



S



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Michele Sbaraini Savaris

**Análise comparativa clínica e de custo-efetividade incremental dos tratamentos
para Doença Inflamatória Pélvica em um hospital do sul do Brasil**

Porto Alegre
2024

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Michele Sbaraini Savaris

**Análise comparativa clínica e de custo-efetividade incremental dos tratamentos
para Doença Inflamatória Pélvica em um hospital do sul do Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a
obtenção do título de mestre em Ciências
Cirúrgicas .

Orientador: Leandro Totti Cavazzola

Co-orientador: Ricardo Françalacci Savaris

Porto Alegre

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Savaris, Michele Sbaraini
Análise comparativa clínica e de custo-efetividade incremental dos tratamentos para Doença Inflamatória Pélvica em um hospital do sul do Brasil / Michele Sbaraini Savaris. -- 2024.
122 f.
Orientador: Leandro Totti Cavazzola.

Coorientador: Ricardo Francalacci Savaris.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Doença Inflamatória Pélvica. 2. Abscesso Tubo-Ovariano. 3. Custo-Efetividade. 4. Leucograma. 5. Proteína C Reativa. I. Cavazzola, Leandro Totti, orient. II. Savaris, Ricardo Francalacci, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MICHELE SBARAINI SAVARIS

Análise comparativa clínica e de custo-efetividade incremental dos tratamentos para Doença Inflamatória Pélvica em um hospital do sul do Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em medicina: Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Cirúrgicas.

Aprovado em: 13 de agosto de 2024

BANCA EXAMINADORA



Prof. Doutor Alessandro Bersch Osvaldt

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - PPG-CIR

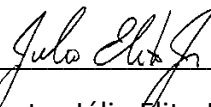
Andreza

Francisco Martins

Assinado de forma digital por
Andreza Francisco Martins
Dados: 2024.07.23 09:31:15
-03'00'

Profa. Doutora Andreza Francisco Martins

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - PPG- CM



Prof. Doutor Júlio Elito Júnior

Universidade Federal de São Paulo

DEDICATÓRIA

A minha família, meus maiores incentivadores.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Leandro Totti Cavazzola por fazer as perguntas certas para melhorar esta dissertação que teve o nome de 3ATO. Nome derivado da análise de 3 antibióticos para abscessos tubo-ovarianos. Ao Prof. Ricardo Francalacci Savaris, pela consultoria técnica dos aspectos clínicos da doença inflamatória pélvica.

Aos meus filhos Rafael e Lucas, pela compreensão.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
REVISÃO DA LITERATURA	7
Incidência	7
Fatores de Risco	10
Patogênese	12
Microbiologia	13
Diagnóstico Clínico	16
Exames	24
Tratamento	30
Critérios de cura	37
Eficácia dos Tratamentos para Doença Inflamatória Pélvica	37
Custos em saúde no Brasil	40
Custos com DIP	41
Economia em Saúde	44
Árvore de decisão	45
Modelo e Fontes de dados	46
Medidas de desfechos em saúde	49
Custo efetividade	50
Diretriz para estudos de Análise Econômica	51
JUSTIFICATIVA	53
OBJETIVOS	54
Primário	54
Secundários	54
HIPÓTESES	55
Para o objetivo principal	55
Para o objetivo secundário	55
REFERÊNCIAS	56
ARTIGO EM INGLÊS	73
CONCLUSÃO	113
ANEXOS	114

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	Análise de Custo-Efetividade
ATO	Abscesso Tubo-Ovariano
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BVAB3	Bacterial Vaginosis-Associated Bacteria 3
CA125	Antígeno de Câncer 125
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CT	<i>Chlamydia trachomatis</i>
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Year</i>
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
DIU	Dispositivo Intrauterino
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
DWI	<i>Diffusion-Weighted Imaging</i>
Es	Especificidade
IC	Intervalo de Confiança
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
ISPOR	Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
LR	Razão de Verossimilhança
m-RNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
MG	<i>Mycoplasma genitalium</i>
MRSA	<i>Meticilina-Resistente Staphylococcus aureus</i>
NCSP	<i>National Chlamydia Screening Programme</i>
NG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
NSFG	<i>National Survey Of Family Growth</i>
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
ONG	Organizações Não Governamentais
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de chances)
PCR	Proteína-C-Reativa
PID	<i>Pelvic Inflammatory Disease</i>
PEACH	<i>Pelvic Inflammatory Disease Evaluation And Clinical Health</i>

PET/TC	Tomografia com Emissão de Pósitron/Tomografia Computadorizada
PMN	Polimorfonucleares
RCEI	Razão Custo-Efetividade Incremental
RM	Ressonância Magnética
RNL	Relação Neutrófilos-Linfócitos
RR	Risco Relativo
Se	Sensibilidade
SED	Simulação de Eventos Discretos
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares Sistema Único Saúde
SLPI	<i>Secretory Leukocyte Protease Inhibitor</i>
SUS	Sistema Único Saúde
t-RNA	Ácido Ribonucleico Transportador
TC	Tomografia Computadorizada
TGS	Trato Genital Superior
TOA	<i>Tubo-ovarian abscess</i>
TV	<i>Trichomonas vaginalis</i>
VB	Vaginose Bacteriana
VSG	Velocidade Sedimentação Globular
YLD	<i>Years Of Healthy Life Lost Due To Disability</i>

RESUMO

Contexto: A doença inflamatória pélvica é uma preocupação significativa de saúde com taxas de incidência variáveis globalmente. O tratamento da doença inflamatória pélvica, especialmente quando complicada por um abscesso tubo-ovariano, requer consideração cuidadosa tanto da eficácia clínica quanto do custo. Este estudo tem como objetivo avaliar a relação custo-efetividade incremental de diferentes tratamentos para a doença inflamatória pélvica em um hospital universitário brasileiro.

Objetivos: (1) Avaliar a precisão diagnóstica de marcadores inflamatórios como proteína C-reativa, contagem de leucócitos e a razão neutrófilo-linfócito para abscesso tubo-ovariano, e (2) avaliar a relação custo-efetividade de diferentes regimes de tratamento para a doença inflamatória pélvica, com e sem abscesso tubo-ovariano.

Desenho do Estudo: Um estudo de coorte retrospectivo foi conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 1º de janeiro de 2003 a 30 de dezembro de 2021. O estudo incluiu mulheres com idades entre 13 e 80 anos diagnosticadas com doença inflamatória pélvica. A análise focou na razão custo-efetividade incremental de diferentes regimes de tratamento.

Resultados: A proteína C-reativa, a contagem de leucócitos e a razão neutrófilo-linfócito foram identificados como marcadores estatisticamente significativos para o diagnóstico de abscesso tubo-ovariano. Dos 907 casos de doença inflamatória pélvica, 705 alcançaram cura clínica com o tratamento inicial. O tratamento mais custo-efetivo para doença inflamatória pélvica leve sem abscesso tubo-ovariano foi a combinação de ceftriaxona com azitromicina, considerada menos custosa e mais eficaz na análise de custo-efetividade. Para doença inflamatória pélvica grave com abscesso tubo-ovariano, a combinação de ampicilina com gentamicina e clindamicina foi mais custo-efetiva em comparação com ampicilina com sulbactam mais doxiciclina, dado um limite de disposição a pagar de \$213,57 para um aumento de 4,2% na taxa de cura.

Conclusão: Os achados do estudo apoiam o uso de proteína C-reativa, contagem de leucócitos e razão neutrófilo-linfócito como ferramentas diagnósticas para abscesso tubo-ovariano. A combinação de ceftriaxona com azitromicina é recomendada como tratamento de primeira linha para doença inflamatória pélvica leve no Hospital de Clínicas de Porto Alegre devido à sua custo-efetividade. Para casos de abscesso tubo-ovariano, a combinação de ampicilina com gentamicina e clindamicina é uma opção custo-efetiva se a disposição do sistema de saúde para pagar exceder \$213,57 para cada aumento percentual na taxa de cura, contribuindo com insights valiosos para estratégias de tratamento da doença inflamatória pélvica do ponto de vista do hospital.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Pélvica; Abscesso Tubo-Ovariano; Custo-Efetividade; Relação Custo-Efetividade Incremental; Proteína C Reativa; Contagem de Leucócitos; Relação Neutrófilos-Linfócitos.

ABSTRACT

Background: Pelvic inflammatory disease is a significant health concern with varying incidence rates globally. The treatment of pelvic inflammatory disease, particularly when complicated by a tubo-ovarian abscess, requires careful consideration of both clinical effectiveness and cost. This study aims to evaluate the incremental cost-effectiveness of different pelvic inflammatory disease treatments in a Brazilian university teaching hospital.

Objectives: (1) To evaluate the diagnostic accuracy of inflammatory markers such as C-reactive protein, leukocyte count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio for tubo-ovarian abscess, and (2) to assess the cost-effectiveness of different treatment regimens for pelvic inflammatory disease, with and without tubo-ovarian abscess.

Study Design: A retrospective cohort study was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from January 1, 2003, to December 30, 2021. The study included women aged 13-80 years diagnosed with pelvic inflammatory disease. The analysis focused on the incremental cost-effectiveness ratio of different treatment regimens.

Results: C-reactive protein, leukocyte count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio were found to be statistically significant markers for diagnosing tubo-ovarian abscess. Out of 907 PID cases, 705 achieved clinical cure with initial treatment. The most cost-effective treatment for mild pelvic inflammatory disease without tubo-ovarian abscess was ceftriaxone combined with azithromycin, which was considered less costly and more effective in the cost-effectiveness analysis. For severe pelvic inflammatory disease with tubo-ovarian abscess, ampicillin combined with gentamicin and clindamycin was more cost-effective compared to ampicillin with sulbactam plus doxycycline, given a willingness to pay threshold of \$213.57 for a 4.2% increase in cure rate.

Conclusion: The study's findings support the use of C-reactive protein, leukocyte count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio as diagnostic tools for tubo-ovarian abscess. Ceftriaxone combined with azithromycin is recommended as the first-line treatment for mild pelvic inflammatory disease at Hospital de Clínicas de Porto Alegre due to its cost-effectiveness. For tubo-ovarian abscess cases, ampicillin combined with gentamicin and clindamycin is a cost-effective option if the healthcare system's willingness to pay exceeds \$213.57 for each percentage increase in cure rate, contributing valuable insights for pelvic inflammatory disease treatment strategies from a hospital's perspective.

Keywords: Pelvic Inflammatory Disease; Tubo-Ovarian Abscess; Cost-Effectiveness; Incremental Cost-Effectiveness Ratio; C-Reactive Protein; Leukocyte Count; Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio.

INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Pélvica (DIP) é uma condição que tem uma prevalência ao redor de 2% entre as consultas ambulatoriais; nas emergências, este valor sobe para 8%. O seu diagnóstico é sintomático, e não há um padrão diagnóstico definitivo, exceto em algumas condições específicas, como nos abscessos tubo-ovarianos. A apresentação da DIP varia desde condições assintomáticas, subclínica e aguda, sendo um desafio para profissionais que estão iniciando a sua carreira na saúde (Morris *et al.*, 2014; Workowski; Bolan; Centers for Disease Control and Prevention, 2015).

Esta variabilidade na apresentação, associada a diferentes níveis de suspeita pelos médicos, pode levar a uma demora no diagnóstico e no tratamento da DIP. As sequelas desta procrastinação no diagnóstico e tratamento aumenta a possibilidade de lesões nas tubas uterinas (Chappell; Wiesenfeld, 2012). Estas lesões estão relacionadas com infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica, além de risco aumentado para uma nova infecção (Ross, 2008; Soper, 2010). A condição mais avançada da DIP é o abscesso tubo-ovariano, uma condição que pode necessitar de tratamento cirúrgico (Granberg; Gjelland; Ekerhovd, 2009). Considerando sua natureza aguda, para a qual o tratamento primordial se baseia no uso de antimicrobianos, e dada a escassez de literatura abordando os custos inerentes a cada terapêutica, torna-se necessário esta revisão para embasar as decisões relativas à escolha do tratamento mais eficaz, considerando, concomitantemente, a otimização dos custos envolvidos. Nesta dissertação, serão examinados os aspectos patogênicos, diagnósticos e terapêuticos da Doença Inflamatória Pélvica (DIP). A fim de contemplar os aspectos econômicos associados a esta enfermidade, será dedicada uma seção específica à avaliação econômica da DIP, assim como à análise dos elementos relacionados aos custos do tratamento sob a perspectiva do hospital.

REVISÃO DA LITERATURA

A Doença Inflamatória Pélvica (DIP) é uma infecção aguda do trato genital superior das mulheres, englobando uma ou mais estruturas do útero, tubas uterinas, ovários e estruturas adjacentes. Endometrite, salpingite, abscesso tubo-ovariano e peritonite pélvica fazem parte do espectro da DIP. Por ser uma doença que tem uma gama de sinais e sintomas, variando entre assintomática até abdome agudo, a DIP é geralmente não diagnosticada e não tratada. Mesmo quando há sintomas, o diagnóstico é baseado em aspectos clínicos que não são acurados: muitas mulheres que recebem o diagnóstico de DIP não apresentam nenhuma infecção no trato genital superior, enquanto que outras só ficam sabendo que tiveram DIP durante a investigação da infertilidade, onde se evidencia o dano tubário (Hillier; Bernstein; Aral, 2021).

Incidência

Nos anos 80, Weström publicou a curva de incidência da DIP em Lund, Suécia, entre os anos de 1960 e 1979, de acordo com a idade. Weström relatou que a incidência variava de acordo com a idade, sendo que a média entre 15 e 39 anos, para os anos de 1975-79, foi de 0,7% (Figura 1) (Weström, 1980)

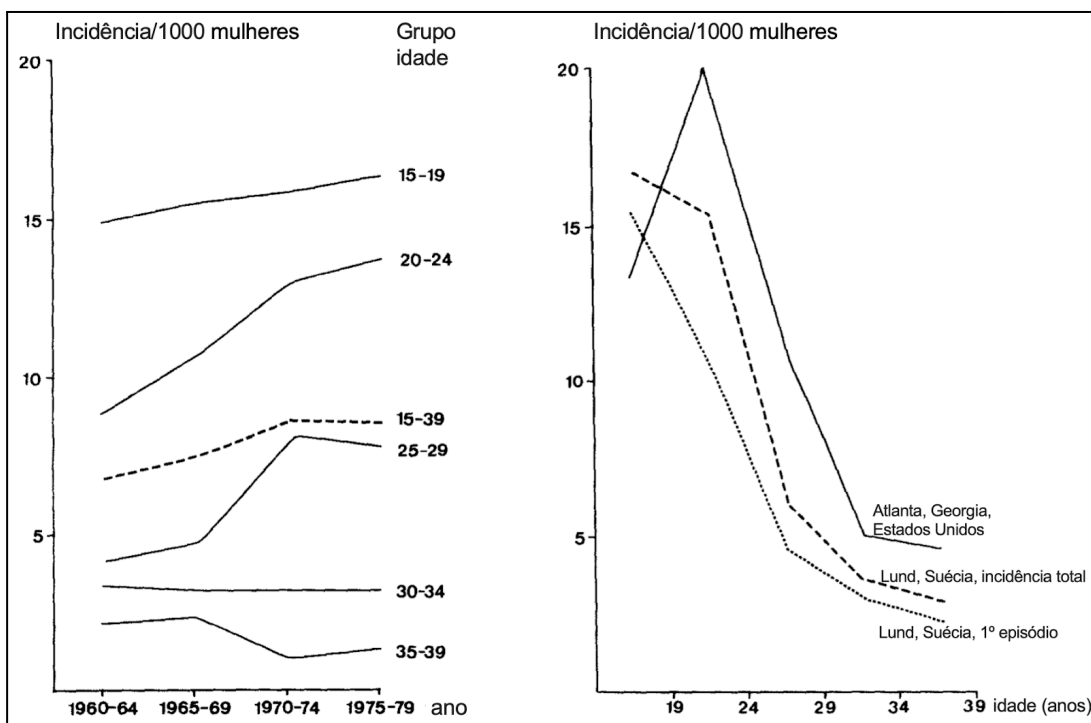


Figura 1. Média da incidência anual do primeiro episódio de salpingite em 1000 mulheres na cidade de Lund, Suécia, entre 1960 e 1979 (direita) e taxas de salpingite por 1000 mulheres de acordo com a idade em Atlanta, Georgia, Estados Unidos, e em Lund, Suécia, em 1965.

Fonte: Weström (Weström, 1980).

Os dados epidemiológicos nos Estados Unidos e na Inglaterra foram revistos por diferentes autores. O *National Health and Nutrition Examination Survey* relatou uma prevalência da DIP de 4,4% (IC95%= 3,1 a 5,7) nas mulheres entre 18-44 anos (n=1171), nos anos de 2013-2014, nos Estados Unidos (Kreisel *et al.*, 2017).

O *National Survey of Family Growth* (NSFG) dos Estados Unidos publicou que a prevalência de DIP auto-declarada, entre as mulheres entre 18 e 44 anos, nos anos de 2015-2017, foi de 3,6% (IC95%= 2,9% a 4,5%) (Kreisel *et al.*, 2021).

O *National Chlamydia Screening Programme* (NCSP) da Inglaterra verificou que houve uma redução nos casos de DIP ao longo dos anos de 2009 a 2019, sendo que em 2019, a incidência era de 0,2% entre 20-24 anos ([Figura 2](#)) (Davis *et al.*, 2021).

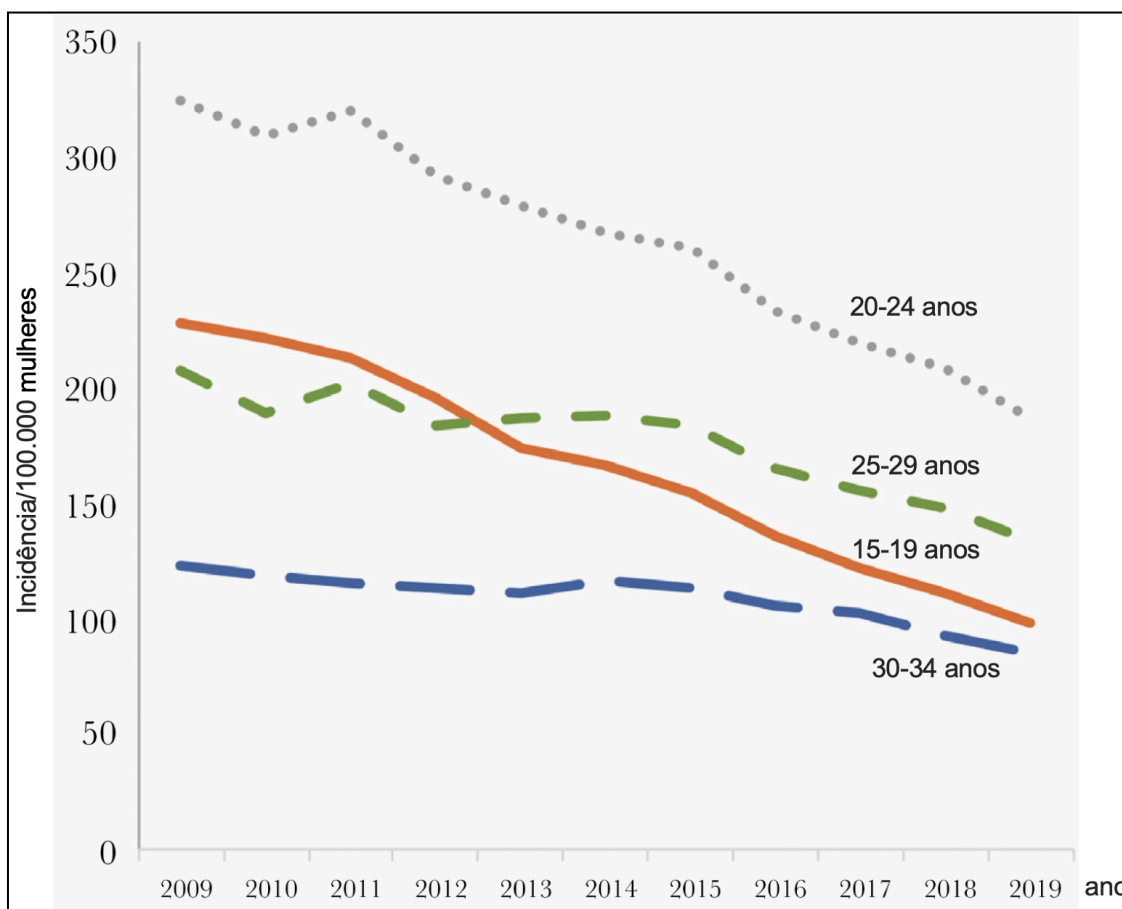


Figura 2. Taxas de diagnóstico de doença inflamatória pélvica entre 100000 mulheres entre os anos de 2009 e 2019 na Inglaterra.

Fonte: Davis et al (Davis *et al.*, 2021).

Neo et al verificaram o número de casos de DIP ao longo de 2008 e 2017 nas emergências da Carolina do Norte, Estados Unidos. A incidência de DIP foi de 1,21% (51847 de 6790281 consultas de mulheres; IC95%= 1,2% a 1,22%) (Figura 3) (Neo; Samoff; Cope, 2022).

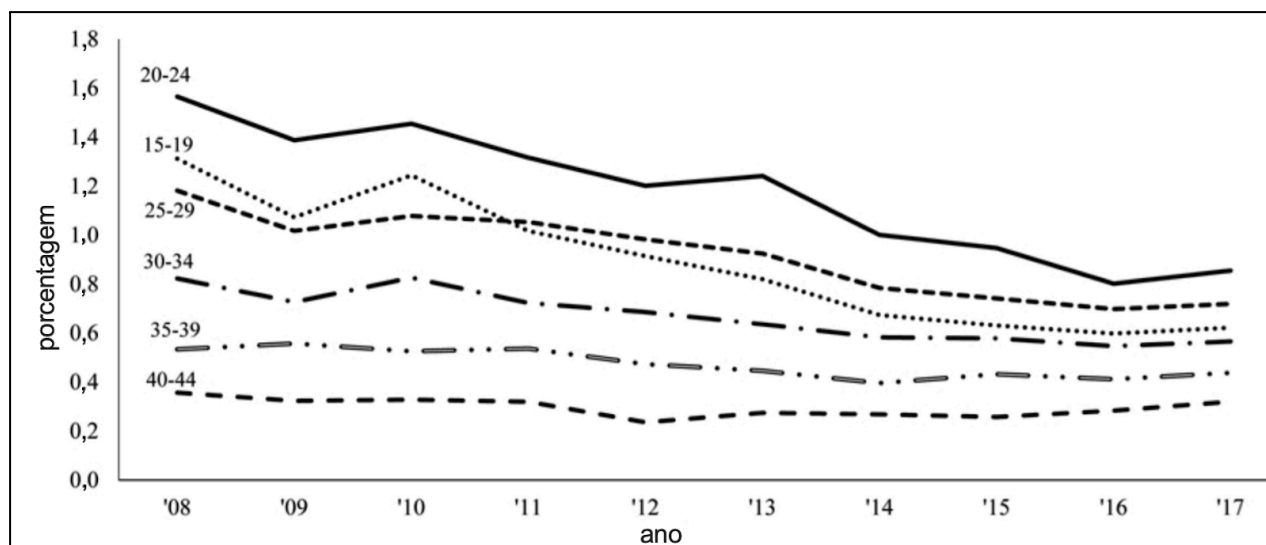


Figura 3. Tendências da Doença Inflamatória Pélvica nas emergências da Carolina do Norte, Estados Unidos, por idade, entre os anos de 2008 e 2017

Fonte: Neo et al. (Neo; Samoff; Cope, 2022)

No Brasil, os dados sobre a DIP não são bem conhecidos por não ser uma condição de notificação compulsória, o que dificulta a obtenção de dados precisos sobre a sua prevalência; há, contudo, dados locais, como os de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil, que trazem uma prevalência de até 26,7% (IC95%= 24,6% a 28,9%, n=1606)(Gontijo; de Oliveira Dias Fonseca; Bispo, 2016). Os registros de internações hospitalares no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) no Brasil revelam uma tendência de redução das internações hospitalares por DIP entre 2000 e 2019, variando entre 0,5% a 0,05% (Figura 4) (Perciney *et al.*, 2022).

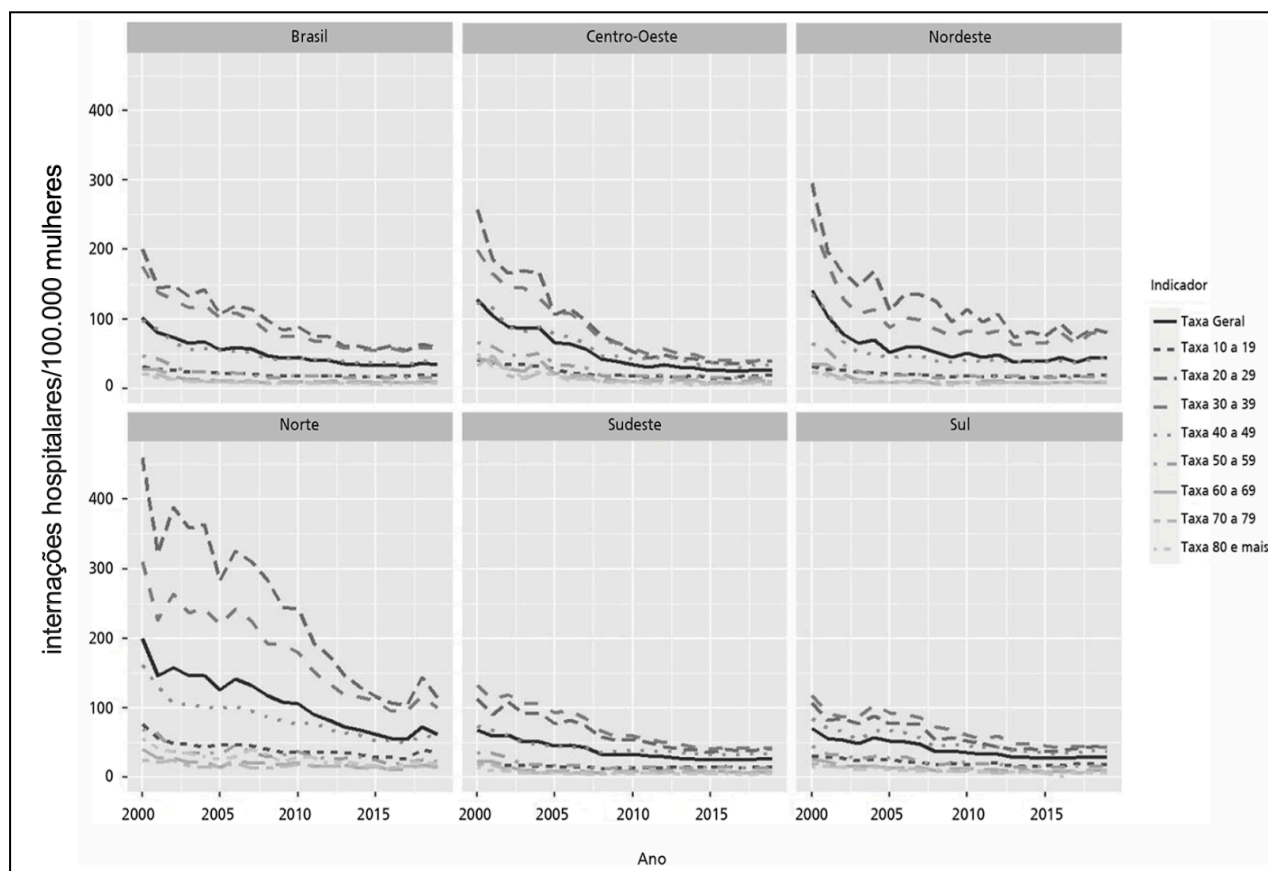


Figura 4. Distribuição da taxa de internações por DIP nas faixas etárias entre 10 e 80 anos e mais no Brasil e grandes regiões durante o período de 2000 a 2019.

Fonte: Perciney et al (Perciney *et al.*, 2022).

Fatores de Risco

A atividade sexual é o principal fator de risco para a DIP, apesar de haver relatos de mulheres sem atividade sexual que desenvolveram abscesso tubo-ovariano (Alsaahbi; Aldakhil; Alobaid, 2017; Cho *et al.*, 2017; Mills; Sharon; Schneider, 2018) ou salpingite (Kielly; Jamieson, 2014). Mulheres com relacionamentos monogâmicos de longa data raramente desenvolvem DIP. Por outro lado, as mulheres com múltiplos parceiros sexuais correm o maior risco. Idade mais jovem, infecção anterior por clamídia, um parceiro com uma infecção sexualmente transmissível (IST) e história de DIP são outros fatores de risco importantes. A frequência da DIP também é afetada pelo método contraceptivo utilizado. Os contraceptivos de barreira, quando usados corretamente, são protetores. A presença do vírus da imunodeficiência humana aumenta a chance de ter que mudar o esquema antimicrobianos (Odds Ratio: 4,7; IC95%= 1,9 a 11,7); quanto for menor o número de leucócitos, os casos serão mais graves (Kamenga *et al.*, 1995; Sweet; Landers, 1997), e há maior necessidade de intervenção em abscesso tubo-ovariano ([Tabela 1](#)).

Tabela 1. Fatores de risco para Doença Inflamatória Pélvica, incidência, risco relativo ou *odds ratio*.

Fator	Risco (IC95%) ou Incidência	Referência
idade - anos 15-19 20-24 25-29 30-34 ≥35	(incidência) 1,6% 1,4% 0,7% 0,3% 0,2%	(Weström, 1980)
Múltiplos parceiros ≥ 4 nos últimos 6 meses	RR: 3,4 (2,2 a 5,3)	(Lee; Rubin; Grimes, 1991)
presença de infecção sexual no parceiro	RR: 2,3 (1,6 a 3,5)	(Eschenbach <i>et al.</i> , 1975)
DIP prévia	RR: 2,34	(Flesh <i>et al.</i> , 1979)
Uso de ducha vaginal	RR: 2,7 (1,7 a 4,1)	(Gondwe <i>et al.</i> , 2020; Ness <i>et al.</i> , 2001; Scholes <i>et al.</i> , 1993; Wølnner-Hanssen <i>et al.</i> , 1990)
	RR: 1,21 (1,08 a 1,35)	(Gondwe <i>et al.</i> , 2020)
	OR: 1,6 (1 a 2,3)	(Ness <i>et al.</i> , 2001)
	OR: 3,9 (1,4 a 10,9)	(Scholes <i>et al.</i> , 1993)
Uso correto de preservativo	RR: 0,5 (0,3 a 0,9)	(Ness <i>et al.</i> , 2004)
Usuária de DIU com ≥35 anos	OR: 5 (1,1 a 21,9)	(Viberga; Odlind; Berglund, 2005)
Cirurgia pélvica prévia ^a	OR: 2,2 (1,06 a 5,4)	(Safrai <i>et al.</i> , 2020)
Uso de Gentamicina e Clindamicina ^a	OR: 4,4 (1,5 a 23,3)	(Safrai <i>et al.</i> , 2020)
Necessidade de tratamento invasivo ^a	OR: 5,3 (1,4 a 20,2)	(Safrai <i>et al.</i> , 2020)

Fator	Risco (IC95%) ou Incidência	Referência
DIU retido ^a	OR: 7,2 (1,18 a 43,9)	(Safrai <i>et al.</i> , 2020)
Condição de pobreza ^b	OR: 2 (2 a 2,15)	(Neo; Samoff; Cope, 2022)
Endometriose ^c	OR: 13,5 (4,4 a 37,7)	(Elizur <i>et al.</i> , 2014)
Vírus da imunodeficiência ^d	OR: 6,5 (1,1 a 67,5)	(Kamenga <i>et al.</i> , 1995)

RR: risco relativo | OR: odds ratio

^a risco de ter novo episódio de doença inflamatória pélvica com menos de 30 dias.

^b valores calculados a partir dos dados do estudo, considerando nível pobreza com $\geq 30\%$ e $< 10\%$ entre as mulheres que consultaram na emergência.

^c Falha no tratamento e maior período de tratamento

^d necessidade de intervenção em abscesso tubo-ovariano

DIU: dispositivo intrauterino

O uso de contraceptivos orais, medroxiprogesterona não reduziram o risco de DIP recorrente (Ness *et al.*, 2004).

Halperin *et al.*, num estudo retrospectivo, compararam pacientes com abscesso tubo-ovariano (ATO) que foram tratadas somente com antimicrobianos (n= 43) e que necessitam de intervenção cirúrgica (n=17). Eles verificaram que as precisaram de intervenção cirúrgica eram mais velhas ($39,6 \pm 8,3$ vs. $45,3 \pm 6,6$; $p=0,02$) e estavam usando DIU há mais tempo ($6,5 \pm 4$ vs. $10,8 \pm 3,5$; tempo=anos; $p=0,02$) (Halperin *et al.*, 2003).

Patogênese

A microbiota vaginal feminina de mulheres saudáveis inclui uma variedade de bactérias potencialmente patogênicas (Galask; Larsen; Ohm, 1976), como a *Prevotella*, *Leptotrichia*, *Atopobium* e outros anaeróbios (Srinivasan *et al.*, 2012). Estes organismos se apresentam em menor quantidade, quando comparado com as espécies dominantes e não patogênicas, produtoras de peróxido de hidrogênio, como o *Lactobacillus sp.* O fluxo destes organismos patogênicos através da cérvix é influenciado pelas mudanças hormonais do ciclo menstrual (Hughes *et al.*, 2022), pelo método contraceptivo (Fichorova *et al.*, 2015; Introini *et al.*, 2014), atividade sexual e práticas de higiene (Short *et al.*, 2010).

O canal endocervical funciona como uma barreira separando o trato genital superior (TGS). O TGS é estéril, enquanto que o ecossistema vaginal não. Uma infecção na cérvix altera esta barreira, permitindo a ascensão de patógenos para a cavidade uterina, tubas uterinas e cavidade peritoneal (Hunt; Vollenhoven, 2023).

As razões pelas quais as bactérias do trato genital inferior causa DIP em algumas mulheres e em outras não, ainda não foram completamente esclarecidas. Algumas hipóteses relacionam variações genéticas na resposta imune, quantidade de bactérias com potencial patogênico (Morré; Karimi; Ouburg, 2009; Ness *et al.*, 2005) e fatores antimicrobianos que se encontram no muco cervical, como a Trappin-2/elafina (Ghosh *et al.*, 2010) e o *Secretory Leukocyte Protease Inhibitor* (SLPI), um potente peptídeo antimicrobiano (Ming *et al.*, 2007; Shimoya *et al.*, 2006). Estes fatores antimicrobianos estão reduzidos na pós menopausa em comparação com as pré-menopáusicas (Fahey; Wira, 2002).

Microbiologia

A identificação dos agentes etiológicos da DIP permite melhores formas de triagem, teste e avaliação desta doença. Existem 3 grupos gerais de patógenos associados à DIP, que não são mutuamente exclusivos (Mitchell *et al.*, 2021):

1. organismos sexualmente transmissíveis: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e *Trichomonas vaginalis*.
2. Bactérias associadas à vaginose bacteriana: *Bacterial Vaginosis-Associated Bacteria 3* (BVAB3), *Prevotella bivia*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia/Sneathia spp.*
3. Bactérias gastrointestinais ou respiratórias: bactérias anaeróbicas, facultativas e aeróbicas, como *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides*.

A detecção de um organismo não significa necessariamente que ele seja o agente causal da DIP. Além disso, a ocorrência simultânea de organismos de vários grupos pode criar uma sinergia que piora o curso clínico. Por exemplo, as bactérias aeróbicas podem atuar para criar necrose tecidual, o que levaria a condições anaeróbicas, o crescimento de anaeróbios e o desenvolvimento de um abscesso tubo-ovariano (Gkrozou *et al.*, 2021).

Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis

Os dados sobre *Neisseria gonorrhoeae* (NG) foram obtidos no final dos anos 70 (Monif *et al.*, 1976; Sweet *et al.*, 1979) e início dos anos 80 (Sweet; Draper; Hadley, 1981). Foi verificado que após 48 h de infecção, a maioria dos organismos obtidos das culturas era composta por cocos anaeróbios (Sweet; Draper; Hadley, 1981). Estes estudos ocorreram antes do evento dos testes

moleculares e a identificação para a *Chlamydia trachomatis* (CT) era prejudicada pela baixa sensibilidade dos testes de imunofluorescência, cultura ou de ensaios baseados em antígenos (Mitchell *et al.*, 2021). Os dados da literatura de países do hemisfério norte colocam a NG e a CT como os patógenos mais comumente identificados na DIP em mulheres pré-menopausadas sexualmente ativas (Soper, 2010). A prevalência varia entre 3% e 50% (Mitchell *et al.*, 2021). Quando as populações examinadas eram restritas às pacientes com clínica de DIP e endometrite confirmada histologicamente, houve um pequeno aumento na proporção de NG e/ou CT. Contudo, em mais da metade das participantes, NG e CT estavam ausentes, mesmo utilizando os testes de amplificação do ácido nucleico. Portanto, apesar de muitos considerarem a DIP como sendo universalmente associada com NG e CT, isto não reflete os achados publicados (Mitchell *et al.*, 2021).

Na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, a incidência de NG e CT em casos de DIP foi de 0% (0 de 106; IC95%=0% a 3,5%) e 6,6% (7 de 106; IC95%=3,2% a 13%), respectivamente (Savaris *et al.*, 2007).

Mycoplasma genitalium

A relação do *Mycoplasma genitalium* (MG) no trato genital feminino não é tão clara. A capacidade do MG acender as tubas uterinas (Cohen *et al.*, 2005) e causar destruição dos cílios e das tubas (Baczynska *et al.*, 2007) são fatores que contribuem para a plausibilidade biológica. Contudo, duas meta-análises apresentam dados conflitantes. Lis *et al.*, numa meta-análise com 10 estudos (3 dos quais foram prospectivos) encontrou um risco aumentado de 2 vezes para DIP (odds ratio [OR] agrupado = 2,14; IC95%=1,31 a 3,49) (Lis; Rowhani-Rahbar; Manhart, 2015). Em contraste, Cina *et al.*, numa segunda meta-análise restrita a 2 estudos prospectivos no Reino Unido e nos Estados Unidos, não identificaram um risco aumentado para DIP associado com MG [Risco relativo:1,73 (IC95%= 0,92 a 3,28) (Cina *et al.*, 2019).

Na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, a incidência de MG em casos de DIP foi de 6,6% (7 de 106; IC95%=3,2% a 13%) (Savaris *et al.*, 2007).

Trichomonas vaginalis

A *Trichomonas vaginalis* (TV) não é considerada por alguns como uma causa para DIP. No estudo *Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health* (PEACH), as participantes com TV tinham uma chance maior de ter endometrite (OR = 1,9; IC95%= 1 a 3,3) (Wiringa *et al.*, 2020). Moodley *et al.*, avaliou 388 mulheres com o vírus da imunodeficiência humana, em Kwamsane, África do Sul, relatou que a detecção da TV aumentava risco de DIP em 1,9 vezes

(IC95%=1,3 a 2,8) (Moodley *et al.*, 2002). Cherpes *et al.*, em um estudo transversal, utilizando biópsia de endométrio para definir endometrite, relataram que a presença de TV, concomitante com herpes simplex tipo 2, aumentava as chances de ter endometrite aguda (OR=2,2; IC95%=1,1 a 4,3) (Cherpes *et al.*, 2006).

Na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, a incidência de TV em casos de DIP foi de 1,8% (2 de 106; IC95%=0,5% a 6,6%) (Savaris *et al.*, 2007).

Não há dados prospectivos avaliando a incidência de DIP ou endometrite em pessoas com tricomoníase, e essa lacuna de pesquisa deve ser abordada para determinar o papel do TV na DIP.

Espécies de Bactérias associadas a vaginose bacteriana

A vaginose bacteriana (VB), caracterizada como uma mudança de uma microbiota vaginal predominantemente *Lactobacillus* para uma com altas concentrações de uma coleção diversa de espécies facultativas e anaeróbias, tem sido associada à DIP (Hillier *et al.*, 1996). Haggerty *et al* verificaram que as mulheres com *S.sanguinegens*, *S.amnionii*, VB associada a bactéria 1 e *A.vaginae* apresentavam um risco aumentado para a presença de endometrite após 30 dias do tratamento para DIP (RR ajustado: 5,7;IC95%=1,4 a 23,3) (Haggerty *et al.*, 2016). Turpin *et al* relataram que as pacientes com sinais clínicos de DIP, i.e., dor a mobilização da cérvix, ou dor anexial, ou dor uterina e VB pelo critério de Amsel (corrimento vaginal fino e homogêneo, pH vaginal >4,5, presença de odor de peixe ao adicionar solução de hidróxido de potássio às secreções vaginais e/ou presença de *clue cells* na microscopia) (Amsel *et al.*, 1983), tinham um risco aumentado para a incidência de DIP (RR 2,15; IC95%= 1,23 a 3,75) (Turpin *et al.*, 2021).

Espécies orofaríngeas, respiratórias e gastrointestinais

Na maioria dos casos, a DIP é polimicrobiana, com organismos da orofaringe, trato geniturinário e respiratório identificados no endométrio, tubas uterinas e peritônio, tendo uma prevalência entre 13% e 94%, enquanto que há uma redução de *Lactobacillus* na vagina dessas pacientes com DIP (Arredondo *et al.*, 1997; Chow *et al.*, 1975; Eschenbach *et al.*, 1975; Thompson *et al.*, 1980; Wasserheit *et al.*, 1986; Paavonen *et al.*, 1987; Hillier *et al.*, 1996; Haggerty *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2021).

É difícil determinar se estes organismos têm um papel causal na iniciação da DIP, ou se a alteração no ambiente do trato genital superior, causada por alguma das infecções causadas pela NG, CT, MG ou TV, permite o crescimento oportunístico (Haggerty *et al.*, 2004).

Do ponto de vista clínico, a DIP deve ser vista e tratada como uma infecção polimicrobiana, com bactérias facultativas e anaeróbias, sendo que as bactérias isoladas do trato genital superior podem ser diferentes das encontradas no trato genital inferior (Arredondo *et al.*, 1997; Chow *et al.*, 1975; Eschenbach *et al.*, 1975; Thompson *et al.*, 1980; Wasserheit *et al.*, 1986; Paavonen *et al.*, 1987; Hillier *et al.*, 1996; Haggerty *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2021).

Diagnóstico Clínico

O diagnóstico de uma doença é considerado quando há um teste diagnóstico em comparação com um padrão ouro (Altman; Bland, 1994). Na DIP, os achados laparoscópicos e histopatológicos das estruturas da pelve feminina são o padrão-ouro. Esta afirmação deve ser vista com cuidado: um caso de endometrite pode estar presente, com a ausência de uma inflamação tubária (Savaris *et al.*, 2020).

Não há uma grande validação do diagnóstico de DIP em um estudo prospectivo. O diagnóstico para a DIP baseado em aspectos clínicos é impreciso (Workowski *et al.*, 2021). Muitas mulheres com DIP são assintomáticas e nunca foram diagnosticadas (Wiesenfeld *et al.*, 2012). A laparoscopia, considerada como o padrão ouro, é pouco utilizada por seu custo, invasão e indisponibilidade em locais com poucos recursos, sendo que não identificaria os casos de endometrite (Simms; Warburton; Weström, 2003).

Os primeiros critérios para realizar o diagnóstico de DIP tiveram a sua base a partir de estudos de 1969 de Jacobson e Weström (Jacobson; Weström, 1969). Estes autores realizaram 905 laparoscopias e definiram a DIP pela presença de salpingite aguda. A salpingite aguda foi definida como hiperemia da superfície tubária, edema das tubas e exsudato pegajoso na pelve e fluido de dentro das tubas. Eles identificaram 7 sintomas: dor em baixo ventre, corrimento vaginal, febre >38°C, sangramento irregular, sintomas urinários, vômitos, sintomas de proctite. A presença de 1 sintoma tinha uma sensibilidade 91,9% e uma especificidade de 6,3%, a presença de 3 sintomas, 96,8% e 2,6%, respectivamente (Jacobson; Weström, 1969).

Chaparro *et al* realizaram 223 laparoscopias em pacientes com dor abdominal aguda grave e confirmou DIP em somente 103 casos (46,2%); os critérios para diagnósticos, contudo, eram baseados em aspectos macroscópicos das tubas uterinas e do ovário (Chaparro *et al.*, 1978). Allen *et al* levaram 103 pacientes para laparoscopia por apresentarem dor uterina ou anexial ao exame de toque, com ou sem febre baixa, mas não passando de 38°C; a salpingite de acordo

com os critérios de Jacobson e Weström (Jacobson; Weström, 1969), só foi confirmada em 61% (63 de 103; IC95%=51,5% a 70%) (Allen; Schoon, 1983).

Posteriormente, estes achados foram a base dos critérios de Hager, que foi uma sugestão dada no editorial do periódico *Obstetrics and Gynecology* (Hager *et al.*, 1983).

Sellers *et al.*, numa amostra com 95 mulheres submetidas a laparoscopia ou laparotomia, identificaram que a presença de dor abdominal tinha uma sensibilidade e especificidade de 63,6% e 62,7%, respectivamente, tendo como padrão diagnóstico a visualização de salpingite a laparoscopia (Sellers *et al.*, 1991).

Livengood *et al.*, num estudo observacional com 33 pacientes com suspeita de DIP e levadas à laparoscopia, verificaram a presença de salpingite aguda, utilizando um ou mais dos seguintes critérios: dor em baixo ventre irradiando para o abdome superior, vômitos, ou íleo paralítico; temperatura oral $\geq 39^{\circ}\text{C}$, leucócitos totais $> 20.000/\text{ml}$ ou $< 4000/\text{ml}$, hipotensão postural, anexo fixo ou massa anexial ao exame de toque, persistência ou progressão da doença após 72 horas de terapia antimicrobiana por via oral. Com estes critérios, somente 70% (23 casos de 33; IC95%= 52,6% a 82,6%) tinham salpingite na laparoscopia (Livengood; Hill; Addison, 1992).

Bevan *et al.*, numa coorte prospectiva de 147 laparoscopias em mulheres, identificaram o desempenho diagnóstico para DIP, tendo a laparoscopia como padrão, a presença de dor anexial, ou à mobilização do colo uterino, mais um dos seguintes critérios: febre $> 38^{\circ}\text{C}$, leucocitose $> 10000/\text{ml}$, ou velocidade de eritrossedimentação $\geq 15\text{mm/h}$. A salpingite aguda estava presente em 104 das 147 mulheres (70,7%; IC95%=62,9% a 77,5%); como não havia casos sem dor, não foi possível identificar a sensibilidade e especificidade (Bevan *et al.*, 1995).

Peipert *et al.* verificaram o desempenho dos critérios mínimos do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), comparando-os com a presença de alterações tubárias, i.e., edema, eritema e exsudato com ou sem biópsia endometrial ou evidência de NG ou CT no endométrio ou nas tubas uterinas. Eles verificaram que os critérios mínimos do CDC tinham uma sensibilidade e especificidade de 65% e 51%, o que leva a razão de verossimilhança positiva de 1,33 e negativa de 0,686 (Peipert; Boardman; Sung, 1997). A seguir os critérios utilizados por diferentes autores serão apresentados.

Crêterios de Westrom

Os cr terios de Westrom foram os primeiros a serem sugeridos pelo seu trabalho pioneiro (Westr m, 1980). Todos os cr terios maiores deveriam estar presentes:

1. Dor abdominal baixa
2. Dor anexial
3. Sinais de infec o do trato genital inferior

Pelo menos a presença de um cr terio menor deveria estar incluídos

1. Massa anexial palpável
2. Velocidade de sedimenta o glomerular ≥ 15 mm/h
3. Febre $> 38^\circ\text{C}$

A presença de somente os 3 cr terios maiores se correlacionou com 61% de casos de salpingite; na medida que um cr terio menor estava presente, a presença de salpingite aumentava progressivamente para 68%, 90% e 96% (Westr m, 1980).

Crêterios de Hager

Os cr terios de Hager foram sugeridos num editorial do periódico *Obstetrics and Gynecology*, a partir do estudo de Jacobson e Westr m (Jacobson; Westr m, 1969), com o intuito do diagnóstico de salpingite. Hager et al sugeriram alguns cr terios para evitar uma restri o muito importante para excluir casos leves, ou inclusão muito ampla de casos sem doença ou com outras doenças (Hager *et al.*, 1983). Os cr terios de Hager eliminaram a necessidade de haver dor abdominal. Eles sugeriram que deveria haver a presença de **todos** os 3 sintomas e sinais:

1. dor abdominal, com ou sem dor   descompressão
2. dor   mobiliza o do colo uterino e do útero
3. dor em anexo.

Além destes 3 sintomas e sinais, deveria ter 1 ou mais dos seguintes achados:

1. Gram da endoc vice positiva para diplococo intracelular.
2. Febre (maior do que 38°C)
3. Leucocitose (acima de 10.000 c l/ μl)
4. material purulento (presença de leucócitos) na cavidade peritoneal obtida por culdocentese ou por laparoscopia.
5. Abscesso pélvico ou complexo inflamatrio no exame bimanual ou por ultrassonografia.

Critérios de Sweet

Como Hager, Sweet sugeriu que todos os critérios maiores deveriam estar presentes, mas acrescentou diferentes critérios menores (Sweet, 1987):

1. Mais de 5 leucócitos em campo de grande aumento (x1000) no esfregaço de Gram da endocérvice.
2. Febre > 38°C
3. Leucocitose (> 10.000)
4. material purulento na culdocentese
5. Complexo pélvico no exame físico ou ultrassonográfico
6. Evidência de NG ou CT na endocérvice (Presença de NG ao Gram ou anticorpo monoclonal para CT)

Critérios de Soper

Diferente de Hager e Sweet, Soper sugeriu um meio termo para o diagnóstico de DIP e reduziu os critérios obrigatórios para o diagnóstico de DIP (Soper, 1991).

1. Dor anexial
2. Sinais de infecção do trato genital inferior (incluindo número aumentado de leucócitos em exame a fresco da secreção vaginal)

os critérios menores incluíam:

1. biópsia de endométrio demonstrando endometrite
2. Velocidade de sedimentação glomerular ou proteína-C-reativa elevadas.
3. Febre > 38°C
4. Leucocitose
5. Teste positivo para NG ou CT

A partir de 1993, o CDC começou a utilizar os critérios de Hager para fazer o diagnóstico de DIP, onde havia a necessidade de haver a presença de todos critérios maiores e um menor (1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines . Centers for Disease Control and Prevention, 1993). Em 2010, estes critérios do CDC se tornaram mais flexíveis, quando a presença de apenas um dos critérios mínimos se tornou necessário (Workowski; Berman; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2010) e é utilizado até o presente (Workowski *et al.*, 2021).

Os critérios clínicos CDC são amplamente utilizados. Segundo o CDC, o diagnóstico presuntivo de DIP deve ser feito em mulheres jovens, sexualmente ativas, que tenham dor pélvica ou em abdome inferior, na ausência de outra doença além da DIP, com um ou mais dos seguintes

critérios mínimos (Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2021 Workowski *et al.*, 2021):

1. dor à mobilização do colo uterino
2. dor uterina ou
3. dor anexial

os seguintes critérios adicionais aumentam a especificidade do diagnóstico:

- Temperatura oral >38,3°C
- Secreção mucopurulenta cervical anormal ou colo uterino friável
- Presença de números abundantes de leucócitos no exame direto a fresco da secreção vaginal
- Taxa de sedimentação de eritrócitos elevada
- PCR elevada
- Documentação laboratorial de infecção cervical por NT ou CT. Estes critérios têm uma sensibilidade média a alta, mas uma baixa especificidade (Soper; Wiesenfeld, 2021).

Simms et al verificaram o desempenho diagnóstico para DIP, utilizando 10 sinais e sintomas ([Tabela 2](#)) e tendo a confirmação por laparoscopia. Eles verificaram que as evidências para apoiar o diagnóstico de DIP são insuficientes; a dor anexial apresentava a maior sensibilidade (99%), mas a menor especificidade (0,01%) (Simms; Warburton; Weström, 2003).

Tabela 2. Desempenho diagnóstico dos sinais e sintomas para o diagnóstico de DIP confirmado por laparoscopia. Probabilidade pré-teste 79%.

sinais e sintomas	sensibilidade (%) [IC95%]	especificidade (%) [IC95%]	Diagnóstico de DIP por laparoscopia		Razão de verossimilhança positiva
			presente (n=494) n(%)	ausente (n=129) n(%)	
corrimento vaginal	74 [69,99 a 77,9]	24 [16,95 a 32,34]	366 (74)	98 (76)	0,98
febre	47 [42,49 a 51,47]	64 [55,43 a 72,58]	234 (47)	47 (36)	1,30
vômito	14 [11,03 a 17,34]	88 [81,55 a 93,34]	68 (14)	16 (12)	1,11
irregularidade menstrual	45 [40,49 a 49,45]	57 [48,36 a 66,03]	223 (45)	56 (43)	1,04
<i>spotting</i>	25 [21,34 a 29,17]	77 [68,49 a 83,73]	124 (25)	29 (22)	1,12
sintomas urinários	35 [30,81 a 39,41]	64 [55,43 a 72,58]	173 (35)	46 (36)	0,98

sinais e sintomas	sensibilidade (%) [IC95%]	especificidade (%) [IC95%]	Diagnóstico de DIP por laparoscopia		Razão de verossimilhança positiva
			presente (n=494) n(%)	ausente (n=129) n(%)	
sintomas de proctite	10 [7,43 a 12,9]	92 [86,21 a 96,22]	50 (10)	10 (8)	1,31
dor anexial	99 [97,65 a 99,67]	0,01 [<0,001 a 2,84]	489 (99)	128 (99)	1
massa anexial	52 [47,52 a 56,51]	70 [61,06 a 77,54]	258 (52)	39 (30)	1,73
eritrossedimentação (> 15 mm/h)	81 [77,23 a 84,34]	33 [25,28 a 42,17]	402 (81)	86 (66)	1,22

IC95%: intervalo de confiança de 95%

Fonte: Simms et al (Simms; Warburton; Weström, 2003)

Taylor-Robinson et al avaliaram 112 mulheres divididas em quatro categorias de diagnóstico clínico de DIP: 1) quase certo, 2) provável, 3) Possível e 4) Improvável (Taylor-Robinson *et al.*, 2009). Esta probabilidade era baseada em um escore 1 a 8, tendo os achados clínicos ([Tabela 3](#)); a laparoscopia era o padrão ouro. Apesar de haver uma significância estatística ($p=0,0001$; *chi*-quadrado para tendência linear) para o desempenho diagnóstico, somente 55% dos casos considerados como "quase certo" para DIP apresentava salpingite ([Tabela 3](#)), (Taylor-Robinson *et al.*, 2009).

Tabela 3. Classificação dos achados clínicos para Doença inflamatória Pélvica (DIP).

Achados clínicos	Pontuação	
Dor aguda (< 3 semanas)	2	
Dor crônica (≥ 3 semanas)	1	
Dor à mobilização do colo uterino/útero	2	
Dor ou massa anexial	2	
Infecção do trato genital inferior	1	
Velocidade de Eritrossedimentação ≥20 mm/h	1	
Febre ≥37,5°C	1	
Categoria de probabilidade clínica de DIP		Com salpingite na laparoscopia

Achados clínicos	Pontuação	
1. Quase certo	6 a 8	6 de 11 (55%)
2. Provável	5	6 de 17 (35%)
3. Possível	4	5 de 28 (18%)
4. Improvável	1 a 3	5 de 56 (9%)

Fonte: Taylor-Robinson et al (Taylor-Robinson *et al.*, 2009)

Iwata et al, numa revisão sistemática, verificou a acurácia do diagnóstico clínico sugerido pelo CDC (Tabela 4), concluindo que a presença de dor pélvica, dor a mobilização do colo uterino e a dor anexial apresentam acurácia semelhantes para o diagnóstico de casos limitados a DIP (Iwata *et al.*, 2022).

Tabela 4. Desempenho dos achados físicos para o diagnóstico de Doença Inflamatória Pélvica

Achado no exame físico	Parâmetro	Estimativa	IC 95%
Dor pélvica	Sensibilidade	0,83	0,7 a 0,91
	Especificidade	0,38	0,22 a 0,57
	LR positiva	1,35	1,07 a 1,7
	LR negativa	0,44	0,27 a 0,7
	AUC	0,69	0,64 a 0,72
Dor à mobilização do colo uterino	Sensibilidade	0,78	0,71 a 0,84
	Especificidade	0,46	0,31 a 0,62
	LR positiva	1,45	1,13 a 1,87
	LR negativa	0,47	0,35 a 0,64
	AUC	0,73	0,03 a 1
Dor anexial	Sensibilidade	0,9	0,76 a 0,97
	Especificidade	0,22	0,1 a 0,42
	LR positiva	1,2	1 a 1,4
	LR negativa	0,44	0,19 a 1,03
	AUC	0,62	0,05 a 0,98

LR: razão de verossimilhança | **AUC:** área abaixo da curva | **IC:** Intervalo de confiança

Fonte: Iwata et al (Iwata *et al.*, 2022)

Estes dados revelam que o diagnóstico clínico da DIP é impreciso e o valor preditivo positivo para salpingite é ao redor de 65%, tendo como padrão a confirmação por laparoscopia (Jaiyeoba; Soper, 2011).

Exames

Não há um teste laboratorial disponível para realizar o diagnóstico de DIP (Kreisel *et al.*, 2021). Não há necessidade de realizar exames complementares para fazer o diagnóstico de DIP.

Proteína-C-Reativa, Velocidade de Sedimentação Globular e CA-125

A proteína-C-reativa (PCR) e a velocidade de sedimentação globular (VSG) têm sido utilizadas como marcadores para a presença de ATO. Ribak *et al* publicaram que níveis de PCR > 49,3 mg/l tem uma sensibilidade 85,4% e especificidade 93,4% para o diagnóstico de ATO (Ribak *et al.*, 2020). Demirtas *et al* também encontraram que a PCR poderia ser usada no diagnóstico de ATO. Uma PCR > 11,5 mg/l tem uma sensibilidade e especificidade de 72% e 63%, respectivamente (The role of the serum inflammatory markers for predicting the tubo-ovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease: a single-center 5-year experience Demirtas *et al.*, 2013a). Contudo a média da PCR não apresenta diferença significativa para discriminar massas anexiais que sejam ATO ou de outras etiologias (Fan *et al.*, 2018)

Com relação a velocidade de sedimentação globular (VSG), Ribak *et al* verificaram que um ponto de corte para a VSG de 36 mm/h tem uma sensibilidade 76% e especificidade de 68% para o diagnóstico de ATO (Ribak *et al.*, 2020). Semelhantemente, Demirtas *et al* verificaram que um VSG > 19,5 mm/30 min tem uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 83% para o diagnóstico de ATO (Demirtas *et al.*, 2013a).

O Antígeno de Câncer 125 (CA-125) é uma proteína que é produzida em alguns tecidos, como os ovários e tubas uterinas, sendo que também foi relacionado com DIP (Jacobs; Bast, 1989) Soper e Wiesenfeld descreveram testes sanguíneos, incluindo a velocidade de sedimentação eritrocitária, proteína-C-reativa e CA-125, como diagnóstico de DIP. Todos tiveram desempenho semelhante para fazer o diagnóstico da DIP. Como há diferenças nos diferentes métodos utilizados para dosagem dos marcadores e o padrão de referência para DIP, nenhum deles aumentou o diagnóstico clínico (Soper; Wiesenfeld, 2021). A [Tabela 5](#) resume estes achados.

Tabela 5. Desempenho diagnóstico da velocidade de sedimentação globular, proteína-c-reativa e do CA-125 o diagnóstico da doença inflamatória pélvica.

Teste	Sensibilidade	Especificidade	LR+	LR-	Referência
VSG	76	47	1,43	0,51	(Jacobson; Weström, 1969)
	40	86	2,86	0,70	(Bevan <i>et al.</i> , 1995)
	72	53	1,53	0,53	(Peipert <i>et al.</i> , 1996)
	71	79	3,38	0,37	(Eckert <i>et al.</i> , 2002)
Prot. C-reativa	71	66	2,09	0,44	(Peipert <i>et al.</i> , 1996)
	71	88	5,92	0,33	(Eckert <i>et al.</i> , 2002)
	92	15	1	0,53	(Romasan <i>et al.</i> , 2013)
CA-125 ^b	78	89	7,09	0,25	(Duk <i>et al.</i> , 1989)
CA-125 ^c	71	100	∞	0,29	(Moore; Soper, 1998)
CA-125 ^d	90	85	6,00	0,12	(Mozas <i>et al.</i> , 1994)
CA-125 ^e	32	100	∞	0,68	(Paavonen <i>et al.</i> , 1989)
CA-125 ^f	14	93	2	0,92	(Brumsted; Mead; Gibson, 1988)

VSG: velocidade de sedimentação globular

^a Prot. C-reativa > 8, considerando salpingite e endometrite como padrão de referência.

^b CA-125 ≥17 U/ml, salpingite por laparoscopia como padrão de referência.

^c CA-125 > 7 U, salpingite por laparoscopia como padrão de referência.

^d CA-125 [média±DP] 78,8±42 U/ml, salpingite por laparoscopia como padrão de referência.

^e CA-125 > 30 µg/l, salpingite por laparoscopia e endometrite como padrão de referência.

^f CA-125 ≥35 U/ml, salpingite por laparoscopia como padrão de referência.

Leucograma

Os dados sobre o leucograma como diagnóstico para a presença de ATO são controversos. Ribak *et al* verificaram que um ponto de corte de 11050 leucócitos tinha uma sensibilidade e especificidade para ATO de 65% e 78%, respectivamente (Ribak *et al.*, 2020). Demirtas *et al*, contudo, usando uma amostra de 44 mulheres com DIP e sem ATO e outra de 29 mulheres com ATO, não encontraram uma diferença entre pacientes sem e com ATO [valores médios (±DP) dos leucócitos entre pacientes sem (12278 ± 4413,3) e com ATO (13320,4±4583,9), p=0,3 -Student *t*-test] (Demirtas *et al.*, 2013a).

Yildirim *et al*, numa população de 312 mulheres (176 mulheres saudáveis e 136 com ATO), verificaram que a relação neutrófilo e leucócitos tem uma sensibilidade e especificidade de

95,2% e 99,4%, respectivamente, para diagnóstico de ATO, usando um limiar de $\geq 4,15$; a relação plaquetas e leucócitos tinha uma sensibilidade de 86,7% e uma especificidade de 92%, com um limiar de 164,37 (Yildirim; Turkyilmaz; Avsar, 2015a).

Presença de leucócitos na secreção endocervical

A presença de leucócitos na secreção vaginal tem sido considerada como um achado nos casos de DIP. A definição de leucócitos aumentos na secreção endocervical varia entre os autores, desde mais de 1 leucócito em óptica de imersão em óleo (1000x) (Yudin *et al.*, 2003), > 3 leucócitos em campo de grande aumento (Peipert *et al.*, 2000), até francamente purulento (Livengood; Hill; Addison, 1992). O estudo de Yudin também considerou a presença de leucócitos vaginais no exame direto a fresco em x400, sendo considerado positivo a presença de 1 leucócito (Yudin *et al.*, 2003).

O Ministério da Saúde do Brasil define como ≥ 10 leucócitos por campo de imersão x1000 em material de endocérvice (Menezes *et al.*, 2021). Este valor foi baseado num estudo de Burnham em 1984, onde verificaram que existia uma correlação entre a presença de clamídia em cultura celular. Após a limpeza do colo uterino, a secreção endocervical era obtida com um cotonete, evitando a secreção vaginal. Dos 84 casos, a presença ≥ 10 PMNs/campo foi encontrada em 30, destas, 17 tinham clamídia, gonococo ou herpes; 54 não tinham ≥ 10 PMN/campo, mas 11 eram positivas para clamídia, gonococo ou herpes (sensibilidade 60,71%, especificidade 76,79%, LR+=2,6, LR-=0,512) (Brunham *et al.*, 1984).

Soper sugeriu que a razão entre leucócitos e células epiteliais deveria ser maior do que 1 (Soper, 1991). Risser *et al.*, numa revisão da literatura, considerando uma probabilidade pré-teste de ter DIP de 50%, a presença de um número anormal de leucócitos na secreção vaginal produzia um probabilidade pós-teste média de 57%, enquanto que uma ausência de leucócitos anormais na secreção vaginal, produzia uma probabilidade pós-teste média de 39%; razão de verossimilhança positiva e negativa são de 1,66 e 0,597, respectivamente (Risser; Risser, 2009). A [Tabela 6](#) resume estes achados.

Tabela 6. Desempenho diagnóstico para a presença DIP, baseado na presença de polimorfonucleares (PMN) na secreção vaginal ou endocervical.

Local	critério	Se	Es	LR+	LR-	Referência
endocérvice	>1PMN (x1000) Gram	68,8	59,3	1,69	0,52	(Yudin <i>et al.</i> , 2003)
vagina	>1 PMN (x400) a fresco	90,9	26,3	1,23	0,34	(Yudin <i>et al.</i> , 2003)
endocérvice	≥10PMN (x1000) Gram e clamídia	60,7	96,4	17	0,4	(Brunham <i>et al.</i> , 1984)
endocérvice	≥10PMN (x1000) Gram e clamídia, gonococo ou herpes	60,71	76,79	2,6	0,51	(Brunham <i>et al.</i> , 1984)

Se: sensibilidade, Es: especificidade: LR: razão de verossimilhança

Fonte: autor

Descarte da Doença Inflamatória Pélvica

Peipert et al. verificaram o desempenho da velocidade de sedimentação globular (normal ≤ 15 mm/h), proteína-C-reativa (normal ≤ 5 mg/dl), leucograma (normal ≤ 10.000/mm³) e presença de < 3 leucócitos por campo de grande aumento, no exame direto da secreção vaginal, para o diagnóstico de DIP. Se os 4 exames forem normais, a sensibilidade é de 100% e a especificidade é de 18%, resultando numa razão de verossimilhança negativa de 0,005; isto reduz a chance de ter DIP para zero (Peipert *et al.*, 1996).

Exames de imagem para o diagnóstico de DIP

Os exames de imagem como a ultrassonografia transvaginal são de maior acesso e facilidade. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética estão cada vez mais disponíveis, mas continuam sendo caros. Os exames de imagem são mais úteis em pacientes com condições clínicas mais graves e com suspeita de abscesso tubo-ovariano. Em casos de DIP leve, os achados de DIP não podem ser determinados (Soper; Wiesenfeld, 2021).

Na [Tabela 7](#), o desempenho da ultrassonografia para o diagnóstico de DIP está apresentado.

Tabela 7. Desempenho diagnóstico dos achados da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico da Doença Inflamatória Pélvica

Achado ultrassonográfico por via transvaginal									Referência
Parede tubária espessa			Líquido em fundo de saco			ATO			
Se(%)	Es(%)	LR+/-	Se(%)	Es(%)	LR+/-	Se(%)	Es(%)	LR+/-	
33	100	∞/0,6	50	50	1/1	30	100	∞/0,7	(Patten <i>et al.</i> , 1990) ^a
70	90	7/0,3	60	85	4/0,4	29	78	1,3/0,9	(Molander <i>et al.</i> , 2001) ^{a, c}
78	71	2,7/0,3	80	38	1,3/0,5	25	100	∞/0,1	(Romosan <i>et al.</i> , 2013) ^a
85	100	∞/0,15	77	79	3,6/0,2	na	na	na	(Cacciatore <i>et al.</i> , 1992)
73	84	4,6/0,3	na	na	na	50	82	2,7/0,6	(Tukeva <i>et al.</i> , 1999) ^d
32	97	10/0,7	37	58	2,1/0,13	32	97	10/0,7	(Boardman <i>et al.</i> , 1997)
100	97	30/0	na	na	na	100	99	69/0	(Timor-Tritsch <i>et al.</i> , 1998) ^c

Se: sensibilidade | Es: especificidade | LR+/-: Razão de verossimilhança positiva/negativa | na: não possível

^a padrão de referência: laparoscopia

^b padrão de referência: histologia endometrial

^c espessura tubária > 5mm

^d inclui piossalpinge e salpingite

Boardman *et al* verificaram a utilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de DIP, considerando a visualização laparoscópica, ou a evidência de salpingite ou endometrite a histopatologia. Estes autores concluíram que a ultrassonografia transvaginal tem limitada utilidade clínica, exceto quando uma tuba uterina era visível ou havia um abscesso tubo-ovariano (Boardman *et al.*, 1997).

Tukeva *et al* encontraram uma sensibilidade de 81% e uma especificidade de 78% para a ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de DIP (i.e., ATO, piossalpinge e salpingite). Para a ressonância, eles encontraram uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 89% (Tukeva *et al.*, 1999).

Fan et al, após excluírem pacientes com câncer, endometrioma, cistos hemorrágicos, hidrossalpinge, teratomas, fibromas ovarianos e líquido livre isolado, analisaram 43 pacientes com clínica de DIP e presença de massa anexial. O objetivo do estudo era verificar a acurácia da tomografia computadorizada com contraste (TC), da tomografia com emissão de pósitron/tomografia computadorizada (PET/TC), da ressonância magnética (RM) com e sem difusão ponderada por ressonância magnética (DWI) para diferenciar massas anexiais pélvicas de ATO (Fan *et al.*, 2018). Os resultados estão apresentados na [Tabela 8](#).

Tabela 8. Desempenho diagnóstico tomografia computadorizada com contraste (TC), da tomografia com emissão de pósitron/tomografia computadorizada (PET/TC), da ressonância magnética (RM) com e sem difusão ponderada por ressonância magnética (DWI) para diferenciar massas anexiais pélvicas de abscesso tubo-ovariano

TC			PET/TC			RM convencional			RM com DWI		
Se(%)	Es(%)	LR+/-	Se(%)	Es(%)	LR+/-	Se(%)	Es(%)	LR+/-	Se(%)	Es(%)	LR+/-
78,6	72,4	3,1/0,2	86,7	78,5	4/0,1	87,5	81,5	4,7/0,1	95	100	∞/0,05
acurácia:74,4%			acurácia:81,4%			acurácia:83,7%			acurácia:97,7%		

Fonte: Fan et al. (Fan *et al.*, 2018)

Biópsia de endométrio

A biópsia endometrial é um procedimento minimamente invasivo que pode ser feito ambulatorialmente, sendo que em algumas pessoas, pode ser desconfortável. A definição de endometrite varia entre autores. A presença simultânea de 5 ou mais polimorfonucleares na superfície endometrial em grande aumento (x400), com a presença de um plasmócito no estroma endometrial em pequeno aumento (x120), prediz a presença de salpingite diagnosticada por laparoscopia e (Kiviat *et al.*, 1990). O critério de endometrite foi posteriormente modificado, sendo considerado como a presença de 5 neutrófilos no epitélio da superfície endometrial na ausência de endométrio menstrual e / ou de pelo menos 2 células plasmáticas no estroma endometrial (Ness *et al.*, 2002). A sensibilidade e a especificidade deste diagnóstico foi de 92% e 87%, gerando uma razão de verossimilhança positiva e negativa de 7,08 e 0,0919, respectivamente (Kiviat *et al.*, 1990).

Este diagnóstico de endometrite gerou outro problema, a identificação do plasmócito. A coloração com hematoxilina e eosina é inferior à coloração de verde de metilo pironina para a identificação do plasmócito. A análise por imuno-histoquímica com o marcador específico para

plasmócito, o CD138 (Syndecan-1) seria considerado como padrão ouro, contudo, cerca de 25% (9 de 37; 95%IC= 13,4% a 40,1%) das pacientes originariamente consideradas como tendo endometrite, não apresentavam positividade para CD138⁺, enquanto que 35% (9 de 26; 95%IC=19,4% a 53,8%) dos endométrios considerados normais eram positivos para CD138⁺. Isto se torna mais complicado, quando se utiliza a citometria de fluxo para identificação de plasmócito no endométrio de mulheres que foram submetidas a histerectomia por menorragia e negavam história de qualquer infecção sexualmente transmissível e não apresentava evidência de inflamação do trato genital inferior (ausência de leucorreia). Em 30% destas pacientes (3 de 10; 95%IC= 10,8% a 60,3%) foi encontrado plasmócitos no exame de citometria de fluxo (Vicetti Miguel *et al.*, 2011).

Laparoscopia

Os achados de edema, eritema e exsudato purulento da tuba uterina tem sido considerados como o "padrão ouro" para o diagnóstico de DIP (Soper; Wiesenfeld, 2021). Contudo, a laparoscopia tem sido questionada. Molander et al verificaram uma alta variabilidade inter e intraobservador para o diagnóstico laparoscópico de DIP, quando comparado com o diagnóstico histopatológico de salpingite. O índice de kappa (*k*) geral para o diagnóstico intraobservador foi de 0,58 (IC95%=0,3 a 0,85), sendo que para médicos experientes em laparoscopia foi de 0,76 (IC95%= 0,40 a 1), enquanto que para residentes foi de 0,39 (IC95%=-0,15 a 0,92); o desempenho geral para diagnóstico interobservador foi de 0,43 (Molander *et al.*, 2003) . A ausência de achados inflamatórios na pelve, através da laparoscopia, não significa ausência de DIP. A endometrite pode estar associada, sem que haja o comprometimento das tubas uterinas (Soper; Wiesenfeld, 2021).

Tratamento

Para iniciar o tratamento da DIP, deve-se ter um baixo limiar. A terapia antimicrobiana de amplo espectro é o pilar do tratamento para a DIP. Nesta seção, a classificação dos principais fármacos utilizados no tratamento da DIP será revista.

Antibióticos betalactâmicos

Os antibióticos betalactâmicos são os mais comumente prescritos. Eles são classificados pela presença do anel betalactâmico, o qual é composto por 3 átomos de carbono e um de nitrogênio. Entre os antibióticos betalactâmicos estão as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, monobactâmicos e os associados com os inibidores da beta-lactamase (Letourneau, 2021).

Penicilinas

As penicilinas são derivadas do fungo *Penicillium chrysogenum*. A penicilina foi descoberta em 1929 e introduzida clinicamente em 1943 (Hutchings; Truman; Wilkinson, 2019). Elas compartilham certas características químicas, mecanismos de ação, farmacologia e características imunológicas; os compostos geralmente terminam em *-cilina*. É possível acrescentar cadeias laterais que alteram a sensibilidade dos compostos resultantes às enzimas inativadoras (betalactamases) e que modificam tanto a atividade antibacteriana quanto às propriedades farmacológicas do antibiótico (Beauduy; Winston, 2023). As penicilinas podem ser classificadas em

1. *Naturais*

A penicilina G (sódica, Potássica, Procaína e Benzatina) é o fármaco de escolha para o tratamento de infecções causadas por estreptococos, meningococos, alguns enterococos, pneumococos sensíveis à penicilina, estafilococos confirmados como não produtores de betalactamase, *Treponema pallidum* e outras espiroquetas, espécies de *Clostridium*, *Actinomyces* e outros bacilos gram-positivos e alguns cocos gram-negativos. A penicilina V é mais estável no meio ácido, sendo absorvida pela via oral. São exemplos desta classe a penicilina G e a penicilina V (Beauduy and Winston 2023).

2. *Resistentes à penicilinase*

Estes fármacos têm uma atividade antimicrobiana menos potente contra os microrganismos sensíveis à penicilina G, mas são os antibióticos preferidos para tratar infecções causadas por *S. aureus* e *S. epidermidis* produtores de penicilinase que não sejam resistentes à meticilina. A relativa hidrofobicidade das penicilinas antiestafilocócicas faz com que estes fármacos não tenham atividade contra as bactérias Gram-negativas. São exemplos desta classe a oxacilina, a nafcilina e a dicloxacilina (MacDougall, 2018).

3. *Ampla espectro - aminopenicilina*

As aminopenicilinas retêm o espectro das penicilinas, i.e., atividade contra bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos e anaeróbios não produtores de betalactamase, mas também tem espectro contra bactérias gram-negativas (Ampicillin, 1990). São exemplos desta classe a ampicilina e a amoxicilina. A amoxicilina é uma penicilina semi-sintética construída a partir da ampicilina (Huttner *et al.*, 2020). A adição do grupo hidroxila na ampicilina resultou em uma droga mais lipossolúvel. À semelhança da penicilina G, essas penicilinas são inativadas por betalactamases. Tanto a ampicilina como a amoxicilina apresentam espectros de atividades muito semelhantes, porém a amoxicilina tem uma melhor absorção oral (Sutherland; Croydon; Rolinson, 1972).

4. *Antipseudomonas - de espectro estendido*

- a. carboxipenicilinas: estes compostos apresentam amplo espectro de ação, pois têm resistência a algumas betalactamases; todavia, para superar a limitação no processo de difusão, são administradas altas doses. A ticarcilina é um exemplo desta classe.
- b. Ureidopenicilinas: estes fármacos são mais potentes que as carboxipenicilinas. Seu espectro de ação assemelha-se ao das carboxipenicilinas; além disso, exibem atividade contra *Klebsiella* e enterococos. A piperacilina é um exemplo desta classe (Lupoli *et al.*, 2014).

Cefalosporinas

As cefalosporinas são antibióticos betalactâmicos alternativos, os quais são altamente efetivos e comumente utilizados para doenças infecciosas leves e graves. As cefalosporinas semi-sintéticos são amplamente ativas contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, e são sintetizados com base no núcleo bicíclico que consiste em um anel diidrotiazina ligado a um anel betalactâmico. Dois carbonos da estrutura dos cefalosporínicos, C3 e C7, conferem uma enorme possibilidade de introduzir cadeias laterais variáveis que estendem significativamente as atividades antibacterianas, bem como aumentam a estabilidade estrutural contra betalactamases (Lin; Kück, 2022). As cefalosporinas são classificadas em 5 gerações de acordo com a linha do tempo que foram descobertas (Beauduy; Winston, 2023) e seu espectro de ação:

1ª geração: ativa contra cocos gram positivos, sendo baixa atividade contra gram negativas (p.e., cefazolina, cefalexina, cefadroxil, cefalexina).

2ª geração: tem uma maior estabilidade contra as betalactamases produzidas por algumas bactérias gram negativas. Tem uma vantagem significativa por ter uma meia-vida mais estendida (p.e., cefaclor, cefoxitina, cefuroxima, cefotetan).

3ª geração: aumentaram o espectro de atividades antibióticas contra bactérias Gram-negativas, incluindo gêneros da ordem Enterobacterales, *H. influenzae* produtora de betalactamase e meningococos. Por serem altamente eficazes, as cefalosporinas de terceira geração são usadas para tratar sepse de origem desconhecida (p.e., ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima).

4ª geração: tem um espectro mais amplo contra bactérias Gram-negativas. Esta atividade melhorada resulta da alteração da orientação da cadeia lateral. Isso permite a rápida penetração de cefalosporinas através da membrana externa e reduz a afinidade

de ligação com betalactamases, escapando assim da resistência presente em muitas bactérias Gram-negativas (p.e., cefepime).

5ª geração: As cefalosporinas de quinta geração foram desenvolvidas para o tratamento de cepas bacterianas multirresistentes, possuem espectros antibióticos notavelmente estendidos, incluindo o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) (Selvan; Ganapathy, 2016). (p.e., ceftarolina, ceftolozana).

Carbapenêmicos

O carbapenêmico é definido pela presença um anel betalactâmico que confere proteção contra a maioria das betalactamases, embora a resistência a esses compostos seja um problema significativo e ocorra principalmente entre patógenos gram-negativos (por exemplo, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*), que produzem diferentes classes de betalactamases denominadas como carbapenemase. São exemplos desta classe o meropenem e o imipenem (Pandey; Cascella, 2022).

Monobactâmicos

Os monobactâmicos são betalactâmicos que contém apenas 1 anel betalactâmico reunido, não um anel de tiazolidina ou di-hidrotiazidina. Atualmente, o **aztreonam** é o único representante dessa classe disponível para uso terapêutico. O aztreonam é ativo apenas contra bactérias Gram-negativas e não tem qualquer atividade contra bactérias Gram-positivas e microrganismos anaeróbios. O aztreonam é resistente às betalactamases de espectro restrito, que são produzidas pela maioria das bactérias Gram-negativas, assim como às metalo- β -lactamases, mas não à maioria das β -lactamases do tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase de espectro ampliado (MacDougall, 2018).

Inibidores da betalactamase

Os inibidores da serina-betalactamases, que são enzimas que hidrolisam e inativam o anel betalactâmico (especialmente em bactérias gram-negativas) são fármacos que incluem os de primeira geração (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam) e os novos avibactam e vaborbactam que são ativos contra carbapenemase. A associação com as aminopenicilinas dá origem a ampicilina+sulbactam, amoxicilina+ácido clavulânico, enquanto que a associação ao ureidopenicilina dá origem a piperacilina+tazobactam (Pandey; Cascella, 2022).

Antibióticos não betalactâmicos

Os antibióticos não betalactâmicos são fármacos glicopeptídeos tricíclicos originalmente derivados do *Streptococcus orientalis*. O criador desta classe é a vancomicina, outros exemplos teicoplanina, telavancina e dalbavancina (MacDougall, 2018; Patel; Preuss; Bernice, 2023).

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos têm um amplo espectro de atividade abrangendo organismos aeróbicos, incluindo bactérias gram-negativas e micobactérias. Os aminoglicosídeos têm atividade bactericida na qual se ligam à subunidade ribossômica 30S da bactéria. Por meio dessa ligação, o código genético bacteriano é lido incorretamente e a tradução é interrompida, levando a bactéria a ser incapaz de realizar a síntese de proteínas. Existem vários medicamentos dentro da classe dos aminoglicosídeos, incluindo gentamicina, tobramicina, amicacina, neomicina, plazomicina e estreptomicina (Block; Blanchard, 2022).

Tetraciclina

As tetraciclina são uma série de derivados constituídos de uma estrutura básica de quatro anéis, exemplificada a seguir pela doxiciclina. As tetraciclina são classificadas como antibióticos inibidores da síntese de proteínas e são consideradas de amplo espectro. As tetraciclina são intrinsecamente mais ativas contra microrganismos Gram-positivos do que contra Gram-negativos. As tetraciclina inibem especificamente a subunidade ribossômica 30S, dificultando a ligação do aminoacil-tRNA ao sítio acceptor do complexo mRNA-ribossomo. Quando esse processo é interrompido, uma célula não pode mais manter o funcionamento adequado e será incapaz de crescer ou se replicar. Este tipo de deficiência pelas tetraciclina as torna “bacteriostáticas”. Existem as drogas que ocorrem naturalmente, como a tetraciclina, e as semi-sintéticas, como a doxiciclina (MacDougall, 2018; Shutter; Akhondi, 2022).

Macrolídeos

Os antibióticos macrolídeos contêm um anel de lactona de muitos membros (anéis de 14 membros para a eritromicina e a claritromicina, de 15 membros para a azitromicina) ao qual estão fixados um ou mais desoxiaçúcares. A eritromicina é o agente original da classe. Quatro macrolídeos estão disponíveis para uso clínico: eritromicina, claritromicina, **azitromicina** e fidaxomicina (MacDougall, 2018).

Os macrolídeos inibem a síntese de proteínas bacterianas através da ligação da subunidade ribossomal bacteriana 50S, causando a interrupção da síntese de proteínas bacterianas. Como a estrutura ribossômica bacteriana é altamente conservada na maioria, se não em todas as

espécies bacterianas, ela é considerada de amplo espectro (Vázquez-Laslop; Mankin, 2018). Os macrolídeos são agentes bacteriostáticos, pois inibem apenas a síntese de proteínas, embora, em altas doses, possam ser bactericidas. (Patel; Hashmi, 2023; Vázquez-Laslop; Mankin, 2018).

Os efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores dos macrolídeos, particularmente a azitromicina, são atribuídos a interações com fosfolipídios, bem como fatores de transcrição AP-1, NF-kappaB e outras citocinas inflamatórias. Alterações posteriores observadas em macrófagos que interagem com macrólidos incluem inibição da função celular, transporte celular e regulação da expressão do receptor de superfície. Tudo isso culmina nos efeitos imunomoduladores dos macrolídeos no organismo (Parnham *et al.*, 2014).

Lincosaminas

A lincomicina é o precursor da **clindamicina** com a substituição do cloro. A clindamicina é um antibiótico produzido pela *Streptomyces lincolnensis*. A clindamicina impede a formação de ligações peptídicas, inibindo assim a síntese de proteínas por ligação reversível às subunidades ribossômicas 50S. Dependendo do organismo, local da infecção e concentração do fármaco, a clindamicina pode ser um antibiótico bacteriostático ou bactericida. À medida que o fármaco viaja pela corrente sanguínea, a clindamicina liga-se principalmente às proteínas. A clindamicina é metabolizada principalmente no fígado (Beaudy; Winston, 2023; Murphy; Bistas; Le, 2023).

Metronidazol

O metronidazol é um dos principais medicamentos para o tratamento de infecções bacterianas anaeróbicas, infecções por protozoários e infecções por bactérias microaerófilas. É citotóxico para microrganismos anaeróbios facultativos. O metronidazol difunde-se no organismo, inibe a síntese de proteínas ao interagir com o DNA e causa perda da estrutura helicoidal do DNA e quebra da fita. Portanto, causa morte celular em organismos suscetíveis (Weir; Le, 2023). O mecanismo de ação do metronidazol ocorre por meio de um processo de quatro etapas. O primeiro passo é a entrada no organismo por difusão através das membranas celulares de patógenos anaeróbicos e aeróbicos. No entanto, os efeitos antimicrobianos são limitados aos anaeróbios (Edwards, 1993). A etapa dois envolve ativação redutiva por proteínas de transporte intracelular, alterando a estrutura química da piruvato-ferredoxina oxidoreductase. A redução do metronidazol cria um gradiente de concentração na célula que impulsiona a absorção de mais drogas e promove a formação de radicais livres que são citotóxicos (Edwards, 1986). A etapa três, interações com alvos intracelulares, é alcançada por partículas citotóxicas interagindo com o DNA da célula hospedeira, resultando na quebra da cadeia de DNA e desestabilização fatal da

hélice do DNA (Tocher; Edwards, 1992). O quarto passo é a quebra dos produtos citotóxicos (Edwards, 1993).

A [Tabela 9](#) apresenta uma classificação simplificada de alguns antimicrobianos e mecanismo de inibição.

Tabela 9. Classificação e mecanismo de ação de alguns antimicrobianos utilizados em ginecologia

forma de inibição		classificação		antibióticos		
inibidores da síntese da parede bacteriana	betalactâmicos	Penicilinas	Penicilinae sensível	naturais	Penicilina G	Sódica, Potássica, Benzatina
					Penicilina V	
				aminopenicilinas	Ampicilina	
					Amoxicilina	
			resistentes à penicilinase		Nafcilina	
					Oxacilina	
					Dicloxacilina	
				Carboxipenicilina	ticarcilina	
					carbenicilina	
				Ureidopenicilina	Piperacilina	
		Azlocilina				
			Mezlocilina			
		cefalosporinas	1ª geração	cefazolina	cefalexina	
				cefadroxil	cefalotina	
			2ª geração	cefuroxima		
				cefaclor		
				cefotina		
3ª geração	ceftriaxoma		ceftazidima			
	cefotaxime					
4ª geração	cefepime					
	cefpirona					
5ª geração	ceftarolina					
carbapenênicos	meropenem					
	imipenem+cislastina					
monobactâmicos	aztreonam					
inibidores da betalactamase	sulbactam	ácido clavulínico				
	tazobactam					
não lactâmicos	glicopeptídeos	vancomicina	bacitracina			
		teicoplanina	polimixina B			
síntese proteica	inibidor da S30	aminoglicosídeo	gentamicina	tobramicina		
			amicacina	neomicina		
		estreptomina				
	inibidor da S60	tetraciclina	tetraciclina	minociclina		
			doxiciclina			
	macrolídeos	eritromicina	claritromicina			
		azitromicina				
	lincosamina	clindamicina				
DNA topoisomerase	fluoroquinolonas	ciprofloxacino	norfloxacino			
		levofloxacino	moxifloxacino			
	quinolonas	ácido nalidíxico				
dano DNA	imidazólico	metronidazol				
múltiplas ações	várias proteínas ribossomas	antiséptico urinário	nitrofurantoína			

Critérios de cura

Os critérios de cura para DIP variam de acordo com os estudos. A maioria dos estudos utiliza a presença de melhora clínica, enquanto que outros utilizam uma redução de 70% da dor inicial; este critério, contudo, apresenta algumas limitações; consideremos dois casos, ambos na mesma escala analógica visual de 10 pontos para dor: uma paciente começou com uma pontuação de dor de 10 em 10 e a outra com uma pontuação de dor de 5 em 10. Após o tratamento, ambas relataram uma pontuação de dor de 2. A primeira seria considerada curada e a segunda não. Portanto, há uma clara necessidade de desenvolver medidas de resultados centrais que levem em consideração as diferentes medidas de efeito em uso (Savaris *et al.*, 2020).

Eficácia dos Tratamentos para Doença Inflamatória Pélvica

Uma revisão da Cochrane apresentou os resumos dos estudos randomizados e a eficácia das diferentes modalidades de tratamento para a doença inflamatória pélvica (Savaris *et al.*, 2020). A [Tabela 10](#) resume os achados dos tratamentos que utilizam ampicilina+sulbactam, gentamicina+clindamicina, amoxicilina+clavulanato, ceftriaxona com doxiciclina ou azitromicina.

Tabela 10. Eficácia dos principais tratamentos utilizados para a doença inflamatória pélvica

Tratamento	cura (n)	total (n)	cura (%)	IC95%		Referência
ampicilina+sulbactam	19	22	0,864	0,6666	0,9525	(Crombleholme <i>et al.</i> , 1987)
	33	35	0,943	0,8139	0,9842	(Hemsell <i>et al.</i> , 1990)
	23	38	0,605	0,4472	0,7440	(Kosseim <i>et al.</i> , 1991)
	75	82	0,915	0,8341	0,9580	(Hemsell <i>et al.</i> , 1993)
	47	66	0,712	0,5936	0,8073	(McGregor <i>et al.</i> , 1994)
	37	38	0,974	0,8650	0,9953	(Stiglmayer <i>et al.</i> , 1996)
	27	47	0,574	0,4328	0,7049	(Jemsek; Harrison, 1997)
	18	30	0,600	0,4232	0,7541	(Gunning, J., 1986)
gentamicina+clindamicina	32	36	0,889	0,7468	0,9559	(Henry, 1985)
	7	9	0,778	0,4526	0,9368	(Roy; Wilkins, 1985)
	18	20	0,900	0,6990	0,9721	(Lebceuf <i>et al.</i> , 1987)
	13	15	0,867	0,6212	0,9626	(Apuzzio <i>et al.</i> , 1989)
	34	40	0,850	0,7093	0,9294	(Crombleholme <i>et al.</i> , 1989)

Tratamento	cura (n)	total (n)	cura (%)	IC95%		Referência
	21	29	0,724	0,5428	0,8530	(Martens <i>et al.</i> , 1990)
	14	21	0,667	0,4537	0,8281	(Roy <i>et al.</i> , 1990)
	46	49	0,939	0,8348	0,9790	(Walters; Gibbs, 1990)
	11	14	0,786	0,5241	0,9243	(Walters; Gibbs, 1990)
	28	36	0,778	0,6191	0,8828	(Thadepalli <i>et al.</i> , 1991)
	46	50	0,920	0,8116	0,9685	(Larsen; Gabel-Hughes; Kreter, 1992)
	60	88	0,682	0,5787	0,7698	(Noah, 1992)
	17	18	0,944	0,7424	0,9901	(Hoyme <i>et al.</i> , 1993)
	98	110	0,891	0,8189	0,9365	(Hemsell <i>et al.</i> , 1994)
	38	41	0,927	0,8057	0,9748	(Balbi <i>et al.</i> , 1996)
	202	253	0,798	0,7447	0,8432	(Hemsell <i>et al.</i> , 1997)
	18	22	0,818	0,6148	0,9269	(Sirayapiwat, 2002)
	30	33	0,909	0,7643	0,9686	(Gunning, J. E., 1986)
	17	30	0,567	0,3920	0,7262	(Gunning, J., 1986)
amoxicilina+clavulanato	20	22	0,909	0,7218	0,9747	(Ciraru-Vigneron <i>et al.</i> , 1986)
	18	20	0,900	0,6990	0,9721	(Tison <i>et al.</i> , 1988)
	40	42	0,952	0,8421	0,9868	(Buisson <i>et al.</i> , 1989)
	67	78	0,859	0,7649	0,9194	(Cirau-Vigneron <i>et al.</i> , 1989)
	67	70	0,957	0,8814	0,9853	(Ciraru-Vigneron <i>et al.</i> , 1986)
ceftriaxona+doxiciclina	52	69	0,754	0,6404	0,8401	(Arredondo <i>et al.</i> , 1997)
	42	58	0,724	0,5980	0,8225	(Savaris <i>et al.</i> , 2007)
	94	117	0,803	0,7223	0,8653	(Wiesenfeld <i>et al.</i> , 2021)
	96	116	0,828	0,7486	0,8855	(Wiesenfeld <i>et al.</i> , 2021)
ceftriaxona+azitromicina	56	60	0,933	0,8407	0,9738	(Savaris <i>et al.</i> , 2007)
	68	160	0,425	0,3510	0,5025	(Dean <i>et al.</i> , 2021)

Para o tratamento da doença inflamatória pélvica, pode ser feito ambulatorialmente em casos leves, mas a internação hospitalar está indicada quando as pacientes que apresentam uma das condições abaixo tem indicação de internação (Workowski *et al.*, 2021):

1. Doença inflamatória pélvica grave, com sintomas como febre igual ou maior que 38,5°C, náusea e vômito.
2. DIP complicada com abscesso pélvico, incluindo abscesso tubo-ovariano.
3. Possível necessidade de avaliação diagnóstica invasiva para outras causas (como apendicite ou torção ovariana) ou intervenção cirúrgica para suspeita de abscesso tubo-ovariano rompido.
4. Incapacidade de tomar medicamentos por via oral.
5. Gravidez.
6. Falta de resposta ou tolerância aos medicamentos orais.
7. Preocupação com a não adesão à terapia.

Tratamento cirúrgico

Pacientes com abaulamentos no fundo de saco vaginal podem apresentar loculações pélvicas, e a culdotomia estaria indicada (Landers; Sweet, 1985) mas esta abordagem tem sido pouco utilizada atualmente. A punção guiada por imagem tem sido o método preferido para estes casos. Pacientes submetidas à terapia antimicrobiana em conjunto com a punção guiada tem uma maior chance de cura. Türen Demir et al, num estudo retrospectivo, verificaram que as pacientes que foram submetidas a punção guiada por imagem e antibióticos tinham um OR 13 de obter cura em relação que só receberam tratamento antimicrobiano [cura/total - punção:104/106; 0,981 (IC95%: 0,934 a 0,995), antibiótico: 70/88; 0,795 (IC95%: 0,7 a 0,867)] (Türen Demir; Energin; Kilic, 2023).

Nos casos onde a laparoscopia foi a abordagem diagnóstica inicial, pode haver algum benefício, durante a laparoscopia, para lisar aderências, aspirar piossalpinges, dissecar e drenar loculações de pus e irrigar a cavidade pélvica e abdominal. Os tecidos em uma fase aguda de inflamação são mais friáveis, sendo que há o potencial para laceração ou perfuração de algum órgão. A remoção de órgãos pélvicos deve ser reservada para casos que não responderam a um curso inicial de antibioticoterapia.

A laparotomia não é a primeira escolha no manejo da doença inflamatória pélvica, mas há três situações clínicas a indicam:

1. peritonite generalizada associada a sinais de sepse secundária a um abscesso tubo-ovariano rompido
2. Um diagnóstico pré-operatório alternativo com doença inflamatória pélvica descoberta durante cirurgia exploratória; e

3. Presença de casos graves de doença inflamatória pélvica com formação de abscesso tubo-ovariano refratário à terapia medicamentosa.

A determinação da extensão da doença e o desejo de fertilidade futura da paciente devem definir os limites da remoção durante a cirurgia. Em pacientes que desejam fertilidade futura, recomenda-se uma abordagem conservadora, naquelas com prole completa e sem desejo reprodutivo, a histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia bilateral devem ser realizadas (Soper, 1991).

Custos em saúde no Brasil

Na maioria dos sistemas de saúde do mundo, os recursos são limitados e insuficientes para todas as necessidades, isso porque, enquanto as necessidades de saúde são praticamente infinitas, os recursos para atendê-las não o são, e a saúde, apesar de ser um bem fundamental e de especial importância, não é o único bem que uma sociedade tem interesse em usufruir (Danbury *et al.*, 2020; Newdick, 1995).

No Brasil, esse cenário não é diferente com diversos desafios frente ao aumento dos custos, como a utilização de recursos médicos baseada em evidências, a inclusão de novas tecnologias e mudanças demográficas (OECD, 2023).

A divisão de saúde da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), apresentou dados de gastos em saúde dos países membros correspondente ao ano de 2019. Os dados apresentados levam em consideração os gastos com saúde medindo o consumo final de bens e serviços de saúde (ou seja, gastos correntes com saúde), incluindo cuidados pessoais de saúde (cuidados curativos, cuidados de reabilitação, cuidados de longo prazo, serviços auxiliares e produtos médicos) e serviços coletivos (prevenção e serviços de saúde pública como bem como a administração da saúde), mas excluindo os gastos com investimentos. Os cuidados de saúde são financiados através de gastos do governo e seguro de saúde compulsório ("Governo/obrigatório"), bem como seguro de saúde voluntário e *out of pocket*, como pagamentos diretos das famílias, organizações não governamentais (ONG) e empresas privadas ("Voluntário").

Em 2019, o gasto per capita despendido ao ano no Brasil foi de US\$1498, sendo US\$ 612 pelo governo, US\$ 839 dos voluntários e US\$ 373 *out of pocket* (Figura 5) (OECD, 2023).

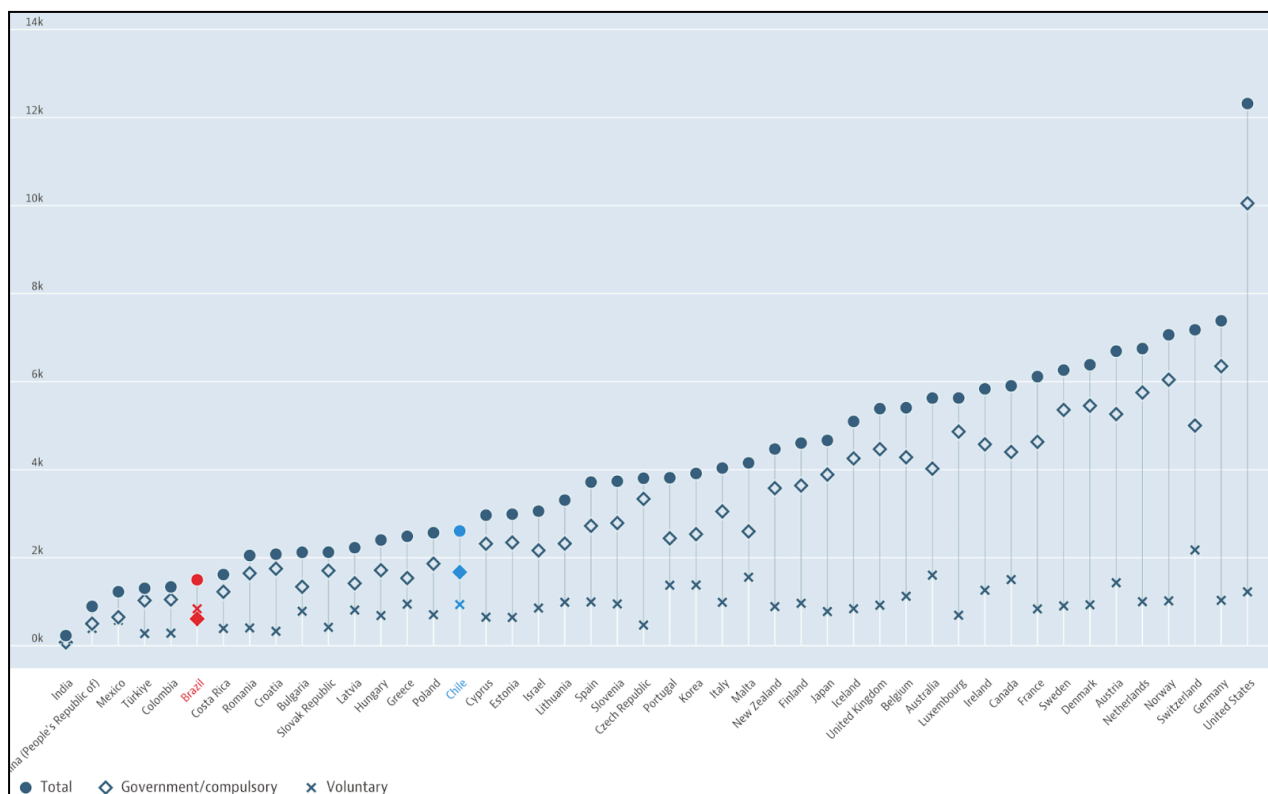


Figura 5. Gastos com saúde: total / Governo / compulsório / voluntário, Dolars US/per capita, 2021 ou o último disponível (OECD, 2023)

Custos com DIP

O custo para tratar DIP no Brasil pode variar significativamente dependendo de alguns fatores, como a gravidade da doença, o tipo de tratamento necessário, o acesso aos serviços de saúde e o local onde o tratamento é realizado (hospital público, hospital privado, etc.). No contexto da DIP, observa-se uma escassez de estudos econômicos disponíveis, com uma ainda menor representatividade quando se trata da realidade brasileira.

Nas últimas décadas, os estudos econômicos concentram-se na sua maioria na avaliação dos custos impostos pelas doenças sexualmente transmissíveis, que podem causar DIP (Centers for Disease Control and Prevention, 1997).

Curran publicou que a cronicidade da epidemia de doenças sexualmente transmissíveis que iniciou no meio dos anos 60, poderia ser seguida por uma epidemia de DIP e suas sequelas. Os custos da DIP em 1979 foram de US\$ 644.503.100, sendo US\$ 398.650.000 para custos hospitalares, US\$ 86.512.500 com custos da cirurgia, US\$ 128.650.000 com custos

ambulatoriais e US\$ 30.690.600 com outros custos diretos. Considerando uma média de 212.611 hospitalizações por ano, o custo direto por internação para cada caso de DIP foi de US\$ 3031,27 (Curran, 1980).

Washington et al estimaram, em 1984, que o custo total com a DIP foi de US\$ 3,5 bilhões (Washington; Arno; Brooks, 1986); os custos diretos com a DIP e com as doença associadas com a DIP, gravidez ectópica e infertilidade, foram estimados em US\$ 2,7 bilhões, enquanto os custos indiretos, US\$ 1,5 bilhões (Washington, 1991) para o ano de 1990.

A carga (*burden*) da DIP entre as mulheres, medido em termos DALY (*Disability-Adjusted Life Year* - perda de anos de vida ajustados por incapacidade) foi de 148.000 anos de vida saudável perdidos pela doença (*years of healthy life lost due to disability* - YLDs) no mundo; na América Latina e Caribe, 18.300; estes dados são superiores a carga da imunodeficiência adquirida (HIV): 122.800 e 10.200, respectivamente (World Bank, 1993). Em 2021, conforme dados globais do *Institute for Health Metrics and Evaluation*, a DIP resultou em 148.000 YLDs (95% UI 227 000–92 000) (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2024).

Rein et al relataram que, em 1995, 1,2 milhões de consultas ocorreram nos Estados Unidos. O custo total por visita médica US\$ 860,9, sendo que para pacientes internadas foi de US\$ 4366 (Desvio Padrão (DP) US\$ 5843) e para pacientes ambulatoriais foi de US\$ 451 (DP US\$ 912), totalizando um custo anual de US\$ 1,06 bilhões (Rein *et al.*, 2000).

Trent et al publicaram os custos diretos em adolescentes da John Hopkins School of Medicine. Entre 2008 e 2009, a média dos custos totais (médicos, hospital, ambulatório) para cada caso de DIP foi de US\$ 9275,30 para pacientes internadas e US\$ 1311,48 para pacientes ambulatoriais. A média geral do custo da DIP dentro da instituição foi de US\$ 3025 (DP: US\$ 4155) (Trent; Ellen; Frick, 2011).

Aghaizu et al, numa amostra prospectiva de 2115 estudantes femininas de Londres, entre 16 e 24 anos, com seguimento de 12 meses, verificaram que a incidência geral de DIP nesta população foi de 1,7% (36 de 2115; IC95%= 1,2% a 2,3%); das que tinham *Chlamydia trachomatis* (CT) positiva foi de 1,5% (1 de 66; IC95%= 0,2% a 8%). O custo médio por caso, considerando 2 visitas, foi de £163 (£29 a £960), ao dobrar o tempo estimado para cada visita, a média do custo de cada episódio de DIP foi de £191 (£160) (Aghaizu *et al.*, 2011).

A Clamídia e a Gonorreia são responsáveis por cerca de 40% das causas de DIP nos Estados Unidos da America (Sweeney *et al.*, 2022). Kumar et al usaram os dados administrativos da IBM Watson Health Market Scan Outpatient Commercial Database de 2016-2017. Eles verificaram que o custo direto para o tratamento da clamídia foi de US\$151 e de US\$85 para a gonorréia por pessoa. A perda de produtividade daqueles que faltaram ao trabalho para buscar tratamento para CT e Neisseria gonorrhoeae (NG) foi avaliada em US\$206 e US\$246, respectivamente, por pessoa (Kumar; Chesson; Gift, 2021).

Um estudo comparou os impactos da hospitalização das pacientes com DIP e o ganho na redução de complicações. Os autores constataram que, se a hospitalização diminuir as complicações da DIP em 10%, 20% ou 30%, o custo/QALY ganho é de US\$ 145.000, US\$ 67.400 ou US\$ 42.400, respectivamente, em comparação com a terapia ambulatorial. As suposições sobre os efeitos da hospitalização no desenvolvimento da dor pélvica crônica pesam muito na análise; os custos/QALY ganhos pela hospitalização aumentam consideravelmente se a dor crônica não for afetada (Smith; Ness; Roberts, 2007).

O estudo de McNeeley et al demonstrou que as despesas e custos hospitalares refletiram diretamente o sucesso ou o fracasso da terapia inicial escolhida para o tratamento da DIP (McNeeley *et al.*, 1998). A terapia tripla com custo médio de US\$ 4.337 foi mais cara que cefotetan mais doxiciclina com custo médio de US\$ 3.681 e clindamicina mais gentamicina com custo médio de US\$ 3.616 em pacientes que responderam favoravelmente à terapia inicial. O custo médio de cefotetan mais doxiciclina e clindamicina mais gentamicina em pacientes com falha terapêutica foi de US\$ 14.128, e o custo médio foi de US\$ 7.846. Além disso, os custos do cirurgião para pacientes com abscesso tubo-ovariano totalizaram US\$ 15.100 em mulheres tratadas com clindamicina mais gentamicina, US\$ 9.400 em mulheres tratadas com cefotetan mais doxiciclina e US\$ 4.000 em mulheres tratadas com ampicilina/clindamicina/gentamicina (McNeeley *et al.*, 1998).

A DIP pode necessitar de tratamento cirúrgico nos casos mais graves. No Brasil, os custos diretos e indiretos de uma videolaparoscopia somaram o montante de R\$10.108,10 e da laparoscopia o montante de R\$12.568,14 (Reichenbach *et al.*, 2023).

Em Portugal, a dissertação de Louro M., demonstrou um custo final médio de uma laparoscopia ficou avaliado em 3298,09€, enquanto o custo de uma laparotomia se situou num patamar acima, com 7670,77€ (Louro, 2011).

Economia em Saúde

As decisões clínicas não são inevitáveis (Weinstein, 1980), mas também devem ser feitas sob condições de incerteza, e esta incerteza surge de várias fontes, entre as quais estão:

1. erros em dados clínicos;
2. ambigüidade de dados clínicos;
3. variações de interpretações;
4. incerteza sobre as relações entre a informação clínica e a presença da doença;
5. incerteza sobre os efeitos do tratamento.

Assim, segundo Forner et al, a tomada de decisão em saúde é complexa e pode envolver uma incerteza substancial (Forner *et al.*, 2021). Abordagens estruturadas e sistemáticas para a integração das evidências disponíveis, avaliação da incerteza e determinação da escolha são um benefício significativo em uma era de "cuidados baseados em valor".

Para auxiliar na identificação das ações de prevenção em saúde ou tratamentos que oferecem um uso mais eficaz dos recursos são utilizadas as avaliações econômicas. Essas avaliações são realizadas através de identificação, medição e valorização dos insumos e resultados das intervenções alternativas e geralmente são realizadas juntamente com ensaios clínicos.

A avaliação econômica dentro do ensaio clínico pode usar a modelagem de decisão, para avaliar a relação custo-efetividade das intervenções durante um período de tempo prolongado (McManus; Sach; Levell, 2019).

Existem três abordagens principais de modelagem: árvores de decisão, modelos de Markov e modelos de simulação de eventos discretos (SED). As árvores de decisão fornecem uma estrutura formal na qual as decisões e os eventos aleatórios são vinculados da esquerda para a direita na ordem em que ocorreriam. Um modelo de Markov é uma árvore de decisão repetida na qual os eventos são modelados como transições de um estado de saúde para outro ao longo do tempo. Em vez de ter uma probabilidade de passar de um estado de saúde para outro durante um período de tempo fixo, uma SED simula diretamente o tempo até o próximo evento. Em sua revisão das abordagens de modelagem, Karnon e Brown observaram que cenários simples ocorrendo em um curto período de tempo podem ser melhor modelados usando uma árvore de decisão (Karnon; Brown, 1998).

Árvore de decisão

Um modelo de decisão é uma representação simplificada e abstrata da realidade. Um modelo não tem por objetivo ser idêntico à realidade. Pelo contrário, ele busca representar o mundo real através de uma abstração, o que nos ajuda a entender como ele funciona. O modelo deve captar os aspectos fundamentais da realidade. Todos os modelos são simplificações da realidade e nunca será possível para um modelo incluir todas as possíveis ramificações de uma opção particular a ser considerada (Caldwell, 2007):

Árvore de decisão é a forma mais simples dos modelos de decisão usados rotineiramente. Ela é valorizada pela sua transparência e excelente capacidade de descrever as opções alternativas (Petrou; Gray, 2011). A árvore de decisão é uma ferramenta visual que descreve graficamente os três principais componentes de um problema de decisão: o modelo propriamente dito, as probabilidades de ocorrência dos vários eventos que estão sendo modelados e os valores dos desfechos que existem no final de cada percurso (Chapman; Sonnenberg, 2003). Sua estrutura é composta de nós, ramos e desfechos. Existem três tipos de nós: nó de decisão, nó de chance e nó terminal. O nó de decisão é representado por um quadrado e indica a decisão fundamental que está sendo considerada, de incorporação de uma tecnologia. O nó de decisão é seguido por um nó de chance, representado por um círculo, que descreve os vários eventos subsequentes. Cada desfecho possível é associado à sua probabilidade de ocorrência, e as probabilidades representam a possibilidade de um evento particular ocorrer ou a proporção esperada de pacientes de uma coorte que vivenciarão o evento previsto. O nó terminal, representado por um triângulo, indica o valor de um determinado desfecho em saúde (Haddix; Teutsch; Corso, 2003).

As consequências como custos e efeitos de eventos e decisões podem ser atribuídas em cada nó da árvore ou acumuladas de uma só vez nos nós finais da árvore, dependendo de como a árvore é configurada. Decisão sequencial ou nós de chance permitem capturar as informações relevantes necessárias para comparar a efetividade de custo esperada de diferentes cenários de tratamento. O efeito médio e/ou custos associados a cada opção de tratamento ou ramificação podem ser estimados “revertendo” a árvore, ou seja, calculando as médias ponderadas para os resultados de interesse das estratégias comparadas na raiz da árvore de decisão (Heeg, 2015).

O principal objetivo da análise de decisão é oferecer uma representação teórica das escolhas feitas em um ambiente de incerteza. A técnica de árvores de decisão representa e mede a incerteza associada à tomada de decisão, na esperança de entender melhor a lógica das decisões e, ao mesmo tempo, otimizar a relação ganho versus custo. O objetivo é calcular,

dentro de uma série de decisões, o peso de sua importância expressa em termos de utilidade ou desvantagem (Dantchev, 1996).

Em princípio, qualquer problema de decisão que satisfaça a suposição de independência entre os pacientes pode ser representado por uma árvore de decisão. É comum construir tais árvores com um único nó de decisão na raiz da árvore, que então se torna um conjunto de probabilidade ligada às árvores, uma para cada opção de política. (Barton; Bryan; Robinson, 2004).

Sculpher et al. recomendam que a estrutura do modelo seja o mais simples possível, consistente com o problema de decisão e uma teoria do curso da doença. Eles não abordam a questão de quais técnicas de modelagem específicas usar, mas assumem implicitamente, ao fazer suas recomendações, o uso de um modelo de corte (Sculpher; Fenwick; Claxton, 2000).

O modelo de árvore de decisão consegue representar problemas clínicos que apresentam relações diretas com desfechos de curta duração (de Soárez; Soares; Novaes, 2014).

Tomar a decisão certa está se tornando o fator chave para o alcance bem-sucedido dos objetivos em saúde. As maneiras de encontrar a decisão certa são tantas quanto o número de pessoas que devem fazê-las. Ainda assim, a ideia é a mesma para muitos deles: uma decisão geralmente é tomada como uma combinação de experiências de resolução de casos semelhantes, os resultados de pesquisas recentes e experiências pessoais de julgamento (Podgorelec et al., 2002).

Modelo e Fontes de dados

Os dados utilizados para construir as estimativas dos parâmetros do modelo (efetividade clínica, uso de recursos, “utilities”, etc.) podem ser extremamente variados e obtidos de diversas fontes; ensaios clínicos, estudos observacionais, bases de dados administrativos, série de casos, opinião de especialistas e/ou análises secundárias (como revisões sistemáticas, meta-análises). Raramente todos os dados necessários nas avaliações econômicas são extraídos de uma única fonte. Os modelos são alimentados com as informações disponíveis e combinarão dados de múltiplas fontes primárias e/ou secundárias (de Soárez; Soares; Novaes, 2014). A identificação e a mensuração dos custos de atenção à saúde apresentam grande complexidade, pois os custos têm como contexto a realidade econômica em que a tecnologia está sendo adotada.

A perspectiva é um termo econômico que descreve de quem são os custos relevantes com base no propósito do estudo (Rascati, 2013). É essencial especificar a perspectiva do estudo

porque um item pode ser considerado custo a partir de um ponto de vista, mas não a partir de outro. Uma vez que a gama relevante de custos tenha sido identificada, os itens individuais devem ser medidos e avaliados. Assim, o custo tem dois elementos: a mensuração da quantidade de uso de recursos e a atribuição de custos unitários ou preços (Drummond *et al.*, 2005).

Os custos podem ser classificados em custos diretos (médicos ou não médicos), indiretos, e intangíveis (Walley; Haycox, 1997). Custos diretos médicos, são os custos diretamente relacionados ao tratamento ou a intervenções realizadas no sistema de saúde, seja ele público, privado ou suplementar. Como exemplos, incluem-se os custos de testes de diagnósticos, tempo de hospitalização, honorários médicos, materiais de consumo e medicamentos (Eisenberg, 1989).

Custos diretos não médicos são custos abrangendo os gastos com itens não habitualmente classificados como consumos médicos ou de saúde. Pode-se citar o custo referente ao transporte, custo do acompanhante e reabilitação (Eisenberg, 1989; Guedes; Guedes; Chaoubah, 2016).

Os custos indiretos recaem sobre os pacientes, à família e à sociedade, e se referem à perda de capacidade produtiva do indivíduo frente ao processo de adoecimento ou mortalidade precoce. Essa categoria representa dias de trabalho perdidos e incapacidade de realizar as atividades, por exemplo. A mensuração do custo indireto é complexa, pois considera o ônus da doença para a sociedade e para a economia. A inclusão de custos indiretos amplia a perspectiva da análise da avaliação econômica, que passa a refletir a perspectiva da sociedade, permitindo a avaliação dos impactos sociais da introdução da tecnologia (Goossens *et al.*, 2000).

Custos intangíveis são os custos associados à dor, sofrimento, perda emocional e discriminação social. Esses custos são de difícil mensuração e valoração monetária, pois dependem da percepção que o indivíduo tem de sua condição de saúde e engloba aspectos físicos, emocionais e sociais (Nita *et al.*, 2009).

Um método alternativo de categorização de custos foi proposto por Drummond *et al.* (Drummond *et al.*, 2005) incluindo as seguintes categorias: custos do setor de assistência à saúde; custos de outros setores; custos do paciente e da família e custos de produtividade. A categoria de custos do setor de assistência à saúde inclui recursos médicos consumidos por

entidades de assistência à saúde, sendo similares aos da definição de custos diretos médicos. Custos de outros setores incluem impactos causados por algumas doenças e seus tratamentos sobre setores não relacionados à assistência à saúde, como serviços domésticos e educacionais. A categoria custos do paciente e da família incluem custos diretos médicos e não médicos que cabem ao paciente ou à família. Os custos de produtividade, por sua vez, são semelhantes ao termo econômico de custos indiretos.

A mensuração dos custos pode ser feita utilizando-se três técnicas: microcusteio (*micro-costing*), macrocusteio (*gross-costing*) e técnica mista. O microcusteio é o método mais preciso de estimativa de custos e envolve a coleta de informações sobre o uso de recursos para cada componente de uma intervenção. O macrocusteio pode ser simples e transparente, abrangendo variabilidade regional e institucional. A técnica mista combina o micro e o macrocusteio e usa este último na inexistência do primeiro (Rascati, 2013).

A análise de custos é uma característica central de todas as avaliações econômicas, mas muitas vezes tem recebido pouca atenção. Os estudos de Graves et al. (Graves *et al.*, 2002; Rascati, 2013) e Halliday e Darba (Halliday; Darba, 2003) comentaram sobre as inadequações na prática atual, como deficiências na especificação da perspectiva de estudo, na estimativa de quantidades e preços, e até mesmo na identificação do ano a que os custos se aplicam.

No método de custeio por absorção, conforme apresentado por Camargos e Gonçalves (Camargos; Gonçalves, 2004), todos os custos de produção (diretos ou indiretos) são alocados aos produtos. Inicialmente, classifica-se os custos em indiretos e diretos, sendo que ambos são “absorvidos” pelos produtos (acumulados) durante o processo de produção.

A metodologia de custeio por absorção é o único método aceito pela legislação brasileira e talvez, por esta razão, seja o mais utilizado pelas instituições vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS). Essa metodologia permite a segmentação em centro de custos (áreas de atividades específicas: internação, centro cirúrgico, lavanderia, nutrição, administração, laboratório etc.). Os custos diretos são apropriados diretamente aos procedimentos realizados, enquanto os custos indiretos são rateados de acordo com a necessidade da instituição (Brasil. Ministério da Saúde, 2013).

A análise de custos é uma ferramenta para garantir a eficiência econômica. Nos hospitais é muito difícil custear o produto do serviço devido à natureza intangível do produto e à

dificuldade de custear elementos como mão de obra que contribuem significativamente para o custo. Isso também influenciará as decisões de precificação do produto e controle de custos. Alocações de custos ineficientes podem dificultar a tarefa do administrador hospitalar (Gupta; Parmar, 2001).

Medidas de desfechos em saúde

A análise dos desfechos, também conhecidos como resultados, impactos ou consequências de uma intervenção em saúde, permite conhecer o valor de uma intervenção, não apenas na perspectiva monetária, mas principalmente no que tange ao conjunto de suas consequências. Dessa forma, podem ser expressos em unidades monetárias, clínicas e humanísticas (Robinson, 1993). São variáveis de resposta que possibilitam avaliar a eficácia e/ou segurança de um medicamento e são constituídos de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais qualitativos ou quantitativos (Nita *et al.*, 2010).

Os estudos de avaliação econômica são realizados de diferentes maneiras, em função, principalmente, dos desfechos de saúde selecionados. Silva et al (Silva; Silva; Pereira, 2016) descreve a tipologia dos desfechos, classificados em desfechos clínicos, desfechos de utilidade e desfechos monetários.

Os desfechos clínicos devem ser objetivos e de fácil mensuração, pois representam um benefício real para o paciente. Os desfechos intermediários ou secundários são mais comumente usados nos estudos com o intuito de reduzir o tempo, a complexidade e os custos. Entretanto, se não refletirem o benefício da intervenção em longo prazo, seus resultados podem ser questionáveis (Garattini *et al.*, 2002). Os desfechos finalísticos ou principais focam em efeitos mais amplos que uma tecnologia pode acarretar na saúde da população e, por isso, tendem a ser mais relevantes para as avaliações econômicas que os intermediários (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, 2014).

Os desfechos de utilidade, como a avaliação da qualidade de vida, tornaram-se mais expressivos durante os últimos anos, pois valoriza a perspectiva do paciente e possibilita a abordagem da saúde dos indivíduos e diferentes domínios. Na área da economia da saúde, essa medida vem sendo recomendada por diretrizes internacionais (Weinstein *et al.*, 1996) e por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, como o *The National Institute for Health and Care Excellence* do Reino Unido (Rawlins; Barnett; Stevens, 2010).

No contexto da análise econômica deste trabalho é necessário utilizar desfechos clínicos associados às doenças agudas, como na DIP. Os desfechos clínicos compreendem os sinais e sintomas resultantes de um agravo ou de seu manejo. Alguns desfechos são de fácil mensuração, como sequelas relevantes e óbito. Outros dependem do conhecimento da história natural da doença. (Silva; Silva; Pereira, 2016).

Na árvore de decisão representativa do curso da doença inflamatória pélvica utilizamos a dor da paciente como efeito ou consequência imediata. A avaliação da dor é um desfecho desencadeador para a tomada de decisão ([Anexo 1](#)). Ela pode resultar na troca do tratamento, inculindo mais custos ao sistema, e também na alta da paciente. Desta forma, a avaliação da dor perfaz o desfecho definido para a análise econômica realizada com foco na perspectiva do hospital.

Cabe ressaltar que vários estudos exploraram os aspectos econômicos do tratamento da dor aguda. São exemplos relevantes de como os desfechos de uma doença aguda podem ser analisados economicamente.

Gray *et al.* discutem, em seu estudo, a economia dos serviços de assistência para dor aguda sob a perspectiva de diferentes partes interessadas, incluindo pacientes, prestadores de cuidados de saúde e pagadores. Eles analisam o impacto direto e indireto dos programas de medicina da dor aguda sobre estas partes interessadas e discute como tais programas podem alinhar-se com modelos de cuidados de saúde baseados em valor. (Gray *et al.*, 2017).

O estudo de dos custos econômicos da dor nos Estados Unidos realizado por Gaskin e Richard, em 2012, estima que o custo nacional da dor, incluindo a dor aguda, esteja entre 560 e 635 mil milhões de dólares, o que é maior do que o custo das condições de saúde prioritárias do país. Eles sugerem que com esse alto custo para a sociedade, sejam priorizadas a investigação, educação e formação para defender o sucesso do tratamento, gestão e prevenção da dor. (Gaskin; Richard, 2012)

Custo efetividade

A análise de custo-efetividade (ACE) apresenta como resultado o custo por uma medida de desfecho da prática clínica. Portanto, os estudos de ACE são sempre comparativos e explícitos e se destinam a selecionar a melhor opção para atingir a maior eficiência (Nita *et al.*, 2009). De modo geral, esta análise deve ser elaborada tendo como referência uma alternativa

que sirva como padrão. Na prática, é desejável que o padrão represente um protocolo vigente ou um fármaco padronizado, por exemplo (Secoli; Follador, 2010).

Os resultados de ACE são apresentados sob a forma de uma razão chamada razão de custo-efetividade incremental (RCEI ou em inglês ICER, *Incremental Cost- Effectiveness Ratio*), sendo calculada dividindo-se a diferença entre os custos das duas intervenções pela diferença entre os respectivos efeitos, em termos de saúde (efetividade). Determina-se o custo adicional para se obter um incremento de uma unidade de benefício quando uma opção é comparada a outra (Drummond *et al.*, 2005).

Razão Custo Efetividade Incremental (RCEI)

Segundo o Consórcio de *experts* da Universidade de York, uma razão custo-efetividade incremental é uma medida sumária que representa o valor econômico de uma intervenção, em comparação com uma alternativa (comparador). Geralmente é o principal produto ou resultado de uma avaliação econômica.

Uma RCEI é calculada dividindo a diferença nos custos totais (custo incremental) pela diferença na medida escolhida do resultado ou efeito na saúde (efeito incremental) para fornecer uma proporção de “custo extra por unidade extra de efeito na saúde” – para a terapia mais cara versus a alternativa. No Reino Unido, o QALY é mais frequentemente utilizado como medida do efeito na saúde, permitindo que as RCEI sejam comparadas entre áreas de doença, mas noutros sistemas de saúde podem ser utilizadas outras medidas de efeito na saúde.

Na tomada de decisões, as RCEI são mais úteis quando a nova intervenção é mais dispendiosa, mas gera um efeito melhorado na saúde. As RCEI comunicadas pelas avaliações econômicas são comparadas com um limiar pré-determinado (ver limiar de custo-eficácia) para decidir se a escolha da nova intervenção é uma utilização eficiente dos recursos. (Drummond *et al.*, 2005; York Health Economics Consortium, 2016).

Diretriz para estudos de Análise Econômica

Com o aumento de estudos de avaliação econômica foi necessário desenvolver uma padronização para uma melhor qualidade.

A sociedade internacional para pesquisa em economia em saúde e resultados (ISPOR) publicou em 2013 o instrumento CHEERS – Padrões consolidados para o relato de avaliações

econômicas em saúde (Consolidated health economic evaluation reporting standards). Esse instrumento consiste em um checklist que idealmente deveria estar presente nas publicações de estudos de avaliação econômica em saúde (Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al., 2022; Silva *et al.*, 2017).

O guia de Padrões CHEERS na sua primeira versão, em 2013, apresentou 24 itens e agora na versão de 2022 apresenta 28 itens, refletindo a necessidade de orientações que possam ser mais facilmente aplicadas a todos os tipos de avaliação econômica da saúde, novos métodos e desenvolvimentos neste domínio.

O uso do roteiro é certamente um elemento para melhorar a qualidade dos relatos de pesquisas de avaliação econômica (Silva *et al.*, 2017).

JUSTIFICATIVA

As informações sobre a relação custo-efetividade incremental (RCEI) no contexto da doença inflamatória pélvica (DIP) são limitadas. A maioria das pesquisas foca na relação custo-efetividade relacionada à qualidade de vida das pacientes ao longo da vida (McNeeley *et al.*, 1998; Smith *et al.*, 2007). Existe uma falta de dados sobre a RCEI na perspectiva dos hospitais, especialmente no contexto de um hospital universitário brasileiro. Esta abordagem abrangente visa lançar luz sobre as nuances econômicas e clínicas das estratégias de tratamento de DIP, contribuindo com informações valiosas para o campo a partir da perspectiva de um hospital.

OBJETIVOS

Primário

Avaliar a relação custo-efetividade incremental entre os tratamentos mais eficazes para formas leves e graves de DIP, incluindo casos com ou sem abscesso tubo-ovariano, do ponto de vista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ao longo de uma de coorte de 18 anos.

Secundários

Na comparação entre pacientes com e sem abscesso tubo-ovariano, determinar se existem diferenças significativas nos valores médios da:

- proteína-C-reativa
- contagem total de leucócitos
- relação neutrófilos:linfócitos

HIPÓTESES

Para o objetivo principal

H_0

Não existe diferença em custo-efetividade incremental entre os tratamentos para formas leves e graves de DIP

H_a

Existe diferença em custo-efetividade incremental entre os tratamentos para formas leves e graves de DIP

Para o objetivo secundário

H_0

Na comparação entre pacientes com e sem ATO, não há diferenças significativas dos valores médios para PCR, contagem total de leucócitos e relação neutrófilos:linfócitos.

H_a

Na comparação entre pacientes com e sem ATO, há diferenças significativas dos valores médios para PCR, contagem total de leucócitos e relação neutrófilos:linfócitos.

REFERÊNCIAS

1993 SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES TREATMENT GUIDELINES. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control**, [s. l.], v. 42, n. RR-14, p. 1–102, 1993.

AGHAIZU, A. *et al.* What is the cost of pelvic inflammatory disease and how much could be prevented by screening for chlamydia trachomatis? Cost analysis of the Prevention of Pelvic Infection (POPI) trial. **Sexually transmitted infections**, [s. l.], v. 87, n. 4, p. 312–317, 2011.

ALLEN, L. A.; SCHOON, M. G. Laparoscopic diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. **British journal of obstetrics and gynaecology**, [s. l.], v. 90, n. 10, p. 966–968, 1983.

ALSAHABI, J. A.; ALDAKHIL, L. O.; ALOBAID, A. S. Tubo-ovarian abscess in non sexually active adolescents. **International journal of adolescent medicine and health**, [s. l.], v. 29, n. 2, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/ijamh-2015-0051>.

ALTMAN, D. G.; BLAND, J. M. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. **BMJ**, [s. l.], v. 308, n. 6943, p. 1552, 1994.

AMPICILLIN. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer**, [s. l.], v. 50, p. 153–167, 1990.

AMSEL, R. *et al.* Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **The American journal of medicine**, [s. l.], v. 74, n. 1, p. 14–22, 1983.

APUZZIO, J. J. *et al.* Comparison of parenteral ciprofloxacin with clindamycin-gentamicin in the treatment of pelvic infection. **The American journal of medicine**, [s. l.], v. 87, n. 5A, p. 148S – 151S, 1989.

ARREDONDO, J. L. *et al.* Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 170–178, 1997.

BACZYNSKA, A. *et al.* Morphology of human Fallopian tubes after infection with Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis--in vitro organ culture study. **Human reproduction**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 968–979, 2007.

BALBI, G. *et al.* [Acute pelvic inflammatory disease: comparison of therapeutic protocols]. **Minerva ginecologica**, [s. l.], v. 48, n. 1-2, p. 19–23, 1996.

BARTON, P.; BRYAN, S.; ROBINSON, S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. **Journal of health services research & policy**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 110–118, 2004.

BEAUDUY, C. E.; WINSTON, L. G. Antibióticos betalactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e na membrana celulares. In: KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. (org.). **Farmacologia Básica e Clínica**. 15ª. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2023. p. 821–843.

BEAUDY, C. E.; WINSTON, L. G. Tetraciclina, macrolídeos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas, oxazolidinonas e pleuromutilinas. In: KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W.

(org.). **Farmacologia básica e clínica**. 15. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2023. p. 844–856. Disponível em: Acesso em: 14 jul. 2023.

BEVAN, C. D. *et al.* Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. **British journal of obstetrics and gynaecology**, [s. l.], v. 102, n. 5, p. 407–414, 1995.

BLOCK, M.; BLANCHARD, D. L. Aminoglycosides. *In*: STATPEARLS [INTERNET]. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: Acesso em: 14 jul. 2023.

BOARDMAN, L. A. *et al.* Endovaginal sonography for the diagnosis of upper genital tract infection. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 90, n. 1, p. 54–57, 1997.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **[Introduction to Costs Management in Health]**. Brasília: {Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde}, 2013. (Gestão e Economia da Saúde). v. 2 Disponível em: Acesso em: 20 jul. 2023.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **[Introduction to Healthcare Cost Management]**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. (Gestão e Economia da Saúde). v. 2 Disponível em: Acesso em: 12 abr. 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. e. I. E. D. de C. e. T. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica**. [S. l.: s. n.], 2014. Disponível em: rebrats.saude.gov.br.

BRUMSTED, J. R.; MEAD, P. B.; GIBSON, M. Serum concentration of protein CA-125 in women with pelvic inflammatory disease. **Sexually transmitted diseases**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 144–147, 1988.

BRUNHAM, R. C. *et al.* Mucopurulent cervicitis--the ignored counterpart in women of urethritis in men. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 311, n. 1, p. 1–6, 1984.

BUISSON, P. *et al.* [Treatment of upper genital infections in women. Multicenter study of the comparative efficacy and tolerance of an amoxicillin-clavulanic acid combination and of a triple antibiotic combination]. **Revue francaise de gynecologie et d'obstetrique**, [s. l.], v. 84, n. 10, p. 699–703, 1989.

CACCIATORE, B. *et al.* Transvaginal sonographic findings in ambulatory patients with suspected pelvic inflammatory disease. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 80, n. 6, p. 912–916, 1992.

CALDWELL, D. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. A Briggs, M Sculpher, K Claxton. **International journal of epidemiology**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 476–477, 2007. Disponível em: Acesso em: 31 jul. 2023.

CAMARGOS, M. A.; GONÇALVES, M. A. Sistemas de acumulação de custos, métodos de custeio, critérios de atribuição de custos e tipos de custo: uma diferenciação didático-teórica para o ensino da disciplina Contabilidade de Custos. **Revista ANGRAD, Rio de Janeiro**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 97–118, 2004.

CARTA, A.; CONVERSANO, C. On the Use of Markov Models in Pharmacoeconomics: Pros and Cons and Implications for Policy Makers. **Frontiers in public health**, [s. l.], v. 8, p. 569500, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Chlamydia trachomatis genital infections--United States, 1995. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 46, n. 9, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072679/>. Acesso em: 8 jun.

2023.

CHAPARRO, M. V. *et al.* Laparoscopy for the confirmation and prognostic evaluation of pelvic inflammatory disease. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 307–309, 1978.

CHAPMAN, G. B.; SONNENBERG, F. A. Decision Modelling Techniques. *In*: CHAPMAN, G. B.; SONNENBERG, F. A. (org.). **Decision Making in Health Care: Theory, Psychology, and Applications**. New York: Cambridge University Press, 2003. p. 20–64.

CHAPPELL, C. A.; WIESENFELD, H. C. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. **Clinical obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 55, n. 4, p. 893–903, 2012.

CHERPES, T. L. *et al.* The associations between pelvic inflammatory disease, *Trichomonas vaginalis* infection, and positive herpes simplex virus type 2 serology. **Sexually transmitted diseases**, [s. l.], v. 33, n. 12, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16691155/>. Acesso em: 6 jun. 2023.

CHO, H.-W. *et al.* Pelvic Inflammatory Disease in Virgin Women With Tubo-ovarian Abscess: A Single-Center Experience and Literature Review. **Journal of pediatric and adolescent gynecology**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 203–208, 2017.

CHOW, A. W. *et al.* The bacteriology of acute pelvic inflammatory disease. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 122, n. 7, p. 876–879, 1975.

CINA, M. *et al.* *Mycoplasma genitalium* incidence, persistence, concordance between partners and progression: systematic review and meta-analysis. **Sexually transmitted infections**, [s. l.], v. 95, n. 5, p. 328–335, 2019.

CIRARU-VIGNERON, N. *et al.* [The drug combination amoxicillin-clavulanic acid compared to the triple combination ampicillin-gentamicin-metronidazole in the treatment of severe adnexal infections]. **Pathologie-biologie**, [s. l.], v. 34, n. 5 Pt 2, p. 665–668, 1986.

CIRAU-VIGNERON, N. *et al.* Amoxicillin/clavulanic acid ('Augmentin') compared with a combination of aminopenicillin, aminoglycoside and metronidazole in the treatment of pelvic inflammatory disease. **Pharmatherapeutica**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 312–319, 1989.

COHEN, C. R. *et al.* Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. **Sexually transmitted infections**, [s. l.], v. 81, n. 6, p. 463–466, 2005.

COHEN, D. J.; REYNOLDS, M. R. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 52, n. 25, p. 2119–2126, 2008.

COMUNIDADE AGHUSE - HISTÓRIA DO AGHUSE. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://sites.google.com/hcpa.edu.br/aghuse/hist%C3%B3ria-do-aghuse>. Acesso em: 12 abr. 2024.

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/policy/polaris/economics/cost-effectiveness/index.html>. Acesso em: 19 fev. 2024.

CROMBLEHOLME, W. R. *et al.* Ampicillin/sulbactam versus metronidazole-gentamicin in the

treatment of soft tissue pelvic infections. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 156, n. 2, p. 507–512, 1987.

CROMBLEHOLME, W. R. *et al.* Efficacy of single-agent therapy for the treatment of acute pelvic inflammatory disease with ciprofloxacin. **The American journal of medicine**, [s. l.], v. 87, n. 5A, p. 142S – 147S, 1989.

CURRAN, J. W. Economic consequences of pelvic inflammatory disease in the United States. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 138, n. 7 Pt 2, p. 848–851, 1980.

DANBURY, C. *et al.* **Law and Ethics in Intensive Care**. [S. l.]: Oxford University Press, 2020.

DANTCHEV, N. [Decision trees in psychiatric therapy]. **L'Encephale**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 205–214, 1996.

DAVIS, G. S. *et al.* What do diagnoses of pelvic inflammatory disease in specialist sexual health services in England tell us about chlamydia control?. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 224, n. 12 Suppl 2, p. S113–S120, 2021.

DEAN, G. *et al.* Treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease with a short-course azithromycin-based regimen versus ofloxacin plus metronidazole: results of a multicentre, randomised controlled trial. **Sexually transmitted infections**, [s. l.], v. 97, n. 3, p. 177–182, 2021.

DEMIRTAS, O. *et al.* 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**, [s. l.], v. 287, n. 3, p. 519–523, 2013a.

DEMIRTAS, O. *et al.* 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**, [s. l.], v. 287, n. 3, p. 519–523, 2013b.

DE SOÁREZ, P. C.; SOARES, M. O.; NOVAES, H. M. D. [Decision modeling for economic evaluation of health technologies]. **Ciencia & saude coletiva**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 4209–4222, 2014.

DRUMMOND, M. *et al.* **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. [S. l.]: Oxford University Press, USA, 2005.

DUK, J. M. *et al.* Serum CA 125 levels in patients with a provisional diagnosis of pelvic inflammatory disease. Clinical and theoretical implications. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, [s. l.], v. 68, n. 7, p. 637–641, 1989.

ECKERT, L. O. *et al.* Endometritis: the clinical-pathologic syndrome. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 186, n. 4, p. 690–695, 2002.

EDWARDS, D. I. Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 9–20, 1993.

EDWARDS, D. I. Reduction of nitroimidazoles in vitro and DNA damage. **Biochemical pharmacology**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 53–58, 1986.

EISENBERG, J. M. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 262, n. 20, p. 2879–2886, 1989.

ELIZUR, S. E. *et al.* Pelvic inflammatory disease in women with endometriosis is more severe than in those without. **The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 162–165, 2014.

ESCHENBACH, D. A. *et al.* Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 293, n. 4, p. 166–171, 1975.

FAHEY, J. V.; WIRA, C. R. Effect of menstrual status on antibacterial activity and secretory leukocyte protease inhibitor production by human uterine epithelial cells in culture. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 185, n. 11, p. 1606–1613, 2002.

FAN, H. *et al.* Characterization of tubo-ovarian abscess mimicking adnexal masses: Comparison between contrast-enhanced CT, F-FDG PET/CT and MRI. **Taiwanese journal of obstetrics & gynecology**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 40–46, 2018.

FICHOROVA, R. N. *et al.* The Contribution of Cervicovaginal Infections to the Immunomodulatory Effects of Hormonal Contraception. **mBio**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. e00221–15, 2015.

FLESH, G. *et al.* The intrauterine contraceptive device and acute salpingitis: a multifactor analysis. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 135, n. 3, p. 402–408, 1979.

FORNER, D. *et al.* Decision Modeling for Economic Evaluation in Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Review of Techniques. **Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, [s. l.], v. 164, n. 4, p. 741–750, 2021.

GALASK, R. P.; LARSEN, B.; OHM, M. J. Vaginal flora and its role in disease entities. **Clinical obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 61–81, 1976.

GARATTINI, S. *et al.* **Ethics of testing drugs with readily available alternatives. The Lancet**, 2002.

GASKIN, D. J.; RICHARD, P. The economic costs of pain in the United States. **The journal of pain: official journal of the American Pain Society**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 715–724, 2012.

GHOSH, M. *et al.* Trappin-2/Elafin: a novel innate anti-human immunodeficiency virus-1 molecule of the human female reproductive tract. **Immunology**, [s. l.], v. 129, n. 2, p. 207–219, 2010.

GIUGNO, C. S. *et al.* Daily dose of clindamycin versus standard divided doses in obstetrical and gynecological infections: a retrospective cohort study. **International journal of STD & AIDS**, [s. l.], v. 24, n. 11, p. 893–898, 2013.

GKROZOU, F. *et al.* Tubo-ovarian abscess: Exploring optimal treatment options based on current evidence. **Journal of endometriosis and pelvic pain disorders**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 10–19, 2021.

GOLDEN, N. *et al.* The use of pelvic ultrasonography in the evaluation of adolescents with pelvic inflammatory disease. **American journal of diseases of children**, [s. l.], v. 141, n. 11, p. 1235–1238, 1987.

GOLDEN, N.; NEUHOFF, S.; COHEN, H. Pelvic inflammatory disease in adolescents. **The Journal of pediatrics**, [s. l.], v. 114, n. 1, p. 138–143, 1989.

GONDWE, T. *et al.* Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship

between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. **Sexually transmitted infections**, [s. l.], v. 96, n. 6, p. 439–444, 2020.

GONTIJO, L. S.; DE OLIVEIRA DIAS FONSECA, A.; BISPO, K. S. Perfil epidemiológico da doença inflamatória pélvica nas mulheres atendidas nos centros de estratégia saúde da família na cidade de Montes Claros/MG. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 120–129, 2016. Disponível em: Acesso em: 5 jun. 2023.

GOOSSENS, M. E. *et al.* The cost diary: a method to measure direct and indirect costs in cost-effectiveness research. **Journal of clinical epidemiology**, [s. l.], v. 53, n. 7, p. 688–695, 2000.

GRANBERG, S.; GJELLAND, K.; EKERHOVD, E. The management of pelvic abscess. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 667–678, 2009.

GRAVES, N. *et al.* Cost data for individual patients included in clinical studies: no amount of statistical analysis can compensate for inadequate costing methods. **Health economics**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 735–739, 2002.

GRAY, C. F. *et al.* Economic Considerations of Acute Pain Medicine Programs. **Techniques orthopediques**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 217–225, 2017.

GUEDES, R. A. P.; GUEDES, V. M. P.; CHAOUBAH, A. Cost-effectiveness in glaucoma. Concepts, results and current perspective. **Revista brasileira de oftalmologia**, [s. l.], v. 75, 2016. Disponível em: <https://www.rbojournal.org/en/article/cost-effectiveness-in-glaucoma-concepts-results-and-current-perspective/>.

GUNNING, J. A comparison of parenteral sulbactam/ampicillin versus clindamycin/gentamicin in the treatment of pelvic inflammatory disease. **Drugs**, [s. l.], v. 31, n. Supplement 2, p. 14–17, 1986.

GUNNING, J. E. A comparison of piperacillin and clindamycin plus gentamicin in women with pelvic infections. **Surgery, gynecology & obstetrics**, [s. l.], v. 163, n. 2, p. 156–162, 1986.

GUPTA, P. K.; PARMAR, N. K. COSTING A HOSPITAL SERVICE PRODUCT: MARGINAL Vs ABSORPTION COSTING. **Armed Forces medical journal, India**, [s. l.], v. 57, n. 3, p. 230–233, 2001.

HADDIX, A. C.; TEUTSCH, S. M.; CORSO, P. S. **Prevention Effectiveness: A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation**. [S. l.]: Oxford University Press, 2003.

HAGER, W. D. *et al.* Criteria for diagnosis and grading of salpingitis. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 113–114, 1983.

HAGGERTY, C. L. *et al.* Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. 990–995, 2004.

HAGGERTY, C. L. *et al.* Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. **Sexually transmitted infections**, [s. l.], v. 92, n. 6, p. 441–446, 2016.

HALLIDAY, R. G.; DARBA, J. Cost data assessment in multinational economic evaluations: some theory and review of published studies. **Applied health economics and health policy**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 149–155, 2003.

HALPERIN, R. *et al.* Tubo-ovarian abscess in older women: is the woman's age a risk factor for failed response to conservative treatment?. **Gynecologic and obstetric investigation**, [s. l.], v. 55, n. 4, p. 211–215, 2003.

HEEG, B. M. S. **[Developing Health Economic Models of Chronic Diseases for Reimbursement Purpose]**. 2015. Ph.D. - University of Groningen, [s. l.], 2015. Disponível em: https://books.google.com/books/about/Developing_Health_Economic_Models_of_Ch.html?hl=&id=CexdrgEACAAJ.

HEMSELL, D. L. *et al.* A multicenter study comparing intravenous meropenem with clindamycin plus gentamicin for the treatment of acute gynecologic and obstetric pelvic infections in hospitalized women. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 24 Suppl 2, p. S222–S230, 1997.

HEMSELL, D. L. *et al.* Comparison of three regimens recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 720–727, 1994.

HEMSELL, D. L. *et al.* Inpatient treatment for uncomplicated and complicated acute pelvic inflammatory disease: ampicillin/sulbactam vs. Cefoxitin. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 123–129, 1993.

HEMSELL, D. L. *et al.* Single-agent therapy for acute pelvic inflammatory disease: sulbactam/ampicillin versus cefoxitin. **The Journal of international medical research**, [s. l.], v. 18 Suppl 4, p. 85D – 89D, 1990.

HENRY, S. A. Overall clinical experience with aztreonam in the treatment of obstetric-gynecologic infections. **Reviews of infectious diseases**, [s. l.], v. 7 Suppl 4, p. S703–S708, 1985.

HILLIER, S. L. *et al.* Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 175, n. 2, p. 435–441, 1996.

HILLIER, S. L.; BERNSTEIN, K. T.; ARAL, S. A Review of the Challenges and Complexities in the Diagnosis, Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis of Pelvic Inflammatory Disease. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 224, n. 12 Suppl 2, p. S23–S28, 2021.

HOYME, U. B. *et al.* Quinolones in the treatment of uncomplicated salpingitis: ofloxacin/metronidazole vs. gentamicin/clindamicin. **Archives of gynecology and obstetrics**, [s. l.], v. 254, n. (1-4), p. 607–608, 1993.

HUGHES, S. M. *et al.* Changes in concentrations of cervicovaginal immune mediators across the menstrual cycle: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. **BMC medicine**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 353, 2022.

HULLEY, S. B. *et al.* Estimating sample size and power. *In*: HULLEY, S. B. *et al.* (org.). **Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach**. [S. l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 55–83.

HUNT, S.; VOLLENHOVEN, B. Pelvic inflammatory disease and infertility. **Australian journal of general practice**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 215–218, 2023.

HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, ET AL. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Explanation and Elaboration: A report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. **Value in health: the journal of the**

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, [s. l.], n. 25(1), p. 10–31, 2022.

HUTCHINGS, M. I.; TRUMAN, A. W.; WILKINSON, B. Antibiotics: past, present and future. **Current opinion in microbiology**, [s. l.], v. 51, p. 72–80, 2019.

HUTTNER, A. *et al.* Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 871–879, 2020.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **Pelvic inflammatory disease — Level 1 impairment**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-pelvic-inflammatory-disease-level-1>. Acesso em: 21 maio 2024.

INTROINI, A. *et al.* Expression profiles of antimicrobial peptides in the genital tract of women using progesterone intrauterine devices versus combined oral contraceptives. **American journal of reproductive immunology**, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 475–484, 2014.

IWATA, H. *et al.* Diagnostic accuracy of pelvic examination in pelvic inflammatory disease: A meta-analysis. **Journal of general and family medicine**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 384–392, 2022.

JACOBS, I.; BAST, R. C., Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. **Human reproduction**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 1–12, 1989.

JACOBSON, L.; WESTRÖM, L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 105, n. 7, p. 1088–1098, 1969.

JAIYEOBA, O.; SOPER, D. E. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 2011, p. 753037, 2011.

JEMSEK, J. G.; HARRISON, F. Ampicillin/Sulbactam vs. Cefoxitin for the treatment of pelvic inflammatory disease. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 319–325, 1997.

KAMENGA, M. C. *et al.* The impact of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease: a case-control study in Abidjan, Ivory Coast. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 172, n. 3, p. 919–925, 1995.

KARNON, J.; BROWN, J. Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review. **Health care management science**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 133–140, 1998.

KIELLY, M.; JAMIESON, M. A. Pelvic inflammatory disease in virginal adolescent females without tubo-ovarian abscess. **Journal of pediatric and adolescent gynecology**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. e5–e7, 2014.

KIM, S. *et al.* Characteristics of Vaginal Microbiome in Women with Pelvic Inflammatory Disease in Korea. **Polish journal of microbiology / Polskie Towarzystwo Mikrobiologow = The Polish Society of Microbiologists**, [s. l.], v. 70, n. 3, p. 345–357, 2021.

KIVIAT, N. B. *et al.* Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. **The American journal of surgical pathology**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 167–175, 1990.

KOSSEIM, M. *et al.* Treatment of acute pelvic inflammatory disease in the ambulatory setting: trial of cefoxitin and doxycycline versus ampicillin-sulbactam. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 1651–1656, 1991.

KREISEL, K. *et al.* Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age - United States, 2013-2014. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 80–83, 2017.

KREISEL, K. M. *et al.* The Burden of and Trends in Pelvic Inflammatory Disease in the United States, 2006-2016. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 224, n. 12 Suppl 2, p. S103–S112, 2021.

KUMAR, S.; CHESSON, H.; GIFT, T. L. Estimating the Direct Medical Costs and Productivity Loss of Outpatient Chlamydia and Gonorrhea Treatment. **Sexually transmitted diseases**, [s. l.], v. 48, n. 2, p. e18–e21, 2021.

LANDERS, D. V.; SWEET, R. L. Current trends in the diagnosis and treatment of tuboovarian abscess. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 151, n. 8, p. 1098–1110, 1985.

LARSEN, J. W.; GABEL-HUGHES, K.; KRETER, B. Efficacy and tolerability of imipenem-cilastatin versus clindamycin+gentamicin for serious pelvic infections. **Clinical therapeutics**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 90–96, 1992.

LEBCEUF, D. *et al.* [Prospective randomized study comparing the efficacy and tolerance of clindamycin-gentamycin versus metronidazole-gentamycin in acute utero-adnexal infections in hospitalized patients]. **Revue francaise de gynecologie et d'obstetrique**, [s. l.], v. 82, n. 1, p. 9–15, 1987.

LEE, N. C.; RUBIN, G. L.; GRIMES, D. A. Measures of sexual behavior and the risk of pelvic inflammatory disease. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 77, n. 3, p. 425–430, 1991.

LETOURNEAU, A. R. **Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects**. [S. l.], 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/beta-lactam-antibiotics-mechanisms-of-action-and-resistance-and-adverse-effects?search=beta%20lact%C3%A2micos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 12 jul. 2023.

LIN, X.; KÜCK, U. Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics. **Applied microbiology and biotechnology**, [s. l.], v. 106, n. 24, p. 8007–8020, 2022.

LIS, R.; ROWHANI-RAHBAR, A.; MANHART, L. E. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 61, n. 3, p. 418–426, 2015.

LIVENGOOD, C. H., 3rd; HILL, G. B.; ADDISON, W. A. Pelvic inflammatory disease: findings during inpatient treatment of clinically severe, laparoscopy-documented disease. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 166, n. 2, p. 519–524, 1992.

LOURO, M. M. **Cirurgia Laparoscópica Vs Cirurgia Convencional: Custos em saúde**. 2011. Grau de Mestre em Medicina - UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR, [s. l.], 2011. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/974>; <http://hdl.handle.net/10400.6/974>.

LUPOLI, T. *et al.* Farmacologia das Infecções Bacterianas e Micobacterianas | Síntese da

Parede Celular. *In*: GOLAN, D. E. *et al.* (org.). **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2014. p. 606–625.

MACDOUGALL, C. Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos. *In*: BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. (org.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2018. p. 1291–1312.

MACDOUGALL, C. Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos. *In*: BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R. (org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. Porto Alegre: Grupo A, 2018. p. 1259–1278. Disponível em: Acesso em: 13 jul. 2023.

MAHONSKI, S.; HU, K. M. Female Nonobstetric Genitourinary Emergencies. **Emergency medicine clinics of North America**, [s. l.], v. 37, n. 4, p. 771–784, 2019.

MARTENS, M. G. *et al.* Comparison of cefotaxime, cefoxitin and clindamycin plus gentamicin in the treatment of uncomplicated and complicated pelvic inflammatory disease. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, [s. l.], v. 26 Suppl A, p. 37–43, 1990.

MCGREGOR, J. A. *et al.* Randomized comparison of ampicillin-sulbactam to cefoxitin and doxycycline or clindamycin and gentamicin in the treatment of pelvic inflammatory disease or endometritis. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 83, n. 6, p. 998–1004, 1994.

MCMANUS, E.; SACH, T. H.; LEVELL, N. J. An introduction to the methods of decision-analytic modelling used in economic evaluations for Dermatologists. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 1829–1836, 2019.

MCNEELEY, S. G. *et al.* Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 178, n. 6, p. 1272–1278, 1998.

MENEZES, M. L. B. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: doença inflamatória pélvica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 30, n. spe1, p. e2020602, 2021. Disponível em: Acesso em: 10 jul. 2023.

MILLS, D.; SHARON, B.; SCHNEIDER, K. Streptococcus constellatus Tubo-ovarian Abscess in a Non-Sexually Active Adolescent Female. **Pediatric emergency care**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. e100–e101, 2018.

MING, L. *et al.* Purification of antimicrobial factors from human cervical mucus. **Human reproduction**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 1810–1815, 2007.

MITCHELL, C. M. *et al.* Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking Beyond Gonorrhea and Chlamydia. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 224, n. Suppl 2, p. S29, 2021. Disponível em: Acesso em: 5 jun. 2023.

MOLANDER, P. *et al.* Observer agreement with laparoscopic diagnosis of pelvic inflammatory disease using photographs. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 101, n. 5, Part 1, p. 875–880, 2003.

MOLANDER, P. *et al.* Transvaginal power Doppler findings in laparoscopically proven acute pelvic inflammatory disease. **Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 233–238, 2001.

MONIF, G. R. *et al.* Cul-de-sac isolates from patients with endometritis-salpingitis-peritonitis and gonococcal endocervicitis. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 126, n. 2, 1976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/822716/>. Acesso em: 5 jun. 2023.

MOODLEY, P. *et al.* Trichomonas vaginalis is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 519–522, 2002.

MOORE, E.; SOPER, D. E. Clinical utility of CA125 levels in predicting laparoscopically confirmed salpingitis in patients with clinically diagnosed pelvic inflammatory disease. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 182–185, 1998.

MORRÉ, S. A.; KARIMI, O.; OUBURG, S. Chlamydia trachomatis: identification of susceptibility markers for ocular and sexually transmitted infection by immunogenetics. **FEMS immunology and medical microbiology**, [s. l.], v. 55, n. 2, p. 140–153, 2009.

MORRIS, G. C. *et al.* 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**, [s. l.], v. 90, n. 6, p. 445–451, 2014.

MOZAS, J. *et al.* Serum CA-125 in the diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 53–57, 1994.

MURPHY, P. B.; BISTAS, K. G.; LE, J. K. Clindamycin. *In*: STATPEARLS [INTERNET]. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: Acesso em: 14 jul. 2023.

NEO, D. T.; SAMOFF, E.; COPE, A. Pelvic Inflammatory Disease Trends Among Emergency Department Visits in North Carolina, 2008 to 2017. **Sexually transmitted diseases**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 43–49, 2022.

NESS, R. B. *et al.* A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. **American journal of epidemiology**, [s. l.], v. 162, n. 6, p. 585–590, 2005.

NESS, R. B. *et al.* Condom use and the risk of recurrent pelvic inflammatory disease, chronic pelvic pain, or infertility following an episode of pelvic inflammatory disease. **American journal of public health**, [s. l.], v. 94, n. 8, p. 1327–1329, 2004.

NESS, R. B. *et al.* Douching and endometritis: results from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study. **Sexually transmitted diseases**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 240–245, 2001.

NESS, R. B. *et al.* Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 186, n. 5, p. 929–937, 2002.

NEWDICK, C. **Who Should We Treat?: Law, Patients, and Resources in the NHS**. [S. l.]: Oxford University Press, USA, 1995.

NITA, M. E. *et al.* **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

NITA, M. E. *et al.* Métodos de pesquisa em avaliação de tecnologia em saúde. **Arquivos de gastroenterologia**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 252–255, 2009. Disponível em: Acesso em: 12 fev. 2024.

NOAH, M. L. Comparative evaluation of clindamycin/gentamicin and cefoxitin/doxycycline for treatment of pelvic inflammatory disease: A multi-center trial. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, [s. l.], v. 71, n. 2, p. 129–134, 1992.

OECD. **Fiscal Sustainability of Health Systems Bridging Health and Finance Perspectives: Bridging Health and Finance Perspectives**. [S. l.], 2023. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-spending/indicator/english_8643de7e-en. Acesso em: 29 maio 2023.

PAAVONEN, J. *et al.* Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. **British journal of obstetrics and gynaecology**, [s. l.], v. 94, n. 5, p. 454–460, 1987.

PAAVONEN, J. *et al.* Serum CA 125 in acute pelvic inflammatory disease. **British journal of obstetrics and gynaecology**, [s. l.], v. 96, n. 5, p. 574–579, 1989.

PANDEY, N.; CASCELLA, M. Beta-Lactam Antibiotics. *In*: STATPEARLS [INTERNET]. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: Acesso em: 13 jul. 2023.

PARNHAM, M. J. *et al.* Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. **Pharmacology & therapeutics**, [s. l.], v. 143, n. 2, p. 225–245, 2014.

PATEL, P. H.; HASHMI, M. F. Macrolides. *In*: STATPEARLS [INTERNET]. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: Acesso em: 14 jul. 2023.

PATEL, S.; PREUSS, C. V.; BERNICE, F. Vancomycin. *In*: STATPEARLS [INTERNET]. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: Acesso em: 13 jul. 2023.

PATTEN, R. M. *et al.* Pelvic inflammatory disease. Endovaginal sonography with laparoscopic correlation. **Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. 681–689, 1990.

PEIPERT, J. F. *et al.* Association of lower genital tract inflammation with objective evidence of endometritis. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 83–87, 2000.

PEIPERT, J. F. *et al.* Laboratory evaluation of acute upper genital tract infection. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 87, n. 5 Pt 1, p. 730–736, 1996.

PEIPERT, J. F.; BOARDMAN, L. A.; SUNG, C. J. Performance of clinical and laparoscopic criteria for the diagnosis of upper genital tract infection. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 291–296, 1997.

PERCINEY, P. *et al.* Pelvic inflammatory disease hospitalizations in Brazil: time trend from 2000 to 2019. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 767–773, 2022.

PETROU, S.; GRAY, A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. **BMJ**, [s. l.], v. 342, p. d1766, 2011.

PODGORELEC, V. *et al.* Decision trees: an overview and their use in medicine. **Journal of medical systems**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 445–463, 2002.

RASCATI, K. **Essentials of Pharmacoeconomics**. [S. l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

RAWLINS, M.; BARNETT, D.; STEVENS, A. Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making. **British journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 70, n. 3, p. 346–349, 2010.

REICHENBACH, R. *et al.* Clinical and economic comparative analysis of laparotomy versus laparoscopy in the first gastric bypass surgeries in a bariatric and metabolic surgery service in a city in southern Brazil. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, [s. l.], v. 50, p. e20233513, 2023.

REIN, D. B. *et al.* Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: decreasing, but still substantial. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 95, n. 3, p. 397–402, 2000.

RIBAK, R. *et al.* Can the Need for Invasive Intervention in Tubo-ovarian Abscess Be Predicted? The Implication of C-reactive Protein Measurements. **Journal of minimally invasive gynecology**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 541–547, 2020.

RISSER, J. M. H.; RISSER, W. L. Purulent vaginal and cervical discharge in the diagnosis of pelvic inflammatory disease. **International journal of STD & AIDS**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 73–76, 2009.

ROBINSON, R. Cost-effectiveness analysis. **BMJ**, [s. l.], v. 307, n. 6907, p. 793–795, 1993.

ROMOSAN, G. *et al.* Ultrasound for diagnosing acute salpingitis: a prospective observational diagnostic study. **Human reproduction**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 1569–1579, 2013.

ROSS, J. D. C. Pelvic inflammatory disease. **BMJ clinical evidence**, [s. l.], v. 2008, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450319>.

ROY, S. *et al.* A comparison of the efficacy and safety of ceftizoxime with doxycycline versus conventional CDC therapies in the treatment of upper genital tract infection with or without a mass. **Clinical therapeutics**, [s. l.], v. 12 Suppl C, p. 53–73, 1990.

ROY, S.; WILKINS, J. Cefotaxime in the treatment of female pelvic soft tissue infections. **Infection**, [s. l.], v. 13 Suppl 1, p. S56–S61, 1985.

SAFRAI, M. *et al.* Risk factors for recurrent Pelvic Inflammatory Disease. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, [s. l.], v. 244, p. 40–44, 2020.

SAVARIS, R. F. *et al.* Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. **Cochrane database of systematic reviews**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. CD010285, 2020.

SAVARIS, R. F. *et al.* Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 110, n. 1, p. 53–60, 2007.

SCHOLES, D. *et al.* Vaginal douching as a risk factor for acute pelvic inflammatory disease. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 81, n. 4, p. 601–606, 1993.

SCULPHER, M.; FENWICK, E.; CLAXTON, K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. **PharmacoEconomics**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 461–477, 2000.

SECOLI, W.; FOLLADOR, S. **A Farmacoeconomia na visão dos profissionais da saúde**. Porto Alegre: Artmed, 2010. (Série: Biblioteca Artmed Gestão Hospitalar).

SELLORS, J. *et al.* The accuracy of clinical findings and laparoscopy in pelvic inflammatory disease. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 164, n. 1 Pt 1, p. 113–120, 1991.

SELVAN, S. R.; GANAPATHY, D. Efficacy of fifth generation cephalosporins against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-A review. **Journal of advanced pharmaceutical technology & research**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 1815, 2016.

SHIMOYA, K. *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor levels in cervicovaginal secretion of elderly women. **Maturitas**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 141–148, 2006.

SHORT, V. L. *et al.* The demographic, sexual health and behavioural correlates of *Mycoplasma genitalium* infection among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. **Sexually transmitted infections**, [s. l.], v. 86, n. 1, p. 29–31, 2010.

SHUTTER, M. C.; AKHONDI, H. Tetracycline. *In*: STATPEARLS [INTERNET]. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: Acesso em: 14 jul. 2023.

SILVA, E. N. da *et al.* Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 895–898, 2017. Disponível em: Acesso em: 13 fev. 2024.

SILVA, M. T.; SILVA, E. N. da; PEREIRA, M. G. Desfechos em estudos de avaliação econômica em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 25, p. 663–666, 2016.

SIMMS, I.; WARBURTON, F.; WESTRÖM, L. Diagnosis of pelvic inflammatory disease: time for a rethink. **Sexually transmitted infections**, [s. l.], v. 79, n. 6, p. 491–494, 2003.

SIRAYAPIWAT, P. Triple therapies versus clindamycin plus gentamicin in the treatment of acute pelvic inflammatory disease, a randomized controlled trial. **Thai Journal of**, [s. l.], 2002. Disponível em: https://he02.tci-thaijo.org/index.php/tjog/article/download/92448/pdf_170.

SLAP, G. B. *et al.* Recognition of tubo-ovarian abscess in adolescents with pelvic inflammatory disease. **The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 397–403, 1996.

SMITH, K. J. *et al.* Cost-effectiveness of alternative outpatient pelvic inflammatory disease treatment strategies. **Sexually transmitted diseases**, [s. l.], v. 34, n. 12, p. 960–966, 2007.

SMITH, K. J.; NESS, R. B.; ROBERTS, M. S. Hospitalization for pelvic inflammatory disease: a cost-effectiveness analysis. **Sexually transmitted diseases**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 108–112, 2007.

SOPER, D. E. Diagnosis and laparoscopic grading of acute salpingitis. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 164, n. 5 Pt 2, p. 1370–1376, 1991.

SOPER, D. E. Pelvic inflammatory disease. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 116, n. 2 Pt 1, p. 419–428, 2010.

SOPER, D. E. Surgical considerations in the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease. **The Surgical clinics of North America**, [s. l.], v. 71, n. 5, p. 947–962, 1991.

SOPER, D. E.; WIESENFELD, H. C. The Continued Challenges in the Diagnosis of Acute Pelvic Inflammatory Disease: Focus on Clinically Mild Disease. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 224, n. 12 Suppl 2, p. S75–S79, 2021.

SRINIVASAN, S. *et al.* Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. **PloS one**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. e37818, 2012.

STIGLMAYER, R. *et al.* Sulbactam/ampicillin versus cefoxitin in the treatment of gynaecological infections: an antibiotic therapeutic study. **International journal of antimicrobial agents**, [s. l.], v. 6 Suppl, p. S61–S65, 1996.

SUTHERLAND, R.; CROYDON, E. A.; ROLINSON, G. N. Amoxycillin: a new semi-synthetic penicillin. **British medical journal**, [s. l.], v. 3, n. 5817, p. 13–16, 1972.

SWEENEY, S. *et al.* Factors associated with pelvic inflammatory disease: A case series analysis of family planning clinic data. **Women's health**, [s. l.], v. 18, p. 17455057221112263, 2022.

SWEET, R. L. Sexually transmitted diseases. Pelvic inflammatory disease and infertility in women. **Infectious disease clinics of North America**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 199–215, 1987.

SWEET, R. L. *et al.* Use of laparoscopy to determine the microbiologic etiology of acute salpingitis. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 134, n. 1, p. 68–74, 1979.

SWEET, R. L.; DRAPER, D. L.; HADLEY, W. K. Etiology of acute salpingitis: influence of episode number and duration of symptoms. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 58, n. 1, 1981.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6787490/>. Acesso em: 5 jun. 2023.

SWEET, R. L.; LANDERS, D. V. Pelvic inflammatory disease in HIV-positive women. **The Lancet**, [s. l.], v. 349, n. 9061, p. 1265–1266, 1997.

TAYLOR-ROBINSON, D. *et al.* Further observations, mainly serological, on a cohort of women with or without pelvic inflammatory disease. **International journal of STD & AIDS**, [s. l.], v. 20, n. 10, p. 712–718, 2009.

THADEPALLI, H. *et al.* Ciprofloxacin monotherapy for acute pelvic infections: a comparison with clindamycin plus gentamicin. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 78, n. 4, p. 696–702, 1991.

THOMPSON, S. E., 3rd *et al.* The microbiology and therapy of acute pelvic inflammatory disease in hospitalized patients. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 136, n. 2, p. 179–186, 1980.

TIMOR-TRITSCH, I. E. *et al.* Transvaginal sonographic markers of tubal inflammatory disease. **Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 56–66, 1998.

TISON, E. *et al.* [Treatment of acute non-chlamydial salpingitis. Study of the efficacy and tolerance of a single-therapy antibiotic: Augmentin]. **Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 513–519, 1988.

TOCHER, J. H.; EDWARDS, D. I. The interaction of reduced metronidazole with DNA bases and nucleosides. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 661–663, 1992.

TRENT, M.; ELLEN, J. M.; FRICK, K. D. Estimating the direct costs of pelvic inflammatory disease in adolescents: a within-system analysis. **Sexually transmitted diseases**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 326–328, 2011.

TUKEVA, T. A. *et al.* MR imaging in pelvic inflammatory disease: comparison with laparoscopy and US. **Radiology**, [s. l.], v. 210, n. 1, p. 209–216, 1999.

TÜREN DEMİR, E.; ENERGIN, H.; KILIC, F. Image-guided drainage management of tubo-ovarian abscess and the role of C-reactive protein measurements in monitoring treatment response: a

single-center experience. **Archives of gynecology and obstetrics**, [s. l.], 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-023-07117-2>.

TURPIN, R. *et al.* Bacterial Vaginosis and Behavioral Factors Associated With Incident Pelvic Inflammatory Disease in the Longitudinal Study of Vaginal Flora. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 224, n. 12 Suppl 2, p. S137–S144, 2021.

VÁZQUEZ-LASLOP, N.; MANKIN, A. S. How Macrolide Antibiotics Work. **Trends in biochemical sciences**, [s. l.], v. 43, n. 9, p. 668–684, 2018.

VIBERGA, I.; ODLIND, V.; BERGLUND, L. “Older” age is a risk factor for pelvic inflammatory disease in intrauterine device users. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, [s. l.], v. 84, n. 12, p. 1202–1207, 2005.

VICETTI MIGUEL, R. D. *et al.* Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. **Pathology, research and practice**, [s. l.], v. 207, n. 11, p. 680–685, 2011.

WALLEY, T.; HAYCOX, A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. **British journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 43, n. 4, p. 343–348, 1997.

WALTERS, M. D.; GIBBS, R. S. A randomized comparison of gentamicin-clindamycin and cefoxitin-doxycycline in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 75, n. 5, p. 867–872, 1990.

WANG, Y. *et al.* Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. **Journal of medical microbiology**, [s. l.], v. 67, n. 10, p. 1519–1526, 2018.

WASHINGTON, A. E. Cost of and payment source for pelvic inflammatory disease. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 266, n. 18, p. 2565, 1991.

WASHINGTON, A. E.; ARNO, P. S.; BROOKS, M. A. The economic cost of pelvic inflammatory disease. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 255, n. 13, p. 1735–1738, 1986.

WASSERHEIT, J. N. *et al.* Microbial causes of proven pelvic inflammatory disease and efficacy of clindamycin and tobramycin. **Annals of internal medicine**, [s. l.], v. 104, n. 2, p. 187–193, 1986.

WEINSTEIN, M. C. **Clinical Decision Analysis**. [S. l.]: W.B. Saunders Company, 1980.

WEINSTEIN, M. C. *et al.* Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 276, n. 15, p. 1253–1258, 1996.

WEIR, C. B.; LE, J. K. Metronidazole. *In*: STATPEARLS [INTERNET]. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: Acesso em: 14 jul. 2023.

WESTRÖM, L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 138, n. 7 Pt 2, p. 880–892, 1980.

WIESENFELD, H. C. *et al.* A Randomized Controlled Trial of Ceftriaxone and Doxycycline, With or Without Metronidazole, for the Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**,

[s. l.], v. 72, n. 7, p. 1181–1189, 2021.

WIESENFELD, H. C. *et al.* Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. **Obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 120, n. 1, p. 37–43, 2012.

WIRINGA, A. E. *et al.* Trichomonas vaginalis, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. **Sexually transmitted infections**, [s. l.], v. 96, n. 6, p. 436–438, 2020.

WØLNER-HANSEN, P. *et al.* Association between vaginal douching and acute pelvic inflammatory disease. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 263, n. 14, p. 1936–1941, 1990.

WORKOWSKI, K. A. *et al.* Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2021. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control**, [s. l.], v. 70, n. RR-4, p. 1–192, 2021.

WORKOWSKI, K. A. *et al.* Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. **MMWR Recomm Rep**, [s. l.], v. 70, n. 4, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2024.

WORKOWSKI, K. A.; BERMAN, S.; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control**, [s. l.], v. 59, n. RR-12, p. 1–110, 2010.

WORKOWSKI, K. A.; BOLAN, G. A.; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control**, [s. l.], v. 64, n. RR-03, p. 1–137, 2015.

WORLD BANK. **World Development Report 1993: Investing in Health**. New York: Oxford University, 1993.

YILDIRIM, M.; TURKYILMAZ, E.; AVSAR, A. F. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Better Predictive Capacity in Diagnosing Tubo-Ovarian Abscess. **Gynecologic and obstetric investigation**, [s. l.], v. 80, n. 4, p. 234–239, 2015a.

YILDIRIM, M.; TURKYILMAZ, E.; AVSAR, A. F. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Better Predictive Capacity in Diagnosing Tubo-Ovarian Abscess. **Gynecologic and obstetric investigation**, [s. l.], v. 80, n. 4, p. 234–239, 2015b.

YORK HEALTH ECONOMICS CONSORTIUM. **Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) [online]**. [S. l.], 2016. Disponível em: <https://yhec.co.uk/glossary/incremental-cost-effectiveness-ratio-icer/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

YOU DEN, W. J. Index for rating diagnostic tests. **Cancer**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 32–35, 1950.

YUDIN, M. H. *et al.* Vaginal polymorphonuclear leukocytes and bacterial vaginosis as markers for histologic endometritis among women without symptoms of pelvic inflammatory disease. **American journal of obstetrics and gynecology**, [s. l.], v. 188, n. 2, p. 318–323, 2003.

ARTIGO EM INGLÊS

(a ser submetido ao American Journal of Obstetrics and Gynecology)

Title: Comparative Clinical and Incremental Cost-Effectiveness Analysis of Treatments for Pelvic Inflammatory Disease in a Hospital in Southern Brazil

Author: Michele S Savaris

Institution: Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Condensation page

Tweetable statement: Cost-effective PID treatments: Ceftriaxone+azithromycin for mild cases, ampicillin+gentamicin+clindamycin for TOA if willing to pay \$213.57 per 4.2% cure increase. CRP, WBC, NLR are useful for TOA diagnosis.

Short title: Cost-effectiveness analysis of PID treatments in a Brazilian hospital.

AJOG at a Glance:

A. Why was this study conducted?

To evaluate the cost-effectiveness of various treatments for pelvic inflammatory disease (PID) and the diagnostic accuracy of inflammatory markers for tubo-ovarian abscess (TOA).

B. What are the key findings?

Ceftriaxone plus azithromycin is the most cost-effective treatment for mild PID. For TOA, ampicillin with gentamicin and clindamycin is cost-effective if the willingness to pay exceeds \$213.57 for a 4.2% cure rate increase. CRP, leukocyte count, and NLR are significant markers for TOA diagnosis.

C. What does this study add to what is already known?

This study provides a comprehensive cost-effectiveness analysis of PID treatments and demonstrates the utility of CRP, leukocyte count, and NLR as diagnostic tools for TOA, offering insights into hospital-based treatment strategies.

Title Page

Title: Comparative Clinical and Incremental Cost-Effectiveness Analysis of Treatments for Pelvic Inflammatory Disease in a Hospital in Southern Brazil

Authors:

Michele S Savaris, BBA, MSc

Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Thais Vicente Xavier, MD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Gabriela Ecco, MD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Ricardo F Savaris, MD, PhD

Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Leandro Totti Cavazzola, MD, PhD

Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding Author:

Ricardo F Savaris, MD, PhD

Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Email: rsavaris@hcpa.edu.br

Running Title: Cost-Effectiveness of PID Treatments

Keywords: Pelvic Inflammatory Disease, Tubo-Ovarian Abscess, Cost-Effectiveness, Incremental Cost-Effectiveness Ratio, C-Reactive Protein, Leukocyte Count, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

Word Count: 4809

Conflicts of Interest: None

Funding Information: This study was funded by FIPE, grant number 2012-0308

Acknowledgments:

Abstract

Background: Pelvic inflammatory disease is a significant health concern with varying incidence rates globally. The treatment of pelvic inflammatory disease, particularly when complicated by a tubo-ovarian abscess, requires careful consideration of both clinical effectiveness and cost. This study aims to evaluate the incremental cost-effectiveness of different pelvic inflammatory disease treatments in a Brazilian university teaching hospital.

Objectives: (1) To evaluate the diagnostic accuracy of inflammatory markers such as C-reactive protein, leukocyte count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio for tubo-ovarian abscess, and (2) to assess the cost-effectiveness of different treatment regimens for pelvic inflammatory disease, with and without tubo-ovarian abscess.

Study Design: A retrospective cohort study was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from January 1, 2003, to December 30, 2021. The study included women aged 13-80 years diagnosed with pelvic inflammatory disease. The analysis focused on the incremental cost-effectiveness ratio of different treatment regimens.

Results: C-reactive protein, leukocyte count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio were found to be statistically significant markers for diagnosing tubo-ovarian abscess. Out of 907 PID cases, 705 achieved clinical cure with initial treatment. The most cost-effective treatment for mild pelvic inflammatory disease without tubo-ovarian abscess was ceftriaxone combined with azithromycin, which was considered less costly and more effective in the cost-effectiveness analysis. For severe pelvic inflammatory disease with tubo-ovarian abscess, ampicillin combined with gentamicin and clindamycin was more cost-effective compared to ampicillin with sulbactam plus doxycycline, given a willingness to pay threshold of \$213.57 for a 4.2% increase in cure rate.

Conclusion: The study's findings support the use of C-reactive protein, leukocyte count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio as diagnostic tools for tubo-ovarian abscess. Ceftriaxone combined with azithromycin is recommended as the first-line treatment for mild pelvic inflammatory disease at Hospital de Clínicas de Porto Alegre due to its cost-effectiveness. For tubo-ovarian abscess cases, ampicillin

combined with gentamicin and clindamycin is a cost-effective option if the healthcare system's willingness to pay exceeds \$213.57 for each percentage increase in cure rate, contributing valuable insights for pelvic inflammatory disease treatment strategies from a hospital's perspective.

Keywords: Pelvic Inflammatory Disease, Tubo-Ovarian Abscess, Cost-Effectiveness, Incremental Cost-Effectiveness Ratio, C-Reactive Protein, Leukocyte Count, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio.

INTRODUCTION

Pelvic inflammatory disease (PID) is a significant health condition that impacts the upper genital tract in women, with varying incidence rates across the globe—0.2% in the United Kingdom, 0.7% in the United States, and 0.5% in Brazil.¹⁻³ A severe complication of PID, the tubo-ovarian abscess (TOA), manifests in 17 to 20% of cases.⁴⁻⁶

The approach to treating PID hinges on the severity of the condition, ranging from outpatient management for milder forms to surgical interventions for more complex abscesses.⁷ At our institution, the treatment protocol for mild PID cases includes administering ceftriaxone with azithromycin⁸ or ceftriaxone with doxycycline.⁹ For moderate to severe cases, we employ an daily intravenous infusion at the hospital for 1 hour (day hospital regimen) involving clindamycin and gentamicin for 2 or 3 days, followed by 11 days of oral doxycycline.¹⁰ In cases of TOA, we recommend hospital admission and a triple antibiotic regimen, as outlined by McNeeley et al.¹¹

A Cochrane review revealed no significant difference in effectiveness among treatments for mild to moderate or severe PID.¹² This underscores the importance of two critical considerations in PID management: the detection of TOA and the selection of a cost-effective treatment strategy. TOA diagnosis primarily relies on imaging techniques like ultrasound or CT scans¹³; some studies have suggested using inflammatory markers such as C-reactive protein or leukocyte count as diagnostic tools for TOA, though findings have been inconsistent.^{14,15} Demirtas found that a cut-off of 11.5 mg/l for CRP was significant for diagnosing TOA¹⁴, whereas Ribak et al found a cut-off of 49.3 mg/l.¹⁵ Additionally, while Demirtas et al. found no statistical significance for leukocyte count and TOA diagnosis, Yildirim et al reported that the neutrophil-to-lymphocyte ratio greater than 4.15 was indicative of TOA.¹⁶ These discrepancies may stem from factors like small sample sizes or study design variations.

Cost-effectiveness analysis (CEA) plays a pivotal role in evaluating the health and financial implications of different interventions.¹⁷ In CEA, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is a crucial metric, calculated by dividing the cost difference between two treatment options by the difference in their

outcomes.¹⁸ The rate of cure in PID, evidenced by the clinical improvement of pain, serves as a suitable measure of treatment effect. Details for interpretation of ICER are depicted in [Figure 1-Supplement](#).

Information regarding the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in the context of Pelvic Inflammatory Disease (PID) is limited, with the majority of research focusing on the cost-effectiveness related to the patient's quality of life over their lifetime.^{11,19} To date, there appears to be a lack of data on ICER from the perspective of hospitals, particularly within the context of a Brazilian university teaching hospital.

The primary aim of this study is to explore the costs associated with various PID treatments administered at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Additionally, we aim to assess the incremental cost-effectiveness ratio among the most efficacious treatments for both mild and severe forms of PID, including cases with or without a tubo-ovarian abscess (TOA). As a secondary objective, this study seeks to determine whether there are significant differences in the mean values of C-reactive protein (CRP), leukocyte count, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) among patients with and without TOA, over an extensive cohort period of 18 years. This comprehensive approach aims to shed light on the economic and clinical nuances of PID treatment strategies, contributing valuable insights to the field from a hospital's perspective.

Material and Methods

This research received ethical approval from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre's ethics review board, under the approval number CAAE: 58090122.7.0000.5327.

Information on the diagnostic accuracy of C-reactive protein, leukocyte count, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio for identifying TOA can be found in the [supplement](#).

Health economic analysis plan

The health economic analysis plan outlined herein aims to assess the cost-effectiveness of different treatments for PID from the hospital's perspective (a public tertiary teaching hospital setting in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil), following intention-to-treat in a retrospective cohort.

Study design and Setting

This is a retrospective cohort study undertaken at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary teaching hospital in Southern Brazil between January 1, 2003, and December 30, 2021.

Study Population (Participants)

Electronic medical records were obtained from a hospital query, using the PID diagnosis as initial triage. Women aged between 13–80 years who were treated for PID as a primary diagnosis were included. PID diagnosis was based on the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) coding for pelvic inflammation (N70, N71, N72, N73, N74). Women who did not have PID diagnosis or who were not followed up were excluded.

Variables

Variables were obtained from electronic records from each PID case. The same woman could have multiple episodes of PID over the years. Each episode was considered a new case, unless it occurred within a 30-day period. Characteristics from the population, such as age and ethnicity, were obtained from electronic records. Details of variables are described in [Table 1](#).

Comparators

The analysis identified the antibiotic regimens currently used in our institution for treating severe PID with or without TOA on an inpatient basis (ampicillin+gentamicin+clindamycin, ampicillin+sulbactam+doxycycline, amoxicillin+clavulanate, and surgery), and for PID on an outpatient basis (ceftriaxone+azithromycin, ceftriaxone+doxycycline, and gentamicin+clindamycin). These treatments are frequently used in our institution and are based on published studies.^{10,12} This comparative approach allows for a comprehensive evaluation of the cost-effectiveness of different treatment modalities, considering both the severity of the disease and the presence of complications such as TOA.

Perspective

The cost-effectiveness analysis was conducted under the hospital's perspective. This approach was chosen to inform decision-making protocols at the tertiary teaching hospital on which this study is based.

Time horizon

A period from 13 April 2003 to 31 December 2021 was chosen for the base case of the analysis of the effectiveness of treatments. Each case was individually analyzed and subsequently categorized by treatment to statistically determine the outcome (disease cure). A long-term time horizon (lifetime) was not deemed appropriate for the analysis due to its hospital-centric perspective, limited data available for analysis and the potential to introduce significant uncertainty in the analysis. Costs for each treatment regimen were based on 2023 estimates.

Discount rate

PID is an acute condition, and most treatments last two weeks; therefore, extended time horizons are typically not applicable. A 0% discount rate was applied, as suggested by the relevant guideline.²⁰

Selection, Measurement and valuation of outcome

An ICER was performed in this study parallel to an observational historical cohort. Cure, defined as clinical improvement and significant pain reduction, was selected as the main outcome measured for the ICER as a dichotomous outcome of interest. This approach was chosen instead of the reduction of 70%, as it has been suggested in the literature.¹² Output from this model was used to evaluate the cost-effectiveness of different treatments for PID cure, measuring the additional cost required to gain one additional percentage unit in cure rates when comparing two treatments.

Measurement and valuation of resources and costs

Resource assessment was conducted at the Emergency Unit, measuring the cost per hour for visits, as well as the daily costs incurred on hospital wards. Both emergency and ward costs were recorded using

the absorption costing method. The absorption costing is the only methodology accepted by Brazilian legislation. It permits the segmentation of production costs into various cost centers, such as hospitalization, surgical center, laundry, nutrition, administration, laboratory, and others. During the production process, all production costs, whether direct or indirect, are absorbed by the products. The result of applying absorption costing at the hospital is the determination of the cost per patient, per day, for each medical unit.²¹ Allocation of the cost per day per patient was mapped according to the institutional protocols. Costs were collected based on the current treatment practices outlined in each protocol, which varied according to the severity observed at the first decision node of the treatment algorithm. The observed effect was the cure, as evidenced by pain reduction and clinical improvement. In this study, we calculated the cost per day per patient, as well as the cost of medication and materials for each treatment regimen outlined in the PID protocol. Details of hospital treatment protocols ([Table 1 supplement](#)) and costs related to material supplies necessary for prescription ([Table 2a supplement](#)) and the total costs of treatment ([Table 2b supplement](#)) are depicted in the supplement.

Currency, price date, and conversion

Costs were estimated using costs for materials and medication from October 2023 in Brazilian reais and converted to US\$ according to the mean exchange rate of October 2023 (1 R\$=US\$ 0.1975). Absorption costs were obtained as an average of the costs derived from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) cost system software in 2023 (AGHuse).²²

Rationale and description of the model

The model utilizes a symptom-based approach to care-seeking, defining pain levels, evidence of systemic involvement, treatment decisions, and the mean time for each step of the consultation process (see [Table 3 - supplement](#)). In brief, if no systemic involvement is identified, a prescription of ceftriaxone along with either azithromycin or doxycycline (with or without metronidazole) is recommended, as described in the literature.²³ Subsequently, patients were advised to return in 48 hours for a clinical evaluation. If clinical improvement was noted within two days, after the ceftriaxone and an azithromycin or

doxycycline, patients were instructed to complete the prescribed treatment regimen. Conversely, if no clinical improvement is observed, patients were then provided with day hospital treatment.¹⁰ Cases with tubo-ovarian abscess (TOA) were treated with a combination of three antibiotics: ampicillin, gentamicin, and clindamycin.¹¹ and if failure was observed, antibiotic regimen was changed to ampicillin with sulbactam²³. Further details on the main treatments can be found in [Table 1 - supplement](#).

If the initial treatment did not result in a cure, subsequent lines of treatment, including surgery, were prescribed, progressing through a second, third, or even fourth line until a cure was achieved or the patient succumbed. This model is crucial for assessing the cost-effectiveness of various treatments for PID. It calculates the additional cost required to achieve a one percent increase in cure rates for PID when choosing between two different treatments

Analytics and assumptions

ICER was used to compare the two more effective treatments and their costs for three different groups: admitted patients with TOA, admitted patients without TOA and outpatient. Data were neither transformed nor extrapolated in this study. The population studied was analyzed to establish the effect of cure in a short time during the acute phase of PID.

Characterizing heterogeneity

Heterogeneity in our sample was evident between cases with and without TOA; the former had mild to moderate PID, while the latter had severe PID. These two subgroups incurred different costs, assuming that TOA cases had higher hospital costs. Intention-to-treat comparisons were made for patients with TOA and those without TOA, treated as inpatient or outpatient, respectively.

Characterizing distributional effects

The current hospital treatment guidelines underscore the heterogeneity in the sample between cases with and without TOA, indicating different costs and suggesting that TOA cases had higher hospital costs. Due to the characteristics of the population, the most significant impact across individuals, without TOA,

was the ability to return to the emergency room. The Brazilian public health system provides all treatment free of charge for its users. For instance, those patients who were not able to return for day hospital treatment, were admitted to the emergency room until a bed in the ward was obtained. Meanwhile, they received the once-a-day regimen with gentamicin and clindamycin.

Characterizing uncertainty

The presence of uncertainty is inherent in health economic analyses due to variations in patient responses to treatment, differences in cost accounting methods, and the evolving nature of medical practice. To characterize uncertainty, we used confidence intervals, the average time for a specific procedure, and the average cost of treatment. The cost of treatment was based on an average of the buying coders from October 2023 derived from HCPA proprietary hospital software (AGHuse), based on hospital protocols (medication, days or hours of treatment at the emergency or in hospital wards) employed in our institution. Cases where the use of metronidazole was not clearly defined, it was considered as not used. The cumulative incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per hour for treating patients with PID without TOA was calculated using different scenarios (ampicillin+sulbactam plus doxycycline or gentamicin+clindamycin).

Approach to engagement with patients and others affected by the study

Although engagement with patients and other stakeholders was routinely elaborated by incorporating each patient's preferences, experiences, and outcomes into treatment choices, they were not used in this study analysis.

Hospital administration collaborates with data collection and support of the study.

Data sources/measurements

Data were obtained from electronic medical records. The methods of measurement for each variable were consistent across all groups. Size of TOA was measured along the longest axis in centimeters. Details of each variable are presented in [Table 1](#).

Bias

All data collected from electronic medical records were reviewed by a senior research author (RFS). Image and pathology reports, complete blood count, and surgical and discharge notes were individually reviewed to confirm the data and PID diagnosis.

Study size

The sample size was calculated that, at least 832 cases would be necessary to detect a 25% ($\pm 3\%$, i.e., between 22% and 28%) incidence of TOA in a 95% confidence interval.²⁴ For diagnostic test, we calculated, according to the literature²⁵ that, at least, 200 cases of complete blood count and CRP would be necessary to have a sensitivity of 85%, with a precision between 80% and 90%, and an alpha error of 5%, considering the same incidence of TOA.

Quantitative variables

Total number of white blood cell (WBC) counts (leukocytes, neutrophils, lymphocytes), age (years), and C-reactive protein (mg/l) were analyzed as quantitative variables. These values were obtained from the first consultation, prior to confirming the presence or absence of TOA and before starting antibiotics. C-reactive protein and WBC were collected at the same time. If CRP was obtained after the WBC, or vice-versa, it was excluded from the analysis.

For diagnostic performance of biomarkers, the cohort was divided into two groups: those with and without TOA. Radiologists were not aware of the WBC or C-reactive protein values while they were performing the image exam.

Serological markers (HIV, syphilis [VDRL], hepatitis C and B), the presence or absence of TOA, and cure rates were considered as dichotomous variables.

Statistical methods

Parametric data were analyzed using descriptive statistics, including means and 95% confidence interval.

The Mann-Whitney U test was used to compare medians between groups.

ICER calculation was performed as described in the literature: briefly, the difference of costs between treatment A and B was divided by the difference of effectiveness between treatment A and B.²⁶

The accuracy for CPR, leukocyte count and NLR in cases with and without TOA was assessed using sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios, and receiver operating characteristic curve.

The cut-off for discriminating between positive and negative cases with TOA was identified using the highest Youden index (Youden index= sensitivity+specificity - 1).²⁷

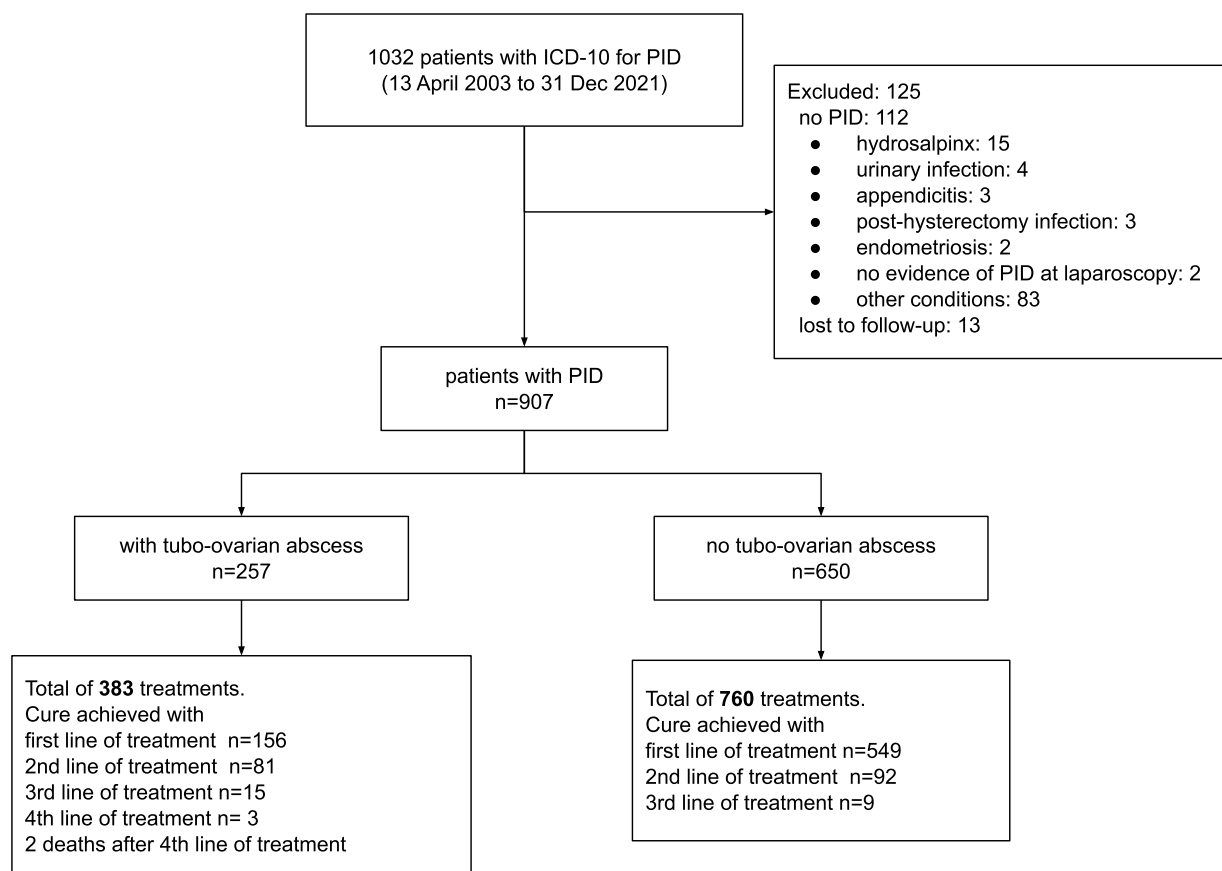
All statistical analyses were performed using GraphPad Prism version 10.0.0 for Mac, GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA or Google sheets (Google LLC, Palo Alto, CA, USA).

RESULTS

Participants

The initial search identified 1032 cases with PID according to the ICD-10. Of these, 907 met the inclusion criteria ([Figure 1](#)).

Figure 1. Flow diagram of the participants



Descriptive data

Women with TOA were older than those without it. Further characteristics of the sample of 907 patients are presented in [Table 2](#). These 907 patients began their initial treatment either as inpatient or outpatients, and 705 achieved clinical cure with the initial treatment (156 in the TOA group; 549 in the no TOA group, [Table 4 supplement](#)). The remaining patients required second, third, and fourth line of treatment due to the failure of the previous treatments ([Figure 1](#)), resulting in a total of 1143 treatments ([Table 3](#)). In the TOA group, 2 patients died due sepsis despite receiving third- and fourth-line treatments. As initial treatment, metronidazole combined with ceftriaxone and azithromycin or with ceftriaxone and doxycycline was used in 73 and 72 cases, respectively. Cure was achieved in 63 and 51 patients, respectively ($p=0.1$; Fisher's exact test). In total, metronidazole was used in women with PID, with outcomes varying based on the presence of TOA. Among those without TOA, 26.2% (170 individuals) achieved a cure, while 63.2% (411 individuals) did not, and data was not available for 10.6% (69

individuals). In contrast, for cases with TOA, only 12.1% (31 individuals) achieved a cure, 86.4% (222 individuals) did not, and 1.6% (4 individuals) had unavailable data (p -value<0.001- Fisher's exact test). Ceftriaxone combined with azithromycin and ceftriaxone combined with doxycycline were prescribed without metronidazole in 106 and 17 cases of, respectively, as the initial treatment. Cure was achieved in 92 and 10 patients, respectively (p =0.01; Fisher's exact test).

The median values of neutrophil-to-lymphocyte ratio were significantly different between patients with and without TOA ([Figure 2](#)).

Study parameters

All costs related to supplies and daily rates for a patient at the hospital are depicted in [Table 2a-supplement](#) and [Table 2b-supplement](#), respectively.

Outcome data

Individual rates of cure of all 1143 treatments administered to 907 patients are presented in [Table 3](#). The rates of cure of the 907 initial treatments are presented in [Table 4 - supplement](#).

Main Results

The overall cure rate in patients with TOA was 66.58% (255 out of 383; 95% CI=61.71% to 71.12%), while in those without TOA, it was 85.53% (95% CI [82.85%, 87.85%]), as shown in [Table 3](#). The two most efficient antibiotic regimens for patients with TOA were ampicillin combined with gentamicin and clindamycin and ampicillin combined with sulbactam and doxycycline, as shown in [Table 3](#).

In the group without TOA, cure rates were comparable across treatment regimens. The two most effective outpatient treatments were ceftriaxone combined with azithromycin and gentamicin combined with clindamycin ([Table 3](#)). The comparison between ceftriaxone plus doxycycline and ceftriaxone plus azithromycin was significantly different. For the latter combination, a cure was achieved in 156 out of 179 patients, whereas for the former, a cure was observed in 61 out of 84 patients. This represents a difference of 14.53% (95% CI:4.39 to 25.69%).

Incremental cost-effectiveness ratios for the different treatments for PID in various scenarios are depicted in [Table 4](#). For cases with PID and without TOA, the use of ceftriaxone plus azithromycin is the most cost-effective outpatient treatment. For cases with PID without TOA that require hospital admission, the use of ampicillin plus sulbactam and doxycycline is the most cost-effective treatment, compared to ampicillin plus gentamicin and clindamycin ([Table 4](#)). For cases with TOA that require hospital admission, ampicillin combined with gentamicin and clindamycin is more cost-effective compared to ampicillin combined with sulbactam and doxycycline if one is willing to pay \$213.57 or more for a 4.2% increase in cure rate.

Accuracy of C-reactive Protein, leukocyte count and neutrophil/lymphocyte ratio for diagnosing tubo-ovarian abscess

[Figure 2](#) depicts the median values and the area under the curve for the receiver operating characteristic (ROC) curve for CRP, leukocyte count, and NLR. Data on CRP were available in 79 cases with TOA and in 171 cases without TOA. The median CRP was higher in the TOA group compared to those without TOA (121 mg/l vs. 10.5 mg/l; $p < .0001$; Mann-Whitney U test. The cut-off of 41.65 mg/l has a sensitivity of 75.44%(95%CI[68.47%,81.28%]) and a specificity of 79.75%(95%CI[69.60%, 87.13%]) yielding positive and negative likelihood ratios of 3.73 and 0.31, respectively.

Data on leukocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were available in 250 cases with TOA and in 489 cases without TOA. The median leukocyte count was higher in the TOA group compared to those without TOA (13,115 vs. 9,310; $p < 0.0001$; Mann-Whitney U test; see [Figure 2](#)). The cut-off of 12,035 leukocytes/ μ l has a sensitivity of 72.6% (95% CI: 68.48% to 76.36%) and specificity of 59.2% (95% CI: 53.01% to 65.11%), yielding positive and negative likelihood ratios of 1.78 and 0.46, respectively.

The NLR was higher in the TOA group (5.5 vs. 2.7; $p < .0001$; Mann-Whitney U test; see [Figure 2](#)). The cut-off of 3.72 has a sensitivity of 64.83% and a specificity of 75.2%, yielding positive and negative likelihood ratios of 2.61 and 0.47, respectively.

Effects of uncertainty

The comparison between the use of gentamicin combined with clindamycin vs. ampicillin combined with sulbactam plus doxycycline treatments in patients with PID and without TOA waiting at the Gynecological Emergency Unit (GEU) until admission to the ward was analyzed. The cumulative effect on cost and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per hour spent at the GEU is depicted in [Figure 3](#).

Effect of engagement with patients and others affected by the study

Patient involvement can significantly impact economic modeling. At the micro-level, we identified that a patient may request to stay at the GEU instead of receiving antibiotics in a hospital day fashion, often due to poor financial or social conditions. This additional time at the GEU increases costs.

Incremental Cost-Effectiveness Ratio

The data presented in [Table 4](#) indicate that, for patients without TOA, and admitted in the hospital, ampicillin combined with sulbactam plus doxycycline is the preferred (dominant) treatment compared to the triple regimen (ampicillin combined with gentamicin and clindamycin). For outpatient treatment without TOA, ceftriaxone combined with azithromycin is less costly and more effective compared to gentamicin combined with clindamycin or ceftriaxone combined with doxycycline ([Table 4](#)). The cure rate with ampicillin combined with sulbactam plus doxycycline (91.7%) is higher compared to gentamicin combined with clindamycin (85%); however, ampicillin combined with sulbactam plus doxycycline costs more by \$1.09, yielding an ICER of 16.27 ([Table 4](#)).

COMMENTS

From the hospital's perspective on the cost of different treatments for pelvic inflammatory disease (PID), the use of ceftriaxone combined with azithromycin emerges as the most cost-effective treatment for mild PID ([Table 4](#)). In instances of treatment failure with ceftriaxone and azithromycin, prescribing day hospital treatment with gentamicin and clindamycin should be considered, instead of admitting the

patient to the hospital for ampicillin with sulbactam plus doxycycline. The high ICER of US\$19,468.25 for a 6.7% increase in cure rate should be discussed by the hospital's stakeholders before its implementation.

For cases with TOA admitted to the surgical ward, an ICER of \$213.57 suggests that the additional clinical benefit of ampicillin with gentamicin and clindamycin over ampicillin with sulbactam plus doxycycline comes at a relatively modest incremental cost. If the healthcare system is willing to pay \$213.57 or more for a 4.2% increase in cure rate, then ampicillin with gentamicin and clindamycin may be considered a cost-effective option. Conversely, if the willingness to pay is lower, ampicillin with sulbactam plus doxycycline may be the more cost-effective choice.

The decision to treat patients on an outpatient basis is highly cost-effective. This strategy not only reduces the demand on inpatient resources but also aligns with minimizing hospital-related expenses without compromising the quality of care.

From a pharmacoeconomic standpoint and considering the practical aspects of treatment administration, ceftriaxone with azithromycin should be the first-line treatment in our setting, as it offers a lower cost per percentage point of effectiveness compared to ceftriaxone with doxycycline. Additionally, the simpler dosing regimen of ceftriaxone with azithromycin is likely to result in higher patient adherence, a critical factor in the successful treatment of infections.

The cure rates among the different regimens are consistent with those published in the literature. The cure rates for ceftriaxone combined with azithromycin (87%; 95% CI [81.3%, 91.2%]) and ceftriaxone combined with doxycycline (72.6%; 95% CI [62.2%, 81%]) fall within the range reported by other studies when clinical improvement is considered as cure.^{8,28} For the 118 patients with TOA treated with ampicillin with gentamicin and clindamycin, cure was achieved in 78 cases (66.1%; 95% CI [57.17% to 73.34%]), which is within the lower confidence interval of the cure rate reported by McNeeley et al. in 1998 (14 out of 16; 87.5%; 95% CI:63.98% to 96.5%).¹¹

The analysis of CRP, leukocyte count and NRL for diagnosing TOA revealed that these inflammatory markers are statistically significant. These findings align with those published by Ribak et al. and Yildirim et al.^{15,16} The cut-offs for CRP (41.65 mg/l) and leukocyte count (12,035 cells/ μ l) found in this

study are similar to those reported by Ribak et al. (CRP = 49.3 mg/l; leukocytes = 11,050 cells/ μ l).¹⁵ Similarly, the NLR cut-off of 3.72 in our sample is within the range reported by Yildirim et al. (4.15)¹⁶ However, our results have a lower performance compared to those values reported by these authors. Our results show lower performance compared to those values reported by these authors. This discrepancy may be attributed to differences in sample size—739 in our study versus 312 in Yildirim's, and 94 in Ribak's—as well as population selection. Unlike Yildirim et al., who compared healthy controls to women with TOA, our retrospective study included women with PID, both with and without TOA, which may have introduced selection bias affecting our results.

This analysis has important limitations. Firstly, it is a retrospective cohort based on electronic records, which carries inherent biases, including selection bias and lack of randomization. While the study provides valuable insights, prospective studies are needed to confirm these results and enhance generalizability." We did not use a Markov decision model to estimate the incremental cost-effectiveness of antibiotic regimens, calculating incremental costs per quality-adjusted life-year (QALY) gained if hypothetical differences in PID complication rates exist between regimens.¹⁹ It appears that there are no true differences between different regimens¹², and inpatient or outpatient treatment yielded no difference in reproductive outcomes.²⁹

The prices presented here are reference prices in effect for October 2023, and they vary according to many factors, as they are obtained from a public auction as mandated by Brazilian law for the public health system. Our data is derived from a population in Southern Brazil; variations in the incidence and resistance of microorganisms related to PID may differ from other locations. However, the efficacy of the treatments seems to be stable in our population over the years.

The diagnosis of PID was made primarily based on clinical grounds, except when a TOA was observed. In mild cases of PID, the definition of cure was based on clinical improvement.

There are strengths in this study. The study's sample size was calculated to detect an incidence of TOA with a 95% confidence interval, ensuring sufficient statistical power to support the findings. The retrospective cohort design spanning 18 years provides a robust dataset that reflects the long-term trends and outcomes of PID treatments. The study's health economic analysis plan, which assesses the

cost-effectiveness of different treatments from the hospital's perspective, offers valuable insights for hospital decision-making protocols. Utilizing the absorption costing method, the study accounted for the costs associated with each treatment regimen, providing a more accurate economic evaluation. The study's evaluation of CRP, leukocyte count, and NLR for diagnosing TOA over a large cohort adds to the existing literature on the utility of these markers in clinical practice. The findings have direct implications for clinical practice, particularly in informing treatment protocols and potentially improving patient outcomes.

We present data on day hospital treatment, using daily administration of gentamicin with clindamycin for cases of PID that can be used in certain circumstances. This regimen has a cure rate of 85% and may be deemed for further research. Further studies are warranted to confirm our results in different populations. In conclusion, considering the population studied herein, the study demonstrates that, from the hospital's perspective, ceftriaxone combined with azithromycin is the most cost-effective treatment for mild pelvic inflammatory disease at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. This combination offers significant economic benefits without compromising clinical outcomes. For TOA cases, ampicillin combined with gentamicin and clindamycin is a cost-effective option if the healthcare system's willingness to pay exceeds \$213.57 for a 4.2% increase in the cure rate. However, if the decision-maker is not willing to pay that amount, then ampicillin combined with sulbactam and doxycycline would be the preferred option.

REFERENCES

1. Davis GS, Horner PJ, Price MJ, Mitchell HD, Soldan K. What do diagnoses of pelvic inflammatory disease in specialist sexual health services in England tell us about chlamydia control? *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S113-S120.
2. Neo DT, Samoff E, Cope A. Pelvic Inflammatory Disease Trends Among Emergency Department Visits in North Carolina, 2008 to 2017. *Sex Transm Dis.* 2022;49(1):43-49.
3. Perciney P, Costa ALS, Leite ICG, Nogueira MC. Pelvic inflammatory disease hospitalizations in Brazil: time trend from 2000 to 2019. *Rev Bras Saúde Materno Infant.* 2022;22(4):767-773.
4. Golden N, Cohen H, Gennari G, Neuhoﬀ S. The use of pelvic ultrasonography in the evaluation of adolescents with pelvic inflammatory disease. *Am J Dis Child.* 1987;141(11):1235-1238.
5. Golden N, Neuhoﬀ S, Cohen H. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *J Pediatr.* 1989;114(1):138-143.
6. Slap GB, Forke CM, Cnaan A, et al. Recognition of tubo-ovarian abscess in adolescents with pelvic inflammatory disease. *J Adolesc Health.* 1996;18(6):397-403.
7. Türen Demir E, Energin H, Kilic F. Image-guided drainage management of tubo-ovarian abscess and the role of C-reactive protein measurements in monitoring treatment response: a single-center experience. *Arch Gynecol Obstet.* Published online June 30, 2023. doi:10.1007/s00404-023-07117-2
8. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MIA, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):53-60.
9. Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, et al. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis.* 1997;24(2):170-178.
10. Giugno CS, Silva AL, Fuhrich DG, et al. Daily dose of clindamycin versus standard divided doses in obstetrical and gynecological infections: a retrospective cohort study. *Int J STD AIDS.* 2013;24(11):893-898.
11. McNeeley SG, Hendrix SL, Mazzoni MM, Kmak DC, Ransom SB. Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(6):1272-1278.
12. Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, Duarte RV, Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD010285.
13. Mahonski S, Hu KM. Female Nonobstetric Genitourinary Emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(4):771-784.
14. Demirtas O, Akman L, Demirtas GS, Hursitoglu BS, Yilmaz H. The role of the serum inflammatory markers for predicting the tubo-ovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease: a single-center 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(3):519-523.
15. Ribak R, Schonman R, Sharvit M, Schreiber H, Raviv O, Klein Z. Can the Need for Invasive Intervention in Tubo-ovarian Abscess Be Predicted? The Implication of C-reactive Protein Measurements. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):541-547.
16. Yildirim M, Turkyilmaz E, Avsar AF. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Better

Predictive Capacity in Diagnosing Tubo-Ovarian Abscess. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;80(4):234-239.

17. Cost-Effectiveness Analysis. Published June 20, 2023. Accessed February 19, 2024. <https://www.cdc.gov/policy/polaris/economics/cost-effectiveness/index.html>
18. Carta A, Conversano C. On the Use of Markov Models in Pharmacoeconomics: Pros and Cons and Implications for Policy Makers. *Front Public Health.* 2020;8:569500.
19. Smith KJ, Ness RB, Wiesenfeld HC, Roberts MS. Cost-effectiveness of alternative outpatient pelvic inflammatory disease treatment strategies. *Sex Transm Dis.* 2007;34(12):960-966.
20. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Explanation and Elaboration: A report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health.* 2022;(25(1)):10-31.
21. Brasil, Ministério da Saúde. *[Introduction to Healthcare Cost Management]*. Vol 2. (Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, ed.). Editora do Ministério da Saúde; 2013.
22. Comunidade AGHUse - História do AGHUse. Accessed April 12, 2024. <https://sites.google.com/hcpa.edu.br/aghuse/hist%C3%B3ria-do-aghuse>
23. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4). Accessed February 28, 2024. <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>
24. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Estimating sample size and power. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB, eds. *Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach.* Lippincott Williams & Wilkins; 2013:55-83.
25. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform.* 2014;48:193-204.
26. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2119-2126.
27. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-35.
28. Wiesenfeld HC, Meyn LA, Darville T, Macio IS, Hillier SL. A Randomized Controlled Trial of Ceftriaxone and Doxycycline, With or Without Metronidazole, for the Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1181-1189.
29. Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: Results from the pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health (peach) randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):929-937.
30. Bascom MI, Quinones JD, Hernandez E. Evaluation, diagnosis, and management of tubo-ovarian abscess. *Top Obstet Gynecol.* 2018;38(18):1-6.

Table 1. Variables identified for analysis in the studied population

Variable	Definition
Presence of pelvic inflammatory disease (PID)	PID was diagnosed according to the CDC criteria, which include recent (<30 days) lower abdominal pain with cervical motion tenderness, adnexal pain, or uterine pain, excluding other conditions that may explain the pain.
With follow-up of treatment	For patients who were admitted to the hospital, follow-up was considered until hospital discharge For outpatient treatment, patients were seen within 48 h, or at follow-up consultation in the outpatient clinic. No follow-up was considered when no consultation was registered in the electronic record after the 1st visit and there was no mention of her condition in her electronic records.
Presence of tubo-ovarian abscess (TOA)	Confirmed by ultrasound, CT scan or surgery. These methods were considered as the reference standard for diagnosing the presence of TOA
Size of TOA (cm)	the maximal size described in the image exam or surgical report.
Year	year when the patient was initially treated
Initial antibiotic treatment	Combination of antibiotics used for initial treatment
Treatment 2	Antibiotics or procedures used as second line of treatment, in case of failure of the first-line treatment
Treatment 3	Antibiotics or procedures used as the third line of treatment, in case of failure of the second-line treatment.
Treatment 4	Antibiotics or procedures used as the fourth line of treatment, in case of failure of the third-line treatment
cure	Cure was defined as improvement of clinical conditions, mainly defined as significant pain reduction, absence of fever or abdominal tenderness.
Treatment failure	Treatment failure was defined as persistence or increase of pain, maintenance of fever or worsening of clinical conditions (e.g.,hypotension, sepsis). If a patient received an outpatient treatment and, 2 or 3 days after, she had no pain improvement, it was considered a failure.
Serology for HIV (human immunodeficiency virus)	define as positive or negative (kit Anti-HIV G77095R07 - Alinity i essay - Abbott, Wiesbaden, Germany)
Hepatitis B	defined as positive or negative (kit HBsAg G77213R06 - Alinity i essay - Abbott, Wiesbaden, Germany)
Hepatitis C	defined as positive or negative (kit Anti-HCV H12419R03 -

Variable	Definition
	Alinity i essay - Abbott, Wiesbaden, Germany).
Syphilis (VDRL)	defined as positive or negative (kit Syphilis G77037R04 - Alinity i essay - Abbott, Wiesbaden, Germany)
White Blood Cells	total number of leukocytes/ μ l obtained from the first consultation for treating PID. (Yumizen H2500, Horiba ABX SAS, Montpellier Cedex 4, France) Subgroups include the total number of neutrophils and lymphocytes. These white blood cells were derived from complete blood count obtained before starting any treatment. Reference values for white blood cells $\geq 3,600 \leq 11,000$ wbc/ mm^3 neutrophils $\geq 1,500$ and $\leq 7,000$ cells/ mm^3 ; lymphocytes $\geq 1,000$ and $\leq 4,500$ cells/ mm^3 .
C-reactive protein (CRP)	measured as mg/l (kit CRP Vario 07P5620 - Alinity i essay - Abbott). CRP was obtained at the same time as the CBC described above. Reference value < 5 mg/l
Ceftriaxone and Azithromycin	500 mg of ceftriaxone intramuscular (IM) 1g of azithromycin 1x/week for 2 weeks (oral)
Ceftriaxone and Doxycycline	500 mg of ceftriaxone intramuscular (IM) 100 mg doxycycline 2x/day for 14 days (oral)
Gentamicin and Clindamycin	Clindamycin 2700mg Gentamicin 240 mg diluted in 250 ml of saline solution, administered intravenously (IV) over 1 h
Ampicillin, Gentamicin and Clindamycin	1g ampicillin IV 6/6h Gentamicin 240 mg IV 1x/day Clindamycin 900 mg IV 8/8 h
Ampisulbactam and Doxycycline	Ampicillin+Sulbactam 3 g IV 6/6 h 100 mg doxycycline 2x/day (oral)
Surgical treatment	Surgical procedure (laparoscopy, laparotomy or ultrasound-guided needle aspiration of a tubo-ovarian abscess).

Table 2. Characteristics of the sample population. Numbers in [] are quartile and in () are percentages, unless otherwise stated.

Characteristics	No TOA n=650	With TOA n=257	P
Age (years) median [q25-75]	29.8 [23.7 -38.3]	35.1 [25.7 - 44]	0.001 ^a
Ethnicity n(%) White Black Mixed American Indian	495 (76.2) 91 (14) 64 (9.8) 0	195 (75.9) 46 (17.9) 15 (5.8) 1 (0.4)	0.04 ^b
Weight (kg) median (range) na (%)	72 (42.2 to 130) 320 (49)	68 (42 to 194) 152 (59)	0.01 ^a
Hepatitis C (positive/total) % (95%CI) na (%)	25/279 8.9 (6.1 to 12.8) 374	8/97 8.2 (4.2 to 15.4) 160	1 ^c
Hepatitis B (positive/total) % (95%CI) na (%)	2/393 0.5 (0.1 to 1.8) 261 (40)	1/130 0.7 (0.1 to 4.2) 127 (49)	1 ^c
HIV (positive/total) % (95%CI) na (%)	56/451 12.4 (9.6 to 15.7) 203 (31)	30/178 16.8 (12 to 23) 79 (30)	0.1 ^c
Syphilis (VDRL) (positive/total) % (95%CI) na (%)	16/432 4.4 (2.8 to 6.7) 223 (34)	10/150 6.6 (3.6 to 11.8) 107 (41)	0.2 ^c
TOA size (cm)	Not applicable	6 (1.1 to 20)	

^a Mann-Whitney U test

^b Chi-square for trend

^c Fisher's exact test

na: data not available - data was not used on calculation

TOA: tubo-ovarian abscess

Table 3. Rates of cure for pelvic inflammatory disease using 1143 treatments in 907 patients.*

Treatment	cure (n)	total (n)	%	95% CI
With tubo-ovarian abscess (n=383)				
amoxicillin+clavulanate	4	9	44.4	18.88 to 73.34
ampi+genta+clinda ^a	78	118	66.1	57.17 to 74.01
ampi+sulbactam+doxy ^b	13	21	61.9	40.88 to 79.25
ceftriaxone+azithromycin	0	1	0	0 to 79.35
ceftriaxone+doxycycline	0	5	0	0 to 43.45
surgery	98	103	95.15	89.14 to 97.91
gentamicin+clindamycin	32	71	45.07	34.05 to 56.6
others ^c	30	55	54.55	41.52 to 66.98
subtotal	255	383	66.58	61.71 to 71.12
Without tubo-ovarian abscess (n=760)				
Inpatient treatment				
amoxicillin+clavulanate	3	3	100	43.85 to 100
ampi+genta+clinda ^a	44	51	86.27	74.28 to 93.19
ampi+sulbactam+doxy	22	24	91.67	74.15 to 97.68
others ^c	53	59	89.83	79.54 to 95.26
surgery	16	16	100	80.64 to 100
Outpatient treatment				
ceftriaxone+azithromycin	156	179	87.15	81.46 to 91.28
ceftriaxone+doxycycline	61	84	72.62	62.25 to 81.01
gentamicin+clindamycin	295	344	85.76	81.67 to 89.06
subtotal	650	760	85.53	82.85 to 87.85

^a ampi+genta+clinda=ampicillin+gentamicin+clindamycin

^b ampi+sulbactam+doxy = ampicillin+sulbactam+doxycycline

^c Includes a variety of combinations of antibiotics that were not deemed for grouping or that are not currently used, such as those with penicillin..

*Numbers represent all 1143 treatments given for all patients with PID. For instance, if a patient with TOA started with ampicillin+gentamicin+clindamycin and did not improve in 48-72 h, she would be treated with 2nd line of treatment, i.e., ampicillin+sulbactam+doxycycline. Each treatment was analyzed individually. Therefore, a patient who used a second line of treatment, was exposed to 2 treatments. This table presents the numbers depicted in the bottom boxes in Figure 1.

Table 4. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for treating Pelvic Inflammatory Disease.

Scenario		treatment	cost (US\$)	Cure (%)	ICER ^a
Inpatient	TOA	ampi+genta+clinda	1439.65	66.1	213.57
		ampi+sulbactam+doxy	1430.68	61.9	
	No TOA	ampi+genta+clinda	1439.65	86.3	DOM ^b
		ampi+sulbactam + doxy	1430.68	91.7	
	No TOA	ampi+sulbactam+doxy	1430.68	91.7	16.27
		gentamicin+clindamycin	1429.59	85	
Outpatient	No TOA	ceftriaxone+azithromycin	23.55	87	DOM ^b
		gentamicin+clindamycin	126.31	85	
	No TOA	ceftriaxone+azithromycin	23.55	87	DOM ^b
		ceftriaxone+doxycycline	25.97	72.6	
Inpatient	No TOA	ampi+sulbactam+doxy	1430.68	91.7	19468.25
Outpatient		gentamicin+clindamycin	126.31	85	

^a ICER= (Costs of treatment 1 - treatment 2)/ (effectiveness of treatment 1- treatment 2)

DOM: treatment that is cheaper and more effective (shaded area), than its comparison.

ampi+genta+clinda = ampicillin+gentamicin+clindamycin

ampi+sulbactam+doxy = ampicillin + sulbactam + doxycycline

The interpretation of the ICER depends on the context and the willingness to pay for the additional effectiveness. If the decision-maker is willing to pay \$213.57 or more for each 4.2% increase in cure rate, then Treatment A would be considered cost-effective compared to Treatment B. However, if the decision-maker is not willing to pay that amount, then Treatment B would be the preferred option.

Figure 2. On the left column: median values of (A) c-reactive protein, (B) leukocytes count and (C) neutrophil-to-lymphocyte ratio between patients with pelvic inflammatory disease with and without tubo-ovarian abscess (TOA). Red bar represents median values (all Mann-Whitney U test). On the right column, their respective receiving operator characteristics (ROC) curve. AUC= area under the curve

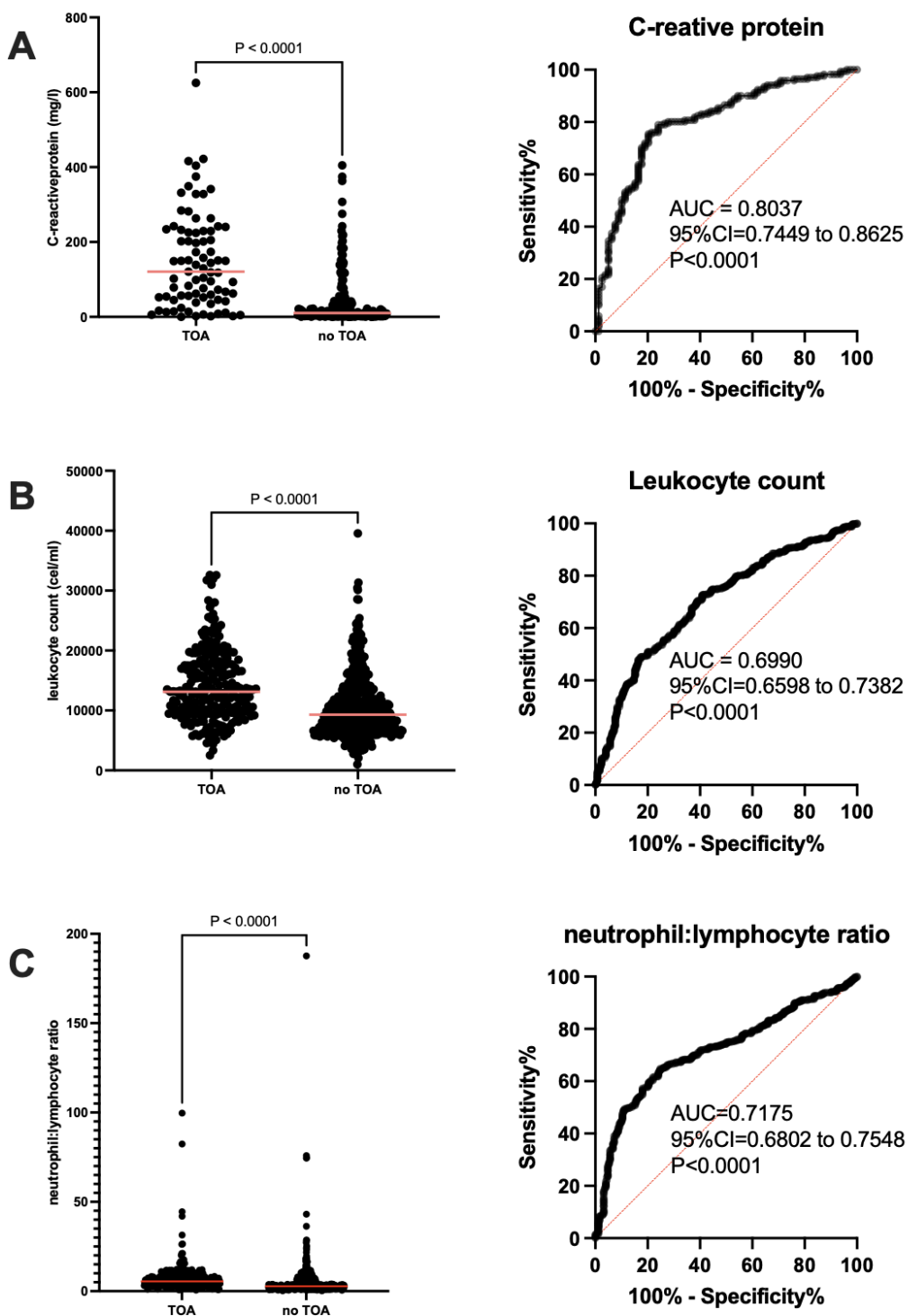
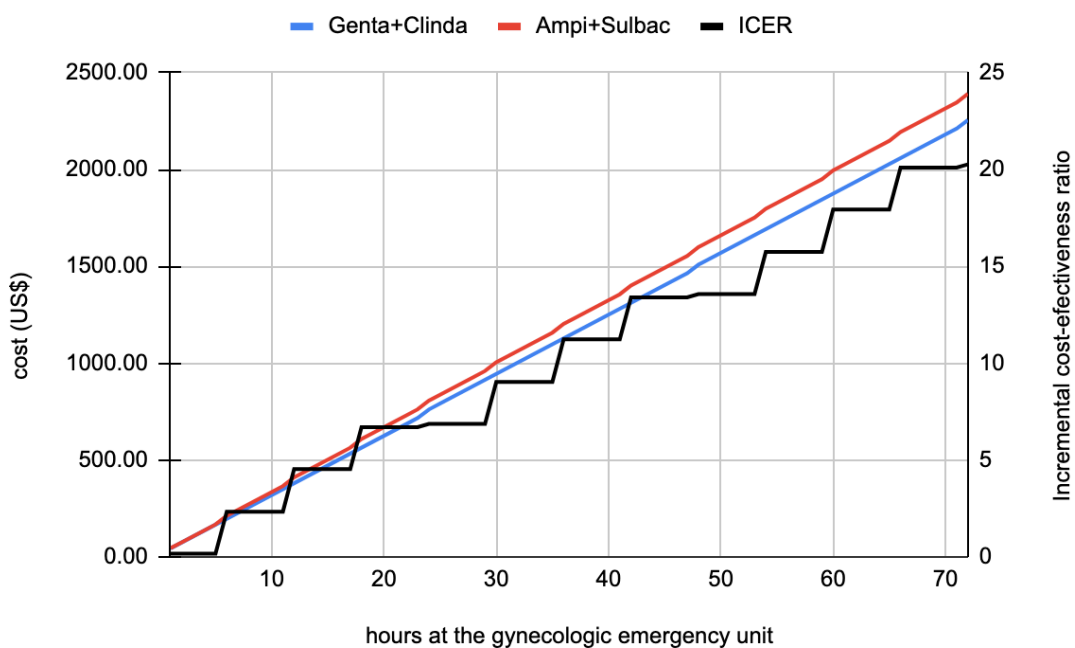


Figure 3. The cumulative incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per hour for treating patients with pelvic inflammatory disease and without tubo-ovarian abscess with ampicillin+sulbactam plus doxycycline (Ampi+Sulbac) or gentamicin+clindamycin (Genta+Clinda).



Supplement

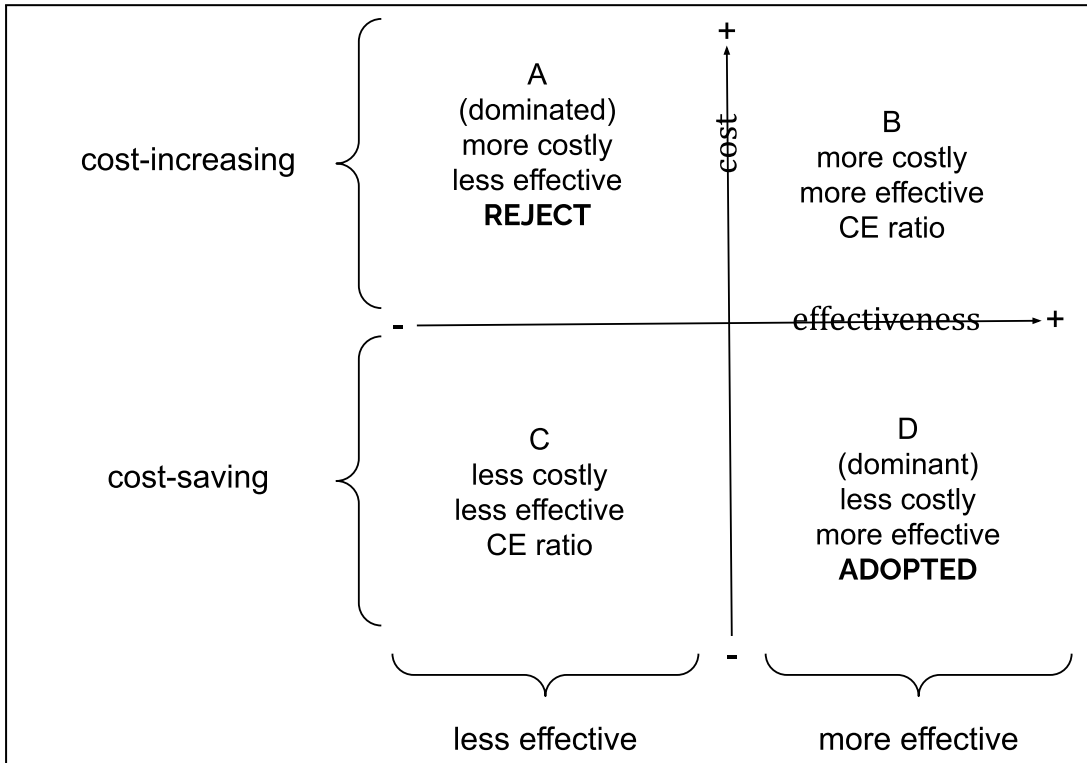


Figure 1 - supplement. The Cost-Effectiveness Plane is a conceptual tool that graphically represents the relative costs and benefits of various healthcare interventions. In a cost-effectiveness (CE) study, a reference strategy is positioned at the origin, allowing for the plotting of incremental costs on the y-axis against incremental benefits on the x-axis. This creates a two-dimensional space where the outcomes of different strategies can be compared. The resulting graph, known as the 'cost-effectiveness plane,' is divided into four quadrants (A, B, C, D) based on the cost and effectiveness of new interventions relative to the standard of care. An intervention that is both clinically superior and less expensive is considered an economically "dominant" strategy, falling into quadrant D. Conversely, a strategy that is both more costly and less effective is "dominated," represented by quadrant A. Most new technologies do not fit neatly into these categories. More commonly, a new strategy will either improve clinical outcomes at a higher cost (quadrant B) or reduce costs at the expense of clinical effectiveness (quadrant C). In such cases, the value of the intervention is determined by calculating a CE ratio. The upper half of the plane (quadrants A and B) indicates strategies that increase costs, while the right side (quadrants B and D) signifies those that are clinically beneficial. When a strategy results in both higher benefits and costs (quadrant B) or lower benefits and costs (quadrant C), the CE ratio is essential to evaluate the benefits in relation to the costs. Calculating the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is unnecessary when one treatment is unequivocally less costly and more effective—this is the "dominant" treatment in quadrant D. However, when the superiority of a treatment is not clear-cut, calculating the ICER is advisable. For example, a positive ICER value, such as \$200, indicates that the healthcare system would spend an additional \$200 for each unit of effectiveness gained by opting for treatment A over treatment B. Negative ICER values suggest cost savings and must be interpreted with care; their significance depends on the comparative effectiveness of the new intervention.²⁶

Table 1 supplement. Antibiotic regimens used for treating Pelvic Inflammatory Disease at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Hospital protocol for treating Pelvic Inflammatory Disease
<p><i>With tubo-ovarian abscess</i></p> <p>ampicillin+gentamicin+clindamycin: Ampicillin 1 g IV 6/6 h for 3 days</p> <p>Gentamicin 240 mg in IV 1x/day for 3 days</p> <p>Clindamycin 900 mg IV 8/8 h for 3 days</p> <p>250 ml of 0.9% Sodium Chloride solution for dilution</p> <p>Ampicillin+sulbactam + doxycycline: ampicillin+sulbactam 3g IV 6/6 h for 3 days</p> <p>oral doxycycline 100mg 2x/day for 14 days</p> <p><i>Without tubo-ovarian abscess</i></p> <p>Ceftriaxone 500mg IM + 1 g oral azithromycin. In 1 week, 1 g of oral azithromycin.</p> <p>Ceftriaxone 500mg IM + 100 mg oral doxycycline 2x/day for 14 days.</p> <p>(day hospital) gentamicin+clindamycin: 250 ml of 0.9% Sodium Chloride solution with</p> <p>Gentamicin 240 ml and clindamycin 2700 mg</p> <p>infusion IV in 1 h. Patient repeats infusions daily up to 3 days and completes treatment with doxycycline 100mg 2x/day for 11 days.</p>

Table 2a - supplement. Costs of medical supplies and daily rates for treating a patient at Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

Item	US\$
- Daily emergency rate 2023	733.80
- Daily rate for ward 2023	378.40
- Daily ambulatory emergency rate/24h	342.14
- sodium chloride 0.9% 250ml - (1 bag)	0.50
- sodium chloride 0.9% 100 ml - (1 bag)	0.88
- sodium chloride 0.9% 50ml - (1 bag)	0.49
- iv catheter 18 G for peripheral access - piece	0.39
- gravitational drip set for parenteral solution - piece	0.37
- hypodermic syringe without needle 5ml Luer lock tip - piece	0.04
- needle 25mmx1.2mm for medication aspiration-blunt tip - unit	0.02
- Clindamycin 150 mg (1 vial)	0.61
- Gentamicin 80 mg (1 vial)	0.22
- Ampicillin 1g (1 vial)	0.60
- Cefuroxime 750 mg (1 vial for intravenous use)	1.56
- Ceftriaxone 500mg (1 vial for intramuscular use)	1.19
- Azithromycin 500mg (1 tablet)	0.15
- Doxycycline 100mg (1 tablet)	0.10
- Levofloxacin 500 mg (1 tablet)	0.14
- Metronidazole 250 mg (1 tablet)	0.04
- Ampicillin+sulbactam 3 g (1 vial)	2.06
- Amoxicillin+clavulanate 1.2 g (1 vial)	1.77
- adhesive film for peripheral catheter - 7cmx7cm - piece	0.26
- hypodermic syringe without needle 10ml luer lock tip - piece	0.10
- three-way stopcock in transparent rigid plastic - piece	0.20
- bi-distilled water 10 ml vial	0.06
- wipe/pad impregnated with 70% alcohol - sachet with 1 ml - envelope	0.01

*obtained using the reference prices in effect for October 2023. Dollar exchange rate on 18 Oct 2023: US\$ 1.00 = R\$ 5.05

Table 2b - supplement. Costs of treatment of pelvic inflammatory disease in different scenarios based on values (in US\$) in Table 2a.

Treatment and scenario	medication	materials	cost/ day	Total/ day	Total cost
clindamycin + gentamicin (no TOA: Day hospital; 2h at GEU)	11.64	1.94	28.51	42.10	126.31
clindamycin + gentamicin (no TOA: 1h outpatient +18h at GEU waiting for the ward + 54 h on the ward)	11.64	1.94	1416.00	1429.59	1429.59
Ampicillin+Sulbactam+doxycy- cline (with TOA: 1h outpatient +18h at GEU waiting for the ward + 54 h on the ward)	8.44	6.22	1416.00	1430.68	1430.68
Ampicillin+clindamycin+genta- micin (with TOA: 1h outpatient +18h at GEU waiting for the ward + 54h on the ward)	16.45	7.19	1416.00	1439.65	1439.65
Ceftriaxone 500mg + 1g azithromycin (no TOA: 1.5h at GEU - outpatient)	1.80	0.05	21.38	23.24	23.24
Complete treatment - patient takes 1g of azithromycin 1 week later	0.31	0	0.00	0.31	23.55
Ceftriaxone 500mg + 100mg doxycycline 2x/day (no TOA: 1.5 h at GEU - outpatient)	2.65	0.05	21.38	24.09	24.09
Complete treatment - patient takes 100mg of doxycycline 2x/day (x18)	1.88	0	0.00	1.88	25.97

Total/day considers a period of 3 days for inpatient treatment. Complete treatment (darker cell) refers to the initial treatment at the gynecological emergency unit (GEU) plus the oral medication taken at home. Initial treatment with ceftriaxone and azithromycin considers the medication and time spent at the GEU (i.e., US\$23.55). An additional cost of 1 tablet of azithromycin (US\$ 0.31), taken at home by the patient, is included, yielding a total of US\$ 23.55

Table 3 - Supplement. Process for consultation at the Emergency Gynecology Unit and hospital admission.

Step	Mean time (hour:minutes)	Measuring unit and formula	Reference / source
Emergency administrative registration	00:05	average minutes in the process x patient cost per day/ (24 hours x 60 minutes)	Absorption costing / AGHuse Emergency Department
Vital signs verification	00:15		
Manchester risk classification	00:02		
Waiting time and medical consultation	00:38		
Administration of the medication	1:00	Total value of medications and supplies used according to the treatment protocol	Purchase value of medications and supplies
Admission in the emergency unit until a bed in the ward was obtained	18:00	Daily cost of a patient in the emergency	Absorption costing / AGHuse Emergency Department
Treatment time in the ward according to protocol	72:00	Daily cost of a patient in the ward	Absorption costing / AGHuse in surgical ward

Table 4 supplement. Rates of cure with the **initial** treatment for PID, considering 907 cases

Treatment	cure (n)	total (n)	cured(%)	95% CI
With tubo-ovarian abscess (n=257)				
amoxicillin+clavulanate	3	7	42.9	15.8 to 74.9
ampi+genta+clinda ^a	64	98	65.3	55.4 to 73.9
ampi+sulbactam+doxy ^b	4	8	50.0	21.5 to 78.4
ceftriaxone+azithromycin	0	1	0.0	0 to 79.3
ceftriaxone+doxycycline	0	5	0.0	0 to 43.4
surgery	35	35	100.0	90.1 to 100
gentamicin+clindamycin	31	66	47.0	35.4 to 58.8
others	19	37	51.4	35.8 to 66.5
Without tubo-ovarian abscess (n=650)				
amoxicillin+clavulanate	0	0	0	
ampi+genta+clinda ^a	18	21	85.7	65.3 to 95
ampi+sulbactam+doxy ^b	6	6	100.0	60.9 to 100
ceftriaxone+azithromycin	155	178	87.1	81.3 to 91.2
ceftriaxone+doxycycline	61	84	72.6	62.2 to 81
surgery	5	5	100.0	56.5 to 100
gentamicin+clindamycin	261	307	85.0	80.5 to 88.5
others	43	49	87.8	75.7 to 94.2

^a ampi+genta+clinda=ampicillin+gentamicin+clindamycin

^b ampi+sulbactam+doxy = ampicillin+sulbactam+doxycycline

Supplement on methods for assessing the diagnostic accuracy of C-reactive protein (CRP), leukocyte count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for identifying tubo-ovarian abscess (TOA)

Study design

This is a retrospective study. Data collection on CRP, leukocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio was obtained before identifying the presence of tubo-ovarian abscess (TOA).

Participants

This is a retrospective cohort study undertaken at a tertiary teaching hospital in Southern Brazil (Hospital de clínicas de Porto Alegre), in Porto Alegre, between January 1, 2003, and December 30, 2021.

Participants formed a consecutive series of patients that had a consultation at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Women aged between 13–80 years who were treated for PID as a primary diagnosis were included. Pelvic inflammatory disease diagnosis was initially based on the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) coding for pelvic inflammation (N70, N71, N72, N73, N74). Women who did not have PID diagnosis or who were not followed up were excluded. PID was diagnosed according to the Centers for Disease Control and Prevention criteria, which include recent (<30 days) lower abdominal pain with cervical motion tenderness, adnexal pain, or uterine pain, excluding other conditions that may explain the pain. For patients who were admitted to the hospital, follow-up was considered until hospital discharge. For outpatient treatment, patients were seen within 48 h, or at follow-up consultation in the outpatient clinic. No follow-up was considered when no consultation was registered in the electronic record after the 1st visit and there was no mention of her condition in her electronic records.

Test methods

The Index tests were c-reactive protein and complete blood count. C-reactive protein was measured as mg/l using the kit CRP Vario 07P5620 (Alinity i assay - Abbott Brazil, São Paulo, Brazil). Complete

blood count (CBC) was performed using Yumizen H2500 (Horiba ABX SAS, Montpellier Cedex 4, France), CRP was obtained at the same time as the CBC. Reference value for CRP is < 5 mg/l. Reference values for white blood cells $\geq 3,600 \leq 11,000$ wbc/mm³; neutrophils $\geq 1,500$ and $\leq 7,000$ cells/mm³; lymphocytes $\geq 1,000$ and $\leq 4,500$ cells/mm³.

The reference standard is the presence of tubo-ovarian abscess. Tubo-ovarian abscess was confirmed by ultrasound, CT scan or surgery. The rationale for choosing these images and surgery as a reference standard is based on the literature.³⁰

The definition of and rationale for test positivity cut-offs was obtained based on receiver operating characteristic. The cut-off for discriminating between positive and negative cases with TOA was identified using the highest Youden index (Youden index= sensitivity+specificity - 1).²⁷

Clinical information was available for radiologists while they were performing the interpretation of the images. Since complete blood count and c-reactive protein were obtained by automated machines, operators were not aware about the presence or not of tubo-ovarian abscess.

Analysis

The diagnostic accuracy was assessed in two steps. First, the median values of inflammatory markers were compared between groups with and without tubo-ovarian abscess (TOA) using the Mann-Whitney U test. When a significant difference was identified, a cut-off point was determined using the highest Youden index.²⁷ Next, this cut-off was then applied to create a 2x2 contingency table, from which sensitivity, specificity, and the positive and negative likelihood ratios were calculated.

Due to the nature of the index test, no indeterminate values were observed. Indeterminate reference standard results were considered when radiologic or ultrasound reports included terms like "suggestive" or "probable" for TOA. In such cases, these were classified as positive. No indeterminate cases were noted in surgical diagnoses.

Missing data on the index test and reference standard were excluded from the analysis. The sample size was calculated based on literature recommendations ²⁵, considering a TOA incidence of 25%, an alpha error of 5%, a sensitivity of 85%, and a precision of 10% (i.e., 80% to 90%). This calculation indicated that at least 204 cases were necessary to achieve sufficient statistical power.

CONCLUSÃO

Considerando a população aqui analisada, o estudo demonstrou que, na perspectiva do hospital, a ceftriaxona combinada com azitromicina é o tratamento com melhor custo-efetividade para doença inflamatória pélvica leve no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta combinação oferece benefícios econômicos significativos sem comprometer os resultados clínicos. Para os casos de DIP com ATO, a ampicilina combinada com gentamicina e clindamicina é uma opção custo-efetiva, se o hospital estiver disposto a pagar US\$ 213,57 ou mais por um aumento de 4,2% na taxa de cura, em comparação ao tratamento de ampicilina combinada com sulbactam e doxiciclina.

ANEXOS

Árvore de decisão para Tratamento da DIP

Neste trabalho a árvore de decisão foi desenhada de acordo com a prática clínica dos especialistas do hospital da amostra de pacientes estudados. A escolha dos tratamentos foi baseada nas condições clínicas da paciente, sendo a intensidade da dor declarada pela paciente o fator principal do nó de chance. Os nós de decisão e nós de chance foram centralizados a fim de destacar as diversas etapas nas avaliações e tomada de decisão para tratamento desta doença.

A decisão raiz, baseada na dor, define se o tratamento será ambulatorial ou sob cuidados de internação, o que impacta muito nos custos associados.

Neste modelo, foram considerados os esquemas antibióticos mais usuais na emergência do HCPA para tratamento de Doença Inflamatória Pélvica, e todos os outros demais esquemas antibióticos (ATB) possíveis foram descritos como OUTRO ATB. A prescrição dos esquemas antibióticos é baseada em protocolos e as opções de 2º linha ou 3º linha sendo usadas conforme falha no tratamento, indisponibilidade do antibiótico de primeira escolha, outras condições clínicas específicas da paciente e/ou recomendação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.

Este é um modelo simplificado de raciocínio médico para tomada de decisão.

	Tratamento	Abreviação utilizada na árvore de decisão
1	Ceftriaxona e Azitromicina	CEFTRI + AZI
2	Ceftriaxona e Doxiciclina	CEFTRI + DOXI
3	Gentamicina e Clindamicina	GENTA+CLINDA
4	Procedimento cirúrgico, video, laparotomia ou punção	CIRURGIA
5	Ampicilina, Gentamicina e Clindamicina	AMP+GENTA+CLINDA
6	Ampisulbactam e Doxiciclina	AMPISULB+DOXI
7	Outros antibióticos de espectro diferenciado	OUTRO ATB

Árvore de decisão para Tratamento da DIP

