

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA**

**Efetividade da antibioticoterapia combinada de gentamicina, clindamicina e ampicilina no tratamento de pacientes com abscessos tubo-ovarianos.**

**-Projeto 3ATO-**

CAAE: 58090122.7.0000.5327

Residente: Thais Vicentine Xavier

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Francalacci Savaris

Colaboradora: Michele Sbaraini Savaris

Colaboradora: Bruna Mielczarski

Colaborador: Daniel Mendes da Silva

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado  
ao Programa de Residência Médica de Obstetrícia  
e Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
como requisito parcial para a obtenção do título  
de especialista em Obstetrícia e Ginecologia

Porto Alegre

2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Xavier, Thais Vicentine  
Efetividade da antibioticoterapia combinada de gentamicina, clindamicina e ampicilina no tratamento de pacientes com abscessos tubo-ovarianos. / Thais Vicentine Xavier. -- 2022.  
19 f.  
Orientador: Ricardo Francalacci Savaris.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Residência Médica em Obstetrícia e Ginecologia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Doença Inflamatória Pélvica. 2. Anexite. 3. Antibióticos. I. Savaris, Ricardo Francalacci, orient. II. Título.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>3</b>
<b>RELEVÂNCIA</b>	<b>5</b>
<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>6</b>
Objetivos secundários	6
<b>METODOLOGIA:</b>	<b>6</b>
DELINEAMENTO	6
AMOSTRA	6
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	6
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	7
VARIÁVEIS	7
DESFECHE	8
TAMANHO DA AMOSTRA	8
ANÁLISE ESTATÍSTICA	8
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>9</b>

## RESUMO

**Introdução:** A Doença Inflamatória Pélvica (DIP) atinge cerca de 4% das mulheres em idade reprodutiva. Os Abscessos Tubo-Ovarianos (ATO) podem chegar até 33% das pacientes com DIP hospitalizadas. Os esquemas parenterais devem ser de amplo espectro. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) vem utilizando o esquema tríplice (ampicilina+gentamicina+clindamicina) há mais de 15 anos nos casos de ATO.

**Objetivo:** Verificar a porcentagem de cura com a combinação terapêutica de gentamicina, clindamicina e ampicilina em pacientes internadas com abscesso tubo-ovariano. Secundariamente, será verificado se existe relação entre valores de leucograma e proteína-C-reativa (PCR) com a presença ou não de ATO.

**Metodologia:** Nesta coorte histórica, foram revisados os casos com CID-10 N70, N71, N72, N73, N74 entre 13 de abril de 2003 até 31 de dezembro de 2021, atendidos no HCPA. Foram excluídas pacientes sem DIP e sem seguimento. Foram avaliadas as variáveis, presença ou não de ATO, cura, leucograma e PCR. A análise estatística foi descritiva com intervalo de confiança de 95%. A curva ROC foi utilizada para identificar um ponto de corte para identificar ATO.

**Regressão logística:**

(Y) variável dependente = cura

(X) variável independente, com valores de  $p \leq 0,2$  (cura vs. não cura).

O software utilizado foi o GraphPad Prism versão 8.3.1 para Mac (GraphPad Software, San Diego, California USA).

**Resultados:** Das 568 consultas, 71 pacientes foram excluídas por não terem os critérios de inclusão e 92 consultas estavam relacionadas a mesma internação da mesma paciente. Por fim, foram identificadas 405 pacientes com um episódio de DIP que recebeu de 1 a 4 linhas de tratamento entre 13 de abril de 2003 e 31 de dezembro de 2021.

## INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Pélvica (DIP) é uma infecção que afeta o trato genital superior feminino e estruturas adjacentes acometendo cerca 4% das mulheres em idade reprodutiva; as manifestações da DIP incluem a endometrite, salpingite, peritonite pélvica e abscesso tubo-ovariano (Kreisel et al. 2017; Workowski et al. 2021). Para mulheres com história prévia de doenças sexualmente transmissíveis, a estimativa chega a ser ainda mais alta, podendo atingir até mais de 10% desse grupo (Kreisel et al. 2017)

Apesar de ainda haver falta de dados sobre a incidência e a prevalência dessa doença na maior parte do mundo, há fatores de risco já conhecidos, como idade menor que 25 anos, idade nova ao ter a primeira relação sexual, mais de um parceiro sexual nos últimos 30 dias, relações sexuais durante a última menstruação, baixo status socioeconômico, história prévia de infecções sexualmente transmissíveis (IST), exposição a *C. trachomatis* e o não uso de preservativos (Hillier, Bernstein, and Aral, n.d.; Simms et al. 2006; Jossens et al. 1996).

Os principais microrganismos causadores da doença inflamatória pélvica são agentes sexualmente transmissíveis, como *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e agentes causadores de vaginose bacteriana. Apenas 15% dos casos de DIP são causados por microrganismos entéricos e respiratórios (Brunham, Gottlieb, and Paavonen 2015).

Grandes desafios para o diagnóstico de DIP são a apresentação muitas vezes subclínica da doença, casos agudos que apresentam grande variação de sintomas e também a inexperiência dos profissionais de saúde em fazer o diagnóstico (Workowski, Bolan, and Centers for Disease Control and Prevention 2015; Morris et al. 2014). A demora no diagnóstico e tratamento pode levar a sequelas da DIP, como infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica, além de risco aumentado para reinfeção (Soper 2010; Ross 2008).

O tratamento da DIP normalmente é feito de maneira empírica com antibióticos de amplo espectro e instituído em mulheres que apresentam um quadro

clínico compatível, caso não seja possível identificar outra causa que justifique a causa da dor. A maioria é tratada de forma ambulatorial, sendo a internação apenas indicada em casos de emergências cirúrgicas, gravidez, falta de resposta ou intolerância à terapia oral, abscessos tubo-ovarianos e doença grave com náusea, vômitos ou febre alta (Workowski, Bolan, and Centers for Disease Control and Prevention 2015).

Os Abscessos Tubo-Ovarianos (ATO) são uma complicação grave da DIP e ocorrem em cerca de 15% destas pacientes, chegando até 33% nas pacientes hospitalizadas (Lareau and Beigi 2008; McNeeley et al. 1998). Esses abscessos envolvem tubas uterinas, ovários e estruturas adjacentes e apresentam praticamente os mesmos fatores de risco para seu desenvolvimento que os da doença inflamatória pélvica (Lareau and Beigi 2008). A ruptura do ATO representa uma emergência ginecológica que pode levar a uma mortalidade de 5% a 10% e deve ser considerada em pacientes que apresentem abdome agudo e choque séptico (Soper 2010; McWilliams, Hill, and Dietrich 2008).

As manifestações do ATO são semelhantes às da DIP não complicada, podendo haver a constatação de massa pélvica no exame físico. Febre, calafrios, náuseas e sangramento vaginal anormal também podem estar presentes (Lareau and Beigi 2008). O diagnóstico geralmente é feito através das informações clínicas, exames de imagem que possibilitem averiguar a presença de massas, como ultrassonografia e tomografia computadorizada (Mahonski and Hu 2019) e pela não melhora da paciente após o tratamento antimicrobiano inicial. Estudos têm demonstrado que os marcadores inflamatórios, como proteína-C-reativa, velocidade de sedimentação glomerular, e leucocitose estão relacionados com a presença de ATO. (Demirtas et al. 2013)

O tratamento preconizado para os casos de abscessos tubo-ovarianos inclui a rápida instituição da antibioticoterapia combinada intravenosa e a internação da paciente, devido ao risco de ruptura do abscesso e sepse. Os esquemas parenterais incluem cefoxitina ou cefotetan mais doxiciclina, ou clindamicina mais gentamicina mais ampicilina (McNeeley et al. 1998), ou ampicilina/sulbactam mais doxiciclina (Soper 2010; Workowski, Bolan, and Centers for Disease Control and Prevention 2015; Savaris et al. 2017). Uma revisão da Cochrane, que incluiu 39 estudos com diferentes combinações terapêuticas, não achou evidência de que um esquema antimicrobiano fosse mais eficaz ou mais seguro que os demais. (Soper 2010;

Workowski, Bolan, and Centers for Disease Control and Prevention 2015; Savaris et al. 2017) O tratamento farmacológico apresenta sucesso em mais de 70% dos casos.(Lareau and Beigi 2008) A cirurgia é reservada para casos em que há ruptura ou em que não há resposta à terapia medicamentosa, evidenciada pela não melhora clínica depois de 48h de tratamento. Medidas minimamente invasivas, como punção transvaginal guiada por ecografia, mostraram-se como alternativas viáveis e efetivas, com estudos evidenciando sucesso em mais de 90% dos casos (Gjelland, Ekerhovd, and Granberg 2005; “Évaluation de La Faisabilité Du Traitement Des Abcès Tubo-Ovariens Par Ponction Trans-Vaginale écho-Guidée” 2016)

Em 1998, McNeely descreveu que a combinação de clindamicina, gentamicina e ampicilina era melhor do que o uso de somente clindamicina mais gentamicina e do que cefotetan mais doxícicilina para o tratamento de abscessos tubo-ovarianos.(McNeeley et al. 1998). O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) vem utilizando o esquema proposto por McNeely há mais de 15 anos nos casos de abscesso tubo-ovariano. Na prática clínica do HCPA, a observação empírica de falha de alguns casos de tratamento com o esquema tríplice foram observados, sendo que a mudança para o esquema com ampicilina/sulbactam com doxícicilina parece ter melhores efeitos. Devido à evolução natural de resistência a certos antibióticos, é importante verificar o grau de cura do esquema gentamicina+clindamicina+ampicilina no tratamento das pacientes com abscessos tubo-ovarianos internadas no HCPA.

## **RELEVÂNCIA**

Em 2020, o HCPA apresentou 27.875 internações e um gasto com medicamentos de mais de 56 milhões de reais, representando 23,73% dos gastos com materiais de consumo. Apesar de o número de internações ter diminuído em relação ao ano de 2019, que teve 33.092 internações, o gasto com medicamentos aumentou cerca de 46,86%. Nota-se, portanto, como esse custo é de extrema relevância para as instituições prestadoras de serviços de saúde e, conseqüentemente, para os gastos públicos.

## **JUSTIFICATIVA**

Como o esquema empírico é instituído nos casos com DIP, é importante verificar qual é a taxa de cura dos casos de DIP utilizando diferentes terapias de primeira linha, e se não houve cura, qual tratamento foi utilizado sucessivamente.

## **OBJETIVOS**

Primário:

Verificar a porcentagem de cura com a combinação terapêutica de gentamicina, clindamicina e ampicilina em pacientes internadas com abscesso tubo-ovariano.

Secundários:

Serão verificados:

- a) Descrever o perfil epidemiológico das paciente com DIP:
  - i) Idade, peso, etnia
  - ii) Prevalência de Hepatite B, C, sífilis e HIV,
  - iii) Tamanho do abscesso, leucócitos, e proteína-C-reativa.
  - iv) Determinar se existem diferenças no perfil das paciente
    - 1) com e sem ATO
    - 2) com cura e sem cura
- b) Verificar se existe associação entre os níveis de leucócitos e proteína-C-reativa e a presença ou não de ATO

## **METODOLOGIA:**

### **DELINEAMENTO:**

Estudo de coorte histórica, seguirá as diretrizes do STROBE. (“STROBE” n.d.)

## **AMOSTRA:**

Através de uma query ao banco de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, serão analisados os casos com CID-10 para doença inflamatória pélvica (N70, N71, N72 , N73, N74) entre 13 de abril de 2003 até 31 de dezembro de 2021.

## **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

Na análise, serão incluídos pacientes com DIP, com e sem abscesso. O diagnóstico de DIP foi de acordo com o Centro de Controle de Doenças (2022). O abscesso era confirmado por exame de imagem, tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

## **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

Serão excluídos casos que não tinham DIP, apesar do CID, casos que foram perdidos no seguimento, p.ex., paciente foi solicitada a retornar, mas não retornou. Também serão excluídos casos que foram posteriormente descobertos que não eram DIP, por exemplo, casos de apendicite.

## **VARIÁVEIS**

### Grupos

A população foi dividida em dois grupos, as que tinham ou não ATO.

### Formas de tratamento antimicrobiano e cirurgia

Todos os antimicrobianos utilizados, duração e a sua sequência de utilização foram obtidos a partir dos prontuários eletrônicos, sendo conferidos pela checagem da administração na prescrição.

A intervenção cirúrgica foi confirmada de acordo com a descrição do procedimento registrada no prontuário eletrônico.

### Abscesso tubo-ovariano

A presença foi definida com a comprovação por exame de imagem, tomografia, ecografia ou durante cirurgia, registrados no prontuário eletrônico.

### Leucograma e Proteína-C-Reativa

O leucograma e a PCR foram obtidas a partir do registro médico das pacientes, sendo que deveriam ser obtidos concomitantemente e como o mais precoce durante a investigação ou início do tratamento.

Idade, peso, etnia

Os dados foram obtidos a partir do prontuário eletrônico.

### **DESFECHO:**

A cura para DIP foi determinada para as pacientes internadas e ambulatoriais da seguinte forma, respectivamente.

- Internadas: sem necessidade de troca antimicrobiana ou procedimento invasivo (cirurgia ou punção). Paciente que foi levada para cirurgia ao mesmo tempo que o início do antimicrobiano, era considerada a cirurgia como primeira linha de tratamento.
- Ambulatorial: para os casos de tratamento parenteral + via oral, melhora dos sintomas no retorno, sendo que foi encaminhada para o domicílio para terminar o tratamento e reavaliação no posto de saúde.
- A não cura foi considerada em casos de aumento da dor, ou necessidade de troca de antimicrobiano ou procedimento (cirurgia ou punção).

### **TAMANHO DA AMOSTRA:**

Espera-se que haja 90% de cura com o tratamento de DIP e que a amplitude do intervalo de confiança seja de 6%, com estes parâmetros, uma amostra mínima de 400 pacientes é adequada.

### **ANÁLISE ESTATÍSTICA:**

A análise estatística foi descritiva com porcentagem e intervalo de confiança de 95%.

O Teste t de Student, ou Teste U de Mann-Whitney, foi utilizado para comparar as médias ou medianas do número total de leucócitos (células/ml) e PCR (mg/ml) em casos com e sem ATO, respectivamente, de acordo com a distribuição

dos dados. A normalidade da distribuição foi verificada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnof.

Na presença de uma diferença entre os dois grupos, a curva ROC e o ponto de corte para ATO serão descritos.

O software utilizado foi o GraphPad Prism versão 8.3.1 para Mac (GraphPad Software, San Diego, California USA).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brunham, Robert C., Sami L. Gottlieb, and Jorma Paavonen. 2015. "Pelvic Inflammatory Disease." *The New England Journal of Medicine* 372 (21): 2039–48.
- Cohen, C. R., S. Sinei, M. Reilly, E. Bukusi, D. Eschenbach, K. K. Holmes, J. O. Ndinya-Achola, et al. 1998. "Effect of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection upon Acute Salpingitis: A Laparoscopic Study." *The Journal of Infectious Diseases* 178 (5): 1352–58.
- Demirtas, Omer, Levent Akman, Gulsah Selvi Demirtas, Behiye Seda Hursitoglu, and Huseyin Yilmaz. 2013. "The Role of the Serum Inflammatory Markers for Predicting the Tubo-Ovarian Abscess in Acute Pelvic Inflammatory Disease: A Single-Center 5-Year Experience." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 287 (3): 519–23.
- "Évaluation de La Faisabilité Du Traitement Des Abscès Tubo-Ovariens Par Ponction Trans-Vaginale écho-Guidée." 2016. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de La Reproduction* 45 (3): 243–48.
- Giugno, Cláudia S., Alice L. Silva, Daniele G. Fuhrich, Paola S. Rabaioli, Katia G. Gonçalves, Nicole C. Sartor, and Ricardo F. Savaris. 2013. "Daily Dose of Clindamycin versus Standard Divided Doses in Obstetrical and Gynecological Infections: A Retrospective Cohort Study." *International Journal of STD & AIDS* 24 (11): 893–98.
- Gjelland, Knut, Erling Ekerhovd, and Seth Granberg. 2005. "Transvaginal Ultrasound-Guided Aspiration for Treatment of Tubo-Ovarian Abscess: A Study of 302 Cases." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (4): 1323–30.
- Hillier, Sharon L., Kyle T. Bernstein, and Sevgi Aral. n.d. "A Review of the Challenges and Complexities in the Diagnosis, Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis of Pelvic Inflammatory Disease." <https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-sti.128>.
- Jossens, M. O., B. Eskenazi, J. Schachter, and R. L. Sweet. 1996. "Risk Factors for Pelvic Inflammatory Disease. A Case Control Study." *Sexually Transmitted Diseases* 23 (3): 239–47.
- Kim, Ho Yeon, Jeong In Yang, and Chongsoo Moon. 2015. "Comparison of Severe Pelvic Inflammatory Disease, Pyosalpinx and Tubo-Ovarian Abscess." *The*

- Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 41 (5): 742–46.
- Kreisel, Kristen, Elizabeth Torrone, Kyle Bernstein, Jaeyoung Hong, and Rachel Gorwitz. 2017. “Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age - United States, 2013-2014.” *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 66 (3): 80–83.
- Lareau, Susan M., and Richard H. Beigi. 2008. “Pelvic Inflammatory Disease and Tubo-Ovarian Abscess.” *Infectious Disease Clinics of North America* 22 (4): 693–708.
- Livingston, Jeffrey C., Eloisa Llata, Eliza Rinehart, Colleen Leidwanger, Bill Mabie, Bassam Haddad, and Baha Sibai. 2003. “Gentamicin and Clindamycin Therapy in Postpartum Endometritis: The Efficacy of Daily Dosing versus Dosing Every 8 Hours.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 188 (1): 149–52.
- Mahonski, Sarah, and Kami M. Hu. 2019. “Female Nonobstetric Genitourinary Emergencies.” *Emergency Medicine Clinics of North America* 37 (4): 771–84.
- McNeeley, S. G., S. L. Hendrix, M. M. Mazzone, D. C. Kmak, and S. B. Ransom. 1998. “Medically Sound, Cost-Effective Treatment for Pelvic Inflammatory Disease and Tuboovarian Abscess.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 178 (6): 1272–78.
- McWilliams, Grant D. E., Micah J. Hill, and Charles S. Dietrich 3rd. 2008. “Gynecologic Emergencies.” *The Surgical Clinics of North America* 88 (2): 265–83, vi.
- Morris, Georgina C., Catherine M. W. Stewart, Sarah A. Schoeman, and Janet D. Wilson. 2014. “A Cross-Sectional Study Showing Differences in the Clinical Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease according to the Experience of Clinicians: Implications for Training and Audit.” *Sexually Transmitted Infections* 90 (6): 445–51.
- Ribak, Rachel, Ron Schonman, Merav Sharvit, Hanoch Schreiber, Oshrat Raviv, and Zvi Klein. 2020. “Can the Need for Invasive Intervention in Tubo-Ovarian Abscess Be Predicted? The Implication of C-Reactive Protein Measurements.” *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 27 (2): 541–47.
- Ross, Jonathan D. C. 2008. “Pelvic Inflammatory Disease.” *BMJ Clinical Evidence* 2008 (March). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450319>.
- Savaris, Ricardo F., Daniele G. Fuhrich, Rui V. Duarte, Sebastian Franik, and Jonathan Ross. 2017. “Antibiotic Therapy for Pelvic Inflammatory Disease.”

- Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (April): CD010285.
- Sebitloane, Mothshedisi H. 2005. "HIV and Gynaecological Infections." *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 19 (2): 231–41.
- Simms, I., J. M. Stephenson, H. Mallinson, R. W. Peeling, K. Thomas, R. Gokhale, P. A. Rogers, et al. 2006. "Risk Factors Associated with Pelvic Inflammatory Disease." *Sexually Transmitted Infections* 82 (6): 452–57.
- Soper, David E. 2010. "Pelvic Inflammatory Disease." *Obstetrics and Gynecology* 116 (2 Pt 1): 419–28.
- "STROBE." n.d. STROBE. Accessed February 13, 2022. <https://www.strobe-statement.org/>.
- Workowski, Kimberly A., Laura H. Bachmann, Philip A. Chan, Christine M. Johnston, Christina A. Muzny, Ina Park, Hilary Reno, Jonathan M. Zenilman, and Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2021. "Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2021." *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports / Centers for Disease Control* 70 (RR-4): 1–192.
- Workowski, Kimberly A., Gail A. Bolan, and Centers for Disease Control and Prevention. 2015. "Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015." *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports / Centers for Disease Control* 64 (RR-03): 1–137.