

**CIPROFLOXACINO EM DOSE ÚNICA OU EM ASSOCIAÇÃO
COM GENTAMICINA NA PROFILAXIA PARA
BIÓPSIA TRANSRETAL DE PRÓSTATA: PODEMOS
DISPENSAR O USO ESTENDIDO DAS QUINOLONAS?**

ALESSANDRA MARUMI EMORI TAKAHASHI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientadora: Dra. Paula Nicole Vieira Pinto
Barbosa**

**Co-Orientadora: Dra. Maria Fernanda Arruda
Almeida**

**São Paulo
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Takahashi, Alessandra Marumi Emori

Ciprofloxacino em dose única ou em associação com gentamicina na profilaxia para biópsia transretal de próstata: podemos dispensar o uso estendido das quinolonas? / Alessandra Marumi Emori Takahashi – São Paulo, 2019.

59p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientadora: Paula Nicole Vieira Pinto Barbosa

Descritores: 1. Antibioticoprofilaxia/Antibiotic Prophylaxis. 2. Resistência a Medicamentos/Drug Resistance. 3. Neoplasias da Próstata/diagnóstico por imagem/Prostatic Neoplasms/diagnostic imaging. 4. Biópsia/Biopsy. 5. Quinolonas/ Quinolones.

DEDICATÓRIA

A Deus.

Ao meu marido, Rafael, por me proporcionar uma vida repleta de amor, serenidade, compreensão e paciência.

Ao meu filho, Pedro, pelos sorrisos mais doces.

Aos meus pais, Célia e Minoru, pela imensa dedicação na educação dos três filhos e constante incentivo à minha vida acadêmica.

Aos meus irmãos, Luciana e Fabiano, por serem meus parceiros e conselheiros desde a infância.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Paula, pelo tempo dedicado a este trabalho e pela participação ativa na minha formação profissional e acadêmica, minha grande mentora.

À minha co-orientadora, Maria Fernanda, que teve participação significativa em toda a minha formação teórica e prática como radiologista, uma grande inspiração.

Ao Almir Galvão Vieira Bitencourt, pelo incentivo e dedicação à vida acadêmica.

Ao Chiang Jeng Tyng, primeira pessoa que me despertou a fazer um Mestrado e grande inspiração na Radiologia Intervencionista.

Aos meus amigos, Demian, Fabrício e Rayssa, pela parceria ao longo desses anos.

RESUMO

Takahashi AME. **Ciprofloxacino em dose única ou em associação com Gentamicina na profilaxia para biópsia transretal de próstata: podemos dispensar o uso estendido das Quinolonas?** São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Introdução e Objetivos: A biópsia transretal de próstata (BTRP) é um procedimento contaminado e a profilaxia antimicrobiana é crucial na prevenção de complicações infecciosas, cujas taxas chegam até 7%, sendo a *E.coli* responsável por 90% dos casos. Nos últimos anos, houve aumento dessas complicações, as quais têm sido relacionadas com o aumento da resistência bacteriana da *E. coli* às Quinolonas, classicamente utilizadas na profilaxia. Diante desse cenário, houve a necessidade de ajustar a profilaxia historicamente utilizada. O objetivo principal deste trabalho foi traçar o perfil das complicações infecciosas em dois protocolos de antibioticoprofilaxia adotados no A.C.Camargo Cancer Center. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo e unicêntrico que avaliou 785 pacientes submetidos à BTRP na nossa Instituição durante 18 meses consecutivos. Entre outubro/16 e março/17, 339 pacientes receberam a seguinte profilaxia: Ciprofloxacino 400 mg endovenoso, sendo 1 hora antes do procedimento e por mais 3 dias consecutivos em regime domiciliar (500 mg via oral a cada 12 horas). Entre abril/17 a março/18, após mudança de protocolo, 446 pacientes receberam Ciprofloxacino 400 mg 1 hora antes do procedimento, adicionando-se dose de 240 mg de Gentamicina caso o paciente apresentasse algum dos seguintes fatores de risco: Diabetes Mellitus, uso recente de Ciprofloxacino, infecção recente por microorganismo resistente à Ciprofloxacino, complicação infecciosa após BTRP prévia e uso atual de sonda vesical. Este novo protocolo propôs dose única das medicações, não sendo preconizada a continuidade de Quinolona domiciliar. **Resultados:** 33 dos 785 pacientes apresentaram complicações infecciosas, sendo que 5 evoluíram para

urosepsse, resultando numa taxa de 4% e 0,63%, respectivamente. Quando se realiza análise comparativa, a taxa de eventos infecciosos no protocolo A e no protocolo B foi de, respectivamente, 3,5% e 4,7% ($p = 0,5$); em relação à taxa de urosepsse, os valores encontrados foram de 0,2% e 0,8% ($p = 0,6$). Já os fatores de risco considerados no novo protocolo, o mais comum foi Diabetes mellitus, presente em 66 pacientes (14,7%), seguido do uso recente de Ciprofloxacino, relatado por 28 pacientes (6,2%). **Conclusão:** Os resultados desse estudo demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois protocolos quanto ao perfil das complicações infecciosas. Todavia, o novo protocolo se mostrou mais vantajoso, pois simplifica a profilaxia antimicrobiana ao retirar do protocolo A o uso contínuo por 3 dias de Quinolonas, trazendo assim a redução da resistência bacteriana. Além disso, o novo protocolo se aproxima da literatura atual ao dispor de mais cautela em relação aos pacientes com fatores de risco para complicações infecciosas e ao propor dose única das medicações.

Descritores: Antibioticoprofilaxia. Resistência a Medicamentos. Neoplasias da Próstata/diagnóstico por imagem. Biópsia. Quinolonas.

SUMMARY

Takahashi AME. **[Isolated Ciprofloxacin or in combination with Gentamicin for transrectal prostate biopsy prophylaxis: can we dismiss extended Quinolona?]** São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Introduction and objectives. Ultrasound guided transrectal prostate biopsy (TRUS) is a contaminated procedure and antibiotic prophylaxis is crucial to prevent infectious complications, which affects 7% of patients and *E.coli* is responsible for 90% of the cases. In the last years, the rate of these complications had increased due to an increase in fluoroquinolone resistance, which has prompted the need for alternative effective antibiotic prophylaxis. The purpose of this study is to profiling infectious complications in two different antibiotic prophylaxis protocol used at A.C.Camargo Cancer Center. **Material and methods.** We retrospectively evaluated 785 patients undergoing TRUS during 18 months. Between October/16 and March/17, 339 patients received the following antibiotic prophylaxis protocol: Ciprofloxacin 400 mg intravenous 1 hour before the procedure and Ciprofloxacin 500 mg for three days after the procedure, in domiciliary regime. Between April/17 and March/18, after protocol change, 446 patients received single dose of Ciprofloxacin 400 mg intravenous 1 hour before the procedure and for patients carrying any risk factor for infectious complications (Diabetes Mellitus, recent use of Ciprofloxacin, recent infection caused by microorganism resistant to Ciprofloxacin, infectious complications after TRUS and vesical balloon), a single dose of Gentamicin 240 mg intramuscular was added. This new protocol doesn't preconize continuity of domiciliary Ciprofloxacin. **Results.** 33 of 785 patients had infectious complications and 5 of these 33 patients proceeded with urosepsis, resulting in a rate of 4% and 0,63% respectively. When we compare the new and the old antibiotic prophylaxis protocols, the rate of infectious complications was

3,5% and 4,7% ($p=0,5$), respectively. For urosepsis, the rate was 0,2% and 0,8% ($p=0,6$), respectively. Considering the risk factors in the new protocol, the two most common was Diabetes mellitus, present in 66 patients (14,7%) and recent use of Ciprofloxacin, related by 28 patients (6,2%). **Conclusion.** The precaution with patients carrying risk factor for infectious complications after TRUS by adding single dose of intramuscular Gentamicin 240 mg to single dose of intravenous Ciprofloxacin 400 mg resulted in infectious complications rate similar to the old protocol, which preconized extended use of Ciprofloxacin for three days. This reduction in the course of antibiotic prophylaxis could bring the theorist benefice of not increasing drug resistance.

Key-words: Antibiotic Prophylaxis. Drug Resistance. Prostatic Neoplasms/diagnostic imaging. Biopsy. Quinolones.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BTRP	Biópsia transretal de próstata
EAU	American Urology Association
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITU	Infecção do Trato Urinário
JAMA	Journal of the American Medical Association
PACS	Picture Archival and Communication System
PSA	Prostate Specific Antigen
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Pontuação de SOFA (SOFA score)	15
Figura 2	Fluxograma de seleção dos pacientes.....	20
Figura 3	Distribuição dos pacientes conforme a profilaxia antimicrobiana .	23
Figura 4	Resultado das uroculturas.....	30

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Definição de infecção urinária não complicada e complicada ..	13
Tabela 1	Idade, PSA, peso prostático e número de fragmentos nos protocolos adotados.	21
Tabela 2	Estratificação de Gleason conforme resultado da biópsia	22
Tabela 3	Correlação entre variáveis quantitativas e as complicações infecciosas	22
Tabela 4	Distribuição dos fatores de risco considerados no protocolo novo	24
Tabela 5	Correlação entre Diabetes mellitus e complicação infecciosa ..	24
Tabela 6	Categorização entre infecção do trato urinário complicada e não complicada conforme o protocolo utilizado	25
Tabela 7	Intervalo de tempo entre a biópsia e o início dos sintomas	26
Tabela 8	Necessidade de internação hospitalar e de cuidados intensivos conforme o protocolo utilizado	27
Tabela 9	Tempo de internação hospitalar conforme o protocolo utilizado	27
Tabela 10	Evolução para sepse conforme o protocolo utilizado	28
Tabela 11	Correlação com dados da literatura quanto ao perfil das complicações infecciosas	35

Tabela 12	Correlação com dados da literatura quanto ao intervalo de tempo entre a BTRP e o início dos sintomas	37
Tabela 13	Associação de Gentamicina ao esquema de Ofloxacino no estudo de LOERBER et al (2013)	46
Tabela 14	Associação de 80 mg de Gentamicina na profilaxia para BTRP nos trabalhos de HO et al (2009) e ADIBI et al (2013) ..	47

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	8
2.1	Objetivo Primário	8
2.2	Objetivos Secundários.....	8
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	9
3.1	Desenho do Estudo	9
3.1.1	Critérios de inclusão	9
3.1.2	Critérios de exclusão	10
3.1.3	Aspectos éticos	10
3.1.4	Amostra e Seleção dos pacientes	10
3.1.5	Preparo do Procedimento.....	11
3.1.6	Técnica da Biópsia Transretal de Próstata	12
3.1.7	Complicações Pós procedimento	13
3.1.8	Orientações Pós procedimento	16
3.1.9	Coleta de dados	17
3.2	Análise Estatística	18
3.3	Custo	19
4	RESULTADOS.....	20
4.1	Análise Descritiva e correlação com complicações infecciosas	20
4.2	Profilaxia Antimicrobiana	23
4.2.1	Quanto à incidência dos fatores de risco considerados no protocolo novo.....	23
4.2.2	Perfil das complicações Infecciosas	25
5	DISCUSSÃO	31
5.1	Incidência e perfil das complicações infecciosas nos protocolos	

	estudados	31
5.2	Correlação com dados da Literatura	33
5.3	O que se pode melhorar no novo Protocolo	49
5.4	Limitações do Estudo	50
5.5	Novas Estratégias: Profilaxia Alvo.....	51
6	CONCLUSÕES	53
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

ANEXOS

Anexo 1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Dispensa do Termo de Consentimento Livre e
Esclarecido-TCLE

Anexo 3 Check list para Biópsia de Próstata

Anexo 4 Parâmetros de Coagulação

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de consentimento da Biópsia

Apêndice 2 Orientação pós biópsia de próstata

Apêndice 3 Orçamento da profilaxia antimicrobiana

Apêndice 4 Figura demonstrativa da escala de alerta precoce e do
protocolo sepse 3.0

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais frequente no sexo masculino, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma, e estima-se que cerca de 68.220 homens foram diagnosticados no Brasil em 2018, segundo dados do INCA. É a terceira causa de morte por câncer no sexo masculino, perdendo apenas para as neoplasias de pulmão e cólon. É raro antes dos 40 anos de idade e acomete mais frequentemente pacientes acima de 60 anos de idade. Desde o advento da dosagem do PSA sérico (*Prostate Specific Antigen*) na década de 80, o diagnóstico de câncer de próstata tem aumentado significativamente (STAMEY et al. 1987; SCHRODER et al. 2009; ANDRIOLE et al. 2009).

A biópsia transretal de próstata (BTRP) é um procedimento minimamente invasivo que permite a coleta de tecido prostático e é considerado o padrão ouro no diagnóstico do adenocarcinoma (DJAVAN e MARGREITER 2007). Suas principais indicações são: alterações no toque retal (presença de nódulos, perda do padrão fibroelástico ou assimetria), aumento nos níveis de PSA (SIEBER et al. 1997) ou alteração no exame de Ressonância Magnética. Além disso, tem se tornado comum a prática de re-biópsias em pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma em vigilância ativa (WHITSON et al. 2011), o que torna esse procedimento ainda mais frequente.

Apesar de seguro e bem tolerado, há riscos de complicações após o procedimento, que incluem: pequeno sangramento retal ou urinário, geralmente autolimitados, retenção urinária e eventos infecciosos (TYNG et al. 2013). As complicações infecciosas são as mais preocupantes e teoriza-se que sejam decorrentes da inoculação direta de microorganismos da flora retal para o sistema genito-urinário ou para a corrente sanguínea, uma vez que há perfuração da mucosa retal durante o procedimento (BATURA et al. 2011). Podem ocorrer entre 0,1% a 7% dos casos, dependendo da profilaxia antimicrobiana adotada para o procedimento (CHALLACOMBE et al. 2011). As formas de apresentação são diversas, se manifestando como infecção do trato urinário simples ou complicada, podendo evoluir com epidídimo-orquite, prostatite, bacteremia, sepse e, mais raramente, óbito (CARLSON et al. 2010). O procedimento é considerado contaminado pela *American Urological Association* (AUA) e, portanto, a profilaxia antimicrobiana é mandatória para reduzir a incidência dessas complicações, uma vez que não há preparo retal padronizado antes do procedimento, mostrando-se eficaz quando comparado ao placebo - 8% *versus* 25%, respectivamente (KAPOOR et al. 1998).

Se por um lado existe consenso mundial em relação ao benefício da profilaxia, por outro lado o regime padrão ouro ainda não foi estabelecido, havendo variações na literatura em relação ao medicamento a ser administrado, bem como a duração e via de administração, resultando em até 253 combinações diferentes (SHANDERA et al. 1998).

Um conceito classicamente aceito e até hoje adotado é que antimicrobianos pertencentes à classe das Quinolonas, como Ciprofloxacino, são a medicação de primeira linha pelas seguintes razões: são agentes bactericidas que apresentam espectro para gram-positivo e gram-negativo, podem ser administrados pela via oral e atingem alta concentração nos tecidos prostático e urinário. Além disso, exibem boa cobertura para microorganismos como *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, e *Klebsiella spp*, frequentemente isolados no eventos infecciosos após BTRP, sendo a *E.coli* o mais prevalente (LOEB et al. 2011), presente em até 90% dos casos.

Porém, na última década tem sido relatado um aumento progressivo das complicações após BTRP. Em 2010, NAM et al. numa análise retrospectiva envolvendo 75190 pacientes submetidos à BTRP em Ontário, Canadá, observaram aumento de 1% para 4,1% nas taxas de admissão hospitalar decorrente de eventos infecciosos após procedimento no ano de 1996 e 2005, respectivamente ($p < 0,0001$). Após esse trabalho, outros autores também perceberam aumento similar em suas instituições: HALPERN et al. (2017) observaram aumento das complicações infecciosas de 2,6% para 3,5% entre 2011 e 2014 ($p = 0,02$).

Esse cenário teria relação direta com o aumento da incidência de microorganismos resistentes às Quinolonas (FELICIANO et al. 2008; NG e CHAN 2008), especialmente da *E.coli*. O mecanismo de resistência se daria através da mutação de genes que codificam subunidades de DNA girase e topoisomerase IV, alterando o mecanismo de ação das Quinolonas, e

através da regulação de expressão da membrana citoplasmática, alterando o mecanismo de penetração (HOOPER et al. 1999)

A literatura nos ensina que o desenvolvimento da resistência bacteriana é decorrente da sua ampla utilização no tratamento empírico de infecções urinárias na comunidade, muitas vezes de forma indiscriminada e/ou desnecessária (KARLOWSKY et al. 2005), tendo relação direta com a intensidade e duração da terapia.

Estima-se que a taxa de colonização por cepas de *E.coli* resistentes às Quinolonas varia de 10 a 22% (BATURA et al. 2010; ROGERS et al. 2011; LISS et al. 2011b; WILLIAMSON et al. 2012). A resistência bacteriana, por sua vez, aumenta o risco de eventos infecciosos de 1,4% para 7,4% quando comparado aos pacientes que apresentam sensibilidade às Quinolonas (ROBERTS et al. 2017). Soma-se a isso o fato de a resistência bacteriana constituir fator de risco independente para mortalidade em pacientes com bacteremia por *E.coli* (LAUPLAND et al. 2008).

Diante desse cenário, considera-se que a profilaxia antimicrobiana com Quinolona classicamente utilizada não seja mais suficiente para um número significativo de pacientes submetidos à BTRP (nível de evidência 1B e grau de recomendação A), conforme revisão sistemática de ROBERTS et al. 2017.

A partir de 2014, a *American Urological Association* (AUA) passou a propor algumas mudanças em relação às recomendações para profilaxia para BTRP. Primeiramente, considerou a utilização de outras classes de medicações como, por exemplo, as Cefalosporinas de primeira, segunda ou

terceira geração ou, ainda, classes alternativas como os Aminoglicosídeos. Essas drogas não Quinolonas seriam recomendadas justamente para pacientes que apresentam algum fator de risco para resistência bacteriana. Outra mudança foi em relação à duração da profilaxia: passou-se a preconizar dose única das Quinolonas, ao invés do curso de três dias, como classicamente realizado. Em 2019, o Aztreonam também entrou como medicação alternativa.

O A.C.Camargo Center é um centro de referência no diagnóstico e tratamento das neoplasias, realizando cerca de 500 BTRP por ano, sendo um dos procedimentos mais frequentemente realizados no Departamento de Imagem. Na nossa instituição, por muito tempo foi adotada a profilaxia antimicrobiana empírica preconizada na literatura, utilizando-se Ciprofloxacino 400 mg endovenoso administrado 1 hora antes do início do procedimento e sua continuidade por mais três dias em caráter domiciliar, administrado por via oral, 500 mg a cada 12 horas. Justifica-se a via endovenosa pelo fato de a grande maioria das BTRP ser realizada com sedação pela equipe da anestesiologia, o que demanda acesso venoso.

Tal como descrito na literatura, também acompanhamos o aparecimento de bactérias resistentes a Quinolonas, buscando respaldo quanto à mudança de protocolo no que se refere ao antimicrobiano, duração e forma de administração a ser utilizado. Além disso, procuramos ter conhecimento quanto aos fatores de risco para maiores taxas de complicações infecciosas, dispendo de mais cautela em relação a esses pacientes.

Nesse sentido, a partir do mês de abril de 2017, por recomendação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), o Departamento de Imagem alterou o esquema de profilaxia antimicrobiana, associando a dose de 240 mg de Gentamicina à Ciprofloxacina 400 mg nos pacientes que apresentam qualquer um dos seguintes fatores de risco para complicações após BTRP, já citadas na literatura:

- Presença de Diabetes Mellitus;
- Uso recente de Ciprofloxacina;
- Infecção urinária prévia com microorganismo resistente à Ciprofloxacina;
- Evento infeccioso após BTRP prévia;
- Uso de sonda vesical no momento do procedimento.

Para os pacientes sem esses fatores de risco, mantivemos apenas a profilaxia isolada com dose única de 400 mg de Ciprofloxacina. A continuidade desse antimicrobiano em caráter domiciliar passou a não ser mais recomendada para nenhum paciente.

As complicações infecciosas podem representar grande morbidade aos pacientes na medida em que potencialmente evoluem para sepse e/ou choque séptico, além de onerar os serviços de saúde e trazer prejuízo sócio-econômico, principalmente quando há necessidade de internação hospitalar.

Uma vez que umas das principais diferenças entre os dois protocolos descritos consiste na duração da profilaxia antimicrobiana com as Quinolonas, é importante que se faça uma análise comparativa, já que, ao

evitar o uso prolongado das Quinolonas, poderíamos reduzir a resistência bacteriana.

Além disso, o conhecimento do perfil das complicações infecciosas e seus desdobramentos é de suma importância para uma avaliação crítica do que está sendo proposto em nossa Instituição e, embora respaldado pela literatura, o novo protocolo pode ser ainda mais sedimentado após um levantamento de dados que corroborem o seu uso, consolidando assim, o seu uso cientificamente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a incidência e o perfil das complicações infecciosas após BTRP em pacientes que realizaram profilaxia antimicrobiana conforme os dois protocolos utilizados: Protocolo A (profilaxia estendida) e Protocolo B (profilaxia em dose única).

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a. Avaliar a incidência dos fatores de risco considerados no protocolo novo.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

- Coorte retrospectiva unicêntrica

Houve avaliação dos pacientes em dois tempos distintos: no momento da biópsia e após 30 dias do procedimento. Os protocolos utilizados foram administrados da seguinte forma:

Protocolo A: administração de 400 mg de Ciprofloxacino endovenoso trinta minutos antes do procedimento e continuidade dessa medicação por mais três dias após a biópsia, em caráter domiciliar.

Protocolo B: administração de dose única de 400 mg de Ciprofloxacino endovenoso trinta minutos antes do procedimento. Para pacientes que apresentassem qualquer um dos seguintes fatores de risco, administrou-se dose única de 240 mg de Gentamicina: *Diabetes mellitus*, uso recente de Ciprofloxacino, infecção recente por microorganismo resistente a Ciprofloxacino, complicação infecciosa após BTRP prévia e uso de sonda vesical no momento da biópsia.

3.1.1 Critérios de Inclusão

- a. Pacientes submetidos à BTRP que receberam profilaxia antimicrobiana segundo protocolo institucional, seja o protocolo A (período de coleta: outubro de 2016 a março de 2017), seja o

protocolo B (período de coleta: abril de 2017 a março de 2018). Foram incluídos, também, pacientes com prostatectomia prévia que apresentaram lesão suspeita para recidiva na loja prostática.

3.1.2 Critérios de Exclusão

- a. Pacientes com história de alergia ao esquema de antibioticoprofilaxia adotado.
- b. Pacientes que, por indicação médica, necessitem de outro esquema de antibioticoprofilaxia.

3.1.3 Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP parecer 2472/17 do A.C.Camargo Cancer Center/Fundação Antonio Prudente em abril de 2018 (Anexo 1) e, a partir de então, foi iniciada a coleta de dados.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE foi dispensado neste trabalho – Anexo 2.

3.1.4 Amostra e Seleção dos Pacientes

Foi realizada análise retrospectiva por um período de 18 meses consecutivos, envolvendo pacientes ambulatoriais submetidos à BTRP (incluindo loja prostática) no A.C.Camargo Cancer Center entre outubro de 2016 e março de 2018, totalizando 788 pacientes. Os pacientes submetidos ao procedimento entre outubro de 2016 e março de 2017 seguiram o

protocolo A de profilaxia antimicrobiana e pacientes submetidos à BTRP entre abril de 2017 e março de 2018 seguiram protocolo B, conforme anteriormente descrito.

3.1.5 Preparo do Procedimento

- Jejum de 8 horas para realização da sedação - caso houvesse contra indicação à sedação pela avaliação anestésica, optava-se pela realização de anestesia local. Não foi preconizada a realização de enema para os pacientes;
- Triagem realizada pela Equipe da Enfermagem, com verificação dos sinais vitais;
- Entrevista sobre medicações em uso, com ênfase em anticoagulantes e antibióticos. As orientações quanto à suspensão de anticoagulantes se encontram no Anexo 4.
- Verificação dos parâmetros de coagulação;
- Explicação sucinta do procedimento;
- Assinatura do termo de consentimento do procedimento (Apêndice 1) e da sedação, quando utilizada;
- Realização da profilaxia antimicrobiana conforme protocolo vigente, exposto acima. Optou-se pela via endovenosa de administração do antimicrobiano por dois motivos:
 - a) o paciente já estava com acesso venoso periférico para realização da sedação;

b) o pico do nível sérico do antibiótico é atingido de forma mais rápida (30 minutos) do que se administrado pelas vias oral (no caso do Ciprofloxacino) e intramuscular (no caso da Gentamicina), quando a concentração máxima é atingida em 60 minutos.

3.1.6 Técnica da Biópsia Transretal de Próstata

- Paciente em decúbito lateral esquerdo com joelhos fletidos;
- Realização de sedação pela Equipe da Anestesiologia ou anestesia local com Lidocaína 1% no ângulo vesíco prostático;
- Passagem de Cloridrato de Lidocaína gel 2% estéril na mucosa retal;
- Introdução do guia de biópsia endocavitário estéril (*Guia para transdutor Philips Modelos C8-4V, C9-4V e C10-3V*);
- Varredura da glândula para pesquisa de lesões focais e para cálculo do volume prostático. O volume é obtido por meio do seguinte cálculo: $\text{volume} = 0,52 (\text{LL} \times \text{AP} \times \text{CC})$, onde LL, AP e CC correspondem às medidas látero-lateral, ântero-posterior e crânio-caudal, respectivamente. Foram utilizados aparelhos de ultrassom *Philips Model No: iU22 e Toshiba Aplio 500*;
- Biópsia à sextante randomizada utilizando-se agulha calibre 18 G x 25 cm (*BARD® MAGNUM®*), sendo esta acoplada no dispositivo de disparo automático (*BARD® MAGNUM® Instrument*);
- Coleta de pelo menos 14 fragmentos: 2 da zona periférica da base, 2 do terço médio e 2 do ápice bilateralmente e 1 fragmento direcionado

para a glândula central bilateralmente. Nas biópsias de lesões da loja prostática, realizou-se coleta de cerca de pelo menos 3 fragmentos, de forma a abranger várias topografias do nódulo;

- Conservação dos fragmentos em 8 frascos de formol 10% devidamente identificados com os dados do paciente e topografia dos fragmentos. No caso de lesões da loja prostática, apenas 1 frasco era utilizado.

3.1.7 Complicações Pós-procedimento

Para esta pesquisa, consideramos apenas as complicações infecciosas, as quais foram consideradas de acordo com os dados clínicos que constavam no prontuário eletrônico. As infecções urinárias foram divididas em 2 grupos, conforme a tabela 2 a seguir (GUPTA et al. 2011).

Quadro 1 - Definição de infecção urinária não complicada e complicada.

Cistite simples aguda ou infecção urinária não complicada	<ul style="list-style-type: none"> - Infecção presumidamente confinada à bexiga urinária - Ausência de sinais e sintomas que sugiram infecção urinária alta ou sistêmica
Infecção urinária aguda complicada	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de sinais ou sintomas que sugiram infecção além da bexiga urinária: <ol style="list-style-type: none"> a) Febre (temperatura > 37,7 graus Celsius); b) Calafrios, tremores, fadiga intensa, mal-estar; c) Dor no flanco; d) Sensibilidade no ângulo costovertebral; e) Dor pélvica ou perineal.

Além da categorização entre infecção urinária não complicada e complicada, procuramos estabelecer outras características:

- Intervalo de tempo entre o procedimento e o início dos sintomas;

- Necessidade e tempo de internação hospitalar e/ou Unidade de Cuidados Intensivos;
- Evolução para sepse;
- Taxa de *E.coli* resistente a Quinolona na urocultura dos pacientes que tiveram complicações infecciosas.

As infecções urinárias complicadas potencialmente podem evoluir com sepse, choque séptico e, mais raramente, óbito. Na nossa Instituição, utilizamos os critérios de sepse e choque séptico publicado pelo JAMA, em fevereiro de 2016 (Sepse 3.0), que definiu os seguintes termos (SINGER et al. 2016):

- Sepse: é uma síndrome que leva à disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. A disfunção orgânica, por sua vez, pode ser identificada como uma alteração aguda no chamado SOFA score (VINCENT et al. 1998), cujos critérios e pontuações se encontram detalhados na Figura 1. Uma pontuação maior ou igual a 2 reflete um risco de mortalidade de aproximadamente 10%.

Pontuação

Sistema	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (*)	> ou =400	<400	<300	<200 com suporte respiratório	<100 com suporte respiratório
Plaquetas (μL)	> ou =150 mil	<150 mil	<100 mil	<50 mil	<20 mil
Bilirrubinas (#)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular PAM (**)	PAM > ou = 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina < 5 ou Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina 5,1-15 ou Epinefrina < ou = 0,1 ou Norepinefrina < ou = 0,1 (***)	Dopamina > 15 ou Epinefrina > 0,1 ou Norepinefrina > 0,1 (***)
Glasgow	15	13 ou 14	10-12	6-9	<6
Creatinina (#)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5

(*) PaO₂: Pressão parcial de oxigênio

(*) FiO₂: Fração inspirada de oxigênio

(**) PAM: Pressão arterial média

(***) Catecolaminas nas doses de μg/Kg/min por pelo menos 1 hora

(#) Medida em mg / dL

Fonte: Adaptado de VINCENT et al. (1998)

Figura 1 - Pontuação de SOFA (SOFA score)

Existe, ainda, o chamado *quick* SOFA (qSOFA), que pode ser realizado de forma rápida à beira leito. A presença de infecção suspeita ou confirmada associada a pelo menos 2 pontos do qSOFA definem sepse.

Esses critérios incluem:

- a) Pressão arterial sistólica menor ou igual a 100 mm Hg - 1 ponto;
 - b) Frequência respiratória maior ou igual a 22 (em 1 minuto) - 1 ponto;
 - c) Alteração no estado mental (sonolência, agitação ou confusão mental) - 1 ponto.
- Choque séptico: é um desdobramento da sepse que se manifesta clinicamente como persistência da hipotensão arterial refratária à

expansão volêmica, demandando drogas vasoativas para manter uma pressão arterial média maior ou igual a 65 mm Hg. A hiperlactatemia (lactato > 18 mg/dL ou > 2 mmol/L) também pode ser um critério utilizado porém não é obrigatório, uma vez que pode não estar disponível em alguns centros.

No contexto de BTRP, as infecções urinárias complicadas eventualmente podem evoluir para prostatite ou orquiepididimite. A presença de sintomas como febre, calafrios, sintomas urinários irritativos (frequência, urgência e urge-incontinência), além de dor pélvica ou perineal associados à próstata edematosa ao toque retal normalmente estabelece o diagnóstico de prostatite bacteriana aguda. A orquiepididimite apresenta um espectro semelhante, geralmente associado a importante dor testicular.

3.1.8 Orientações Pós-procedimento

Os pacientes permaneciam no setor da Imagem por cerca de 1 hora após o procedimento para observação clínica e controle dos sinais vitais. No momento da alta, orientações eram dadas verbalmente e, após a instalação do novo protocolo, essas orientações passaram a ser fornecidas também de forma impressa conforme o Apêndice 3. No protocolo A, os pacientes ainda recebiam orientações quanto à continuidade de Ciprofloxacino via oral por mais três dias em caráter domiciliar.

Em relação às complicações infecciosas, orientava-se queixas como disúria, polaciúria, febre e calafrios como os sintomas mais comuns e, caso o paciente apresentasse alguma dessas queixas, era enfatizado que

buscasse atendimento médico. Essa vigilância era orientada por um período de 30 dias transcorridos do procedimento, de forma a incluir apenas os eventos relacionados ao procedimento, período também considerado pela grande maioria dos trabalhos.

3.1.9 Coleta de Dados

O banco de dados foi alimentado no Software Microsoft Excel por meio da revisão de prontuários eletrônicos e do sistema de laudos PACS.

A maioria dos procedimentos era solicitada pelo corpo clínico do próprio Hospital, seja através da Campanha de Prevenção, seja através da consulta com Urologista. Foi realizada busca através de prontuários eletrônicos ao longo dos 30 dias transcorridos da biópsia. Quando nenhum registro fosse encontrado, assumia-se ausência de complicação infecciosa. Quando o paciente buscava atendimento médico, detalhes do atendimento eram coletados, tais como: definição entre infecção urinária complicada e não complicada, intervalo de tempo do início dos sintomas, evolução ou não para sepse e necessidade / tempo de internação hospitalar, bem como exames laboratoriais (resultado de uroculturas e, quando positiva, antibiograma). No atendimento, esses pacientes também eram avaliados quanto a causas não urológicas, tais como infecções respiratórias ou abdominais.

Para todos os pacientes, foram coletados dados como idade, níveis de PSA, volume da glândula prostática ou, em caso de suspeita de recidiva, da lesão

na loja prostática, número de fragmentos colhidos e resultado anatomopatológico, os quais ficam disponíveis no sistema de laudos PACS. Em relação ao novo protocolo de profilaxia antimicrobiana, o questionário sobre os fatores de risco (Anexo 3) era sistematicamente preenchido pelo médico executor e digitalizado pela Equipe da Enfermagem, ficando permanentemente disponível no sistema de laudos, o que garantiu que essas informações estivessem completas.

3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas a partir do prontuário eletrônico foram exportadas para um banco de dados em planilha utilizando o software Microsoft Excel. Para o processamento dos dados será utilizado o software IBM SPSS versão 25.

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva das variáveis, em que foram apresentadas as distribuições de frequência absoluta (n) e relativa (%) para as variáveis qualitativas, e as principais medidas resumo, como a média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas.

Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, utilizou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

Para avaliar a distribuição de variáveis quantitativas com relação ao protocolo, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou o Teste t para amostras independentes.

Para avaliar possíveis fatores de risco para infecção, foi utilizada a Regressão Logística, em que foram avaliados os valores das OR (*odds ratio*).

O nível de significância adotado é de 5%.

3.3 CUSTO

Não houve custo adicional para realização desta pesquisa, uma vez que foram realizadas apenas análises retrospectivas por meio da revisão de prontuários eletrônicos. Os custos com material de escritório utilizados foram de responsabilidade do pesquisador.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA E CORRELAÇÃO COM COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

No período de 18 meses consecutivos, de outubro de 2016 a março de 2018, 788 pacientes foram submetidos à BTRP na nossa Instituição. A seleção dos pacientes está ilustrada conforme a Figura 2:

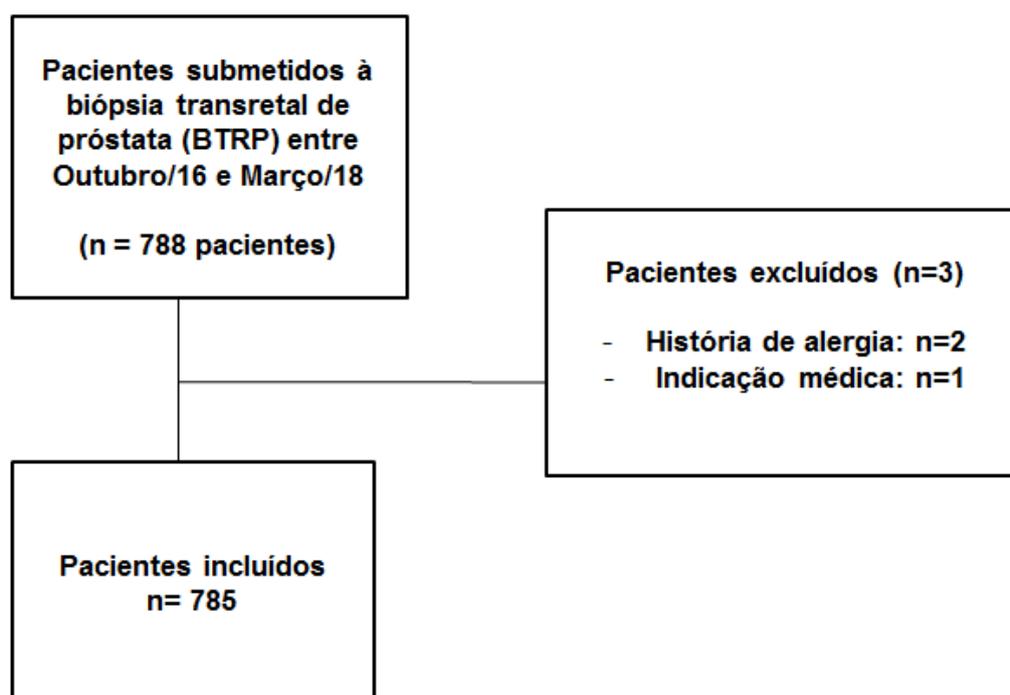


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes

A idade dos pacientes variou de 37 a 91 anos (média: 63 anos); o nível de PSA, de 0,06 a 5900 (média: 18); o peso da próstata ou da lesão na

loja prostática, de 1 a 172 gramas (média: 50 gramas) e o número de fragmentos colhidos de 3 a 27 (média de 15,6 fragmentos). A análise descritiva desses dados está ilustrada na Tabela 1, e não houve diferença significativa dessas características entre os dois grupos:

Tabela 1 - Idade, PSA, peso prostático e número de fragmentos nos protocolos adotados.

Variável	Protocolo A (n = 339)	Protocolo B (n = 446)	*p valor
Idade (anos)			
Média ± Desvio padrão	63,8 ± 7,6	63,4 ± 8,5	0,5
Mediana (Mín. e Máx.)	64 (41 a 84)	64 (37 a 91)	
PSA (mg/dL)			
Média ± Desvio padrão	12,5 ± 57,9	22,2 ± 278	0,4
Mediana (Mín. e Máx.)	5,5 (0,12 a 720)	5,6 (0,06 a 5900)	
Peso prostático (gramas)			
Média ± Desvio padrão	48,4 ± 22,2	51,9 ± 26,0	0,1
Mediana (Mín. e Máx.)	44 (1 a 140)	47 (2 a 172)	
Número de fragmentos			
Média ± Desvio padrão	14 15,6 ± 2,9	14 15,7 ± 2,6	0,6
Mediana (Mín. e Máx.)	(3 a 27)	(4 a 28)	

* *Teste t para amostras independentes*

Em relação à presença de neoplasia, tivemos, no total, 384 casos, sendo 168 pertencentes ao protocolo A e 216 pertencentes ao protocolo B, não havendo diferença estatisticamente significativa, com $p = 0,8$. Esses pacientes foram estratificados conforme a classificação de Gleason em baixo (Gleason 6), intermediário (Gleason 7) e alto (Gleason maior ou igual a 8), com mostra a Tabela 2.

Tabela 2 - Estratificação de Gleason conforme resultado da biópsia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os protocolos, com $p = 0,3$.

Classificação Gleason	Protocolo A (n = 168)	Protocolo B (n = 216)	Total (n = 384)
Baixo	54 (45,4%)	65 (54,6%)	119
Intermediário	67 (39,9%)	101 (60,1%)	168
Alto	47 (48,5%)	50 (51,5%)	97

Em relação às variáveis como idade, peso da glândula prostática (ou da lesão na loja prostática), níveis de PSA e número de fragmentos coletados durante a biópsia, observamos que nenhum deles apresentou relação estatisticamente significativa com a incidência de complicações infecciosas, conforme ilustrada na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3 - Correlação entre variáveis quantitativas e as complicações infecciosas

Variável	OR (odds ratio)	IC (95%)	*p valor
Idade	0,9	0,948 ; 1,032	0,6
Níveis de PSA	0,9	0,955 ; 1,029	0,6
Peso prostático	1,0	0,989 ; 1,017	0,6
Número de fragmentos	0,9	0,862 ; 1,114	0,7

* *Regressão logística*

4.2 PROFILAXIA ANTIMICROBIANA

Quanto à profilaxia antimicrobiana, os 785 pacientes foram divididos em 2 grupos (Figura 3):

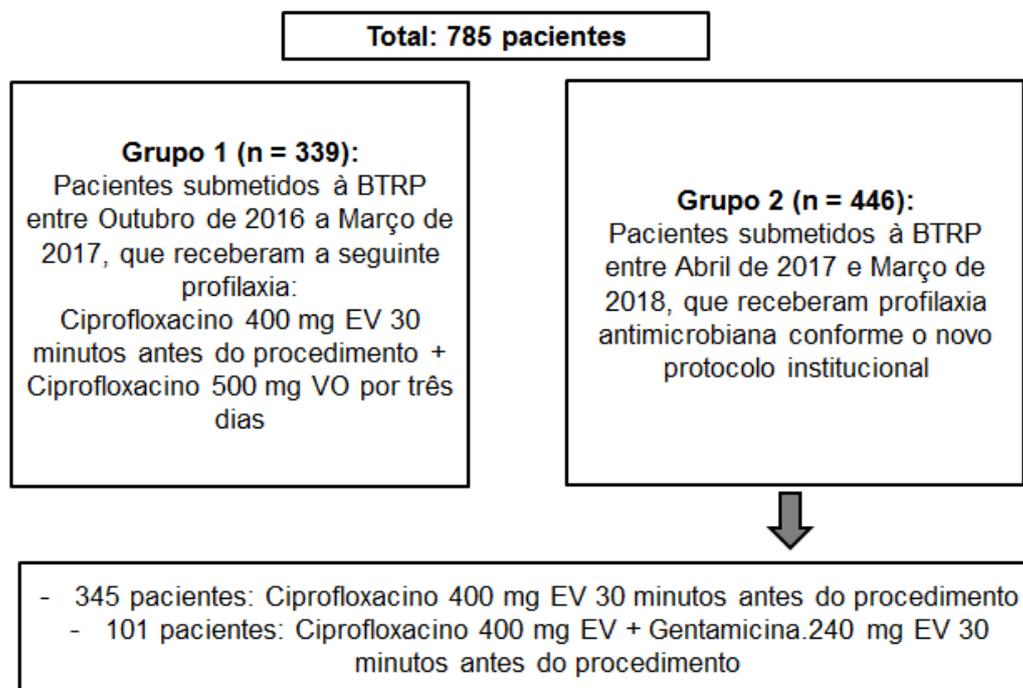


Figura 3 - Distribuição dos pacientes conforme profilaxia antimicrobiana

4.2.1 Quanto à incidência dos fatores de risco considerados no protocolo novo

Em relação aos fatores de risco considerados no protocolo novo, o Diabetes Mellitus foi o mais frequente, presente em 66 dos 446 pacientes (14,7%), seguido do uso recente de Ciprofloxacino, relatado por 28 pacientes (6,2%). A distribuição desses fatores de risco está esquematizada a seguir (Tabela 4):

Tabela 4 - Distribuição dos fatores de risco considerados no protocolo novo

Fator de risco	Incidência	Complicação infecciosa?
Diabetes Mellitus	66/446 (14,7%)	Sim
Uso recente de Ciprofloxacino	28/446 (6,2%)	Não
Uso de SVD	6/446 (1,3%)	Não
Infecção em BTRP prévia	2/446 (0,4%)	Não
Infecção por bactéria resistente a Ciprofloxacino	2/446 (0,4%)	Não

O único fator de risco presente nos pacientes que tiveram complicações infecciosas foi o *Diabetes Mellitus*, relatado por cerca de 28,5% dos pacientes (6/21). Ao realizar uma correlação desse fator de risco com a presença de complicação infecciosa considerando apenas os pacientes pertencentes ao protocolo B, não encontramos diferença estatisticamente significativa, conforme mostra a Tabela 5:

Tabela 5 - Correlação entre Diabetes mellitus e complicação infecciosa

	Com <i>Diabetes mellitus</i>	Sem <i>Diabetes mellitus</i>	* p valor
Complicação infecciosa	6/21 (28,5%)	15/21 (71,5%)	0,1

* *Teste exato de Fisher*

Os outros fatores de risco (uso recente de Ciprofloxacino, infecção prévia por microorganismo resistente à Ciprofloxacino, uso de sonda vesical de demora e complicação infecciosa progressiva após BTRP) não estavam presentes em nenhum paciente do protocolo novo que apresentou complicação infecciosa.

4.2.2 Perfil das complicações Infecciosas

a) ITU não complicada x ITU complicada

Na nossa casuística, a taxa global de complicações infecciosas foi de 4% (33 / 785), as quais foram assim categorizadas (**Tabela 6**):

Tabela 6 - Categorização entre infecção do trato urinário complicada e não complicada conforme o protocolo utilizado.

Tipo de infecção	Protocolo A (n=12)	Protocolo B (n=21)	* p valor
ITU não complicada	3 (25%)	7 (33,3%)	-
ITU complicada	9 (75%)	14 (66,6%)	-
Total	12	21	1,0

* *Teste exato de Fisher*

Todos os pacientes que apresentaram ITU simples foram conduzidos de forma ambulatorial e nenhum necessitou de internação hospitalar. Dos 10 pacientes, 8 realizaram urocultura, 5 das quais foram positivas:

- *E.coli* sensível à Ciprofloxacino: 2 pacientes;
- *E. coli* resistente à Ciprofloxacino: 2 pacientes;
- *Proteus sp* sensível à Ciprofloxacino: 1 paciente.

A maioria dos pacientes (8 dos 10) receberam alta com Ciprofloxacino oral por sete dias. Os outros dois que apresentaram *E.coli* resistente à Quinolona foram conduzidos de forma diferente: 1 deles recebeu Sulfametoxazol-Trimetoprim por sete dias e o outro recebeu Ceftriaxona 1 grama intramuscular por sete dias - o paciente compareceu no Hospital Dia diariamente para administração da medicação.

Os sintomas / sinais mais comuns dos pacientes que apresentaram ITU complicada foram: febre, seguida de calafrios e disúria. Dos 23 pacientes, 3 evoluíram com prostatite (13) e 1 evoluiu com orquiepididimite (4%) e os sintomas mais marcantes desses quadros foram, além de febre e calafrios, dor pélvica associada aos sintomas urinários irritativos e dor testicular, respectivamente. Esses 4 pacientes necessitaram de internação hospitalar para antibioticoterapia endovenosa, recebendo alta com antibioticoterapia oral por pelo menos 21 dias (Cefuroxima e Ciprofloxacino foram os antibióticos prescritos na alta).

b) Intervalo de tempo entre a BTRP e o início dos sintomas

O intervalo de tempo entre a biópsia e o início dos sintomas variou de 0 (sintomas iniciados no dia do procedimento) e 10 dias. A maioria dos pacientes apresentaram sintomas nas primeiras 48 horas do procedimento (23 pacientes - cerca de 70%) e em 6 pacientes (18%) esse intervalo foi maior do que 1 semana. A média do intervalo de tempo para o protocolo A foi de 1,6 dias e de 3,4 dias para o protocolo B, conforme a Tabela 7.

Tabela 7 - Intervalo de tempo entre a biópsia e o início dos sintomas.

Intervalo de tempo (dias)	Protocolo A	Protocolo B	* p valor
Mín. e Máx. Mediana e DP**	0 a 4 (1,6 ± 1,0)	0 a 10 (3,4 ± 3,7)	p = 0,4

Teste U de Mann-Whitney* / *DP: desvio padrão*

c) **Necessidade e tempo de internação hospitalar**

Dos 33 pacientes que apresentaram complicações infecciosas, 13 necessitaram de internação hospitalar (39%), sendo que 3 demandaram cuidados intensivos - 2 deles por choque séptico e o outro devido à evolução para insuficiência renal aguda. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os protocolos.

Em relação ao tempo de internação hospitalar, observamos que os pacientes que evoluíram para sepse demandaram maior tempo de internação hospitalar. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os protocolos - Tabelas 8 e 9.

Tabela 8 - Necessidade de internação hospitalar e de cuidados intensivos conforme o protocolo utilizado.

Tipo de internação	Protocolo A	Protocolo B	* p valor
Enfermaria	5/339 (1,4%)	8/446 (1,7%)	0,7
UCI	1/339 (0,2%)	3/446 (0,6%)	1,0

* *Teste exato de Fisher*

Tabela 9 - Tempo de internação hospitalar conforme o protocolo utilizado.

Tempo de internação (dias)	Protocolo A	Protocolo B
Enfermaria		
Mín.	2	4
Máx	17	11
Média	(7,6)	(6,8)
UTI		
Mín.	10	2
Máx		5
Média		(3,5)

d) **Evolução para sepse / choque séptico**

Quanto à sepse, obtivemos taxa global de 0,6% (5/785), sendo 1 caso do protocolo A e 4 casos do protocolo B, e não houve diferença estatisticamente significativa dessa taxa em relação aos protocolos adotados, conforme mostra a Tabela 10. A taxa global de choque séptico foi de 0,2% (2/785), sendo um paciente pertencente do protocolo A e outro do protocolo B.

Tabela 10 - Evolução para sepse conforme o protocolo utilizado.

	Protocolo A	Protocolo B	* p valor
Sepse	1/339 (0,2%)	4/446 (0,8%)	0,6

** Teste exato de Fisher*

Na nossa casuística, nenhum paciente evoluiu para óbito e apenas 1 paciente necessitou de intervenção adicional diretamente relacionada à complicação infecciosa, demandando drenagem percutânea de abscesso no músculo psoas. Os pacientes que evoluíram com insuficiência renal aguda não necessitaram de diálise.

e) **Taxa de *E.coli* resistente a Quinolona na urocultura**

Dos 33 pacientes que tiveram complicações infecciosas, 29 (87,8%) realizaram exame de urocultura, cuja positividade foi de 62% (18/29 pacientes). O microorganismo mais envolvido foi a *E.coli*, presente em 94,4% (17/18 pacientes), sendo que em 70,5% (12/17 pacientes) o antibiograma evidenciou resistência à Ciprofloxacino, sendo 8 de pacientes

do protocolo B e 4 pacientes do protocolo A, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,5$). Todos os pacientes que ficaram internados em Unidade de Terapia Intensiva apresentaram *E.coli* resistente à Quinolona. Em relação aos pacientes que necessitaram de internação hospitalar na Enfermaria, essa taxa foi de 61,5% (8/13). Por outro lado, 4 pacientes que necessitaram de internação hospitalar tiveram o exame de urocultura negativo e o outro apresentava *E.coli* sensível à Ciprofloxacino.

O único microorganismo envolvido diferente da *E.coli* na nossa casuística foi *Proteus sp*, presente em apenas 1 urocultura (5,5%) - este paciente teve quadro de ITU simples - Figura 4.

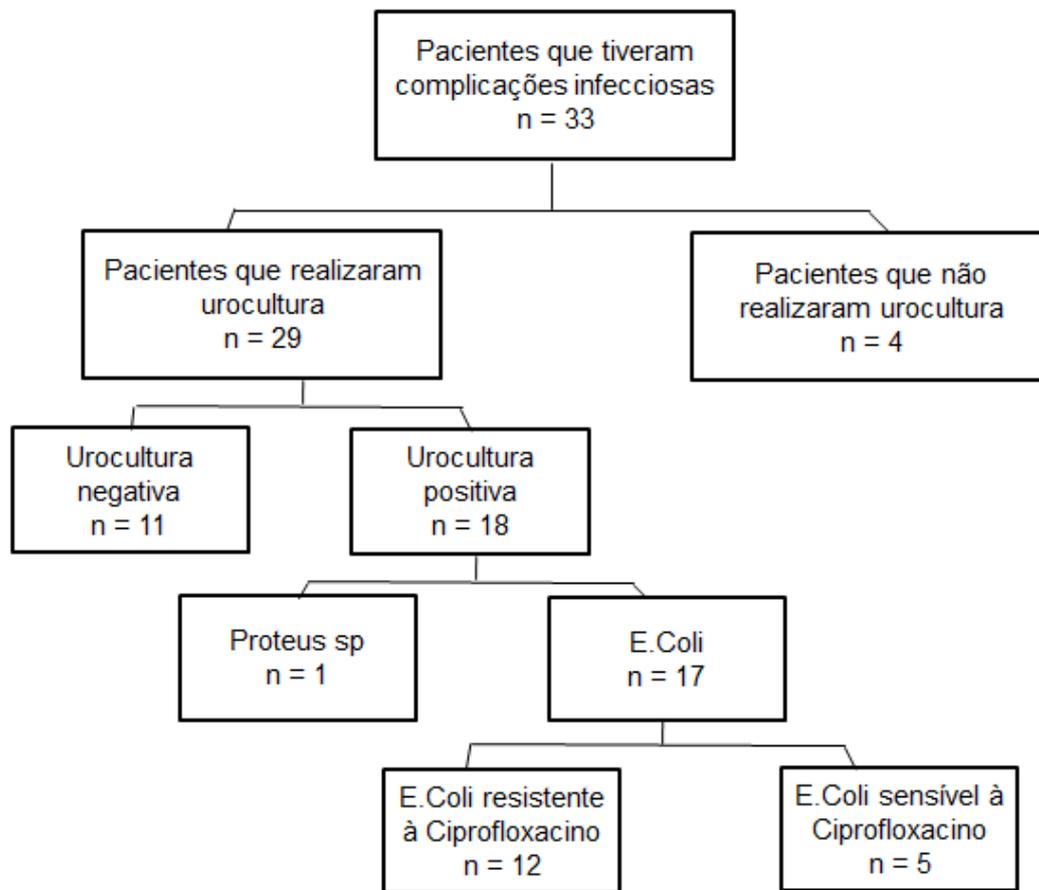


Figura 4 - Resultado das uroculturas

5 DISCUSSÃO

No período de outubro de 2016 e março de 2018, foram estudados 2 grupos de pacientes que realizaram BTRP ao longo de 18 meses consecutivos no A.C.Camargo Cancer Center, submetidos a protocolos diferentes de profilaxia antimicrobiana. O protocolo A envolveu 339 pacientes no período de outubro de 2016 a março de 2017; o protocolo B envolveu 446 pacientes no período de abril de 2017 a março de 2018. Os dois grupos apresentaram características demográficas semelhantes entre si, não havendo diferenças em relação a dados como idade, níveis de PSA e número de fragmentos colhidos. Essa homogeneidade foi fundamental para reduzir as chances de influência de outros fatores na avaliação dos protocolos.

5.1 INCIDÊNCIA E PERFIL DAS COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS NOS PROTOCOLOS ESTUDADOS

Os resultados deste trabalho mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao perfil das complicações infecciosas entre os dois protocolos utilizados. Embora o resultado inicialmente esperado fosse uma queda nessas taxas com a implementação do novo protocolo, consideramos de certa forma este protocolo mais

vantajoso em relação ao anteriormente utilizado pelo fato de não mais preconizar o uso estendido de Ciprofloxacino.

Além disso, o novo protocolo está em maior conformidade com o que a literatura tem preconizado, na medida em que esta propõe que dose única de Quinolona (ou com duração de até 24 horas após o procedimento) pode ser tão eficaz quanto o curso de 3 dias (AUA Quality Improvement Summit 2014: Conference Proceedings on Infectious Complications of Transrectal Prostate Needle Biopsy; WOLF et al. 2008), além de ter menores chances de efeitos adversos. Além disso, preconiza que a profilaxia precisa considerar a presença de fatores de risco para infecção após BTRP, principalmente no que se refere à resistência à Quinolona, cujas taxas podem chegar até 22% (BATURA et al. 2010).

Até o momento, não havia, na literatura brasileira, um levantamento de dados com número expressivo de biópsias que tenha avaliado as características das complicações infecciosas após BTRP, tampouco uma comparação, ainda que limitada, entre diferentes protocolos de profilaxia, podendo gerar subsídios na escolha de um esquema que se adeque à nossa realidade.

5.2 CORRELAÇÃO COM DADOS DA LITERATURA

a Quanto ao perfil das complicações infecciosas nos dois protocolos

Na literatura, encontramos diversos trabalhos que avaliaram a taxa de complicações infecciosas, de sepse e de internação hospitalar decorrentes da BTRP. Cada estudo tem sua particularidade, seja em relação ao desfecho avaliado, seja em relação ao protocolo de profilaxia adotado. O estudo de KAPOOR et al. em 1998, por exemplo, foi um dos primeiros grandes trabalhos que comparou a realização de profilaxia antimicrobiana utilizando Ciprofloxacino *versus* placebo, obtendo taxas de complicações de 3,3% e 8%, respectivamente. TAYLOR e MARGOLICK em 2013, realizaram um levantamento de dados utilizando profilaxia com Ciprofloxacino e, dos 865 pacientes avaliados, 31 (3,6%) apresentaram complicação infecciosa, sendo que 10 (1,2%) evoluíram para sepse. ADIBI et al. (2013) e MACIOLEK et al. (2017) realizaram análise comparativa entre protocolos de profilaxia que utilizaram droga não Quinolona, obtendo taxas de internação hospitalar de cerca de 2,1%. Finalmente, TAYLOR et al. em 2012, comparou a realização da profilaxia direcionada, através da análise do perfil do *swab retal* dos pacientes, com a profilaxia empírica com Quinolonas, obtendo taxa global de complicação infecciosa de 2,6%. A Tabela 11 resume de forma esquemática os trabalhos citados. Independentemente da profilaxia adotada, a taxa global de complicação infecciosa da nossa casuística se aproximou à da literatura e, quando avaliamos os desfechos de internação hospitalar e de

sepsis, nossas taxas foram menores do que a da literatura. Essas diferenças podem ser justificadas pelas características do nosso serviço, que mantém forte orientação aos pacientes quanto à vigilância infecciosas, além de possuir um corpo clínico fechado, que facilita a interação entre as equipes médica e multidisciplinar, levando a um rápido reconhecimento das complicações e condução do caso pelas equipes da Urologia e Infectologia. Ressalta-se, ainda, que o A.C.Camargo adota o chamado *score Mews* (Modified Early Warning Score – Apêndice 4), uma escala de alerta baseada em um sistema de atribuição de pontos conforme avaliação dos parâmetros fisiológicos como pressão arterial, frequências cardíaca e respiratória, temperatura e nível de consciência. Essa avaliação visa identificar precocemente o risco de deterioração clínica aguda do paciente e, somado ao treinamento de uma equipe multidisciplinar e um time de resposta rápida, viabiliza o pronto atendimento dos pacientes críticos.

Tabela 11 - Correlação com dados da literatura quanto ao perfil das complicações infecciosas.

Referência	Característica	Desfecho e Resultado	Nosso resultado
KAPPOR et al. 1998	Ciprofloxacino (n = 269)	3,3%	TC: 4,2% TS: 0,6% TI: 1,7%
	x	x	
	Placebo (n = 268)	8%	
TAYLOR e MARGOLICK 2013	n total = 537	TC: 5,5%	
	Levantamento de dados		
	Ciprofloxacino	TC: 3,6% TS: 1,2%	
ADIBI et al. 2013	n total = 865		
	Ciprofloxacino isolado (n = 290)	3,8%	
	x	x	
MACIOLEK et al. 2017	Ciprofloxacino + Gentamicina (n = 310)	0,6%	
	n total = 600	TI: 2,1%	
	Ciprofloxacino isolado (n = 334)	TC: 15% x 8,9%	
TAYLOR et al. 2012	x		
	Ciprofloxacino + Ceftriaxone (n = 303)	TI: 3,3% x 1%	
	n total = 637		
TAYLOR et al. 2012	Profilaxia empírica (n = 345)	2,6%	
	x	x	
	Profilaxia direcionada (n = 112)	0,2%	
	n total = 457	TC: 2,6%	

Legenda: TC: taxa de complicações infecciosas; TS: taxa de sepse e TI: taxa de internação hospitalar.

O tempo de internação variou de 2 a 17 dias, com média de 7,6 dias e 6,8 dias, para os protocolos A e B, respectivamente. Observou-se que os pacientes que tiveram tempo mais prolongado de internação hospitalar, bem como aqueles que demandaram cuidados intensivos tinham critérios para sepse. Na literatura, não encontramos muitos dados referente ao tempo de internação hospitalar e nem à necessidade de cuidados intensivos.

Em relação ao intervalo de tempo entre a biópsia e o início dos sintomas, tivemos períodos de zero (sintomas no mesmo dia do procedimento) a dez dias, com média de 1,7 dias no protocolo A e 4 dias no protocolo B ($p = 1$). A maioria dos trabalhos considerou intervalo de tempo de 30 dias entre o procedimento e o início dos sintomas; porém, trabalhos como o de HO et al. (2009) e ADIBI et al. (2013) consideraram intervalo de apenas 7 dias. Na nossa casuística, cerca de 5 pacientes (15%) apresentaram início dos sintomas no oitavo dia após o procedimento; dessa forma, pode-se inferir que esses dois trabalhos poderiam ter subestimado a taxa de complicações infecciosas. A Tabela 12 resume os resultados desses estudos e mostra que, embora tenhamos considerado intervalo de tempo mais prolongado, obtivemos taxas de sepse e de internação hospitalar menores.

Tabela 12 - Correlação com dados da literatura quanto ao intervalo de tempo entre a BTRP e o início dos sintomas.

Referência	Intervalo de tempo considerado	Amostra	Desfecho avaliado	Resultado	Nosso resultado
HO et al (2009)	7	n = 741	Taxa de sepse	2,2% (17/741)	0,6%
ADIBI et al (2013)	dias	n = 600	Taxa de internação	2,1% (13/600)	1,6%

Quanto à resistência da *E.coli* às Quinolonas, a literatura descreve taxas de 10% a 22% no swab retal dos pacientes (BATURA et al. 2010; TAYLOR et. al. 2012; STEENSELS et al. 2012; TAYLOR e MARGOLICK 2013). Neste trabalho, não utilizamos a coleta do swab retal e a análise da urocultura foi realizada apenas nos pacientes que apresentaram complicações infecciosas. Tentou-se buscar, retrospectivamente, resultados de urocultura realizadas antes da BTRP de pacientes que não apresentaram complicações infecciosas; porém, essa informação não estava disponível na maioria dos pacientes, o que não nos permite realizar estimativa da taxa global de resistência dos nossos pacientes.

12 dos 29 pacientes que, no cenário de complicação infecciosa, colheram urocultura após a BTRP (41,3%) tiveram resultado positivo para *E.coli* resistente à Ciprofloxacino. O estudo de TAYLOR e MARGOLICK em 2013 é o que mais se aproximou à nossa taxa: 15 dos 31 pacientes que tiveram complicações infecciosas apresentavam resistência bacteriana (48%). Já nos trabalhos de TAYLOR et. al. 2012; e STEENSELS et al.

(2012) essas taxas foram de, respectivamente, 78% (7 de 9 pacientes) e 100% (todos os 7 pacientes).

Considerando apenas os pacientes que evoluíram para sepse na nossa amostra (5 pacientes), a taxa de *E.coli* resistente à Ciprofloxacino na urocultura foi de 80% (presente em 4 pacientes). Na literatura encontramos valores mais altos: no estudo de LANGE et al. (2009) essa taxa foi de 96% e no estudo de STEENSELS et al. (2012) essa taxa foi de 100%.

b Quanto à duração da profilaxia com Quinolona

A duração da profilaxia antimicrobiana para qualquer procedimento deve se estender ao longo do período em que há mais vulnerabilidade de invasão bacteriana, período em que a há maior probabilidade de ocorrer a infecção de fato (AUA Quality Improvement Summit 2014: Conference Proceedings on Infectious Complications of Transrectal Prostate Needle Biopsy). Como dito anteriormente, a BTRP é considerada um procedimento contaminado, o que fez a literatura inicialmente sugerir um curso completo de antibioticoterapia a fim de esterilizar a área abordada. Porém, esse cenário não é factível uma vez que a mucosa retal não pode ser efetivamente esterilizada e, dessa forma, é razoável que haja tendência de se optar por esquemas mais curtos de profilaxia antimicrobiana.

Sabe-se, entretanto, que ainda existe muita insegurança quanto ao uso de dose única para este fim, levando os médicos a optar por esquemas mais longos e mais frequentes do que o necessário, resultando em aumento da resistência bacteriana e limitando as opções de agentes apropriados para

esse fim (WATSON 2012). Essa insegurança em parte pode ser explicada pelo fato de não haver, na literatura, estudos que de fato tenham comparado a profilaxia isolada com Ciprofloxacino administrado em dose única e em três dias - a maioria dos trabalhos que compararam estas modalidades envolvem grupos com profilaxia antimicrobiana heterogênea, com variações na dose e no tipo da Quinolona (Ciprofloxacino e Levofloxacino), ora adicionando outro antimicrobiano, ora considerando determinados fatores de risco, tal como foi realizado na nossa amostra.

No estudo de LINDEN-CASTRO et al. (2014), realizou-se comparação entre os seguintes protocolos: administração de dose única de 500 mg via oral de Levofloxacino (tomada 1 hora antes da biópsia) e administração de 3 doses de 500 mg via oral da mesma medicação (iniciada 2 dias antes da biópsia, sendo a última dose no dia seguinte do procedimento). As taxas de complicações foram semelhantes nos dois grupos, com taxa de 4,3% no protocolo de dose única (9/205) e 4,4% no protocolo com uso estendido de Quinolona (10/220), com $p = 0,6$. Porém, ressalta-se que esse trabalho considerou apenas pacientes de baixo risco para infecção após BTRP, excluindo pacientes que apresentavam, por exemplo, uso de sonda vesical ou história de infecção urinária nos últimos 30 dias. Além disso, considerou o período de 21 dias ao invés de 30 dias para complicações infecciosas, o que eventualmente poderia subestimar essas taxas. Outro exemplo é o estudo de GRIFFITH et al. (2002), que também comparou dose única *versus* dose em 3 dias de 500 mg via oral Levofloxacino, obtendo taxas de complicações semelhantes entre os dois

grupos; porém, pacientes que apresentavam Diabetes Mellitus ou imunossupressão foram colocados no protocolo com o curso estendido da Quinolona.

O fato de termos reduzido o curso de profilaxia de três dias para dose única de Quinolona (associada ou não à Aminoglicosídeo) traria como principal benefício teórico atenuar o aumento nas taxas de resistência bacteriana e, por conseguinte, reduzir o risco de complicações infecciosas após BTRP. Porém, não avaliamos o perfil microbiológico - seja através da urocultura ou do *swab* retal - dos pacientes que realizaram a profilaxia com Quinolona por um e três dias e, portanto, não podemos extrapolar afirmando que essa redução na duração da profilaxia de fato reduz a resistência bacteriana.

c Quanto aos fatores de risco considerados no novo protocolo

Foi demonstrado que a exposição à Quinolona meses antes da BTRP é fator de risco independente para a resistência bacteriana em análises multivariadas, com $p < 0,05$ no estudo de TAYLOR e MARGOLICK (2013) e FAHMY et al. (2016) considerando períodos de seis e três meses antes do procedimento, respectivamente.

KHAWCHAROENPORN et al. (2013) num estudo retrospectivo e observacional, avaliaram uma série de fatores de risco relacionados à infecção urinária causada por Enterobactérias multirresistentes (termo que se refere à ausência de susceptibilidade a pelo menos um agente de três ou mais classes de antibióticos) e concluiu que o uso de Quinolona nos três

meses que antecederam o quadro infeccioso também se mostrou fator risco, com $p = 0,001$. Nessa mesma análise, outros dois fatores também tiveram significância, a saber: riscos associados a cuidados de saúde (derivação urinária, permanência no hospital nas últimas 48 horas, *home care*, procedimentos urológicos nos últimos três meses e hemodiálise) e a presença de uropatia obstrutiva, com $p = 0,009$ e $p = 0,04$, respectivamente. No protocolo novo, o relato de infecção urinária por bactéria resistente a Ciprofloxacino foi feito por apenas 2 pacientes (0,4%) e o uso de derivação urinária no momento da biópsia (sonda vesical) estava presente em 6 pacientes (1,3%), e nenhum deles evoluiu com complicações infecciosas.

Além do uso terapêutico nas afecções urológicas, o uso profilático também pode induzir ao mecanismo de resistência bacteriana: em 2000, WAGENLEHNER et al. demonstraram, em análise prospectiva de 105 pacientes, que dose única de 500 mg de Ciprofloxacino foi suficiente para a seleção de bactérias resistentes - a taxa de colonização no swab retal por *E. coli* resistente foi de 3% (3/105) e 12% (12/105) antes e após a administração da Quinolona, respectivamente, com $p = 0.052$. Outra metanálise envolvendo 9 estudos e 2541 pacientes também demonstrou que a prevalência de bactérias resistentes na flora retal é maior após profilaxia antimicrobiana para BTRP com Quinolona (20,4% *versus* 12,8%).

Na nossa amostra, o uso de Ciprofloxacino nos 3 meses que antecederam a biópsia foi relatada por cerca de 28 pacientes do protocolo novo (6%) e nenhum deles evoluiu com complicação infecciosa.

Em uma revisão sistemática, ROBERTS et al. (2017) levantaram os seguintes fatores relacionados ao aumento do risco de complicações após BTRP:

- *Admissão ou exposição hospitalar*, na medida em que predispõe à resistência bacteriana, notadamente quando ocorre no ano que precede a biópsia,
- *Viagem internacional*, principalmente para países onde a incidência de *E.coli* resistente à Quinolona é alta, merecendo destaque continentes como a Índia e a Ásia;
- *Bacteriúria assintomática*, identificada na urocultura antes da BTRP. Embora a urocultura seja recomendada pela *European Urology Association-EAU*, a aderência à essa medida é pouco relatada na literatura;
- *Comorbidades* como diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, valva cardíaca, imunossupressão e hiperplasia prostática benigna teriam relação não só com aumento da taxa de complicações infecciosas, como também com a taxa de hospitalizações em várias coortes retrospectivas;
- *Não aderência aos guidelines atuais de profilaxia antimicrobiana* tem se mostrado fator de risco para sepse após BTRP;
- *Biópsia prévia* tem sido considerada fator de risco para colonização por *E. coli* resistente a Quinolona, sendo relatado aumento progressivo conforme o número de biópsias realizadas, inclusive a

ponto de desencorajar a prática de re-biópsias em pacientes em vigilância ativa.

Sabe-se que o *Diabetes mellitus* é uma condição com maior propensão a infecções, sendo que vários estudos epidemiológicos mostraram que diabéticos recebem mais tratamento para infecções do que os não diabéticos de uma forma geral. Os motivos variam na Literatura, inclusive com alguns dados discordantes, mas postula-se que o risco de infecção esteja relacionado principalmente ao mau controle da doença, na medida em que a hiperglicemia tem efeito deletério na quimiotaxia, fagocitose e aderência dos granulócitos. A presença dessa condição foi considerada em nosso protocolo mais pelo motivo de predisposição a infecções graves / hospitalizações do que por um motivo específico relacionado à biópsia em si ou à resistência bacteriana. Na nossa amostra, o Diabetes foi o fator de risco mais comum entre os pacientes do protocolo novo, presente em quase 15% dos casos (66 / 446). Desses 66, apenas 6 evoluíram com complicações infecciosas, não sendo encontrada relação estatisticamente significativa ($p = 0,1$).

Conforme exposto acima, percebe-se que alguns fatores de risco para resistência bacteriana foram sistematicamente validados pela literatura. Nosso estudo, entretanto, se limitou a estimar a incidência desses fatores através do questionário aplicado antes do procedimento (Anexo 3), não sendo possível estimar o risco para resistência bacteriana, uma vez que não houve coleta sistemática de urocultura de todos os pacientes, apenas daqueles que apresentaram complicações infecciosas.

d Quanto à associação com Aminoglicosídeo

A aplicação clínica mais comum dos Aminoglicosídeos é no tratamento empírico de infecções graves causadas por bactérias gram negativas incluindo septicemia, infecções urinárias e abdominais complicadas e infecções respiratórias nosocomiais, sendo utilizados, na maioria das vezes, em associação com outras drogas. No caso de infecções urinárias complicadas, em particular, ressalta-se que os Aminoglicosídeos atingem altas concentrações no trato urinário, sendo boa opção para microorganismos multirresistentes, merecendo destaque as *E. coli* produtoras de beta lactamases de espectro alargado (ESBL), cuja relação com resistência à Quinolona já foi estabelecida.

A toxicidade dos Aminoglicosídeos é bem conhecida, notadamente no que se refere à nefrotoxicidade, na medida em que potencialmente reduz a taxa de filtração glomerular, sendo reversível na maioria das vezes. Pode ocorrer em até 15% dos casos e é decorrente principalmente do acúmulo da droga nos túbulos renais. O seu efeito tóxico pode aumentar em pacientes com idade avançada, doença renal crônica, hipotensão / hipovolemia e associação com drogas como as Cefalosporinas (MOORE et al. 1984). Entretanto, não há descrição na literatura quanto ao potencial efeito nefrotóxico com dose única de 240 mg de Gentamicina. Da mesma forma, embora as Quinolonas precisem ser utilizadas com cautela para pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/min, não há descrição de que dose única de 400 mg de Ciprofloxacino traga risco de nefrotoxicidade, não havendo recomendações precisas quanto à restrição do uso em dose única

dessas medicações. Neste trabalho, 3 dos 5 pacientes que evoluíram com urosepse apresentaram insuficiência renal aguda e, embora todos pertençam ao grupo do protocolo novo, apenas 1 deles realizou dose de Gentamicina por ser diabético.

Ao contrário do que ocorre com as Quinolonas, a resistência bacteriana dos Aminoglicosídeos é infrequente, e o patógeno mais comumente relacionado à resistência a essa classe é o *Enterococcus*, pouco relacionado às complicações infecciosas após BTRP. Na nossa amostra, dos 33 pacientes que tiveram complicações infecciosas, 18 (54%) apresentaram urocultura positiva, sendo que em 17 o patógeno encontrado foi a *E. coli* (94,4%). Desses 17, 12 (70%) eram resistentes à Ciprofloxacino e 3 (17%) eram resistentes à Gentamicina. O único patógeno diferente da *E. coli* foi *Proteus mirabilis*, que apresentou sensibilidade para Ciprofloxacino e Gentamicina.

Em relação ao custo da profilaxia antimicrobiana realizada, observamos que a adição da dose de 240 mg de Gentamicina endovenosa trouxe um custo adicional pequeno - o valor global adicionado foi de, aproximadamente, R\$ 3,87 para cada paciente que necessitou dessa dose adicional de aminoglicosídeo – Apêndice 3.

Embora recomendado pela AUA, associação de Quinolona com Aminoglicosídeo ainda é pouco utilizada atualmente e os dados da literatura são variados. Na análise de LORBER et al. (2013) a adição de 240 mg de Gentamicina à Quinolona resultou numa queda de urosepse de 3,6% para 0,6%, com $p = 0,04$ quando comparado ao uso isolado de Quinolona. Doses

de Gentamicina de 80 mg e 160 mg também resultaram em queda na taxa de urosepse; porém, não de forma estatisticamente significativa ($p > 0,99$ e $p = 0,27$, respectivamente). A Tabela 13 resume os resultados desse trabalho. Porém, deve-se ressaltar que a escolha na dose de Gentamicina para cada paciente foi aleatória nesse estudo, não havendo critérios definidos para estratificação do grupo. Essa aleatoriedade naturalmente configura um viés de seleção, o que deve nos alertar para uma análise crítica, interpretando esses resultados com bastante cautela. Além disso, o protocolo com Quinolona determinava seu uso por pelo menos três dias, e não em dose única, o que difere do nosso protocolo.

Tabela 13 - Associação de Gentamicina ao esquema de Ofloxacino no estudo de LOERBER et al (2013).

Desfecho	Ofloxacino 3 dias	Ofloxacino + 80 mg Gentamicina	Ofloxacino + 160 mg Gentamicina	Ofloxacino + 240 mg Gentamicina
Sepse	3,6%	3,5%	2,7%	0,6%
	(21/581)	(19/538)	(10/376)	(1/169)
	p valor	1,0	0,27	0,04

HO et al. (2009) e ADIBI et al. (2013) realizaram estudos unicêntricos com desenhos muito semelhantes, a fim de comparar 2 grupos: o primeiro grupo, avaliado de forma retrospectiva, envolveu pacientes que receberam 500 mg de Ciprofloxacino via oral durante 3 dias, sendo a primeira dose iniciada 24 horas antes do procedimento; o segundo grupo, avaliado de forma prospectiva, envolveu pacientes que receberam, além de

Ciprofloxacino, dose de 80 mg intramuscular de Gentamicina. A mudança no protocolo ocorreu devido ao aumento dos casos de sepse após BTRP apesar da profilaxia com Quinolona isolada, sendo a escolha da Gentamicina baseada no perfil microbiológico local. No trabalho de HO et al. (2009) houve redução na taxa de urosepse de 3,3% para 1,3% após a instalação do novo protocolo; porém, não de forma estatisticamente significativa. Já na análise de ADIBI et al. (2013) o desfecho analisado não foi a taxa de infecção em si, mas de internação hospitalar, que reduziu de 3,8% para 0,6%, com $p < 0,001$. Ressalta-se, porém, que o intervalo de tempo para eventos infecciosos após a biópsia considerado neste trabalho foi de uma semana, e não de trinta dias como a maioria dos estudos, o que poderia subestimar essas taxas. A Tabela 14 a seguir resume os resultados desses trabalhos.

Tabela 14 - Associação de 80 mg de Gentamicina na profilaxia para BTRP nos trabalhos de HO et al (2009) e ADIBI et al (2013).

Referência	Amostra	Desfecho	500 mg Ciprofloxacino por 3 dias	500 mg Ciprofloxacino por 3 dias + 80 mg de Gentamicina	p valor
HO et al (2009)	n = 741	Taxa de sepse	N = 367 TS: 3,3% (12/367)	N = 374 TS: 1,3% (5/374)	0,0458
ADIBI et al (2013)	n = 600	Taxa de internação	n = 290 TI: 3,8% (11/290)	N = 310 TI: 0,6% (2/310)	0,001

e Quanto ao uso Cefalosporinas de terceira geração

MARINO et al. (2015) numa análise retrospectiva, compararam as taxas de complicações infecciosas entre pacientes que receberam a profilaxia com Ciprofloxacino isolado e aqueles que receberam esquema alternativo, como Ciprofloxacino em combinação com uma Cefalosporina de terceira geração (a medicação utilizada foi Cefpodoxime) ou um regime não-quinolona, como, por exemplo Ceftriaxone ou Gentamicina isolados. O uso combinado de Ciprofloxacino com a Cefalosporina resultou em uma taxa de complicações infecciosas menor do que o uso isolado de qualquer medicação, com $p = 0,004$. Além disso, o uso isolado de Gentamicina foi a opção mais associada ao aumento da taxa de infecção, com $p = 0,004$. Mais uma vez, esse estudo não informou qual foi o critério para a escolha da profilaxia antimicrobiana utilizada para cada paciente.

No trabalho de MACIOLEK et al. (2018) realizou-se uma comparação entre dois protocolos de profilaxia antimicrobiana: no primeiro protocolo, administrou-se Ciprofloxacino via oral, sendo a primeira dose 2 horas antes da biópsia e a segunda após 12 horas do procedimento para todos os pacientes. No outro protocolo, considerou-se 2 esquemas: Ciprofloxacino (mesma dosagem do primeiro protocolo) ou 1 grama de Ceftriaxone intramuscular. A decisão pelo antibiótico a ser administrado ficou na dependência da presença dos seguintes fatores de risco: uso de antibióticos para infecção urinária nos últimos 6 meses, história de infecção urinária grave nos últimos 5 anos, realização de BTRP nos últimos 6 meses ou utilização de cateter vesical / cateterismo intermitente. Na presença de pelo

menos um fator de risco, realizou-se Ceftriaxone; na ausência desses fatores, Ciprofloxacino. Uma queda nas taxas tanto de infecção quanto de internação hospitalar foi observada entre o primeiro e o segundo protocolo (15% versus 8,9%, com $p = 0,025$ e 3,3% versus 1%, com $p = 0,048$, respectivamente). Além disso, nenhum paciente do segundo protocolo evoluiu com sepse.

Embora muitos trabalhos preconizem a administração de Cefalosporinas de terceira geração na profilaxia para BTRP, tendo a recomendação da AUA, nossa Instituição optou por não utilizá-las para fins profiláticos até o momento com o intuito de preservar a sensibilidade bacteriana, reservando seu uso apenas para fins terapêuticos.

5.3 O QUE SE PODE MELHORAR NO NOVO PROTOCOLO

Em relação ao questionário aplicado antes da biópsia, existem alguns pontos que merecem ser destacados.

Primeiramente, pode existir algum grau de dificuldade quanto à compreensão, pelo paciente, sobre o item que se refere à "infecção urinária prévia por bactéria resistente a Ciprofloxacino": o termo "resistência bacteriana" pode não ser familiar para a maioria dos pacientes, gerando dúvidas em relação à veracidade da resposta que nos será passada. Nesses casos, cabe ao médico assistente tentar extrair a informação da forma mais acessível possível.

Outro item que pode gerar dúvidas é em relação ao item "uso recente de Ciprofloxacino": talvez seja prudente quantificar o que de fato entendemos como "recente" para que a positividade a essa pergunta não seja subestimada, uma vez que é considerada um dos principais fatores de risco para resistência bacteriana e, por conseguinte, para infecção após o procedimento.

Por fim, o desenvolvimento de uma estratégia de busca ativa através do contato telefônico para os pacientes após trinta dias da BTRP garantiria um maior controle do desfecho dos casos atendidos em outro serviço hospitalar, além de reduzir a chance de subestimar as taxas de complicações.

5.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por se tratar de uma análise retrospectiva, era esperado que houvesse perda de alguns dados coletados no prontuário eletrônico.

Por exemplo, não foi possível estudar com detalhes a população envolvida no protocolo A, uma vez que, naquela ocasião, não havia questionário quanto à presença dos fatores de risco, uma vez que a profilaxia antimicrobiana era a mesma para todos os pacientes.

Além disso, informações como resultados de urocultura de pacientes que não evoluíram com complicações infecciosas também não estavam disponíveis ou frequentemente estavam incompletas, não sendo possível avaliar a taxa de *E.coli* resistente à Quinolona dos nossos pacientes

submetidos à BTRP, tampouco estabelecer se sua presença constitui fator de risco para complicações infecciosas.

Outro ponto a ser ressaltado é que, quando o paciente era orientado a buscar atendimento médico na vigência de sintomas infecciosos, não necessariamente esse atendimento precisaria ser realizado em nosso serviço, o que eventualmente poderia subestimar a taxa de complicações infecciosas, já que não temos informações precisas quanto a atendimentos fora do nosso hospital.

5.5 NOVAS ESTRATÉGIAS: PROFILAXIA ALVO

Mais recentemente, alguns estudos começaram a propor individualização da profilaxia antimicrobiana por meio da cultura obtida pelo swab retal dos pacientes (LISS et al. 2011b). TAYLOR et al. (2012) realizaram um estudo prospectivo para comparar a profilaxia alvo baseada no perfil microbiológico do swab retal *versus* profilaxia empírica: 457 pacientes foram avaliados, sendo que 112 foram submetidos à coleta do swab retal, recebendo profilaxia direcionada e os 345 restantes receberam profilaxia empírica. No primeiro grupo, não houve nenhuma complicação infecciosa; no segundo, houve 9, sendo que 7 casos foram relacionados à *E.coli* resistente à Quinolona.

Em outro estudo, Trujillo et al. numa coorte retrospectiva, avaliaram 1161 pacientes entre o período de 2009 e 2013: 548 pacientes apresentavam swab retal, recebendo profilaxia direcionada, e 613 pacientes

receberam profilaxia empírica. Em relação à taxa de complicações infecciosas, obtiveram no total 7 casos versus 33 casos, respectivamente, com $p = 0,0001$. A prevalência de cepas de *E.coli* resistentes à Quinolona nesse estudo foi maior do que habitualmente descrita na literatura - cerca de 45% (250 pacientes).

Existem algumas preocupações em relação à realização da antibioticoprofilaxia guiada pelo resultado da cultura do swab retal no que concerne à logística do procedimento, à disponibilidade do material específico, ao intervalo de tempo até o crescimento da cultura, à compreensão do paciente e ao custo benefício (ROGERS et al. 2011). Porém, torna-se cada vez mais evidente que os pacientes com alto risco para complicações infecciosas pós BRTP possam ter benefício com a profilaxia antimicrobiana individualizada.

6 CONCLUSÕES

- Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à incidência e o perfil das complicações infecciosas nos protocolos estudados;
- De todos os fatores de risco considerados no protocolo novo, o *Diabetes mellitus* foi o único que esteve presente nos pacientes que tiveram complicações infecciosas;
- Não houve correlação entre idade, níveis de PSA, número de fragmentos colhidos na biópsia e peso prostático com a incidência das complicações infecciosas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adibi M, Hornberger B, Bhat D. Reduction in hospital admission rates due to post-prostate biopsy infections after augmenting standard antibiotic prophylaxis. **J Urol** 2013; 189:535-40.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. **N Engl J Med** 2009; 360: 1310-9.

Batura D, Rao GG, Nielsen PB. Prevalence of antimicrobial resistance in intestinal flora of patients undergoing prostatic biopsy: implications for prophylaxis and treatment of infections after biopsy. **BJU Int** 2010; 106:1017-20.

Batura D, Rao GG, Bo Nielsen P, Charlett A. Adding amikacin to fluoroquinolone-based antimicrobial prophylaxis reduces prostate biopsy infection rates. **BJU Int** 2011; 107:760-4.

Carlson WH, Bell DG, Lawen JG, Rendon RA. Multi-drug resistant E.coli urosepsis in physicians following transrectal ultrasound guided prostate biopsies – three cases including one death. **Can J Urol** 2010; 17: 5135-7.

Challacombe B, Dasgupta P, Patel U, Amoroso P, Kirby R. Recognizing and managing the complications of prostate biopsy. **BJU Int** 2011; 108:1233-4.

Djavan B, Margreiter M. Biopsy standards for detection of prostate cancer. **World J Urol** 2007; 25:11-7.

Feliciano J, Teper E, Ferrandino M et al: The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy – are fluoroquinolones still effective prophylaxis? **J Urol** 2008; 179:952-5.

Fahmy A, Rhashad H, Mohamed M, Elabbadie A, Kotb A. Optimizing prophylactic antibiotic regimen in patients admitted for transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: a prospective randomized study. **Prostate Int** 2016; 4:113-7.

Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. **J Urol** 2002; 168:1021-3.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clin Infect Dis** 2011; 52:e103-20.

Halpern JA, Sedrakyan A, Dinerman B, Hsu WC, Mao J, Hu JC. Indications, utilization and complications following prostate biopsy: New York state analysis. **J Urol** 2017; 197:1020-5.

Ho SSH, Ng LG, Tan YH. Intramuscular gentamicin improves the efficacy of ciprofloxacin as an antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. **Ann Acad Med Singapore** 2009; 38:212-6.

Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. **Drug Resist Updat** 1999; 2:38-55.

Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. **Urology** 1998; 52:552-8.

Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance study. **Antimicrob Agents Chemother** 2006; 50:2251-4.

Khawcharoenporn T, Vasoo S, Singh K. Urinary tract infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department. **Emerg Med Int** 2013; 2013:258517.

Lange D, Zappavigna C, Hamidizadeh R, et al. Bacterial sepsis after prostate biopsy-a new perspective. **Urology** 2009; 74:1200-5.

Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Pitout JD. Incidence, risk factors and outcomes of *Escherichia coli* bloodstream infections in a large Canadian region. **Clin Microbiol Infect** 2008; 14:1041-7.

Linden-Castro E, Pelayo-Nieto M, Alias-Melgar A, Carreño-de la Rosa F. Single dose of levofloxacin versus three dosages for prophylaxis in prostate biopsy. **Int Sch Res Notices** 2014; 2014:875670.

Liss MA, Chang A, Santos R, et al. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. **J Urol** 2011a; 185:1283-8.

Liss MA, Peeples AN, Peterson EM. Detection of fluoroquinolone-resistant organisms from rectal swabs by use of selective media prior to a transrectal prostate biopsy. **J Clin Microbiol** 2011b; 49:1116-8.

Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricke, W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. **J Urol** 2011; 186:1830-4.

Lorber G, Benenson S, Rosenberg S. A single dose of 240 mg Gentamicin during Transrectal Prostate Biopsy Significantly reduces septic complications. **Urology** 2013; 82; 1002.

Maciolek AK, Best SL, Lopez V. Effectiveness of a transrectal prostate needle biopsy protocol with risk-tailored antimicrobials in a veterans cohort. **Urol Oncol** 2018; 36:363.e13-363.e20.

Marino K, Parlee A, Orlando R, Lerner L, Strymish J, Gupta K. Comparative effectiveness of single versus combination antibiotic prophylaxis for infections after transrectal prostate biopsy. **Antimicrob Agents Chemother** 2015; 59:7273-5.

Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. **Ann Intern Med** 1984; 100:352-7.

Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. **J Urol** 2010; 183:963-8.

Ng CF, Chan SY. Re: The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? **J Urol** 2008; 180:1570-1.

Roberts JM, Harrison YB, Harris PN. Prostate biopsy-related infection: a systematic review of risk factors, prevention strategies, and management approaches. **Urology** 2017; 104:11-21.

Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. Escherichia coli O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. **J Antimicrob Chemother** 2011; 66:1-14.

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. **N Engl J Med** 2009; 360:1320-8.

Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE Jr. Variability in patient preparation for prostate biopsy among American urologists. **Urology** 1998; 52:644-6.

Sieber P, Rommel F, Augusta V, Breslin J, Huffnagle H, Harpster LE. Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. **J Urol** 1997; 157:2199-200.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA** 2016; 315:801-10.

Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. **N Engl J Med** 1987; 317:909-16.

Steensels D, Slabbaert K, Wever LD. Fluoroquinolone-resistant E. coli in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: should we reassess our practices for antibiotic prophylaxis? **Clin Microbiol Infect** 2012; 18:575-81.

Taylor AK, Zembower TR, Nedler RB. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. **J Urol** 2012; 187:1275-9.

Taylor S, Margolick J. Ciprofloxacin resistance in the faecal carriage of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. **BJU Int** 2013; 111:946-53.

Tyng CJ, Maciel MJS, Moreira BL. Preparation and Management of complications in prostate biopsies. **Radiol Bras** 2013; 46:367-71.

Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. **Crit Care Med** 1998; 26:1793-800.

Watson RA. Combating Infections after prostate biopsy: a wiser way to win. **AUA NEWS** (September) 2012; 17(9):16.

Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, et al. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. **J Urol** 2011; 185:1656-60.

Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, et al. Escherichia coli bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. **Clin Infect Dis** 2012; 54:1406-12.

Wolf JS Jr., Bennett CJ, Dmochowski RR, et al: Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. **J Urol** 2008; 179:1379-90.

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **20/02/2018**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **23/01/2018**, **aprovaram** a realização do projeto nº **2472/17** intitulado: “**Avaliação de um novo protocolo institucional de profilaxia antimicrobiana para biópsia transretal de próstata: podemos dispensar a continuidade de Ciprofloxacino domiciliar após o procedimento?**”

Pesquisador responsável: Paula Nicole Vieira Pinto Barbosa

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 21 de fevereiro de 2018.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caíres Serrano
2ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa



HOSPITAL A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de um novo protocolo institucional de profilaxia antimicrobiana para biópsia transretal de próstata: podemos dispensar a continuidade de Ciprofloxacino domiciliar após o procedimento?

Pesquisador: Paula Nicole Vieira Pinto Barbosa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81050717.3.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.503.823

Apresentação do Projeto:

A introdução deste projeto está bem descrita e o fundamenta adequadamente. A pendência em relação ao tipo de estudo na seção de métodos foi solucionada.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar dois regimes de antibioticoprofilaxia em pacientes submetidos a biópsia prostática transretal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de estudo retrospectivo que se associa apenas ao risco de não confidencialidade

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é factível e traz pergunta relevante para a prática clínica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As modificações acerca do conteúdo do TCLE foram adequadamente executadas e a data + versão foram modificadas

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências relevantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Nota: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br

Anexo 2 - Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE



TERMO DE DISPENSA DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Referente à análise do projeto de pesquisa intitulado:

AVALIAÇÃO DE UM NOVO PROTOCOLO INSTITUCIONAL DE PROFILAXIA ANTIMICROBIANA PARA BIÓPSIA TRANSRETAL DE PRÓSTATA: PODEMOS DISPENSAR A CONTINUIDADE DE CIPROFLOXACINO DOMICILIAR APÓS O PROCEDIMENTO?

Eu, Paula Nicole Viera Pinto Barbosa, Pesquisador(a) Responsável pelo presente Projeto de Pesquisa a ser conduzido na instituição AC Camargo Cancer Center, localizada à Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Departamento de Diagnóstico por Imagem – São Paulo, SP - CEP 01509-900, por este termo, solicito ao Comitê de Ética desta instituição a **dispensa** do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em razão desta pesquisa apresentar caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento de dados junto à prontuários e/ou banco de materiais biológicos. Comprometo-me:

- a preservar a privacidade dos participantes de pesquisa cujos dados serão coletados;
- que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
- que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o participante da pesquisa.

Esperando ter atendido satisfatoriamente às exigências desse Comitê, aguardamos retorno.

Atenciosamente,

Pesquisador Responsável pelo Projeto

Data: 15/11/17

Rua Professor Antônio Prudente, 211 • Liberdade • São Paulo / SP • CEP 01509-900
(11) 2189-5000 • www.accamargo.org.br

Anexo 3 - Check list para Biópsia de Próstata

 A.C. Camargo Cancer Center	CHECK-LIST – BIÓPSIA DE PRÓSTATA
	<p>Data do atendimento: ____ / ____ / ____</p> <p>Setor: () US</p> <p>Procedimento: _____</p>
ETIQUETA	
ENFERMAGEM PRÉ-PROCEDIMENTO	
Confirma identificação: () Não () Sim Pedido escaneado: () Não () Sim Horário de Início: _____	
Jejum: _____ Antecedentes: () HAS () DM () Cardiopatias () Outros	
Acesso venoso periférico: () Não () Sim Local: _____ Acesso prévio: _____	
Alergias: () Não () Sim _____	
Medicamentos em uso: _____	
Gerenciamento de Riscos: Risco de Queda () Não () Sim	
Verificação de materiais e equipamentos disponíveis: () Não () Sim	
Sinais Vitais Pré-Procedimento: PA _____ x _____ FC _____ SatO2 _____ Glicemia cap. _____	
Monitorização Multiparamétrica: () Não () Sim	
Oxigenoterapia: () Não () Sim	

Assinatura e Carimbo	
MÉDICO PRÉ-PROCEDIMENTO	
Confirma identificação: () Não () Sim Verificação do pedido médico, exames de imagem e cobranças: () Não () Sim	
<u>Pesquisa de Fatores de Risco para Complicação Infecçiosa</u>	
Diabete: () Não () Sim	
Uso recente de Ciprofloxacina: () Não () Sim	
Infecção urinária prévia com bactéria resistente a Ciprofloxacina: () Não () Sim	
História de infecção grave ou prostatite após biópsia de próstata: () Não () Sim	
Uso atual de sonda vesical: () Não () Sim	
() Cancelamento _____ () Transferência p/ outro setor, sob responsabilidade Dr. _____	
Confirma local do procedimento: _____	
Alergias: () Não () Sim _____	
Coagulograma: RNI = _____ Plaquetas = _____	
Uso de Anticoagulantes: () Não () Sim _____ Suspendido conforme protocolo? () Não () Sim	
Correção de Parâmetros de Coagulação: () Conc. Plaquetas () Plasma Fresco () Não indicado	
<u>Profilaxia Antimicrobiana:</u>	
- Sem fator de risco: () Ciprofloxacina 400mg EV	
- Com fator de risco: () Ciprofloxacina 400mg + Gentamicina 240mg EV 30 min antes da biópsia (independente da função renal).	
Autorizo início do procedimento	
_____	_____
Médico Residente – Assinatura e Carimbo	Médico Titular - Assinatura e Carimbo



MÉDICO INTRA – PROCEDIMENTO

Verificação de identificação dos frascos: () Sim () Não

Intercorrências / Complicações Imediatas: () Sim () Não _____

• Conduta: _____

Médico Residente - Assinatura e Carimbo

Médico Titular - Assinatura e Carimbo

ENFERMAGEM PÓS-PROCEDIMENTO

Horário de término do procedimento: ____ : ____

Verificação de identificação do(s) frasco(s): () Sim () Não () Não se aplica

Sinais Vitais Pós-Procedimento: PA ____ x ____ FC ____ SatO2 ____ Glicemia cap. ____

Assinatura e Carimbo

Recuperação

Horário	PA	FC	SatO2	Colaborador

Assinatura e Carimbo

MÉDICO PÓS – PROCEDIMENTO

Dor: () Não () Sim Intensidade (0 a 10): _____

Intercorrências / Complicações: () Não () Sim _____

• Conduta: _____

- () Alta hospitalar às ____ : ____
- () Internação
- () Alta para o leito

Médico Titular - Assinatura e Carimbo

Anexo 4 - Parâmetros de Coagulação

PROTOCOLO DE SUSPENSÃO DE ANTICOAGULANTES E ANTIAGREGANTES – INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA A.C.CAMARGO CANCER CENTER			
MEDICAMENTO	SUSPENSÃO PRÉ-PROCEDIMENTO	REINÍCIO PÓS-PROCEDIMENTO	CUIDADOS ESPECÍFICOS
AAS (Aspirina, Melhoral, Somaigin)	Baixa dose (100 mg) -> não suspender Dose > 100 mg/dia -> 5 dias (moderado ou alto risco)	Imediato	
Warfarina (Marevan, Coumadin) Clopidogrel (Plavix, Plasugrel) Ticagrelor (Brillinta) Prasugrel (Effient)	5 dias	24 horas	Warfarina: Checar RNI do dia
Ticlopidina (Ticlid)	7 dias	24 horas	
Cloistazol (Pletal)	24 horas (moderado ou alto risco)	Imediato	
Dipiridamol	2 dias (baixo ou moderado risco) ou 5 dias (alto risco)	Imediato	
Tirofiban (Agrastat)	4 horas (moderado ou alto risco)	1 hora	
Rivaroxabana (Xarelto) Apixabana (Eliquis)	24 horas (baixo risco) 48 horas (moderado ou alto risco)	24 horas (baixo risco) 48 horas (moderado ou alto risco)	
Dabigatran (Pradax)	3 dias (se função renal normal) ou 5 dias (se disfunção renal) - apenas moderado ou alto risco -	24 horas (baixo risco) 48 horas (moderado ou alto risco)	
Fondaparinux (Arixtra)	24 horas (baixo risco) 36 horas (moderado risco) 48 horas (alto risco)	6 horas	
Femprocumona (Mancoumar)	72 horas	12 horas (baixo ou moderado risco) 24 horas (alto risco)	Checar RNI do dia
Nadroparina (Fraxiparina)	12 horas	6 horas	Checar RNI do dia
Enoxaparina Sódica (Clexane, Enoxalov)	12 horas (baixo risco) 24 horas (moderado ou alto risco)	6 horas	
Heparina não-fractionada	6 horas	1 hora	Checar TTPA e Plaquetas do dia
Anti-inflamatórios não-esteroidais - Piroxicam - Meloxicam	10 dias (alto risco)	24 horas	
Outros anti-inflamatórios não-esteroidais (Ibuprofeno, Cetoprofeno)	1 dia (alto risco)	24 horas	
Ginkgobiloba	7 dias	24 horas	

Baixo Risco	Moderado Risco	Alto Risco
PAAF ou Core de estruturas superficiais (ex. tireóide, mama, nódulo palpável). Drenagem / Punção coleção superficial Toracocentese / Paracentese	Biópsia ou drenagem de estruturas profundas / intracavitárias (ex. pulmão, mediastino, pâncreas, retroperitônio, osso). Colectostomia	Biópsia ou drenagem hepática, esplênica ou renal Nefrostomia Ablação percutânea

Apêndice 1 - Termo de consentimento da Biópsia

ORIENTAÇÕES A PACIENTES QUE IRÃO SE SUBMETER A BIÓPSIA ORIENTADA POR TOMOGRAFIA OU ULTRASSOM E TERMO DE CONSENTIMENTO

Nome do Paciente: _____		Data de Nascimento: ____/____/____
RGH: _____	Setor Solicitante: _____	Data do Atendimento: ____/____/____

Setor: () Tomografia	() Ultrassom
------------------------------	---------------

Para que fazer esse exame?

A biópsia é um método utilizado com o objetivo de obter um diagnóstico preciso para auxiliar no seu tratamento, que pode evitar a cirurgia em um primeiro momento ou orientar o tratamento a ser feito.

O que é e como é realizado?

A sua permanência para o exame pode variar de acordo com o procedimento. Será realizada uma imagem através de um dos equipamentos disponíveis em nosso departamento (tomografia ou ultrassonografia), e após anestesia local ou sedação, serão retiradas amostras do tecido (por exemplo: próstata, fígado, osso, pulmão ou outros órgãos) utilizando-se uma agulha especial. O material coletado será então enviado ao laboratório para análise microscópica por um patologista.

Quais as possíveis complicações deste exame?

Complicações são raras e geralmente leves, podendo ocorrer dor, sangramentos ou infecções no local. A biópsia de lesões da região alta do abdômen ou do tórax pode levar ainda a acúmulo de ar no lado externo do pulmão (pneumotórax), podendo causar desconforto respiratório. Quando esta complicação ocorre, pode ser necessário evitar viagens de avião por um período que varia entre 7 e 30 dias. Na maior parte das vezes, as complicações são facilmente contornadas, porém, para maior segurança, algumas vezes o tratamento pode requerer drenagem ou internação hospitalar. A biópsia por agulha evita, muitas vezes, procedimentos mais invasivos, mas, apesar de sua segurança, casos raros de complicação grave e de risco de vida já foram relatados.

Orientações em Caso de Complicações e Sintomas Diferentes:

Em caso de alterações como sangramento em grande quantidade, secreção ou dor no local da biópsia, procure o médico que realizou o procedimento, o seu médico ou o setor de Emergência do Hospital A.C. Camargo para orientar-se.

Quanto a realização do exame:

A realização ou não do procedimento de biópsia depende de fatores que serão avaliados pelo médico no dia do exame, como:

- Estado do paciente, exames radiológicos e laboratoriais, localização e dimensão da lesão;
- Em caso da não realização do procedimento, um relatório médico será fornecido.

Como se preparar para o procedimento?

Para todos os tipos de exame, fazemos algumas recomendações gerais, que devem ser observadas atentamente pelo paciente antes de sua realização:

- Informe ao médico que irá realizar seu exame se tiver diabetes, pressão alta, problemas de sangramento, alergias a medicamentos, ou se for portador(a) de alteração de válvula cardíaca ou válvula cardíaca artificial.
- No dia do exame venha ao Hospital com um acompanhante, sem o qual o procedimento não será realizado.
- Sua medicação habitual deve ser mantida, mesmo que seja solicitado jejum. Comprimidos devem ser ingeridos com uma pequena quantidade de água.
- Pacientes que tomam aspirina, AAS, Plavix ou quaisquer outros antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes como Marevan devem solicitar a seu médico orientação e autorização para suspensão desses medicamentos por 5 dias antes do exame.
- No dia do exame, o paciente deverá apresentar exame de coagulação (TTPA, TP e contagem de plaquetas) recente, ou seja, do período de uma semana.

De acordo com o tipo de procedimento solicitado, um preparo específico pode ser orientado ao paciente pela equipe do Hospital. Observe atentamente todas as recomendações e procure tirar todas as suas dúvidas no dia do agendamento do

Departamento de Diagnóstico por Imagem

Apêndice 2 - Orientação pós biópsia de próstata



A.C. Camargo
Cancer Center

Orientações após Biópsia de Próstata

Cuidados após a realização do procedimento:

- Manter repouso no dia da biópsia, mesmo após alta do hospital. Não fazer esforços físicos por 2 dias.
- Fumantes devem evitar fumar nas primeiras horas após a realização de qualquer procedimento com sedação.
- Caso apresente dor local, use um analgésico que está acostumado.
- Pode aparecer pequena quantidade de sangue na urina, fezes e sêmen por até 3 semanas após a biópsia.
- Em caso de sangramento volumoso, dor de forte intensidade, febre ou sintomas de infecção urinária retorne ao hospital para avaliação.
- Se foi necessário suspender algum medicamento anticoagulante / antiagregante plaquetário, retorne o seu uso no dia seguinte após realização do procedimento.

___/___/___

Assinatura e Carimbo do Médico

Apêndice 3 - Orçamento da profilaxia antimicrobiana

Princípio Ativo	Dose	Via Adm	Valor
Ciprofloxacino	200 mg	EV	R\$ 84,89
Gentamicina	80 mg	EV	R\$ 1,29

Apêndice 4 – Figura demonstrativa da escala de alerta precoce e do protocolo sepse 3.0

Parâmetros Fisiológicos	3	2	1	0	1	2	3
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Menor ou igual a 70	71-80	81-100	101-199		Maior ou igual a 200	
Frequência Cardíaca		Menor ou igual a 40	41-50	51-100	101-110	111-129	Maior ou igual a 130
Frequência Respiratória		Menor ou igual a 9		10-21		22-29	Maior ou igual a 30
Temperatura		Menor ou igual a 34,9		35-37,7		Maior ou igual a 37,8	
Nível de Consciência	Sem Resposta aos Estímulos	Resposta somente à Dor		Alerta		Confusão Mental Aguda	

●● Avaliação do Enfermeiro / Aplicação score MEWS e segue fluxograma
● Mantém rotina de verificação de sinais vitais

Protocolo Sepse 3.0

Critérios clínicos: infecção suspeita ou confirmada + pontuação igual ou maior a dois na escala qSOFA

Critérios da escala qSOFA

-  Pressão arterial sistólica (PAS) **menor ou igual a 100mmHg**..... 1 ponto
-  Frequência respiratória (FR) **maior ou igual a 22rpm**..... 1 ponto
-  Alteração do estado mental (**sonolência, agitação ou confusão mental**)..... 1 ponto

Tratamento

1. Coletar hemoculturas antes da antibioticoterapia;
2. Antibioticoterapia precoce: administrar em até uma hora após o início de sinais e sintomas;
3. Reposição volêmica agressiva (caso PAS < 90mmHg).

Mantém a monitoração rigorosa de sinais vitais a cada 15 minutos na primeira hora

 **A.C. Camargo Cancer Center**