésico, complicações pós-operatórias e tempo de internação^{101,132}.

O planejamento da redução da ansiedade é realizado durante a avaliação pré-anestésica, após avaliação do paciente. Prevê a prescrição da medicação pré-anestésica, cujas principais finalidades são sedação, amnésia, ansiólise e cooperação do paciente¹³³⁻¹³⁴. Para esse propósito, prescrevem-se mais comumente os BZD(s), cujo efeito sobre as manifestações neuro-cognitivas, como memória e sedação, já são conhecidos. No entanto, o efeito dos benzodiazepínicos sobre o nível de dor é ainda controverso e parece depender da via de administração e de características farmacocinéticas dos agentes, pois o uso por via neuroaxial determinou analgesia e, por vias oral e parenteral, efeitos anti-analgésicos.

Em ensaio clínico realizado em nosso meio, o uso oral de diazepam pré-operatório determinou maior nível de dor pós-operatória, quando comparado ao placebo⁹, enquanto o uso do midazolam, administrado pela mesma via em estudo realizado nos EUA, não teve impacto nos desfechos pós-operatórios¹³⁴. Deve-se enfatizar, no entanto, que o efeito

anti-analgésico do diazepam tem sido demonstrado em vários experimentos^{133,135,137}. Em estudos com seres humanos, entre os quais o ensaio clínico de Gear e colaboradores (1997), o uso de benzodiazepínicos no período pré-operatório antagonizou a ação analgésica dos opióides¹³⁸. Por outro lado, o uso neuroaxial de benzodiazepínicos demonstrou efeito analgésico¹³⁹. Os mecanismos implicados nessa resposta ainda não são claramente evidenciados, mas, possivelmente, parte do efeito nociceptivo dos benzodiazepínicos sistêmicos se deve à interferência sobre a secreção da β -endorfina hipofisária e a atividade de circuitos descendentes moduladores da dor¹³⁹.

Além dos benzodiazepínicos, existem outras opções farmacológicas para uso no perioperatório, como a clonidina e a melatonina. A primeira é um agonista adrenérgico α_2 parcial, que, além da ansiólise, produz sedação, redução na necessidade de anestésicos voláteis e menor resposta cardiovascular à intubação e à cirurgia¹⁴⁰⁻¹⁴³. O efeito perioperatório desse agonista adrenérgico α_2 em baixas doses (100 μ g) determinou efeito de significativo impacto clínico sobre a dor e ansiedade pós-operatória¹⁴⁴. O impacto da clonidina sobre a ansiólise foi evidente mesmo na vigência de dor moderada a intensa, pois somente 35,30% dos pacientes do grupo tratado apresentaram altos níveis de ansiedade, em comparação com 69,60% dos pacientes do grupo placebo. O NNT foi igual a 3 (IC 95%, 1,72-9,42) para prevenir altos níveis de ansiedade pós-operatória, mesmo na vigência de dor moderada a intensa. O impacto clínico da melatonina pré-operatória, na dose de 5 mg, foi demonstrado em ensaio clínico recente, pois determinou efeitos ansiolítico, analgésico e cronobiótico. Este último efeito foi evidenciado pela aceleração da ressinchronização do ritmo de atividade/repouso após a alta hospitalar¹⁴⁵, achado indicador de melhor convalescença, por sinalizar melhor estado de saúde.

Tendo em conta o grande número de intervenções cirúrgicas e a ampla utilização de intervenções sedativas e ansiolíticas para atenuar o estresse perioperatório e de intervenções analgésicas para atenuar a dor e o sofrimento, torna-se imprescindível

analisar mais aprofundadamente as possíveis conexões entre esses fatores e a evolução pós-operatória. Nesse contexto em particular, é de interesse estudar a relação entre essas intervenções e o aparecimento de infecção da ferida operatória, pelo seu potencial sobre a morbidade e mortalidade.

6. MARCO TEÓRICO

6. MARCO TEÓRICO

Os determinantes da infecção da ferida operatória são multifatoriais, incluindo fatores sócio-demográficos, anestésico-cirúrgicos, biológicos e farmacológicos. No entanto, uma melhor compreensão do possível efeito das intervenções utilizadas para melhorar o curso perioperatório, como o uso de ansiolíticos pré-operatórios e morfina pós-operatória, deve ser mais bem investigado.

Embora a literatura disponha de informações sobre fatores considerados definitivos como preditores de infecção pós-operatória, é preciso buscar informações adicionais sobre outros fatores que possam corroborar para este desfecho que tem importante implicação sobre morbidade e mortalidade perioperatórias. Esse estudo, composto por amostra homogênea, em que houve controle sistematizado e aferição prospectiva dos fatores de interesse em estudo e dos potenciais confundidores, buscou explorar o possível impacto dos fatores de interesse sobre o desfecho, ajustando para outros fatores, conforme sumarizado na figura 1.

Modelo conceitual

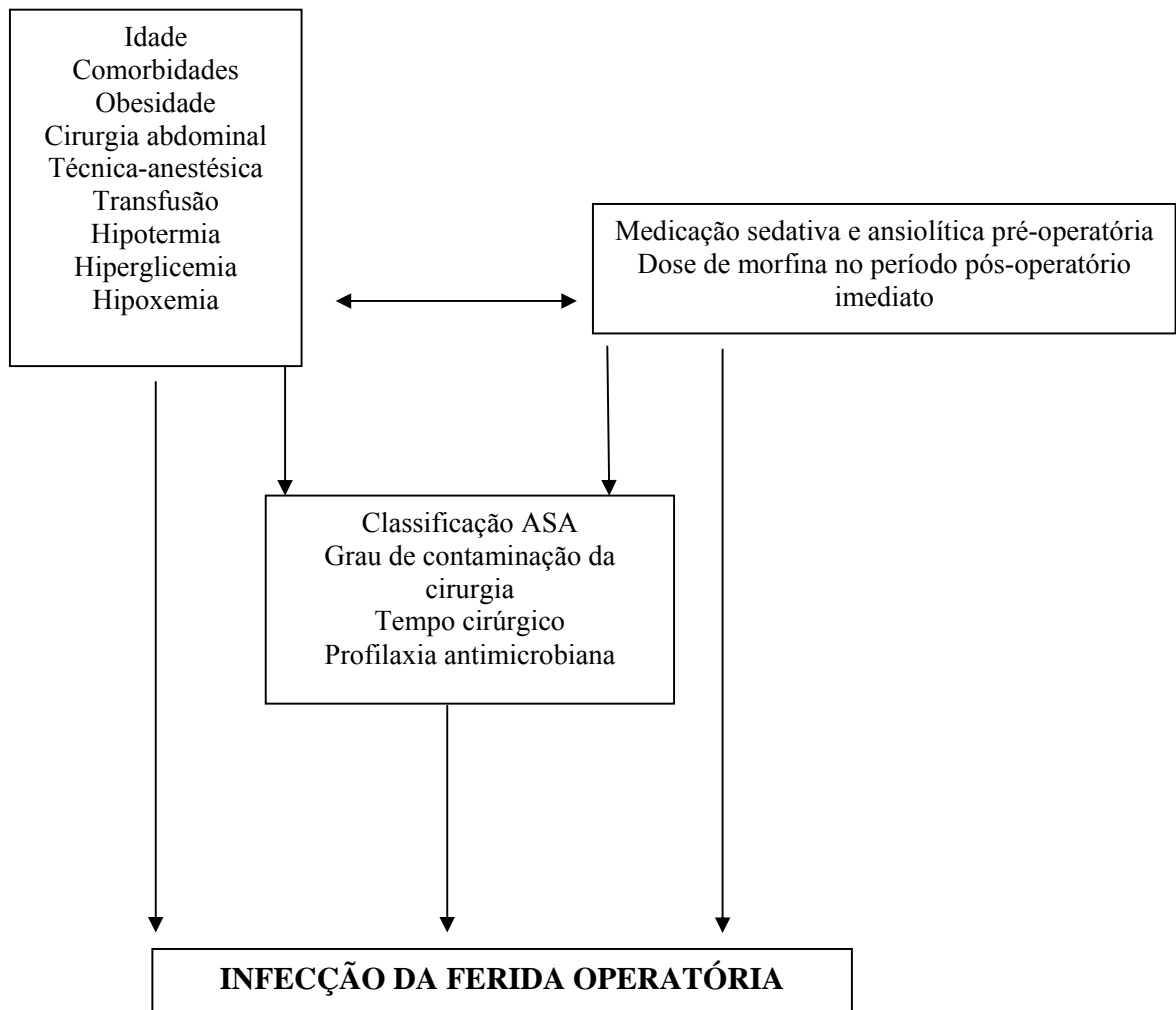


Figura 1 – Inter-relações entre infecção da ferida operatória e potenciais fatores de risco

7. OBJETIVO

7. OBJETIVO

Avaliar a influência de ansiolíticos pré-operatórios e dose de morfina intravenosa sobre a incidência de infecção da ferida operatória de histerectomia abdominal, ajustando para potenciais fatores de confusão, em um modelo multivariado.

8. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

8. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. CAUMO W; SCHMIDT AP; SCHNEIDER CN et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1265-71.
2. HIDALGO MPL; VIEIRA FM; CAUMO W. Quality of sleep and its daily relationship to intensity of acute postoperative pain. Encaminhado para publicação em *Journal Clinical of Anaesthesia*.
3. ZHOU D; KUSNECOV AW; SHURIN MR; DEPAOLI M; RABIN BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: Relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 1993;133:2523-30.
4. ROY MC; PERL TM. Basics of surgical-site infection surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(9):659-668.
5. DELGADO-RODRIGUEZ M; GOMEZ-ORTEGA A; LLORCA J et al. Nosocomial infection, indices of intrinsic infection risk, and in-hospital mortality in general surgery. *J Hosp Infect* 1999;41(3):203-211.
6. KAIN ZN; SEVARINO F; PINCUS S et al. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000;93(1):141-47.
7. HORN SD; WRIGHT HL; COUPERUS JJ et al. Association between patient-controlled analgesia pump use and postoperative surgical site infection in intestinal surgery patients. *Surg Infect* 2002;3(2):109-118.
8. CHARGHI R; BACKMAN S; CHRISTOU N; ROUAH F; SCHRICKER T. Patient controlled i.v. analgesia is an acceptable pain management strategy in morbidly

- obese patients undergoing gastric bypass surgery. A retrospective comparison with epidural analgesia. *Can J Anaesth* 2003;50(7):672-8.
9. CAUMO W; HIDALGO MP; SCHMIDT AP et al. Effect of pre-operative anxiolysis on post-operative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia* 2002;57:740-6.
 10. KAIN ZN; MAYERS LC; BELL C; WEISMAN S; HOFSTADTER MB; RIMAR S. Premedication in the United States: a status report. *Anesth Analg* 1997;84:427-32.
 11. CZEISLER CA; EDE MC; REGESTEIN QR; KISCH ES; FANG VS; EHRLICH EN. Episodic 24-hour cortisol secretory patterns in patients awaiting elective cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:273-83.
 12. MENDES NF; MENDES MC. Mecanismos imunes de defesa. In: Veronesi – *Tratado de Infectologia*. 3 ed. São Paulo: Ateneu; 2005:9-119.
 13. ROY MC; PERL TM. Basics of surgical-site infection surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:659-668.
 14. COELLO R; CHARLETT A; WILSON J; WARD V; PEARSON A; BORRIELLO P. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect* 2005;60 (2): 93–103.
 15. BRUCE J; RUSSELL EM; MOLLISON J; KRUKOWSKI ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess* 2001;5(22):1-194.
 16. MANGRAM AJ; HORAN TC; PEARSON ML; SILVER LC; JARVIS WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999;27:97-132.
 17. MANDELL GL; BENNETT JE; DOLIN R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Oxford: Elsevier; 2005:3533-3556.

18. RABHAE GN; RIBEIRO FILHO N; FERNANDES AT. Infecção do sítio cirúrgico. In: Fernandes AT et al. *Infecções Hospitalares e Suas Interfaces na Área de Saúde*. São Paulo: Atheneu; 2000:479-505.
19. KASATPIBAL N; JAMULITRAT S; CHONGSUVIVATWONG V. Standardized incidence rates of surgical site infection: a multicenter study in Thailand. *Am J Infect Control* 2005;33(10):587-94.
20. STEIN C; GRAMSCH C; HERZ A. Intrinsic mechanisms of antinociception in inflammation: local opioid receptors and beta-endorphin. *J Neurosci* 1990;10(4):1292-1298.
21. CULVER DH; HORAN TC; GYNES RP et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:152S-157S.
22. HUGHES JM. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future. *Chemotherapy* 1988;34(6):553-561.
23. CHEADLE WG. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect* 2006;7(S1):7-11.
24. FERREIRA MBC; HIDALGO MPL; CAUMO W. Analgésicos opióides. In: FUCHS FD; WANNMACHER L; FERREIRA MBC. *Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:236-258.

25. CARVALHO WA; VIANNA W. Analgésicos opióides. In: SILVA P. *Farmacologia*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998:411-428.
26. GUTSTEIN H; AKIL H. Analgésicos opióides. In: GOODMAN LS; HARDMAN JG; LIMBIRD LE; GILMAN AG. *Goodman & Gilman, As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill; 2003:427-464.
27. ASKITOPOULOU H; RAMOUTSAKI IA; KONSOLAKI E. Analgesia and anesthesia: etymology and literary history of related Greek words. *Anesth Analg* 2000;91(2):486-91.
28. KRITIKOS PG; PAPADAKI SP. The history of poppy and opium and their expansion in antiquity in the Eastern Mediterranean Area. *Bull Narcotics* 1967;19:5-10.
29. HAMILTON GR; BASKETT TF. In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth* 2000;47:367-374.
30. HAMARNEH S. Pharmacy in medieval Islam and the history of drug addiction. *Med Hist* 1972;16(3):226-37.
31. ANDERSON S; BERRIDGE V. Addiction History - Opium in 20th-century Britain: pharmacists, regulation and the people. *Addiction* 2000; 95(1):23-36.
32. JURNA I. Sertürner and morphine – a historical vignette. *Schmerz* 2003;17(4):280-3.
33. HUXTABLE RJ; SCHWARZ SK. The isolation of morphine - First principles in science and ethics. *Mol Interv* 2001;1(4):189-91.
34. KERIMI N. Opium use in Turkmenistan: a historical perspective. *Addiction* 2000;95(9):1319-33.

35. JONNES J. The rise of the modern addict. *Am J Public Health* 1995;85(8):1157-62.
36. PARSSINEN TM. Opium and the people: opiate use in nineteenth-century England. *Med Hist* 1982;26(4):458-62.
37. MILLER RJ; TRAN PB. More mysteries of opium revealed: 300 years of opiates. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21(8):299-304.
38. PATTERSON R. Once upon a midnight dreary: the life and addictions of Edgar Allan Poe. *CMAJ* 1992;147(8):1246-8.
39. BISHOP MG. The genius of disease. 5. Drugs and art - Thomas De Quincey and Elizabeth Barrett Browning. *J R Soc Med* 1994;87(3):128-31.
40. IRWIN S; HOUDER RW; BENNET DR. The effects of morphine, methadone and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1951;101:132-143.
41. REYNOLDS DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969;164:444-45.
42. MAYER DJ; WOLFLE TL; AKIL H; CARDER B; LIEBESKIND JC. Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science* 1971;174:1351-54.
43. MAYER DJ; MANNING BH. The role of opioid peptides in environmentally-induced analgesia. In: TSEG LF. *The Pharmacology of Opioid Peptides*. Chur, Switzerland: Harwood; 1995:345-95.
44. WHIPPLE B; OGDEN G; KOMISARUK BR. Physiological correlates of imagery-induced orgasm in women. *Ach Sex Behav* 1992;21:121-133.

45. JANAL MN; COLT EW; CLARK WC; GLUSMAN M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naloxone. *Pain* 1984;53:144-152.
46. TSU K; JANG CS. Studies on the site of analgesic action of morphine by intracerebral micro-injection. *Sci Sinica* 1964;13:1099-1109.
47. SATOH M; TAKAGI H. Effect of morphine on the pre- and postsynaptic inhibitions in the spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1971;14:150-4.
48. KANDEL ER; SCHWARTZ JH; JESSEL TM. Synaptic integration. In: KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSEL TM. *Principles of Neural Science*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2000:207-28.
49. TERMAN GW; BONICA JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: LOESER JD, BUTLER SH, CHAPMAN CH, TURK DC. *Bonica's Management of Pain*. 3 ed. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*; 2001:73-152.
50. ROCHA APC; LEMONICA L; BARROS GAM. Intrathecal drugs for chronic pain control. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52(5):628-643.
51. USP DI. *Drug Information for the Health Care Professional*. 20 ed. Versailles, Kentucky: The United States Pharmacopeial Convention; 2000:2311-2340.
52. INTURRISI CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002;18:S3-S13.
53. PDR. *Generics*. 4 ed. Montvale, New Jersey: *Medical Economics Company*; 1998:1967-1975.

54. DOLIN SJ; CASHMAN JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005;95(5):584-91.
55. WU CL; COHEN SR; RICHMAN JM et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: meta-analysis. *Anesthesiology* 2005;103(5):1079-88;quiz1109-10.
56. SACERDOTE P; MANFREDI B; MANTEGAZZA P; PANERAI A. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 1997;121:834-40.
57. BROWN SM; STIMMEL B; TAUB RN; KOCHWA S; ROSENFELD RE. Immunologic dysfunction in heroin addicts. *Arch Internal Med* 1974;134:1001-1006.
58. SAPIRA JD. The narcotic addict as a medical patient. *Am J Med* 1968;45:555-588.
59. ISLAMI F; KAMANGAR F; AGHCHELI K et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer* 2004;90(7):1402-6.
60. ABNET CC; SAADATIAN-ELAHI M; POURSHAMS A et al. Reliability and validity of opiate use self-report in a population at high risk for esophageal cancer in Golestan, Iran. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(6):1068-70.
61. AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS TASK FORCE ON ACUTE PAIN MANAGEMENT. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of

- Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2004;100(6):1573-81.
62. MELLON RD; BAYER B. Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action. *J Neuroimmunol* 1998;83:19-28.
63. HALL DM; SUO JL; WEBER RJ. Opioid mediated effects on the immune system: sympathetic nervous system involvement. *J Neuroimmunol* 1998; 83:29-35.
64. EISENSTEIN TK; HILBURGER ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. *J Neuroimmunol* 1998;83:36-44.
65. SACERDOTE P. Opioids and the immune system. *Palliat Med* 2006;20 (S1):9-15.
66. HOMBURGER JA; MEILER SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(4):423-8.
67. NAIR MP; SCHWARTZ AS; POLASANI R; HOU J; SWEET A; CHADHA KC. Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4(2):127-32.
68. LIANG-SUO J, GOMEZ-FLORES R, WEBER RJ. Immunosuppression induced by central action of morphine is not blocked by mifepristone (RU 486). *Life Sci* 2002; 71:2595–2602.
69. KATAFUCHI T; TAKE S; HORI T. Roles of sympathetic nervous system in the suppression of cytotoxicity of splenic natural killer cells in the rat. *J Physiol (Lond)* 1993;465:343–57.

70. FREIER DO; FUCHS BA. A mechanism of action for morphine-induced immunosuppression: corticosterone mediates morphine-induced suppression of natural killer cell activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270(3):1127-33.
71. MOENIRALAM HS; ENDERT E; ACKERMANS MT; VAN LANSCHOT JJ; SAUERWEIN HP; ROMIJN JA. The opiate sufentanil alters the inflammatory, endocrine, and metabolic responses to endotoxin in dogs. *Am J Physiol* 1998; 275(3 Pt 1):E440-7.
72. BAYER BM; HERNANDEZ M; IRVIN L. Suppression of lymphocyte activity after acute morphine administration appears to be glucocorticoid independent. *Alcohol Immunomod AIDS* 1990;325:273–82.
73. BHAT RS; BHASKARAN M; MONGIA A; HITOSUGI N; SINGHAL PC. Morphine-induced macrophage apoptosis: oxidative stress and strategies for modulation. *J Leukoc Biol* 2004;75(6):1131-8.
74. ASAKURA H; KAWAMOTO K; IGIMI S; YAMAMOTO S; MAKINO S. Enhancement of mice susceptibility to infection with *Listeria monocytogenes* by the treatment of morphine. *Microbiol Immunol* 2006;50(7):543-7.
75. WANG J; BARKE RA; CHARBONEAU R; ROY S. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *J Immunol* 2005;174:426–434.
76. HATSUKARI I; HITOSUGI N; DINDA A; SINGHAL PC. Morphine modulates monocyte–macrophage conversion phase. *Cell Immunol* 2006;239:41-48.
77. WANG CQ; LI Y; DOUGLAS SD et al. Morphine withdrawal enhances hepatitis C virus replicon expression. *Am J Pathol* 2005;167(5):1333-40.

78. YEAGER MP; COLACCHIO TA; YU CT et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83:500-508.
79. FENG P; WILSON QM; MEISSLER JJ Jr et al. Increased sensitivity to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in mice undergoing withdrawal from morphine is associated with suppression of interleukin-12. *Infect Immun* 2005;73(12):7953-7959.
80. HOUGHTLING RA; BAYER BM. Rapid elevation of plasma interleukin-6 by morphine is dependent on autonomic stimulation of adrenal gland. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300(1):213-9.
81. LYSLE DT; COUSSONS ME; WATTS VJ; BENNETT EH; DYKSTRA LA. Morphine-induced alterations of immune status: dose dependency, compartment specificity and antagonism by naltrexone. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265(3):1071-8.
82. SACERDOTE P; MANFREDI B; MANTEGAZZA P; PANERAI A. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 1997;121:834-40.
83. MARTUCCI C; PANERAI AE; SACERDOTE P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004;110(1-2):385-92.
84. SHARP BM. Opioid receptor expression and intracellular signaling by cells involved in host defense and immunity. *Adv Exp Med Biol* 2003;521:98-105.

85. MADDEN JJ; WHALEY WL; KETELSEN D. Opiate binding sites in the cellular immune system: expression and regulation. *J Neuroimmunol* 1998;15;83(1-2):57-62.
86. SHARP BM. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling. *Brain Behav Immun* 2006;20(1):9-14.
87. GRASS JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005;101(S5):S44-61.
88. HUDCOVA J; McNICOL E; QUAH C; LAU J; CARR DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD003348.
89. WALDER B; SCHAFFER M; HENZI I; TRAMER MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(7):795-804.
90. WALDER B; TRAMER MR. Analgesia and sedation in critically ill patients. *Swiss Med Wkly* 2004;134(23-24):333-46.
91. BAXTER AD. Respiratory depression with patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1994;41(2):87-90.
92. MACRAE WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001;87:88-89.
93. BONNET F; MARRET E. Influence of anaesthetic and analgesia techniques on outcomes after surgery. *Br J Anaesth* 2005;96:52-8.
94. URWIN SC; PARKER MJ; GRIFFITHS R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2000;84:450-5.

95. SENTURK KM; OZCAN PE; TALU GK et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2001;94:11-5.
96. KOJCHEN SG. Clínica y Epidemiología de la Ansiedad. In: SILVA HJ.; CARVAJAL CA. *Progresos En Psiquiatría Biológica*. Santiago, Chile: Universidad Católica de Chile; 1990:67-78.
97. FREUD S. *The Problem of Anxiety*. New York: Norton; 1936. 175p.
98. KIERKEGAARD S; THOME R; ANDERSON AB. *The Concept of Anxiety. A Sample Psychologically Orienting Deliberation on the Dogmatic Issue of Hereditary*. Nova Jérsei: Princeton University Press; 1980. 294p.
99. PLUTCHIK R. *Emotion, a Psychoevolutionary Synthesis*. New York: Harper & Row; 1980. 440p.
100. BLANCHARD RJ; BLANCHARD DC. An ethoexperimental approach to the study of fear. *Psychol Rev* 1987;37:305-316.
101. KIECOLT-GLASER JK; PAGE GG; MARUCHA PT; MACCALLUM RC; GALSER R. Psychological influences on surgical recovery: perspectives from psychoneuroimmunology. *Am Psychol* 1998;53:1209-18.
102. SPIELBERGER CD; AUERBACH SM; WADSWORTH A et al. Emotional reactions to surgery. *J Consult Clin Psychol* 1973;40:33-38.
103. EGAN KJ; READY LB; NESSLY M; GREER BE. Self-administration of midazolam for postoperative anxiety: a double blinded study. *Pain* 1992;49(1):3-8.

104. WHITE PF. Pharmacological and clinical aspects of preoperative medication. *Anesth Analg* 1986;65:963-74.
105. SPIELBERGER CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI: Form Y)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
106. BIAGGIO AMB. A decade of research on State-Trait Anxiety in Brazil. In: SPIELBERGER CD, DIAZ-GUERRERO R. *Cross-cultural Anxiety* New York: Hemisphere; 1990:157-67.
107. COLSON JD. The pharmacology of sedation. *Pain Physician* 2005;8(3):297-308.
108. CHARNEY DS; MIHIC SJ; HARRIS RA. Hipnóticos e Sedativos. In: GOODMAN LS; HARDMAN JG; LIMBIRD LE; GILMAN AG. *Goodman & Gilman, As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill; 2003:303-324.
109. COSTA E; GUIDOTTI A; MÃO CC. Evidence for involvement of GABA in the action of benzodiazepine studies in cerebellum. In: COSTE E; GREENGARD P. New York: Raven Press; 1975.113p.
110. OLSEN RW; VENTER JC. Benzodiazepine/GABA receptors and chloride channels: structural and functional properties. In: OLSEN RW; VENTER JC. *Receptor Biochemistry and Methodology*. New York : Alan R. Liss, 1986.
111. BORMANN J. Electrophysiology of GABA-A and GABA-B receptors subtypes. *Trends Neurosci* 1988;11:112-6.
112. CHUDLER EH; DONG WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;64:3-38.

- 113.HAMILL OP; BORMANN J; SAKMANN B. Activation of multiple-conductance state chloride channels in spinal neurons by glycine and GABA. *Nature* 1983;305:805-808.
- 114.GUIDOTTI A; BARALDI M; LEON A; COSTA E. Benzodiazepines: a tool to explore the biochemical and neuro-physiological basis of anxiety. *Fed Proc* 1990;39:1039-1042.
- 115.STAHL SM. Don't ask, don't tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:756-757.
- 116.REVES JG; FRAGEN RJ; VINIK HR; GREENBLATT DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-324.
- 117.STOELTING RK. Benzodiazepines. In: STOELTING RK. *Pharmacology & Physiology in Anaesthetic Practice*. Lipincott-Raven: Philadelphia; 1999:126-139.
- 118.DASBERG HH. Effects and plasma levels of N-desmethyldiazepam after oral administration in normal volunteers. *Psychopharmacologia* 1975;43(2):191-8.
- 119.KAPLAN SA; JACK ML; ALEXANDER K; WEINFELD RE. Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administrations. *J Pharm Sci* 1973;62(11):1789-96.
- 120.BADNER NH; NIELSON WR; MUNK S; KWIATKOWSKA C; GELB AW. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth* 1990;37(4):444-7.
- 121.RAY C; FITZGIBBON G. Stress arousal and coping with surgery. *Psychol Med* 1981;11(4):741-6.

- 122.KINDLER CH; HARMS C; AMSLER F et al. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* 2000; 90:706-12.
- 123.CAUMO W; SCHMIDT AP; SCHNEIDER CN et al. Risk factors for postoperative anxiety in adults. *Anaesthesia* 2001 56(8):720-728.
- 124.CAUMO W; BROENSTRUB JC; FIALHO L et al. Risk factors for postoperative anxiety in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:782-9.
- 125.MCCLEANE GJ; COOPER R. The nature of pre-operative anxiety. *Anaesthesia* 1990;45:153-55.
- 126.BUSHBY KMD. Recent advances in understanding muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1992;62:1310-2.
- 127.JOHNSON JE; MORRISSEY JF; LEVENTHAL H. Psychological preparation for an endoscopic examination. *Gastrointest Endosc* 1973;19(4):180-2.
- 128.WEISSMAN C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73(2):308-27.
- 129.JANIS IL. Psychological stress: psychoanalytic and behavioral studies of surgical patients. New York: Wiley; 1958:1-40.
- 130.COHEN F; LAZARUS RS. Active coping processes, coping dispositions, and recovery from surgery. *Psychol Med* 1973;35:375-89.
- 131.PICK B; MOLLOY A; HINDS C; PEARCE S; SALMON P. Post-operative fatigue following coronary artery bypass surgery: relationship to emotional state and to the catecholamine response to surgery. *J Psychosom Res* 1994;38(6):599-607.
- 132.ROVATI LC; SACERDOTE P; FUMAGALLI P; BIANCHI M; MANTEGAZZA P; PANERAI AE. Benzodiazepines and their antagonists interfere with opioid-

- dependent stress-induced analgesia. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;36(1):123-6.
133. BAUGHMAN VL; BECKER GL; RYAN CM; GLASER M; ABENSTEIN JP. Effectiveness of triazolam, diazepam, and placebo as preanesthetic medications. *Anesthesiology* 1989;71(2):196-200.
134. PEKCAN M; CELEBIOGLU B; DEMIR B et al. The effect of premedication on preoperative anxiety. *Middle East J Anesthesiol* 2005;18(2):421-33.
135. KLAIN ZN; SEVARINO FB; RINDER C et al. Preoperative anxiolysis and postoperative recovery in women undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2001;94(3):415-22.
136. ROSLAND JH; HOLE K. Benzodiazepine-induced antagonism of opioid antinociception may be abolished by spinalization or blockade of the benzodiazepine receptor. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;37(3):505-9.
137. RADY JJ; FUJIMOTO JM. Dynorphin A(1-17) mediates midazolam antagonism of morphine antinociception in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46(2):331-9.
138. GEAR RW; MIASKOWSKI C; HELLER PH; PAUL SM; GORDON NC; LEVINE JD. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain* 1997;71(1):25-9.
139. NIV D; DAVIDOVICH S; GELLER E; URCA G. Analgesic and hyperalgesic effects of midazolam: dependence on route of administration. *Anesth Analg* 1988;67(12):1169-73.
140. CARABINE UA; WRIGHT PM; MOORE J. Preanaesthetic medication with clonidine: a dose-response study. *Br J Anaesth* 1991;67(1):79-83.

141. GHIGNONE M; NOE C; CALVILLO O; QUINTIN L. Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: the effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1988;68(5):707-16.
142. MIKAWA K; MAEKAWA N; NISHINA K et al. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993;79:926-931.
143. POUTTU J; SCHEININ B; ROSENBERG PH; VIINAMAKI O; SCHEININ M. Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31(8):730-4.
144. HIDALGO MPL; AUZANI JAS; RUMPEL LC et al. The clinical effect of small oral clonidine doses on perioperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2005;100:795-802.
145. CAUMO W; TORRES F; MOREIRA NL et al. Effects of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *In press*, 2007.

9. ARTIGO EM INGLÊS

Encaminhado para publicação em fevereiro de 2007 para revista: *Infection Control and Hospital Epidemiology*.

Influence of preoperative sedative medication and intravenous morphine upon surgical site infection (SSI) in patients undergoing abdominal hysterectomy

Abbreviated title: Influence of perioperative medications on SSI.

Rosa Maria Levandovski¹, *PharmD*, Maria Beatriz Cardoso Ferreira², *MD, PhD*, Maria Paz Loayza Hidalgo³, *MD, PhD*, Cássio Alves Konrath⁴, *MD*, Daniel Lemons da Silva⁴, *MD*, Niveo Lemos Moreir Jr⁴, *MD*, Wolnei Caumo⁵, *MD, PhD*.

1. Pharmaceutical and Biochemistry of Hospital Nossa Senhora da Conceição. Post-Graduate in Program of Medical Sciences of Medicine School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Porto Alegre, Brazil.

2. Anesthetist, Associate Professor, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde of UFRGS, Porto Alegre, Brazil

3. Psychiatrist, Associate Professor of Psychiatric, Department of Medicine School, UFRGS, Psychiatric Service at HCPA; Porto Alegre, Brazil.

4. Register, Anesthesia Service and Perioperative Medicine Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Porto Alegre, Brazil

5. Anesthetist, Coordinator of the Perioperative Medicine Program and Acute Pain of Anesthesia Service and Perioperative Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Associate Professor, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde of UFRGS, Porto Alegre, Brazil

From the Anesthesia Service and Perioperative Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

Acknowledgements

The Post Graduate Research Group (GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre supported this study. Financial support: CNPq.

Address for correspondence and reprint requests:

Dr. Wolnei Caumo

Phone: +55-51-30237448 - Fax: +55-51-3339733

Coronel Corte Real, 295 - CEP: 90630-008

E-mail: caumo@cpovo.net

Bairro Petropolis - Porto Alegre, RS, Brazil

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess the influence of preoperative sedative medication and intravenous morphine dose on the incidence of surgical site infection (SSI), adjusting for potential confounding variables with the use of a multivariate model.

DESIGN: A cohort study with data collected prospectively.

SETTING: Academic tertiary-care general hospital with 750 beds in the south of Brazil.

PATIENTS: One hundred and sixty-five inpatients who underwent elective abdominal hysterectomy (ASA physical status I-II, age range 18-65 years), between January 2001 and December 2005. All patients received preoperative medication (placebo, diazepam or clonidine), antibiotic prophylaxis, epidural anesthesia and intravenous morphine by patient controlled analgesia (*PCA*).

METHODS: Pain, morphine consumption, psychological state, surgical and clinical variables have been assessed. The infections have been identified during each patient's hospital stay and after discharge with a standard follow-up of twelve weeks. SSI has been diagnosed according to the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention National Nosocomial Infections Surveillance System.

RESULTS: SSI occurred in 25 patients (15.2%). The multivariate analysis indicates that intravenous morphine dose ≥ 57 mg during the first 24 hours after surgery and preoperative placebo use were associated with higher risk for SSI (odds ratio (OR) = 10.00 and 5.08, respectively). Additionally, other cofactors associated with SSI were: poor sleep

quality previous to surgery (OR=9.29), surgical duration longer than 3 hours (OR= 4.77), bleeding \geq 1,000 ml (OR = 4.14), incidental pain and administration of more than 7 anti-inflammatory analgesics doses in the 48 hours after PCA cessation (OR = 4.98 and 6.33, respectively).

CONCLUSIONS: This study has demonstrated that the acute and intense morphine exposure in the immediate postoperative period and the preoperative placebo use are associated with a higher incidence of SSI. Furthermore, it has identified other predictive factors accessible to medical intervention to reduce the risk for SSI.

Key words: Patient controlled analgesia (PCA); morphine; surgical site infection (SSI); preanesthetic medication; anxiety; hysterectomy.

INTRODUCTION

Surgical site infection (SSI) is among the leading nosocomial causes of complications and increased medical expense.¹⁻² The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'s National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System has proposed a risk index consisting of the following three risk factors: an American Society of Anesthesiologists (ASA) classification of 3 or more; an operation classified as contaminated or dirty-infected and a prolonged lengthy operation.³ Other important factors connected with SSI are age, diabetes mellitus, smoking, obesity and antimicrobial prophylaxis.⁴ Furthermore, the Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) has demonstrated that abdominal surgery and more than three clinical diagnoses at discharge are independent markers of a higher risk of SSI.⁵ Among the physiological states that render the host more susceptible to infection are decreased immune function, blood transfusion, hypothermia, hypoxia, and hyperglycemia.⁶ However, the effect of perioperative interventions such as preoperative sedative use and analgesia technique on SSI has not been widely explored.

Previous studies on preoperative sedatives have primarily been focused with respect to outcomes such as anxiety, amnesia, anesthetic requirement, satisfaction and behavioral recovery, while the studies about postoperative analgesia techniques have emphasized the assessment of impact on the incidence of mortality, pain, and analgesic consumption.⁷ It can be argued that these outcomes are important in the recovery course, but the researchers should investigate more widely the impact of these perioperative interventions on other outcomes such as postoperative infection.⁸ In this context it has been identified only one study that has assessed the effect of preoperative midazolam on the postoperative wound infection rate, in which, the diagnoses of postoperative infection has been assessed by relying on self-report of patients undergoing minor outpatient

surgery.⁹ In this study, it was observed fewer patients in the midazolam group reported postoperative infection (0% vs 16%) compared with the placebo group. With regard to the effect of analgesia on SSI it was have found two cohort studies that assessed the risk of SSI and analgesia techniques (morphine intravenous by PCA vs epidural morphine). The results of these two studies are contradictory. In patients undergoing intestinal surgery, intravenous morphine by PCA increased the risk for SSI,¹⁰ while in patients undergoing gastric bypass surgery¹¹ this risk was decreased. It is important to emphasize that these two mentioned studies assessed whether two different analgesic techniques presented differences in the incidence of SSI, but they did not assess the effect of the period in which the PCA was used or the relationship between the SSI and the morphine dose used.

Since multiple reports indicate that an increased perioperative anxiety¹² and an uncontrolled postoperative pain may increase the perioperative neuroendocrine stress response,⁸⁻⁹ a possible hypothesis is that an increased catabolic response may be associated with an increased risk for postoperative infections. This hypothesis is supported by previous data that indicates that factors such as anxiety and pain can stimulate sympathetic vasoconstriction¹³⁻¹⁴ and therefore increase the risk of postoperative infection.¹⁵ Considering the fact that preoperative anxiety and postoperative pain are often the predominant symptoms taken into account, it is imperative that they are adequately treated. Thus, the impact of the interventions used to control anxiety and pain on outcomes such as SSI should be systematically assessed. Therefore, this study aimed to assess the influence of preoperative sedative medication and of intravenous morphine dose on the incidence of surgical site infection (SSI), adjusting for potential confounding variables with the use of a multivariate model.

MATERIALS AND METHODS

Study population

This cohort study is derived from a post hoc analysis of the database of a prospectively designed, randomized, double-blinded, placebo-controlled study designed to assess the effect of preoperative medication on postoperative pain and anxiety in patients undergoing abdominal hysterectomy. This study was conducted between January 2001 and December 2005 in the Anesthesia and Perioperative Medicine at a university-affiliated hospital, in Porto Alegre, Brazil. This is a teaching hospital with 750 beds and an active Nosocomial Infection Prevention and Control Commission that performs a prospective, in-hospital surveillance, according to a standardized protocol, using the CDC and prevention definitions for SSI.⁴

All patients underwent abdominal surgery in the Gynecology Service and all operations were performed by a third year resident supervised by one of the attending gynecologists. Although the ethics committee of the institution had approved the protocol of clinical trials and all patients had given written informed consent, we requested the authorization of the ethics committee to use the database as well. This cohort included 165 patients undergoing elective abdominal hysterectomy for myomatosis, ASA I-II and age ranging from 18-65 years. All these patients had been randomly allocated to receive either preoperatively diazepam (10 mg, oral) or clonidine (100 µg, oral) or placebo the night before the surgery at 10 p.m. and 1 hour prior to the start of anesthesia according to the protocol of the clinical trial. The patients treated with clonidine also received the same dose 24 hours after surgery. No other preoperative medication was given. All patients were admitted to the hospital one day before surgery, and those patients who did not develop complications were discharged on the third day after surgery, on any day of the

week. Their eligibility followed the same criteria of the original trial, in which patients with contraindications to regional anesthesia, mental impairment, chronic pain, history of congestive heart failure, valvular heart disease, renal or hepatic disease, psychiatric disease, use of psychotropic drugs, language or communication difficulties, and patients with body mass index (BMI) $>35 \text{ kg.m}^2$ were excluded. Patient characteristics are shown in Table 1.

Instruments and Assessment

All the psychological tests used in this study have been validated to the Brazilian population. The tests have been presented in a random order, to prevent order effects, and applied by six evaluators who have been assisted in 15% of the interviews by the principal investigator. To ensure that the evaluators were blinded to preoperative psychological state, the physicians involved in the preoperative evaluation did not perform the postoperative assessment. Additionally, the evaluators and all the staff members were unaware of the group to which the patient had been randomly assigned.

The data was collected in the following multiple standardized phases: (1) during the period of preoperative evaluation, a structured questionnaire was used to collect information concerning demographic characteristics and clinical state and several instruments were used to assess the psychological state; (2) the surgical procedures were assessed using the anesthesiologist's records; (3) during the patient's stay at the hospital, the patients were interviewed daily by the survey team to check the presence of pain level and side effects. Furthermore, the gynecologists examined the surgical wound to detect SSI as defined according to CDC's NNIS System,⁴ 1999 modified; (4) after discharge, all patients were examined three times, at one, four and twelve weeks of follow-up carried out by the gynecologist in the same hospital, at the outpatient service. Data regarding drug records, medical and diagnostic examinations, reinterventions, other medical procedures

and hospital readmission for treatment of surgical complications was all collected from the patient's records. Two independent, trained data collectors, who were not involved in these prospective studies, followed a standard method by which they revised all clinical and laboratory information available in the hospital.

A checklist was used to monitor respiratory, urinary, cardiovascular and neurological complications. This checklist covered points related to surgery, anesthesia, electrolytic disturbance and bleeding as well as aspects related to the patients' conditions. The urinary and respiratory infections were defined by clinical and laboratory criteria.

Dependent variables

The outcome of interest was SSI, defined according to CDC's NNIS System,⁴ 1999 modified, in which the SSIs are classified as being either incisional (superficial or deep) or organ space.

The diagnosis of SSI was defined according to the above criteria and also by the physician's observations upon the patient's return to the operating room for exploration, incision and drainage or debridement. At all times, the gynecologist who established the infection diagnosis was blinded to the aim of the study, preoperative interventions and to all other measures.

Independent variables

On the day prior to surgery, all patients were seen by the same anesthesiologist, who provided them with information on the perioperative course and instructed them regarding the use of the PCA pump. Moreover, each patient underwent psychological testing and the Visual Analogue Scale (VAS) pain scoring system. The pain and sedation levels were assessed 6, 12, 18 and 24 hours after surgery, and the postoperative state anxiety, 6 and 24 hours after surgery. The total pain scores and postoperative anxiety

were defined as the average of pain ratings on VAS and state-anxiety on the STAI (State-Trait Anxiety Inventory) when adding the scores obtained at several time points during the 24 hours immediately following surgery.

The 100-mm VAS was used to measure the severity (intensity) of pain. VAS scores ranged from no pain (zero) to the worst possible pain (100). A 30 mm cutoff point was used to classify VAS scores in two groups: 1) absence of pain or mild pain (scores equal to or lower than 30 mm); 2) moderate, intense, or worst possible pain (scores higher than 30 mm).¹⁶

The categorical scale used to assess “incidental pain” encompasses the following scores: zero = no pain on coughing; 1 = pain on coughing but not on deep breathing; 2 = pain on deep breathing but not at rest; 3 = some pain at rest with no desire for additional analgesia; and 4 = pain at rest with desire for more analgesia. All pain reports were included as unique observations to establish the cutoff point; if the patient reported pain intensity classified as categories two, three or four of the scale, each one of these three questions was considered as variable.

Sedation was assessed using the following criteria: zero = completely alert; 1 = dozes now and then but answers immediately; 2 = often asleep but arousable; 3 = asleep and not arousable. A sedation level equal to or higher than 2 in any assessment was used as the cutoff point to classify patients as follows: 1) mild sedation level (<2) or 2) moderate to intense sedation level (≥ 2).

To measure pre and postoperative anxiety, we used the STAI¹⁷ and the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) to assess depressive symptoms.¹⁸ The highest quartile served as the cutoff point. Additionally, we evaluated the exposure to alcohol by the CAGE Questionnaire.¹⁹

The sleep quality was defined using two questions: 1) *did you sleep badly in the last three months (Yes/No)* and 2) a question from the MADRS, *(0) sleeps as usual; (2)*

slight difficulty falling asleep or slightly reduced, light or fitful sleep; (4) sleep reduced or broken by at least two hours and (6) less than two or three hours sleep. The answer was considered positive if the MADRS score was equal to or higher than 4. To classify as poor sleep quality the answers to both questions had to be positive. To control for potential colinearity (i.e. information redundancy), the score from this question was not included in the final MADRS score.

Anesthesia and postoperative analgesia

Upon arrival in the anesthetic room, all patients had standard monitoring applied: heart rate, arterial blood pressure and oxygen saturation (S_aO_2). Prior to the epidural anesthesia, 0.9% isotonic saline solution (10 mL.kg^{-1}), cefazolin (2g) and fentanyl ($100 \mu\text{g}$) were administered intravenously. Then, all patients had an extradural catheter inserted at lumbar segments L2/L3 or L3/L4. Fifteen to 20 ml of ropivacaine (10 mg.mL^{-1}) or bupivacaine (5.6 mg.ml^{-1}) were administered epidurally. Additional boluses of 5 ml of ropivacaine (10 mg.ml^{-1}) or bupivacaine (5.6 mg.ml^{-1}) were administered if there were signs of inadequate analgesia. A minimum interval of 30 minutes was maintained between injections. Propofol (doses of 0.08 to $0.1 \text{ mg.kg.min}^{-1}$) was continuously administered to maintain sedation during surgery. Furthermore, all patients received supplementary oxygen by an intranasal catheter. A vesicourethral catheter was inserted and routinely maintained until the first postoperative day. In the operating room, the patient's skin was disinfected with alcoholic chlorhexidine. At the end of surgery, sedation was stopped and the extradural catheter was removed.

The PCA device (APM, Abbott, USA) was available as soon as the patient arrived in the postanesthesia care unit. The PCA was programmed to deliver a 2.0 mg morphine bolus with a lockout period of 10 min. The maximum dose that could be requested during a 4 hour period was 30 mg. If pain was not relieved, PCA doses were increased by 0.8 mg

and, if necessary, additional increments were added until pain control was achieved. No other pain medication was allowed during the time that the patient was connected to the PCA.

After being transferred to their rooms, all patients remained connected to PCA with morphine for 24 hours. After 24 hours the PCA could either be interrupted or continued up to 72 hours of the postoperative, according to the original protocols. When the PCA was discontinued 24 hours after surgery, patients received 3 mg of morphine intravenously every 3 hours if requested. Additionally, patients received a scheduled dose of 20 mg/day of tenoxicam and 500 mg acetaminophen every 6 hours. The analgesia in all patients up to 72 hours after surgery was maintained with codeine 30 mg plus acetaminophen 500 mg every 6 hours and 75 mg TID of sodium diclofenac. If pain was not relieved, 1000 mg of dipyron was given every 6 hours. If required, metoclopramide (10 mg) was administered for nausea or vomiting. If this was ineffective, ondansetron (4 mg) was given. For analytical purposes, the number of anti-emetic doses used in the first 72 hours after surgery was considered, including both anti-emetics (metoclopramide and ondansetron).

To define higher morphine doses, in the first 24 hours after surgery, we used the mean amount of morphine consumed by PCA, which was 57 mg; thus >57 mg per 24 hrs was considered a higher dose and ≤ 57 mg/24 hours, a lower dose. To classify the number of doses of anti-inflammatory analgesic used in the first 48 hours after the interruption of PCA we used the highest quartile (Q_{75}), which was 7. The longer time of surgery was calculated according to the US NNIS risk index.³

Statistical analysis

The differences between groups for normally distributed continuous data have been examined with the unpaired t test. Associations between SSI and independent variables have been assessed using Pearson's chi-square and the Mantel-Haenszel

method. In order to control potential confounding variables and determine the independent association between SSI and potential predictors, logistic regression analysis has been employed. A *P*-value of less than 0.20 was required for a factor to be included in the multivariate logistic regression following the *stepwise forward* procedure.²⁰ Morphine doses used in the period of 48 hours after interruption of PCA have been included in the model without considering the statistical significance of the univariate analysis. The variable age has been fixed in the model as continuous variable. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test evaluated the degree of correspondence between a model's estimated probability of infection and the actual infection. For all analyses, statistical significance has been set at *P* < 0.05, two-tailed. Data has been analyzed using SPSS version 11.0 (SPSS, Chicago, IL).

The power has been calculated on the basis of the following assumptions: the SSI rate according to morphine dose used in the first 24 hours after surgery was 9% in patients that used ≤ 57 mg, while it was 22.5% in patients that used > 57 mg. For patients who received placebo the rate of SSI was 18.8%, while it was 4.9% in patients that received diazepam. Thus, the power of this analysis to detect the adjusted relative risk (Table 3) for these two factors was set at 90% (with a two tailed, α level of 0.05).

The magnitude of the effect of predictors of the SSI has been demonstrated by the "number needed to be exposed to harm" (NNEH).²¹ The NNEH was calculated by converting the adjusted OR¹⁴ and the upper and lower limits of the 95% CI were defined, respectively, as the inverse of the lower and upper limits of the 95% CI of the absolute risk reduction (ARR)²². Accordingly, for a non-significant result was considered when the 95% CI around the NNEH expanded from a positive value to a negative value, and thus the 95% CI for the NNH will included infinity (∞).²³

RESULTS

The patient characteristics are shown in Table 1. It was observed 8 cases (4.8%) of diabetes, 20 cases (12.1%) of hypertension and 11 cases (6.7%) of thyroid disease in the studied sample. The incidence of SSI in the follow-up period that includes the immediate postoperative period and the following twelve weeks was 15.2% (CI 95% = 10.23–21.75). Of those patients with SSI, only 6.1% have had the diagnosis before discharge and 9.1% have had the diagnosis after discharge. The operative superficial incision site infection rate was 8.6% (CI 95%=4.89-14.10), the deep incision infection rate was 4.2% (CI 95%=1.87–8.89) and the organ/cavity infection frequency was 2.4% (CI 95% = 0.78–6.48). The rate of urinary infection was 25.4% (CI 95% =19.15-32.93) and the rate of pulmonary infection was 3.0% (CI 95%=1.12–7.30). There have been no mortalities, sepsis or major cardiovascular complications in any of the groups.

The univariate analysis (Table 2) has revealed a significant association between surgical site infection and the following variables: age, body mass index, poor sleep quality, postoperative incidental pain, bleeding, duration of surgery, morphine consumption during the first 24 h after surgery and number of anti-inflammatory analgesics doses used in the first 48 h after PCA interruption. However, no significant associations have been observed between SSI and ASA status, diabetes, smoking status, history of alcoholism, and time of PCA use.

The logistic regression results and the impact of each factor on SSI expressed by NNEH are summarized in Table 3. The multivariate analysis indicates that intravenous morphine dose ≥ 57 mg during the first 24 hours after surgery and preoperative placebo use were associated with higher risk for SSI (odds ratio (OR) = 10 and OR=5.08, respectively). Additionally, SSI was associated with poor sleep quality previous to surgery

(OR= 9.29), surgical time greater than 3 hours (OR=4.77), bleeding \geq 1000 ml (OR=4.14), incidental pain and more than 7 anti-inflammatory analgesics doses in the 48 hours after PCA cessation (OR=4.98 and OR=6.33, respectively). The Hosmer-Lameshow goodness-of-fit test of our model was $P=0.10$. This P value indicates that the model is performing well, as it correctly classifies 88% of cases when comparing the expected rates of SSI with the observed.

DISCUSSION

After adjustment for potential confounding variables with the use of multivariate model, this investigation demonstrates that higher morphine consumption by PCA during the first 24 postoperative hours and preoperative placebo uses were independent risk factors for SSI. Additionally, it presents the effects of other cofactors associated with SSI such as the use of higher dose number of anti-inflammatory analgesics in the first 48 hours after terminating PCA, incidental pain, a report of poor preoperative sleep quality, bleeding and longer surgical time.

Higher morphine consumption in the immediate postoperative period and a higher use of anti-inflammatory analgesics in the first 48 hours after terminating PCA were associated with higher risk for SSI. One hypothetical explanation for these findings is that the SSI may stimulate a heightened pain response, and thereby contribute to the continuity of the cycle of pain-morphine consumption and a greater requirement for anti-inflammatory analgesic. Additionally, it is possible that patients with SSI required more non-opioid analgesic for fever control.

The magnitude of the effect of higher morphine consumption during the 24 hours following the surgery was clinically significant, since one in four patients with higher morphine exposure presented SSI. However, it is important to emphasize that while the pain level in dynamic conditions (cough or movement) was associated with a higher rate of SSI, neither the patient's desire for additional analgesic nor the pain level in static conditions assessed by VAS was associated with the rate of SSI (Table 3). This suggests that the pain control was satisfactory, because some pain level during the cough or movement is expected with opioid analgesia. Also, we found that the effect of morphine on the SSI rate was related to the morphine dose used in the first 24 hours after surgery, but it was neither associated with the time of PCA use after the first 24 postoperative hours

nor with the total morphine doses used after interruption of PCA analgesia (Tables 2 and 3). Thus, these findings demonstrate that the morphine's effect on SSI was dose-dependent after an intense and acute exposure. The present finding is supported by a similar effect observed in experimental and clinical research that assessed the course of cellular and humoral immunological markers at 12, 24 and 48 h after morphine exposure.²⁴⁻²⁸ Furthermore, previous experimental studies had demonstrated a high rate of infection after using acutely high morphine doses.²⁹ However, the mechanism implicated in the response observed in this study is not yet known and our data does not allow the determination of a cause-consequence relationship. This limitation is present because this study has assessed the incidence of SSI that may indirectly express the immunological condition, but not the immunological markers that could mediate such outcome.

Additionally, in the present study, one out of every five patients that received placebo preoperatively presented SSI. This finding is supported by a previous report in which the placebo group presented higher rates of infection one week postoperatively.⁹ Although the anxiety during the first 24 hours after surgery had not been associated with higher risk for SSI (Table 3), it is distinctly possible that the patients in the placebo group had had higher rates of postoperative infection because of increased anxiety levels lately, while the prolonged anxiolytic effect of diazepam had attenuated the anxiety in those who had received the benzodiazepine.³⁰ This hypothesis is supported by previous reports that indicate that multiple perioperative factors, including anxiety, hypovolemia, pain, and cold, all stimulate sympathetic vasoconstriction³¹⁻³² and, therefore, are likely to increase the risk of infection.³³ However, the mechanism implicated in this response is not clear. Thus, an additional, carefully conducted, randomized, controlled trial could evaluate whether the effect of preoperative benzodiazepine on SSI is mediated by the attenuation of the perioperative neuroendocrine metabolic response. Furthermore, future clinical studies could explore whether the significant positive effect produced by diazepam in the present

study could be explained by an interaction between opioid and benzodiazepine, which may have accelerated the recovery from surgical injury.³⁴⁻³⁵

In the present study, poor sleep quality in the three months prior to hospitalization was associated with higher risk for SSI. Despite the inclusion in this category, of only those patients with two positive answers to the questions that assessed sleep loss, this finding should be interpreted carefully since the sleep quality was not assessed by specific instruments. In spite of these methodological limitations, the strong association observed in the present study and supported by similar results in other clinical settings³⁶⁻³⁷ allows us to hypothesize that those patients with a chronically severe sleep loss could have a higher susceptibility of infection.

The transoperative blood loss, in a dose-dependent manner, and the duration of surgery were independent predictors for SSI. The association between bleeding and SSI has been linked with reduced tissue oxygenation³⁸⁻³⁹ and with transfusion-induced immunosuppression.⁴⁰ In this study, for every 4 surgeries that exceeded the length of three hours, one additional SSI has been observed (Table 3). Although surgical duration may serve as a marker for the complexity of an individual case, being a component of the US NNIS risk index, which is widely used internally as a means of stratifying SSI surveillance data by risk³, this modified risk factor should be carefully considered in the approach to reduce the incidence of SSI, especially in teaching hospitals in which the duration of surgeries is frequently longer.

In the present study the global incidence of SSI was 15%, which is a concerning percentage, because it is equivalent to the highest incidence of SSI observed in contaminated surgeries in our institution in the last five years. This rate is more than four times the rate observed in potentially contaminated surgery in the same institution in the last five years, which oscillated from 1.99 to 4.38. Even though, this rate is within the limits of studies published in last decade in patients undergoing abdominal hysterectomy (0 to

27%),⁴¹ and encourages us to investigate possible factors associated with this outcome. These findings suggest that this high incidence of SSI may be attributed to additional risks such as morphine doses or absent preoperative anxiolytics since all patients received standardized perioperative care (antibiotic prophylaxis, anesthetic and analgesic techniques) as well as additional support, beyond routine care, from the research group. Additionally, the incidence of urinary tract infection was 25.5%; although it is a high rate, it is in agreement with previously reported incidences (5 to 30%).⁴²

Finally, several methodological issues must be noted. First, in disagreement with previous studies⁴³ we have not found an association between ASA status and SSI; consequently we have not included this variable in the multivariate analysis. Second, in order to minimize confounding variables, the patient population, indications for surgery and surgical procedure of this study were homogenous. Further, because anesthetic management can influence analgesic consumption and the rate of SSI, the anesthetic management has been carefully controlled throughout the perioperative period. The possibility of a selection bias was also unlikely because the anesthetist had neither the opportunity to choose the duration of postoperative PCA analgesia nor the preoperative medication, since both had been determined by the original protocols. As suggested by previous studies,⁴⁴ the pain and anxiety levels considered were the average of postoperative pain and anxiety as assessed at multiple time points which have then been incorporated into a global score. Finally, while the homogenous population of this study is methodologically advantageous, the issue of external validity arises. That is, hysterectomy may be associated with a specific psychological and behavioral state that is not common in other surgical populations. Thus, the conclusion of this study may be limited in generalization to this surgical population. Although the ideal design to answer this question should be a clinical trial, there are ethical and clinical limitations to perform a clinical trial to assess the effect of the period in which the morphine was used or the relationship between

the SSI and the dose used, because it would not be ethical to fix either the morphine dose used to control the postoperative pain nor the time at which the patient could request the analgesic. Thus, a possible alternative would be a cohort study in which the phenomenon would be observed in its natural course.

This study has demonstrated that the acute and intense morphine exposure in the immediate postoperative period and the preoperative placebo use were associated with a higher incidence of SSI. Furthermore, it has identified other cofactors accessible to medical intervention to reduce the risk for SSI. Therefore, it has demonstrated that acute perioperative interventions to reduce anxiety and the morphine dose intravenously may have an important impact on the incidence of SSI.

REFERENCES

1. Roy MC, Perl TM. Basics of surgical-site infection surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(9):659-668.
2. Delgado-Rodríguez M, Gomez-Ortega A, Llorca J, et al. Nosocomial infection, indices of intrinsic infection risk, and in-hospital mortality in general surgery. *J Hosp Infect* 1999;41(3):203-211.
3. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(3B):152S-157S.
4. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999;27(2):97-132.
5. Hughes JM. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future. *Chemotherapy* 1988;34(6):553-561.
6. Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect* 2006;7 (S1):7-11.
7. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth* 2005;95(1):52-8.
8. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: Relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 1993;133:2523-30.
9. Kain ZN, Sevarino F, Pincus S, et al. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000; 93(1):141-47.

10. Horn Sd, Wright HL, Couperus JJ, et al. Association between patient-controlled analgesia pump use and postoperative surgical site infection in intestinal surgery patients. *Surg Infect* 2002;3(2):109-118.
11. Charghi R, Backman S, Christou N, Rouah F, Schricker T. Patient controlled i.v. analgesia is an acceptable pain management strategy in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. A retrospective comparison with epidural analgesia. *Can J Anaesth* 2003;50(7):672-8.
12. Caumo W, Hidalgo MP, Schmidt AP, et al. Effect of pre-operative anxiolysis on post-operative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia* 2002; 57:740-6.
13. Derbyshire D, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56:725-39.
14. Halter J, Pflug A, Porte D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:936-44.
15. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997;132:997-1004.
16. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain* 1997;72(1-2):95-97.
17. Biaggio AMB. A decade of research on State-Trait Anxiety in Brazil. In: Spielberger CD, Diaz-Guerrero R, eds. *Cross-cultural anxiety* New York: Hemisphere, 1990; 157-67.
18. Dratcu L, da Costa Ribeiro L, Calil HM. Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:797-800.

19. Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian Psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res* 1983;16(3): 215-218.
20. Hosmer DW Jr, Lemeshow SM. *Applied logistic regression*. ed. 2. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2000.
21. Bender R, Blettner M. Calculating the "number needed to be exposed" with adjustment for confounding variables in epidemiological studies. *J Clin Epidemiol* 2002;55(5):525-530.
22. Hildebrandt M, Bender R, Gehrman U, Blettner M. Calculating confidence intervals for impact numbers. *BMC Med Res Methodol* 2006;12:6-32.
23. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317(7168):1309-1312.
24. Freier DO, Fuchs BA. A mechanism of action for morphine-induced immunosuppression: corticosterone mediates morphine-induced suppression of natural killer cell activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270(3):1127-33.
25. Liang-Suo J, Gomez-Flores R, Weber RJ. Immunosuppression induced by central action of morphine is not blocked by mifepristone (RU 486). *Life Sciences* 2002;71(22):2595–2602.
26. Feng P, Wilson QM, Meissler JJ Jr, Adler MW, Eisenstein TK. Increased sensitivity to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in mice undergoing withdrawal from morphine is associated with suppression of interleukin-12. *Infect Immun* 2005;73(12):7953-9.
27. Wang J, Barke RA, Charboneau R, Roy S. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *J Immunol* 2005;174(1):426-34.

28. Asakura H, Kawamoto K, Igimi S, Yamamoto S, Makino S. Enhancement of mice susceptibility to infection with *Listeria monocytogenes* by the treatment of morphine. *Microbiol Immunol* 2006;50(7):543-7.
29. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83(3):500-8.
30. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62(3):310-324.
31. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984;56(7):725-739.
32. Halter JB, Pflug AE, Porte D Jr. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45(5):936-944.
33. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997;132(9):997-1004.
34. Mahmoudi M, Zarrindast MR. Effect of intracerebroventricular injection of GABA receptor agents on morphine-induced antinociception in the formalin test. *J Psychopharmacol* 2002;16(1):85-91.
35. Sakai M, Fonseca ES, Dagli ML, Palermo-Neto J. Diazepam effects on Ehrlich tumor growth and macrophage activity in mice. *Life Sci* 2006;78(16):1777-1783.
36. Irwin M. Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines. *Brain Behav Immun* 2002;16(5):503-512.
37. Palma BD, Gabriel A Jr, Colugnati FA, Tufik S. Effects of sleep deprivation on the development of autoimmune disease in an experimental model of systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291(5):R1527-1532.

38. Gosain A, Rabkin J, Reymond JP, Jensen JA, Hunt TK, Upton RA. Tissue oxygen tension and other indicators of blood loss or organ perfusion during graded hemorrhage. *Surgery* 1991;109(4):523-532.
39. Hartmann M, Jonsson K, Zederfeldt B. Effect of tissue perfusion and oxygenation on accumulation of collagen in healing wounds: randomized study in patients after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1992;158(10):521–526.
40. Innerhofer P, Walleczek C, Luz G, et al. Transfusion of buffy coat-depleted blood components and risk of postoperative infection in orthopedic patients. *Transfusion* 1999;39(6):625-632.
41. Costa RJ, Krauss-Silva L. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in abdominal Hysterectomy. *Cad Saude Publica* 2004;20:S175-89.
42. Ahmed F, Wasti S. Infectious complications following abdominal hysterectomy in Karachi, Pakistan. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73(1):27-34.
43. Cullen DJ, Apolone G, Greenfield S, Guadagnoli E, Clearly P. ASA Physical Status and age predict morbidity after three surgical procedures [comments]. *Ann Surg* 1994;220:3-9.
44. Johnston M, Vogele C. Benefits of psychological preparation for surgery: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 1993;15:245-256.

Table 1. Characteristics of the sample at baseline (Mean \pm SD - n=165)

Characteristic	Mean \pm SD
Age (years)	45.10 \pm 6.02
Formal education (years)	6.5 \pm 3.7
Number of previous surgeries	1.64 \pm 1.40
Body mass index (BMI)	26.78 \pm 4.42
Surgical time (min)	153 \pm 42
Time of bladder catheterization (days)	1.30 \pm 1.10
Bleeding (ml)	617 \pm 521
Hospital stay (days)	5.46 \pm 2.47
Morphine consumption during the first 24 h after surgery (mg)	57.02 \pm 25.34
Number of anti-inflammatory analgesic in the first 48 hours after PCA	4.86 \pm 3.90

Table 2. Potential predictors for postoperative surgical site infection in patients undergoing abdominal hysterectomy (n=165)

Characteristic	Surgical site infection (n=165)				
	Yes (n=25)	No (=140)	RR	95% CI	P
Age (years)					
Mean ± SD	45.88 ± 8.19	44.96±5.80			0.04*
ASA (status)					
I / II	08/17	60/80	0.67	0.31-1.47	0.31
Smoking status					
Yes / No	08/17	38/102	1.22	0.56-2.62	0.61
Alcohol status					
Yes / No	02/23	14/126	0.81	0.21-3.12	1.00
Diabetes					
Yes / No	01/24	07/133	0.82	0.13-5.30	0.83
Body mass index					
Mean ± SD	28.86 ± 4.58	26.41±4.31			0.01*
≤30 / <30	09/16	31/109	1.76	0.84-3.66	0.13
Pre-operative depression symptoms					
Mean ± SD	14.08 ±10.19	10.96 ±9.66			0.14
Moderate to intense/ Mildly	08/17	24/116	1.96	0.93-4.13	0.10
Pre-operative-trait anxiety					
Mean ± SD	6.08 ±4.17	4.94 ±4.25			0.21
High / Low	07/18	26/114	1.56	0.71-3.41	0.27
Preoperative state-anxiety					
Mean ± SD	41.28 ±11.27	40.54±10.03			0.49
High / Low	06/19	29/111	1.17	0.51-2.71	0.71
Post-operative state-anxiety after surgery (mean of 24 first postoperative hours)					
Mean ± SD	41.16 ±7.20	38.89 ±6.66			0.13
High / Low	09/16	31/109	1.76	0.84-3.66	0.11
Poor sleep quality in last three months previous surgery					
Yes / No	13/12	38/102	2.42	1.18-4.93	0.01*
Preoperative pain on VAS					
Mean ± SD	1.32 ±2.43	1.16 ±1.93			0.72

Table 2 Continued

Characteristic	Surgical site infection (n=165)				P
	Yes (n=25)	No (=140)	RR	95% CI	
Postoperative pain on VAS (mean of 24 first postoperative hours)					
Mean ± SD	2.87 ±1.89	3.06 ±1.96			0.64
Moderate to intense pain /					
Absence or mild pain	12/13	65/75	1.05	0.51-2.17	0.88
Postoperative incidental pain during the 24 first hours after surgery					
Pain on coughing or deep breathing					
but not at rest (Yes / No)	18/7	71/69	2.196	0.97-4.97	0.05*
Some pain at rest with no desire for					
additional analgesic (Yes / No)	20/05	81/59	2.53	1.01-6.41	0.04*
Pain at rest with desire for					
more analgesia (Yes / No)	06/19	41/99	0.79	0.34-1.86	0.59
Sedation level in any assessment in the first 24 h after surgery					
Sedation level ≥ 2 / < 2	09/16	36/104	1.50	0.72-3.15	0.29
Bleeding (ml)					
Mean ± SD	876.28 ±715.45	570.81±467.11			0.00*
> 1000 / \leq 1000	09/16	18/122	2.87	1.42-5.19	0.08*
Duration of surgery (min)					
Mean ± SD	179.20 ± 51.31	148.84±38.74			0.01*
\geq 180 min / $<$ 180 min	09/16	23/117	2.34	1.14-4.80	0.03*
Oxygen in the Postoperative Care Unit					
Yes / No	22/03	135/5	0.37	0.14-0.99	0.10
Type of preoperative medication					
Placebo	16	69	1		
Diazepam	03	58	3.83	(1.17-12.56)	0.01
Clonidine	06	13	0.60	(0.27-1.32)	0.21
Postoperative time to eliminate first flatus (days)					
Mean ± SD	1.40 ± 0.50	1.25±0.52			0.18
Local anesthetic dose (mg)					
Mean ± SD	151.81 ± 40.49	150.72±36.30			0.89

Table 2 Continued

Characteristic	Surgical site infection (n=165)			95% CI	P
	Yes (n=25)	No (=140)	RR		
Intraoperative fentanyl dose (mcg)					
Mean ± SD	2.52 ±1.36	2.49 ±1.52			0.92
Urinary infection					
Yes / No	09/16	33/107	1.65	0.79-3.44	0.18
Pulmonary infection					
Yes / No	00/25	05/135			1.00
Type of abdominal hysterectomy					
Hysterectomy / Hysterectomy plus ooforectomy	13/12	79/61	0.86	0.42-1.77	0.68
Type of incision					
Vertical/Pfannenstiel	15/10	59/81	1.85	0.88-3.87	0.09
Time to delivery of the first dose of morphine after the end of surgery (min)					
Mean ± SD	97.54± 163.57	71.68 ± 89.06			0.25
Morphine consumption during the first 24 h after surgery (mg)					
Mean ± SD	66.34 ± 34.74	55.36±23.04			0.03*
>57 / ≤57	16/09	55/85	2.35	1.10-5.01	0.02*
Morphine consumption after interruption of PCA in the first 72 h postoperatively (mg)					
Mean ± SD	27.93 ± 25.32	30.47 ± 27.00			0.66
Total morphine consumption from the end of surgery until 72 h after surgery (mg)					
Mean ± SD	86.79 ± 37.86	80.35 ± 38.70			0.34
Time of PCA use (h)					
≤24h / >24h	11/14	67/73	0.88	0.42-1.81	0.72
Number of anti-inflammatory doses in the first 48 h after interruption PCA					
Mean ± SD	6.18 ± 4,91	4.62±3.66			0.01*
≤7 / >7	10/15	48/92	1.27	0.53-3.06	0.37

The highest quartile (Q₇₅) was used to classify the anxiety level on STAI and depressive symptoms on MADRS. The highest quartile (Q₇₅ of the pre-operative state- anxiety was 49.0 and in the post-operative was 44.3, respectively. The highest quartile was used to classify the anxiety level in the STAI (1): Mildly anxious (scores < Q₇₅) and highly anxious (≥Q₇₅). The highest quartile in MADRS (Q₇₅=14.5) was used as the cutoff point to classify the patients in terms of (1): moderate to intense (≥14.5) and r 2) mildly depressive symptoms (<14.5).

^a The means was compared by independent sample t-test.

*P<0.05.

Table 3. Results of *stepwise forward* logistic regression analysis and NNEH derived to OR with 95% CI (n=165)

	beta	S. E.	P-value	OR *	95% CI	NNEH	95% CI
Poor sleep quality in last three months previous surgery	2.230	0.649	0.001	9.30	(2.61-33.17)	3	(1 to 4)
Time of surgery	1.563	0.683	0.022	4.77	(1.25-18.20)	4	(2 to 5)
Bleeding	1.420	0.636	0.026	4.14	(1.19-14.40)	4	(2 to 5)
Pain on coughing or deep breathing but not at rest	1.605	0.630	0.011	4.98	(1.45-17.10)	4	(2 to 5)
Preoperative placebo use	1.626	0.723	0.024	5.08	(1.23-20.96)	5	(4 to 7)
Preoperative clonidine use	-1.464	0.783	0.062	0.231	(0.05-1,074)	-	(1 to ∞)
Dose of anti-inflammatory analgesic in the 48 first hours after interruption PCA	1.845	0.686	0.007	6.33	(1.65-24.30)	3	(2 to 4)
Morphine consumption during the first 24 h after surgery	2.303	0.676	0.001	10.00	(2.66-37.60)	4	(1 to 4)

*Adjusted by age, postoperative state-anxiety, depressive symptoms, morphine dose used in the period 48 hours after interruption of PCA, oxygen use, type of abdominal hysterectomy, urinary infection, type of incision, BMI.

10. ARTIGO EM PORTUGUÊS

Influência de medicação sedativa pré-operatória e de morfina intravenosa nas infecções do sítio cirúrgico (ISC) de pacientes submetidas à histerectomia abdominal

Título abreviado: influência de medicações perioperatórias nas ISC.

Rosa Maria Levandovski¹, Maria Beatriz Cardoso Ferreira², Maria Paz Loayza Hidalgo³, Cássio Alves Konrath⁴, Daniel Lemons da Silva⁴, Niveo Lemos Moreira Jr⁴, Wolnei Caumo⁵.

1. Farmacêutica e Bioquímica do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Mestranda do Programa de Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

2. Anestesiologista, Professora Adjunta do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

3. Psiquiatra, Professora Adjunta do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS/HCPA), Porto Alegre, Brasil.

4. Doutorando, Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

5. Anestesiologista, Coordenador do Programa de Medicina Perioperatória e Dor Aguda do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) / Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Professor Adjunto do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Esse estudo foi conduzido no Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) / Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Agradecimentos

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que apoiou o presente estudo.

Ao CNPq, pelo suporte financeiro.

Endereço para correspondência e solicitação de cópias:

Dr. Wolnei Caumo

Coronel Corte Real, 295 - CEP: 90630-008

Bairro Petropolis - Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55-51-30237448 - Fax: +55-51-3339733

E-mail: caumo@cpovo.net

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a influência de medicação sedativa pré-operatória e da dose de morfina intravenosa na incidência de infecção do sítio cirúrgico (ISC), ajustando para potenciais variáveis confundidoras em um modelo multivariado.

TIPO DE ESTUDO: Estudo de coorte prospectivo.

CONTEXTO: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, caracterizado como um hospital de ensino de alta complexidade com 750 leitos, localizado na região sul do Brasil.

PACIENTES: Realização de histerectomia abdominal eletiva por miomatose em 165 pacientes do sexo feminino (ASA I-II, entre 18-65 anos de idade), entre janeiro de 2001 e dezembro de 2005. Todas receberam medicação pré-operatória (placebo, diazepam ou clonidina), profilaxia antibiótica, anestesia epidural e morfina intravenosa por analgesia controlada pelo paciente (*PCA*).

MÉTODOS: Foram avaliados a dor, o consumo de morfina, o estado psicológico e variáveis clínicas e cirúrgicas. As infecções foram identificadas durante a hospitalização e após a alta, com seguimento de doze semanas. As infecções do sítio cirúrgico (ISC) foram diagnosticadas segundo critérios do CDC.

RESULTADOS: Das pacientes envolvidas, 25 (15.2%) desenvolveram ISC. A análise multivariada evidenciou que a administração de morfina, em dose superior a 57 mg, durante as primeiras 24 horas após a cirurgia, e de placebo no período pré-operatório

associou-se a risco maior de ISC [*odds ratio* (OR) =10,00 e 5,08, respectivamente]. Além disso, outros co-fatores foram associados à ISC, como pobre qualidade de sono prévio à cirurgia (OR = 9,29), tempo de cirurgia superior a três horas (OR=4,77), sangramento superior a 1,000 ml (OR = 4,14), dor incidental e administração de mais de 7 doses de analgésico não-opióide nas 48 horas após a retirada da bomba de PCA (OR = 4,98 e 6,33, respectivamente).

CONCLUSÕES: O presente estudo demonstrou que a exposição aguda e intensa de morfina no período pós-operatório imediato e o uso de placebo foram associados a uma incidência mais alta de ISC. Identificou, ainda, outros fatores preditivos, acessíveis a intervenções médicas que visem reduzir o risco de ISC.

Palavras-chave: Analgesia controlada pelo paciente; morfina; infecção do sítio cirúrgico (ISC); medicação pré-operatória; ansiolítico; histerectomia.

INTRODUÇÃO

As infecções do sítio cirúrgico (ISC) encontram-se entre as principais causas de infecção hospitalar, ampliando os gastos hospitalares¹⁻². O Sistema Nacional de Vigilância das Infecções Hospitalares (NNIS) dos Centros de Prevenção e Controle de Doenças (CDC)³ dos Estados Unidos propõe um índice de risco constituído por três fatores: escore igual ou maior de 3 na classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), cirurgia categorizada como contaminada ou infectada e o tempo cirúrgico prolongado (acima do percentil 75 da duração das cirurgias). Outros fatores importantes relacionados à ISC são: idade, presença de diabetes melito, fumo, obesidade e profilaxia antimicrobiana⁴. Além disso, estudo sobre eficácia de controle de infecção nosocomial do CDC (*SENIC Project*)⁵ evidenciou, como marcadores independentes de alto risco de ISC, cirurgia abdominal e mais de três diagnósticos clínicos no momento da alta. Dentre os estados fisiológicos que tornaram o paciente mais suscetível à infecção estão: alterações imunológicas, uso de transfusão de sangue, hipotermia, hipóxia e hiperglicemia⁶. No entanto, o efeito de intervenções perioperatórias, como o uso de medicação sedativa e técnica analgésica, sobre a ISC ainda não foi amplamente explorado.

Os estudos sobre sedativos pré-operatórios realizados até então tiveram seu foco sobre desfechos como ansiedade, amnésia, consumo de anestésico, nível de satisfação e recuperação comportamental, enquanto que os estudos referentes às técnicas de analgesia pós-operatórias enfatizaram a avaliação de impacto sobre a incidência de mortalidade, dor e consumo de analgésico⁷. Apesar de estes desfechos serem importantes no curso da recuperação, estudos adicionais devem investigar o impacto das intervenções perioperatórias em outros parâmetros, tais como as infecções pós-operatórias⁸. Neste sentido, foi identificado somente um estudo com pacientes submetidos à cirurgia ambulatorial de pequeno porte que avaliou o efeito pré-operatório do midazolam na taxa de infecção da ferida pós-operatória⁹. Neste estudo foi observada menor

incidência de infecção pós-operatória no grupo midazolam em relação ao placebo (0% vs 16%), no entanto o diagnóstico de infecção foi avaliado mediante informação do próprio paciente⁹. No que diz respeito ao efeito da analgesia sobre a ISC, foram localizados dois estudos de coorte que avaliaram a associação entre o risco de ISC e técnicas de analgesia (morfina intravenosa por PCA vs morfina epidural). Os resultados obtidos nestes dois estudos foram contraditórios. Em pacientes que se submeteram à cirurgia intestinal, o uso de morfina intravenosa por PCA aumentou o risco de ISC¹⁰, enquanto que, em pacientes submetidas à cirurgia gástrica¹¹, o risco diminuiu. Entretanto, é importante ressaltar que os estudos mencionados avaliaram a diferença entre incidência de ISC entre as duas técnicas analgésicas em estudo, mas não avaliaram a relação entre o período no qual o PCA foi usado, assim como se houve relação entre ISC e a dose utilizada de morfina.

Uma vez que diferentes estudos indicam que a ansiedade perioperatória aumentada¹² e a dor pós-operatória não controlada podem aumentar a resposta neuroendócrina ao estresse⁸⁻⁹, é possível supor que uma resposta catabólica aumentada possa estar associada a um maior risco de infecções pós-operatórias. Tal hipótese é apoiada por estudos anteriores que indicam que fatores, tais como ansiedade e dor, podem estimular vasoconstrição simpática¹³⁻¹⁴ e, conseqüentemente, aumentar o risco de infecção pós-operatória¹⁵. Considerando-se que ansiedade perioperatória e dor pós-operatória são freqüentemente sintomas predominantes, é indispensável que sejam adequadamente tratadas. Entretanto, o impacto dessas intervenções utilizadas para controlar ansiedade e dor em desfechos, tais como ISC, deve ser sistematicamente avaliado. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da medicação sedativa pré-operatória e da dose de morfina intravenosa na incidência de infecção do sítio cirúrgico (ISC), ajustando para variáveis confundidoras, com o uso do modelo multivariado.

MATERIAIS E MÉTODOS

População estudada

O presente estudo de coorte é uma análise *post hoc* de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, cujo objetivo foi avaliar o efeito da medicação pré-operatória sobre a dor e a ansiedade pós-operatórias de pacientes submetidas à histerectomia abdominal, conduzido entre janeiro de 2001 e dezembro de 2005 no Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Esta instituição é caracterizada como um hospital-escola, possuindo 750 leitos e contando com uma Comissão de Controle e Prevenção de Infecção Hospitalar. Todas as pacientes foram submetidas à histerectomia abdominal no Serviço de Ginecologia do HCPA, tendo sido os procedimentos cirúrgicos e anestésicos conduzidos por um residente do terceiro ano e supervisionado por um dos médicos preceptores. Embora o protocolo do ensaio clínico tenha sido aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e todas as pacientes tenham dado consentimento informado por escrito, foi solicitada a autorização do Comitê de Ética para a utilização da base de dados. Nesse estudo de coorte, foram incluídas 165 pacientes submetidas à histerectomia abdominal eletiva por miomatose, com estado físico ASA I-II, entre 18 e 65 anos de idade. Todas foram aleatoriamente alocadas para receber por via oral 10 mg de diazepam, 100 µg de clonidina ou placebo na noite anterior à cirurgia (22 h) e uma hora antes do início da anestesia, de acordo com o protocolo do ensaio clínico. As pacientes tratadas com clonidina receberam dose adicional desse fármaco 24 horas após a cirurgia. Nenhuma outra medicação pré-operatória foi administrada. Todas as pacientes foram internadas no dia precedente à realização da cirurgia. Aquelas que não apresentaram complicações receberam alta no terceiro dia após a cirurgia, em qualquer dia da semana. A elegibilidade seguiu os mesmos critérios do ensaio clínico original, no qual as pacientes com contra-

indicações para anestesia local, deficiência mental, dor crônica, história de doença cardíaca congestiva e valvular, doença renal ou hepática, doença psiquiátrica, uso de drogas psicotrópicas e dificuldades de linguagem ou de comunicação foram excluídas. Pacientes com índice de massa corporal (IMC) $>35 \text{ kg.m}^{-2}$ também foram excluídas. As características das pacientes são apresentadas na Tabela 1.

Instrumentos e Avaliação.

Todos os instrumentos utilizados nesse estudo foram validados para a população brasileira. Os questionários foram aplicados por seis avaliadores, em seqüência aleatória, a fim de se evitar efeitos de ordem, sendo assistidos, em 15% das entrevistas, pelo investigador principal. Para garantir o cegamento, a avaliação pós-operatória não foi realizada pelo mesmo médico envolvido na avaliação pré-operatória, e os profissionais que realizaram as instruções do uso de PCA e a programação ou alteração da bomba de infusão não tinham conhecimento do grupo para o qual as pacientes estavam designadas.

Os dados foram coletados nas seguintes fases múltiplas padronizadas: (1) durante o período de avaliação pré-operatória foi utilizado um questionário padronizado para a coleta das características demográficas e estado clínico, bem como outros instrumentos para a avaliação do estado psicológico e de dor; (2) os procedimentos anestésico e cirúrgico foram avaliados por meio dos relatórios de anestesia e da descrição cirúrgica; (3) durante o tempo de hospitalização, as pacientes foram entrevistadas diariamente pela equipe da pesquisa para a verificação da presença do nível de dor e efeitos indesejáveis; além disso, o exame da ferida cirúrgica foi realizado pelo médico ginecologista, com o objetivo de detectar a existência de ISC, de acordo com o Sistema NNIS⁴ do CDC; (4) após a alta hospitalar, todas as pacientes foram examinadas três vezes (primeira, quarta e décima segunda semana do seguimento) pelo médico ginecologista do mesmo hospital, no serviço ambulatorial. Os dados referentes aos registros de medicação, exames

médicos e diagnósticos, re-intervenções ou procedimentos médicos ambulatoriais e casos em que houve necessidade de re-internação para tratamento de complicações cirúrgicas foram coletados do prontuário médico das pacientes.

Dois avaliadores independentes, treinados para coleta de dados e não envolvidos nos estudos prospectivos, seguiram um método padronizado, por meio do qual todas as informações clínicas e laboratoriais, disponíveis no hospital, foram revisadas.

Checklist foi utilizado para o monitoramento de complicações respiratórias, urinárias, cardiovasculares e neurológicas, cobrindo os pontos relacionados à cirurgia, à anestesia, aos distúrbios eletrolíticos e ao nível de sangramento, bem como aos aspectos relativos às condições clínicas das pacientes. Infecções urinárias e respiratórias foram determinadas por meio de critérios clínicos e laboratoriais.

Variáveis dependentes

O desfecho de interesse foi a infecção do sítio cirúrgico (ISC), definida de acordo com os critérios estabelecidos pelo Sistema NNIS do CDC, modificado em 1999⁴, segundo o qual as ISC são classificadas como incisional (superficial ou profunda) ou intracavitária. Anexo I.

O diagnóstico de infecção do sítio cirúrgico foi definido de acordo com os critérios acima descritos ou quando do retorno da paciente à sala de cirurgia para exploração do local de incisão, colocação de dreno ou debridamento. O médico ginecologista que estabeleceu o diagnóstico de infecção não tinha conhecimento do objetivo do estudo nem de outras medidas tomadas.

Variáveis Independentes

No dia anterior à cirurgia, todas as pacientes foram vistas pelo mesmo anestesista que lhes informou sobre os procedimentos pré-operatórios, dando-lhes instruções sobre o

uso da bomba de PCA. Além disso, todas foram submetidas à avaliação do estado de ansiedade e do nível de dor. A dor e os níveis de sedação foram avaliados 6, 12, 18 e 24 horas após a cirurgia, e o estado de ansiedade pós-operatória, 6 e 24 horas após a cirurgia.

Foi utilizada a Escala Análoga Visual (EAV) com 100 mm para a avaliação da intensidade de dor. Os escores da EAV variaram de ausência de dor (zero) à dor intensa (100). Os escores de dor pós-operatória foram definidos como a média dos valores em EAV, calculada a partir da soma dos escores obtidos em vários momentos, durante as primeiras 24 horas após a cirurgia. Um ponto de corte de 30 mm foi utilizado para classificar os escores de EAV em dois grupos: 1) ausência de dor ou dor leve, quando os escores foram iguais ou inferiores a 30 mm; 2) moderada, intensa ou pior possível, quando os escores foram superiores a 30 mm¹⁶. Anexo II.

A escala categórica utilizada para avaliar a “dor incidental” apresentou a seguinte classificação: zero = ausência de dor ao tossir; 1 = dor ao tossir, mas não ao respirar profundamente; 2 = dor ao respirar profundamente, mas não em repouso; 3 = dor leve em repouso, mas sem desejo de analgesia; 4 = dor em repouso com desejo de mais analgesia. Todos os escores de dor foram incluídos como observações únicas para se estabelecer o ponto de corte. Dor intensa referida pela paciente e classificada como igual ou maior do que 2 foi incluída na análise como uma observação independente. Anexo II.

Para a avaliação da sedação, foram utilizados os seguintes critérios: 0 = completamente alerta; 1 = dorme intermitentemente, mas responde imediatamente; 2 = freqüentemente adormecido, mas despertável; 3 = adormecido e não despertável. Nível de sedação igual ou maior do que 2 em qualquer momento da avaliação (6,12,18 e 24 horas no período pós-cirúrgico) foi utilizado como ponto de corte para classificar as pacientes em relação ao nível de sedação leve (<2) ou moderada a intensa (≥ 2). Anexo II.

Para a avaliação de ansiedades pré e pós-operatória foi utilizado o Inventário Traço-Estado de Ansiedade (STAI)¹⁷ e, para a avaliação de sintomas depressivos no período pré-operatório, a Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS)¹⁸. Anexos III e IV. Os pontos de corte utilizados nas duas escalas foram o percentil mais alto. A exposição ao álcool foi avaliada por meio do questionário CAGE¹⁹.

Para a avaliação da qualidade do sono, foram utilizadas duas perguntas: 1) Você dormiu mal nos últimos três meses? (Sim/Não) e 2) a pergunta da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Åsberg/MADRS referente a qualidade do sono: (0) *dorme como sempre*; (2) *dificuldade leve para adormecer ou sono levemente interrompido*; (4) *sono reduzido ou atrapalhado por pelo menos duas horas* e (6) *menos de duas ou três horas de sono*. A fim de considerar a resposta como positiva nesta escala, utilizou-se um ponto de corte igual ou maior que quatro. Para classificar a paciente como tendo uma pobre qualidade de sono, a resposta deveria ser afirmativa em ambas as perguntas. Para controlar potencial de colinearidade (informação de redundância) na análise, os escores referentes a essas perguntas foram excluídos dos escores das escalas finais.

Anestesia e analgesia pós-operatória

Ao chegar à sala de anestesia, todas as pacientes receberam o monitoramento padrão – de batimentos cardíacos, pressão arterial e saturação de oxigênio (S_aO₂). Antes da anestesia epidural, solução fisiológica a 0,9% (10 ml/kg), cefazolina (2 g) e fentanila (100 µg) foram administradas por via intravenosa. Após estes procedimentos, foi colocado em todas as pacientes, cateter na região lombar L2/L3 ou L3/L4, e administrados 15 a 20 ml de ropivacaína (10 mg/ml) ou bupivacaína (5,6 mg/ml) na região peridural. Doses adicionais de 5 ml de ropivacaína (10 mg/ml) ou de bupivacaína (5,6 mg/ml) foram administradas em caso de sinais de analgesia inadequada. Intervalo mínimo de 30

minutos entre as injeções foi observado. Propofol (doses de 0,08 a 0,1 mg/kg/min) foi administrado em infusão contínua para manter a sedação durante a cirurgia.

Além disso, todas as pacientes receberam suplemento de oxigênio por meio de cateter intranasal e colocação de sonda vesical de demora. O cateter uretral foi mantido rotineiramente até o primeiro dia do pós-operatório. Na sala cirúrgica, foi realizada assepsia do local cirúrgico com solução alcoólica de clorexidina. Variáveis relacionadas ao período perioperatório, tais como duração da cirurgia, perda sangüínea e complicações cirúrgicas e anestésicas, foram registradas. Ao final da cirurgia, a sedação foi interrompida e o cateter epidural removido.

A bomba de *PCA* (APM, Abbott, USA) foi disponibilizada logo que a paciente chegou à unidade de cuidados pós-cirúrgicos. Estava programada para dispensar dose de 2,0 mg de morfina, em período de 10 minutos. A dose máxima a ser solicitada, em período de 4 horas, foi definida em 30 mg. Se a dor não fosse aliviada, as doses de *PCA* foram aumentadas em 0,8 mg e, se necessário, doses adicionais foram dispensadas até que o controle da dor fosse atingido. Não foi permitido o uso de qualquer outro tipo de medicamento para dor durante o período em que as pacientes estavam conectadas ao *PCA*.

Após serem transferidas para os seus quartos, todas as pacientes continuaram conectadas à bomba de infusão com morfina por 24 horas. Após este período, o *PCA* poderia ser interrompido ou permanecer até 72 horas no período pós-operatório, de acordo com o protocolo original.

No grupo em que o *PCA* foi descontinuado após 24 horas, as pacientes receberam 3 mg de morfina intravenosa, a cada 3 horas, por demanda. Além disso, foi administrada uma dose de 20 mg de tenoxicam e 500 mg de paracetamol, a cada 6 horas, para o controle da dor nas primeiras 48 horas após a retirada da bomba de infusão. Se a dor não fosse aliviada com morfina, tenoxicam ou paracetamol, 1000 mg de dipirona foram

administrados a cada 6 horas. Após 72 horas da cirurgia, a analgesia foi mantida em todas as pacientes com 30 mg de codeína mais 500 mg de paracetamol, administrados a cada 6 horas, e 75 mg de diclofenaco de sódio. Se a dor não fosse aliviada, 1000 mg de dipirona foram administradas a cada 6 horas. Em caso de necessidade de medicação antiemética, metoclopramida (10 mg) foi utilizada para alívio de náusea ou vômitos. Quando inefetiva, ondansetrona (4 mg) foi administrada. Para fins de análise, o número de doses de antiemético usado nas primeiras 24 horas após a cirurgia foi considerado, incluindo-se os dois antieméticos utilizados.

O ponto de corte relacionado ao consumo de morfina nas primeiras 24 horas após a cirurgia foi definido utilizando-se o consumo médio do fármaco (57 mg). Dose foi considerada mais alta quando empregou-se mais de 57 mg/24 horas e mais baixa, quando empregou-se dose igual ou inferior a 57 mg/24 horas. Para classificar o número de doses de analgésico não-opióide, utilizado nas primeiras 48 horas após a interrupção de PCA, foi usado o percentil mais alto ($Q_{75} = 7$). O tempo de cirurgia foi calculado de acordo com o índice de risco do sistema NNIS³.

Análise Estatística

As diferenças entre os grupos para as variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas por teste *t* para amostras não-pareadas. Associações entre infecção do sítio cirúrgico e variáveis independentes foram avaliadas por meio do método de qui-quadrado de *Pearson* e *Mantel-Haenszel*. A fim de controlar as potenciais variáveis confundidoras e determinar a associação independente entre ISC e potenciais preditores, foi empregada a análise de regressão logística. Um valor de *P* menor que 0,20 foi utilizado para inclusão do fator (variável) na análise de regressão multivariada, de acordo com o procedimento de *stepwise forward*²⁰. Doses de morfina utilizadas no período de 48 horas após a interrupção da bomba de PCA foram incluídas no modelo, sem ser

considerado o significado estatístico da análise univariada. A variável idade foi fixada no modelo como variável contínua, considerando-se a plausibilidade biológica para o potencial efeito confundidor. O teste *goodness-of-fit* de *Hosmer-Lemeshow* avaliou o grau de correspondência entre a probabilidade de infecção estimada de um modelo e a infecção observada. Para todas as análises estatísticas, a significância estatística foi estabelecida como $P < 0,05$, teste bi-lateral. Para a análise dos dados, utilizou-se a versão SPSS 11,0 (SPSS, Chicago, IL).

O poder do estudo foi calculado com base nas suposições a seguir. Com base na incidência de ISC de acordo com a dose de morfina utilizada foi de 9% no grupo de pacientes que utilizaram dose de morfina ≤ 57 mg nas primeiras 24 horas após cirurgia, enquanto que, no grupo que utilizou dose > 57 mg, a incidência foi de 22,5%. Para as pacientes que utilizaram placebo como ansiolítico, a incidência foi de 18,8%, enquanto que, no grupo que recebeu diazepam, foi de 4,9%. Portanto, o poder do estudo de detectar o risco relativo ajustado (Tabela 3) para esses dois fatores foi de, no mínimo, 90% (teste bi-lateral $\alpha = 0,05$).

A magnitude do efeito dos preditores de ISC foi demonstrada pelo “número necessário de exposição para provocar o dano” (NNEH)²¹. O NNEH foi calculado, convertendo-se o *odds ratio* (OR) ajustado. Os limites superior e inferior de 95% para o intervalo de confiança (IC) foram definidos, respectivamente, como inversos dos limites inferior e superior de IC 95% da redução absoluta de risco (RAR)²². Da mesma forma, para um resultado não-significativo do IC de 95% em torno de NNEH, foi considerada a expansão do valor positivo para o negativo e, conseqüentemente, a inclusão do número infinito (∞)²³.

RESULTADOS

As características dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. Foram observados 8 casos (4,8%) de diabetes, 20 casos (12,1%) de hipertensão e 11 casos (6,7%) de doença da tireóide. A incidência de infecção do sítio cirúrgico no período de seguimento, estendendo-se do período imediatamente após a cirurgia até a 12^a semana após a alta hospitalar, foi de 15,2% (IC 95% = 10,23–21,75). Das pacientes com infecção do sítio cirúrgico, apenas 6,1% receberam o diagnóstico antes da alta hospitalar e 9,1% após a alta hospitalar. A incidência de infecção incisional superficial foi de 8,5% (IC 95% = 4,89-14,10), de infecção incisional profunda de 4,2% (IC 95% = 1,87–8,89) e a de infecção intracavitária de 2,4% (IC 95% = 0,78–6,48). A incidência de infecção urinária foi de 25,45% (IC 95% = 19,15-32,93) e a de infecção pulmonar, 3,0 (IC 95% = 1,12–7,30). Não houve óbitos nem complicações sépticas ou cardiovasculares de grande porte em quaisquer dos grupos.

A análise univariada (Tabela 2) revelou associação significativa entre infecção do sítio cirúrgico e as seguintes variáveis: idade, índice de massa corporal, pobre qualidade de sono, dor incidental pós-operatória, sangramento, duração da cirurgia, consumo de morfina durante as primeiras 24 horas após a cirurgia e número de doses de antiinflamatório utilizadas nas primeiras 48 horas após a retirada da bomba de PCA. No entanto, não foram observadas associações significativas entre infecção do sítio cirúrgico e estado físico ASA, diabetes, fumo, história de alcoolismo e tempo de uso de PCA.

Resultados da regressão logística e o impacto de cada fator sobre a ISC (expresso pelo NNEH) foram resumidos na tabela 3. A análise multivariada indicou que doses de morfina superiores a 57 mg nas primeiras 24 horas após a cirurgia e o uso de placebo no período pré-operatório foram associados a maior risco de ISC [*odds ratio* (OR) = 10,00 e OR = 5,08, respectivamente]. Adicionalmente, ISC foi associada com pobre qualidade de sono anterior à cirurgia (OR = 9,30), tempo cirúrgico superior a três horas (OR = 4,77),

sangramento transoperatório ≥ 1000 ml (OR = 4,14), dor incidental e número de doses utilizadas de analgésicos não-opioides ≥ 7 nas primeiras 48 horas, após a retirada da bomba de PCA (OR = 4,98 e 6,33, respectivamente). O teste *goodness-of fit* de Hosmer Lameshow , aplicado ao modelo utilizado, obteve valor de $P = 0,10$. Este valor indica que o modelo possui boa performance e que classifica corretamente 88% dos casos, ao se comparar as taxas de ISC esperadas às observadas.

DISCUSSÃO

Esse estudo sugere que o consumo maior de morfina por *PCA* durante as primeiras 24 horas do período pós-operatório e o uso de placebo no período pré-operatório são fatores de risco independentes associados à infecção do sítio cirúrgico (ISC), após ajuste para potenciais variáveis confundidoras com o uso da análise multivariada. Foram também evidenciados como fatores independentes para ISC o uso de maiores doses de analgésico não-opiídeo nas primeiras 48 horas após a retirada da bomba de *PCA*, dor incidental, relato de pobre qualidade de sono no período pré-operatório, sangramento e tempo de cirurgia prolongado.

O maior consumo de morfina no período pós-operatório imediato e o maior uso de analgésico não-opiídeo nas primeiras 48 horas após a retirada da bomba de *PCA* foram associados a maior risco de ISC. Uma hipótese para explicar esse achado é que a ISC pode estimular uma exacerbação da resposta dolorosa, contribuindo, assim, para a continuidade do ciclo dor/uso de morfina e maior consumo de analgésico não-opiídeo. Além disso, é possível que pacientes com ISC possam requerer mais doses de analgésicos não-opiídeos para o controle da febre.

A magnitude do efeito de um maior consumo de morfina durante as primeiras 24 horas após a cirurgia foi clinicamente significativa, já que, em cada quatro pacientes expostas, uma apresentou ISC. Contudo, é importante ressaltar que, enquanto o nível de dor em condições dinâmicas (tosse ou movimento) foi associado a uma taxa mais elevada de ISC, nem o desejo do paciente por analgésico adicional nem o nível de dor em repouso foram associados às taxas de ISC (Tabela 3). Isto sugere que o controle da dor foi satisfatório, uma vez que a presença de algum nível de dor durante a tosse ou movimento é esperada com o uso da analgesia opiídeo. Além disso, de acordo com nossos achados, o efeito da morfina na taxa de ISC foi relacionado à dose de morfina utilizada nas primeiras 24 horas após a cirurgia, porém não foi associado nem ao tempo

de uso de *PCA* nas 24 horas do período pós-operatório nem à dose total de morfina após a retirada da analgesia por *PCA* (tabelas 2 e 3). Desta forma, tais achados demonstram que o efeito da morfina sobre a ISC foi dependente de dose, após uma exposição intensa e aguda. O presente achado possui efeito similar ao observado em pesquisas clínicas e experimentais, quando os desfechos avaliados foram os marcadores imunológicos celulares e humorais no curso de 12, 24 e 48 horas após a exposição à morfina²⁴⁻²⁸. Além disso, estudos experimentais prévios demonstraram uma alta taxa de infecção após exposição intensa e aguda à morfina²⁹. Entretanto, o mecanismo implicado na resposta observada nesse estudo ainda não é conhecido, e nossos dados não nos permitem estabelecer uma relação de causa-conseqüência. Esta limitação está presente porque o presente estudo avaliou a incidência de ISC, que pode expressar indiretamente a condição imunológica, mas não avaliou os marcadores imunológicos que poderiam mediar tal desfecho.

No presente estudo, uma em cada cinco pacientes que receberam placebo no período pré-operatório desenvolveu ISC. Este achado é apoiado por estudos anteriores, nos quais o grupo placebo apresentou taxas mais elevadas de infecção no período de uma semana do período pós-operatório⁹. Embora a ansiedade nas primeiras 24 horas após a cirurgia não tenha sido associada a um maior risco para ISC (Tabela 3), é possível que as taxas de infecção no período pós-operatório do grupo placebo tenham ocorrido devido aos níveis mais elevados de ansiedade tardia, enquanto que o efeito ansiolítico prolongado do diazepam atenuou a ansiedade naqueles que receberam benzodiazepínico³⁰. Esta hipótese é apoiada por estudos anteriores, os quais indicam que fatores perioperatórios múltiplos, incluindo ansiedade, hipovolemia, dor e frio, estimulam vasoconstrição simpática³¹⁻³², tendo como conseqüência provável um aumento do risco de infecção³³. No entanto, o mecanismo implicado nessa resposta ainda não está claro. Estudos clínicos controlados e randomizados poderiam avaliar se o efeito dos

benzodiazepínicos sobre a ISC no período pré-operatório é mediado pela atenuação da resposta neuroendócrina metabólica perioperatória. Além disso, futuros estudos poderiam explorar se o efeito significativamente positivo do diazepam, determinado no presente estudo, poderia ser explicado pela interação entre opióide e benzodiazepínico, a qual pode acelerar a recuperação do estresse cirúrgico³⁴⁻³⁵.

No presente estudo, pobre qualidade de sono nos últimos três meses prévios à hospitalização foi associada a maior risco para ISC. Embora somente as pacientes que responderam positivamente às duas perguntas que avaliavam alteração de sono tenham sido incluídas nesta categoria, este achado deve ser interpretado com precaução, já que a qualidade de sono não foi avaliada por meio de instrumentos específicos. Apesar desta limitação metodológica, a forte associação observada no presente estudo (e confirmada por resultados semelhantes em outros contextos clínicos³⁶⁻³⁷) permite-nos supor que pacientes com alteração crônica de sono possuem maior suscetibilidade à infecção.

Maior sangramento no período transoperatório, de modo dose-dependente, e maior duração da cirurgia foram preditores independentes para ISC. A associação entre ISC e sangramento tem sido relacionada à redução da oxigenação dos tecidos³⁸⁻³⁹ e à imunossupressão induzida pela transfusão em estudos prévios⁴⁰. Neste estudo, em cada quatro cirurgias que excederam o tempo de três horas, uma ISC adicional foi observada (Tabela 3). Embora o tempo de duração da cirurgia possa servir como marcador da complexidade de cada caso individual e ser um componente do índice de risco do NNIS³ amplamente utilizado como modo de estratificar o controle de dados referentes à ISC por risco, consideramos que a duração do tempo da cirurgia tem importantes consequências clínicas. Portanto, este fator de risco deve ser cuidadosamente considerado, especialmente em hospitais-escola, nos quais a duração do tempo de cirurgia é provavelmente maior.

Nesta pesquisa, a incidência global de ISC foi de 15%, uma taxa preocupante, pois equivale a mais alta incidência de ISC em cirurgias contaminadas observada em nossa instituição nos últimos cinco anos. Sobretudo é quatro vezes maior que a taxa observada em cirurgias potencialmente contaminadas na mesma instituição nos últimos cinco anos, a qual oscilou de 1,99 a 4,38. Embora esta taxa esteja dentro dos limites de estudos publicados nas últimas décadas sobre pacientes submetidos à histerectomia abdominal (0 a 27%)⁴¹, ela nos instiga a investigar os possíveis fatores associados a esse desfecho. Esse achado sugere que a alta incidência de ISC pode ser atribuída ao risco adicional das doses de morfina utilizadas e à ausência de ansiolítico pré-operatório, uma vez que todas as pacientes receberam cuidados perioperatórios padronizados (profilaxia antibiótica, técnicas anestésicas e analgésicas) e apoio do grupo de pesquisa sobre cuidados de rotina. A incidência de 25,5% de infecção do trato urinário, embora alta, está de acordo com a incidência relatada em estudos anteriores (5 a 30%), considerando-se que todas as pacientes realizaram sondagem vesical⁴².

Concluindo, várias questões metodológicas devem ser mencionadas. Primeiro, em desacordo com estudos prévios⁴³, não foram encontradas associações entre o estado físico (ASA) e ISC e, por conseguinte, esta variável não foi incluída na análise multivariada. Segundo, a fim de minimizar as variáveis confundidoras, as indicações para cirurgia e os procedimentos cirúrgicos foram homogêneos neste estudo. Adicionalmente, uma vez que a técnica anestésica pode influenciar o consumo de analgésico e a taxa de ISC, o consumo de anestésico foi sistematicamente controlado durante o período perioperatório. A possibilidade de viés de seleção é também improvável, uma vez que o anestesista não tinha a possibilidade de escolher a duração da analgesia por PCA no pós-operatório, nem a medicação ansiolítica utilizada no pré-operatório, as quais eram determinadas pelos protocolos originais.

Como sugerido em estudos anteriores⁴⁴, a dor e o nível de ansiedade foram

avaliados em pontos múltiplos de tempo e incorporados a um escore global. Deve-se salientar ainda que, embora a homogeneidade da população no presente estudo seja metodologicamente vantajosa, a questão da validade externa deve ser considerada, isto é, a histerectomia pode ser associada a um estado psicológico e comportamental específico que não é comum a outras populações cirúrgicas. Assim, a conclusão deste estudo pode ter uma generalização limitada a esta população cirúrgica, conquanto o estudo clínico seja um modelo ideal para responder a esta questão. Existem fatores éticos e limitações clínicas que precisam ser levados em consideração para se executar um ensaio clínico com o objetivo de avaliar o efeito do período e a dose de morfina na relação com a ISC, ou seja, poderia não ser ético fixar a dose de morfina para controlar a dor no período pós-operatório nem o momento no qual o paciente poderia solicitar o analgésico. Assim, uma alternativa possível seria um estudo de coorte no qual o fenômeno seria observado no seu curso natural.

Este estudo evidenciou que a exposição aguda e intensa de morfina no período do pós-operatório imediato e o uso de placebo pré-operatório estiveram associados a uma maior incidência de ISC. Identificou, ainda, outros co-fatores acessíveis à intervenção médica possíveis de reduzir o risco de ISC, demonstrando, portanto, que intervenções pré-operatórias que reduzem a ansiedade e o consumo intravenoso de morfina podem ter um impacto significativo na incidência de ISC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roy MC, Perl TM. Basics of surgical-site infection surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(9):659-668.
2. Delgado-Rodríguez M, Gomez-Ortega A, Llorca J, et al. Nosocomial infection, indices of intrinsic infection risk, and in-hospital mortality in general surgery. *J Hosp Infect* 1999;41(3):203-211.
3. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(3B):152S-157S.
4. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999;27(2):97-132.
5. Hughes JM. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future. *Chemotherapy* 1988;34(6):553-561.
6. Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect* 2006;7 (S1):7-11.
7. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth* 2005;95(1):52-8.
8. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: Relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 1993;133:2523-30.
9. Kain ZN, Sevarino F, Pincus S, et al. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000; 93(1):141-47.
10. Horn Sd, Wright HL, Couperus JJ, et al. Association between patient-controlled analgesia pump use and postoperative surgical site infection in intestinal surgery

- patients. *Surg Infect* 2002;3(2):109-118.
11. Charghi R, Backman S, Christou N, Rouah F, Schricker T. Patient controlled i.v. analgesia is an acceptable pain management strategy in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. A retrospective comparison with epidural analgesia. *Can J Anaesth* 2003;50(7):672-8.
 12. Caumo W, Hidalgo MP, Schmidt AP, et al. Effect of pre-operative anxiolysis on post-operative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia* 2002; 57:740-6.
 13. Derbyshire D, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56:725-39.
 14. Halter J, Pflug A, Porte D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:936-44.
 15. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997;132:997-1004.
 16. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain* 1997;72(1-2):95-97.
 17. Biaggio AMB. A decade of research on State-Trait Anxiety in Brazil. In: Spielberger CD, Diaz-Guerrero R, eds. *Cross-cultural anxiety* New York: Hemisphere, 1990; 157-67.
 18. Dratcu L, da Costa Ribeiro L, Calil HM. Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:797-800.
 19. Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian Psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res* 1983;16(3): 215-218.

20. Hosmer DW Jr, Lemeshow SM. *Applied logistic regression*. ed. 2. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2000.
21. Bender R, Blettner M. Calculating the "number needed to be exposed" with adjustment for confounding variables in epidemiological studies. *J Clin Epidemiol* 2002;55(5):525-530.
22. Hildebrandt M, Bender R, Gehrman U, Blettner M. Calculating confidence intervals for impact numbers. *BMC Med Res Methodol* 2006;12:6-32.
23. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317(7168):1309-1312.
24. Freier DO, Fuchs BA. A mechanism of action for morphine-induced immunosuppression: corticosterone mediates morphine-induced suppression of natural killer cell activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270(3):1127-33.
25. Liang-Suo J, Gomez-Flores R, Weber RJ. Immunosuppression induced by central action of morphine is not blocked by mifepristone (RU 486). *Life Sciences* 2002;71(22):2595–2602.
26. Feng P, Wilson QM, Meissler JJ Jr, Adler MW, Eisenstein TK. Increased sensitivity to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in mice undergoing withdrawal from morphine is associated with suppression of interleukin-12. *Infect Immun* 2005;73(12):7953-9.
27. Wang J, Barke RA, Charboneau R, Roy S. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *J Immunol* 2005;174(1):426-34.
28. Asakura H, Kawamoto K, Igimi S, Yamamoto S, Makino S. Enhancement of mice susceptibility to infection with *Listeria monocytogenes* by the treatment of morphine. *Microbiol Immunol* 2006;50(7):543-7.

29. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83(3):500-8.
30. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62(3):310-324.
31. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984;56(7):725-739.
32. Halter JB, Pflug AE, Porte D Jr. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45(5):936-944.
33. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997;132(9):997-1004.
34. Mahmoudi M, Zarrindast MR. Effect of intracerebroventricular injection of GABA receptor agents on morphine-induced antinociception in the formalin test. *J Psychopharmacol* 2002;16(1):85-91.
35. Sakai M, Fonseca ES, Dagli ML, Palermo-Neto J. Diazepam effects on Ehrlich tumor growth and macrophage activity in mice. *Life Sci* 2006;78(16):1777-1783.
36. Irwin M. Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines. *Brain Behav Immun* 2002;16(5):503-512.
37. Palma BD, Gabriel A Jr, Colugnati FA, Tufik S. Effects of sleep deprivation on the development of autoimmune disease in an experimental model of systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291(5):R1527-1532.
38. Gosain A, Rabkin J, Reymond JP, Jensen JA, Hunt TK, Upton RA. Tissue oxygen tension and other indicators of blood loss or organ perfusion during graded hemorrhage. *Surgery* 1991;109(4):523-532.

39. Hartmann M, Jonsson K, Zederfeldt B. Effect of tissue perfusion and oxygenation on accumulation of collagen in healing wounds: randomized study in patients after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1992;158(10):521–526.
40. Innerhofer P, Walleczek C, Luz G, et al. Transfusion of buffy coat-depleted blood components and risk of postoperative infection in orthopedic patients. *Transfusion* 1999;39(6):625-632.
41. Costa RJ, Krauss-Silva L. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in abdominal Hysterectomy. *Cad Saude Publica* 2004;20:S175-89.
42. Ahmed F, Wasti S. Infectious complications following abdominal hysterectomy in Karachi, Pakistan. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73(1):27-34.
43. Cullen DJ, Apolone G, Greenfield S, Guadagnoli E, Clearly P. ASA Physical Status and age predict morbidity after three surgical procedures [comments]. *Ann Surg* 1994;220:3-9.
44. Johnston M, Vogele C. Benefits of psychological preparation for surgery: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 1993;15:245-256.

Tabela 1. Características basais da amostra (Média ± DP -n=165).

Característica	Média ± DP
Idade (anos)	45,10 ± 6,02
Educação formal (anos)	6,5 ± 3,7
Número de cirurgias anteriores	1,64 ± 1,40
Índice de massa corporal (IMC)	26,78 ± 4,42
Tempo de cirurgia (min)	153 ± 42
Tempo de cateterização vesical (dias)	1,30 ± 1,10
Sangramento (ml)	617 ± 521
Tempo de hospitalização (dias)	5,46 ± 2,47
Consumo de morfina por PCA nas primeiras 24 horas após cirurgia (mg)	57,02 ± 25,34
Número de doses de antiinflamatório nas primeiras 48 horas após PCA	4,86 ± 3,90

Tabela 2. Preditores potenciais para infecção do sítio cirúrgico pós-operatório em pacientes submetidos à histerectomia abdominal (n=165).

Característica	Infecção do sítio cirúrgico (n=165)				
	Sim (n=25)	Não (=140)	RR	IC 95%	P
Idade (anos)					
Média ± DP	45,88 ± 8,19	44,96±5,80			0,04*
ASA					
I / II	08/17	60/80	0,67	0,31-1,47	0,31
Fumante					
Sim / Não	08/17	38/102	1,22	0,56-2,62	0,61
Uso de bebidas alcoólicas					
Sim / Não	02/23	14/126	0,81	0,21-3,12	1,00
Diabetes					
Sim / Não	01/24	07/133	0,82	0,13-5,30	0,83
Índice massa corporal (IMC)					
Média ± DP	28,86 ± 4,58	26,41±4,31			0,01*
≤30 / <30	09/16	31/109	1,76	0,84-3,66	0,13
Sintomas depressivos (pré-operatórios)					
Média ± DP	14,08 ±10,19	10,96 ±9,66			0,14
Moderado a intenso / Leve	08/17	24/116	1,96	0,93-4,13	0,10
Ansiedade-Traço (pré-operatório)					
Média ± DP	6,08 ±4,17	4,94 ±4,25			0,21
Alto / Baixo	07/18	26/114	1,56	0,71-3,41	0,27
Nível de ansiedade (pré-operatório)					
Média ± DP	41,28 ±11,27	40,54±10,03			0,49
Alto / Baixo	06/19	29/111	1,17	0,51-2,71	0,71
Nível de ansiedade pós- operatório (média das primeiras 24 horas de pós- operatório)					
Média ± DP	41,16 ±7,20	38,89 ±6,66			0,13
Alto / Baixo	09/16	31/109	1,76	0,84-3,66	0,11
Pobre qualidade de sono nos últimos três meses prévios à cirurgia					
Sim / Não	13/12	38/102	2,42	1,18-4,93	0,01*
Dor em EAV (pré-operatória)					
Média ± DP	1,32 ±2,43	1,16 ±1,93			0,72

Continuação Tabela 2

Infecção do sítio cirúrgico (n=165)					
Característica	Sim (n=25)	Não (=140)	RR	IC 95%	P
Dor em EAV (pré-operatória)					
Média ± DP	1,32 ±2,43	1,16 ±1,93			0,72
Dor em EAV pós-operatória (média das primeiras 24 horas do pós-operatório)					
Média ± DP	2,87 ±1,89	3,06 ±1,96			0,64
Dor intensa a moderada /					
Ausência de dor ou dor leve	12/13	65/75	1,05	0,51-2,17	0,88
Dor incidental no pós-operatório durante as primeiras 24 horas após a cirurgia					
Dor ao tossir ou respirar profundamente					
mas não em repouso (Sim / Não)	18/7	71/69	2,196	0,97-4,97	0,05*
Alguma dor em repouso sem desejo					
por analgesia adicional (Sim / Não)	20/05	81/59	2,53	1,01-6,41	0,04*
Dor em repouso com desejo por mais					
analgesia (Sim / Não)	06/19	41/99	0,79	0,34-1,86	0,59
Nível de sedação nas primeiras 24 horas após a cirurgia					
Nível de sedação ≥ 2 / < 2	09/16	36/104	1,50	0,72-3,15	0,29
Sangramento (ml)					
Média ± DP	876,28 ±715,45	570,81±467,11			0,00*
> 1000 / \leq 1000	09/16	18/122	2,87	1,42-5,19	0,08*
Duração da cirurgia (min)					
Média ± DP	179.20 ± 51.31	148.84±38.74			0,01*
\geq 180 min / $<$ 180 min	09/16	23/117	2.34	1.14-4.80	0.03*
Oxigênio na Sala de Recuperação					
Sim / Não	22/03	135/5	0,37	0,14-0,99	0,10
Tipo de medicação ansiolítica pré-operatória					
Placebo	16	69	1		
Diazepam	03	58	3,83	(1,17-12,56)	0,01
Clonidina	06	13	0,60	(0,27-1,32)	0,21
Tempo pós-operatório para eliminação dos primeiros gases (dias)					
Média ± SD	1,40 ± 0,50	1,25±0,52			0,18
Dose de anestésico local (mg)					
Média ± DP	151,81 ± 40,49	150,72±36,30			0,89

Continuação Tabela 2

Característica	Infecção do sítio cirúrgico (n=165)				
	Sim (n=25)	Não (=140)	RR	IC 95%	P
Dose de fentanila (mcg/Kg)					
Média ± DP	2,52 ± 1,36	2,49 ± 1,52			0,92
Infecção urinária					
Sim / Não	09/16	33/107	1,65	0,79-3,44	0,18
Infecção pulmonar					
Sim / Não	00/25	05/135			1,00
Tipo de histerectomia abdominal					
Histerectomia/ Histerectomia com ooforectomia	13/12	79/61	0,86	0,42-1,77	0,68
Tipo de incisão					
Vertical / Pfannenstiel	15/10	59/81	1,85	0,88-3,87	0,09
Tempo de administração da primeira dose de morfina após o término da cirurgia (min)					
Média ± DP	97,54 ± 163,57	71,68 ± 89,06			0,25
Consumo de morfina durante as primeiras 24 horas após cirurgia (mg)					
Média ± DP	66,34 ± 34,74	55,36 ± 23,04			0,03*
>57 / ≤57	16/09	55/85	2,35	1,10-5,01	0,02*
Consumo de morfina após retirada da bomba de PCA nas primeiras 72 horas de pós-operatório (mg)					
Média ± DP	27,93 ± 25,32	30,47 ± 27,00			0,66
Consumo total de morfina durante as primeiras 72 h após a cirurgia (mg)					
Média ± DP	86,79 ± 37,86	80,35 ± 38,70			0,34
≤ 87,11 / >87,11	11/14	60/80	1,04	(0,44–2,77)	0,54
Tempo de uso do PCA (h)					
≤24h / >24h	11/14	67/73	0,88	0,42-1,81	0,72
Número de doses de antiinflamatório nas primeiras 48 h após retirada de PCA					
Média ± DP	6,18 ± 4,91	4,62 ± 3,661			0,01*
≤7 / >7	10/15	48/92	1,27	0,53-3,06	0,37

O percentil mais alto (Q_{75}) foi usado para classificar o nível de ansiedade através do Inventário Traço Estado de Ansiedade (STAI) e os sintomas depressivos através da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). O Q_{75} de estado ansiedade pré operatório foi 49 e no pós operatório foi 44,33, respectivamente. Levemente ansioso (escores < Q_{75}) e altamente ansioso ($\geq Q_{75}$). O percentil mais alto na MADRS foi ($Q_{75}=14,5$). Os pacientes foram classificados em termos de : (1) moderado a intenso ou (2) sintomas depressivos leves ($\leq 14,5$).^a A média foi comparada por teste t para amostras independentes. RR = Risco Relativo, IC = Intervalo de Confiança, DP = Desvio Padrão, * $P < 0,05$.

Tabela 3. Resultados da análise de regressão logística multivariada e NNEH derivados de *odds ratio* IC 95% (n=165)

	beta	E.P.	P-value	OR *	95% IC	NNEH	95% IC
Pobre qualidade de sono nos últimos							
três meses precedentes à cirurgia	2,230	0,649	0,001	9,30	(2,61-33,17)	3	(1 a 4)
Tempo de cirurgia	1,563	0,683	0,022	4,77	(1,25-18,20)	4	(2 a 5)
Sangramento	1,420	0,636	0,026	4,14	(1,19-14,40)	4	(2 a 5)
Dor ao tossir ao respirar							
profundamente, mas não em repouso	1,605	0,630	0,011	4,98	(1,45-17,10)	4	(2 a 5)
Uso de placebo no pré-operatório	1,626	0,723	0,024	5,08	(1,23-20,96)	5	(4 a 7)
Uso de clonidina no pré-operatório	-1,464	0,783	0,062	0,231	(0,05-1,074)	-	(1 a ∞)
Dose de analgésico não-opióide nas							
primeiras 48 horas após a retirada da	1,845	0,686	0,007	6,33	(1,65-24,30)	3	(2 a 4)
bomba de PCA							
Consumo de morfina durante as							
primeiras 24 h após a cirurgia	2,303	0,676	0,001	10,00	(2,66-37,60)	4	(2 a 5)

*Ajustado por idade, nível de ansiedade pós-operatório, sintomas depressivos, dose de morfina utilizada no período de 48 horas após a retirada da bomba de PCA, uso de oxigênio, tipo de histerectomia abdominal, infecção urinária, tipo de incisão e IMC.

11. ANEXOS

Anexo I

Crítérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para o diagnóstico das infecções do sítio cirúrgico – ISC (Mangram et al.¹⁶)

As infecções relacionadas com a ferida operatória dividem-se em dois tipos: as incisionais, superficiais ou profundas, e as infecções de órgãos ou espaços.

Infecção incisional superficial: surge durante os 30 dias posteriores à cirurgia *e* afeta apenas a pele e o tecido celular subcutâneo no local da incisão, com pelo menos **um** dos seguintes critérios:

- a. drenagem purulenta da incisão superficial
- b. cultura positiva de líquido ou de tecido proveniente da incisão superficial (a partir de uma amostra colhida assepticamente)
- c. pelo menos **um** dos seguintes sinais ou sintomas de infecção: dor ou hipersensibilidade ao tacto ou à pressão, inflamação local (calor ou eritema); *e* a incisão superficial é aberta deliberadamente pelo cirurgião, *a não ser que* a cultura seja negativa
- d. diagnóstico médico de infecção superficial da incisão.

A **infecção incisional profunda:** surge nos 30 dias posteriores à intervenção, quando não houve colocação de prótese, ou dentro do primeiro ano se tiver havido colocação de prótese, *e* a infecção está relacionada com o procedimento cirúrgico. Envolve os tecidos moles profundos da incisão (fáscia e músculos), com pelo menos **um** dos seguintes critérios:

- a. drenagem purulenta oriunda do tecido incisional profundo
- b. deiscência ou abertura pelo cirurgião da incisão profunda, acompanhada de pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre (>38°); dor localizada; hipersensibilidade ao tacto ou à pressão
- c. durante uma re-intervenção ou por observação direta ou no exame histopatológico ou radiológico, se encontra um abscesso ou outra evidência de infecção que afeta os tecidos profundos da incisão
- d. diagnóstico médico de infecção incisional profunda.

Infecção de órgão ou espaço: envolve órgão ou cavidade aberta ou manipulada durante um procedimento cirúrgico, distinta da incisão, identificada nos 30 dias posteriores à intervenção, se não tiver havido colocação de prótese, ou no decurso do ano seguinte à intervenção no caso de prótese. Deve ser acompanhada de pelo menos um dos seguintes achados:

- a. líquido purulento recolhido mediante drenagem colocada num órgão ou espaço
 - b. cultura positiva de amostras obtidas de forma asséptica a partir de fluidos ou tecidos provenientes de órgãos ou espaços
 - c. abscesso ou outra evidência de infecção, observada no decurso de uma re-intervenção ou no exame histopatológico ou radiológico, envolvendo um órgão ou espaço
 - d. diagnóstico médico de infecção cirúrgica de órgão ou espaço.
-

ANEXO II

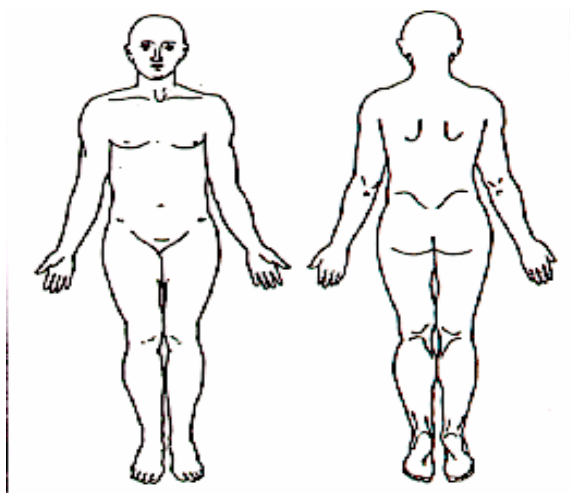
Nome da paciente: _____ Avaliador: _____

PRÉ-OPERATÓRIA	1 ^o	2 ^o	3 ^o	4 ^o	5 ^o	6 ^o
----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Avalie o grau da dor que está sentindo. Marque claramente na linha com um traço vertical.

SEM DOR 0 _____ **10 PIOR DOR POSSÍVEL**

1. Marque com um X os locais do corpo que você está sentindo dor



2. Caso a paciente não marcar nenhuma área escreva zero: _____
 3. Classifique o grau da dor que você está sentindo – marque apenas uma resposta
 1 () nenhuma 2 () leve 3 () moderada 4 () intensa 5 () torturante (insuportável)

AS ESCALAS ABAIXO SOMENTE SERÃO APLICADAS NO PÓS-OPERATÓRIO

O avaliador atribui o escore de sedação. Inicialmente apenas observará o paciente, se apresentar sedação chama-lo-á pelo nome, se não responder o avaliador fará estímulo mecânico tocando na paciente

- () zero = ausência de sedação
 () 1 – sedação leve (sono ocasional, desperta fácil)
 () 2 – moderada (sono freqüente, não desperta fácil)
 () 3 – sedação intensa (sono mantido, difícil de despertar)

Definição dos escores de dor	Escore
Ausência de dor ao tossir	0
Dor ao tossir mas não à respiração profunda	1
Dor à respiração profunda mas não ao repouso	2
Alguma dor ao repouso mas não deseja outro analgésico	3
Dor ao repouso, deseja mais analgésico	4

APLICAR SOMENTE NAS AVALIAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS IV; V e VI

Avalie a intensidade de prurido (coceira) que sentiu nas últimas 24 h

SEM PRURIDO 0 _____ **10 MUITO PRURIDO**

Avalie a intensidade das náuseas e vômitos que sentiu nas últimas 24 h

SEM NÁUSEA 0 _____ **10 MUITA NÁUSEA**

1. Recebeu anti-emético 1 () Sim 2 () Não
2. Quais (doses em mg) : a) _____ mg; número de doses _____; b) _____
 _____ mg; número de doses _____; c) _____ mg; número de doses _____;

ANEXO III

QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO

IDATE
(PARTES I e II)

Nome:	_____	
Idade:	_____ a _____ m	Data do nascimento: ____/____/____
Naturalidade	_____	Estado civil _____ Sexo _____
Nível de instrução	_____	
Profissão	_____	
Ocupação atual	_____	

INSTRUÇÕES

Nas páginas seguintes há dois Questionários para você responder. Trata-se de algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais.

Não há respostas certas ou erradas.

Leia com toda atenção cada uma das perguntas da Parte I e assinale com um círculo um dos números (1, 2, 3 ou 4), à direita de cada pergunta, de acordo com a instrução do alto da página.

NÃO VIRE A PÁGINA ANTES DE RECEBER ORDEM

TRABALHE RÁPIDO PORÉM SEM PRECIPITAÇÕES

ANEXO III

PARTE I

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, neste momento.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

AVALIAÇÃO	
Muitíssimo-----4	Um pouco-----2
Bastante-----3	Absolutamente não----1
1- Sinto-me calmo.....	1 2 3 4
2- Sinto-me seguro.....	1 2 3 4
3- Estou tenso.....	1 2 3 4
4- Estou arrependido.....	1 2 3 4
5- Sinto-me à vontade.....	1 2 3 4
6- Sinto-me perturbado.....	1 2 3 4
7- Estou preocupado com possíveis infortúnios.....	1 2 3 4
8- Sinto-me descansado.....	1 2 3 4
9- Sinto-me ansioso.....	1 2 3 4
10- Sinto-me "em casa".....	1 2 3 4
11- Sinto-me confiante.....	1 2 3 4
12- Sinto-me nervoso.....	1 2 3 4
13- Estou agitado.....	1 2 3 4
14- Sinto-me uma pilha de nervos.....	1 2 3 4
15- Estou descontraído.....	1 2 3 4
16- Sinto-me satisfeito.....	1 2 3 4
17- Estou preocupado.....	1 2 3 4
18- Sinto-me confuso.....	1 2 3 4
19- Sinto-me alegre.....	1 2 3 4
20- Sinto-me bem.....	1 2 3 4

ANEXO III

PARTE II

Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar como você geralmente se sente.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO

Quase sempre-----4 Às vezes-----2
Frequentemente-----3 Quase nunca-----1

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 1. Sinto-me bem..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Canso-me facilmente..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Tenho vontade de chorar | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Gostaria de poder ser tão feliz quanto os outros parecem ser..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Sinto-me descansado..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Sou calmo, ponderado e senhor de mim mesmo..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Preocupo-me demais com as coisas sem importância | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sou feliz..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Deixo-me afetar muito pelas coisas..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Não tenho muita confiança em mim mesmo..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Sinto-me seguro..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Evito ter que enfrentar crises ou problemas..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Sinto-me deprimido..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Estou satisfeito..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Sou uma pessoa estável | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento..... | 1 | 2 | 3 | 4 |

ANEXO IV

ESCALA DE MONTGOMERY-ÄSBERG PARA SINTOMAS DEPRESSIVOS

1. TRISTEZA APARENTE

- * Ele parece abatido? (**para o entrevistador**)
- * Se anima com alguma coisa? (**para o entrevistador**)
- 0 - Ele não aparenta tristeza.
- 2 - Parece abatido.
- 4 - Parece triste e infeliz o tempo todo.
- 6 - Parece triste e desanimado de forma persistente e extrema.

2. TRISTEZA RELATADA

- * Você tem se sentido triste?
- * Quando?
- 0 - Acontece só de vez em quando?
- 2 - Acontece seguido? Em alguma vez se anima?
- 4 - É muito comum? Algo de fora modifica sua tristeza? (**se modifica : 3 ; se não modifica: 4**)
- 6 - É muito comum? É um desânimo forte demais?

3. TENSÃO INTERIOR

- * Você tem se sentido nervoso?
- * Como é seu nervosismo?
- 0 - Você se sente tranquilo? (**ou**)
- 2 - É uma irritação, um desconforto?
- 4 - É uma tensão por dentro (**ou**) chega a ser uma sensação de desespero?
- 6 - É uma angústia que não tem melhora (**ou**) um desespero sem controle?

4. ALTERAÇÃO DE SONO

- * Como você dorme?
- 0 - Dorme como sempre?
- * Como é seu problema com o sono?
- 2 - Você dorme com alguma dificuldade ou seu sono está um pouco diminuído ou atrapalhado?
- 4 - Você está com seu sono diminuído ou atrapalhado por pelo menos 2 horas?
- 6 - Você tem tido menos de 2 ou 3 horas de sono?

5. DIMINUIÇÃO DO APETITE

- * Como está seu apetite?
- 0 - Seu apetite está normal ou aumentado?
- 2 - Seu apetite está um pouco diminuído?
- 4 - Você está sem apetite? A comida não tem gosto? Precisa fazer força para comer?
- 6 - Você precisa ser forçado a comer? Não aceita comer?

6. DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO

- * Você tem sentido dificuldade de se concentrar / prestar atenção ou organizar seu pensamento?
- 0 - Não
- 2 - As suas dificuldades de organizar o próprio pensamento são pouco comuns?
- 4 - As suas dificuldades de concentração e de pensamento dificultam a sua leitura ou a conversa com as pessoas?
- 6 - Você acha que sua falta de concentração não deixa você fazer nada?

7. INIBIÇÃO MOTORA

- * Você vem se sentindo lento /meio devagar para começar ou fazer suas atividades diárias?
(**ex.: escovar dentes, pentear os cabelos,....**)
- 0 - Daria para dizer que é raro você ter problemas para começar e não é lento?
- 2 - Tem problemas para começar as atividades?
- 4 - Tem problemas para começar as atividades e suas tarefas comuns exigem muito esforço?
- 6 - Não consegue sair do lugar? Não é capaz de começar qualquer atividade sem ajuda?

8. INCAPACIDADE DE SENTIR

- * Como está o seu interesse e as suas reações em relação ao que está a sua volta?
- 0 - O seu interesse é normal pelo que está a sua volta e pelas pessoas? (**ao seu redor?**)
- 2 - Você tem gostado menos do que sempre lhe interessava? A sua capacidade de ter sentimentos (**raiva, alegria**) diminuiu?
- 4 - O seu interesse pelo que estava a sua volta diminuiu? Perdeu os seus sentimentos pelos amigos ou conhecidos?
- 6 - Sente-se emocionalmente paralisado? Não é capaz de sentir raiva ou tristeza e tem falta de sentimentos por parentes próximos e amigos?

9. PENSAMENTOS PESSIMISTAS

- * Você tem tido pensamentos pessimistas / negativos / ruins?
- * (**Ler**): culpa, inferioridade, pecado, auto-reprovação, remorso
- 0 - Não
- 2 - Você tem tido idéias de que falhou? Tem acusado ou reprovado a si mesmo?
- 4 - Você tem acusado a si mesmo com muita frequência? Tem idéias de culpa ou pecado (ainda racionais?)
para o entrevistador (se racional: 3; se irracional 4) _____
- 6 - Você tem idéias de que tudo está acabado, que não tem conserto (**delírio de ruína**)? Sente remorso e pecado que não têm solução? Fica se auto-acusando de forma absurda? (**para o entrevistador**) _____

10. PENSAMENTOS SUICIDAS

- 0 - Você tem gostado da vida como ela é?
- 2 - Você se sente cansado da vida? Alguma vez lhe apareceu a idéia de se matar?
- 4 - Você acha que seria melhor que você morresse? Tem pensado com frequência em se matar? Você acha que se matar seria uma solução? (**sem planos específicos**)
- 6 - Você fez um plano para se matar para quando houver o momento certo? Você prepara ou organiza seu suicídio?

OBS.: Os escores variam de 0 a 6 em cada questão. Os escores 1, 3 e 5 são atribuídos quando os sintoma ou sinal encontra-se entre as opções apresentadas

SOMA FINAL=

