

JÚLIO CÉSAR DE OLIVEIRA

Estudo prospectivo e randomizado de profilaxia antimicrobiana para procedimentos cirúrgicos em estimulação cardíaca artificial

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo
2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Júlio César de

Estudo prospectivo e randomizado de profilaxia antimicrobiana para procedimentos cirúrgicos em estimulação cardíaca artificial / Júlio César de Oliveira. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Martino Martinelli Filho.

Descritores: 1.Antibioticoprofilaxia 2.Marca-passo artificial 3.Infecção/prevenção &controle 4.Endocardite bacteriana 5.Estimulação cardíaca artificial 6.Desfibriladores implantáveis 7.Estudos prospectivos

USP/FM/SBD-225/07

Dedico,

√ Aos meus pais, Antonio e Maria, pelo exemplo de vida e apoio incondicional em todas as dificuldades, transpondo todos os obstáculos para minha formação.

√ Aos meus irmãos Clayton e Elizete que me acompanharam e apoiaram em todos os momentos difíceis.

√ Às minhas sobrinhas Ana Paola, Débora, Denise e Ana Júlia por proporcionarem momentos felizes e de descontração ao longo dessa jornada.

√ À Danila Flores, pelo companheirismo e compreensão durante o período de elaboração dessa tese.

Reconheço,

√ Prof. Dr. Martino Martinelli Filho, exemplo de professor e orientador, grande incentivador na minha formação científica. Responsável pela maior parte de minha formação profissional.

Respeito,

√ Prof. Dr. Domingos Tabajara de Oliveira Martins, digníssimo e inesquecível professor e orientador, responsável pela minha iniciação na vida científica.

Agradeço,

√ Ao Prof. Dr. Roberto Costa, sábio cirurgião, pelos grandes ensinamentos e oportunidades. Responsável pela minha formação cirúrgica em estimulação cardíaca artificial.

√ Aos cirurgiões Dr. Wagner Tamaki e Dra. Elizabeth Crevelari, pelos ensinamentos, amizade e grande apoio na execução desse estudo.

√ A todos os profissionais do serviço de anestesiologia do Instituto Coração de São Paulo, pelo grande apoio e participação ativa na execução deste trabalho.

√ À Dra. Silvana Nishioka e Dr. Anísio Pedrosa, pelos ensinamentos, apoio nas situações difíceis e companheirismo em todos os momentos.

√ À Enfermeira Thacila Mozzaquatro, pelo grande apoio na execução deste trabalho e pela grande amizade e companheirismo.

√ Ao fiel amigo e grande companheiro Dr. Ricardo Alkmim Teixeira, pela amizade sincera, incentivo e grande ajuda para transpor as adversidades diárias.

√ Ao engenheiro Sérgio Siqueira, pela competência profissional, companheiro para todos os momentos, grande incentivador e orientador na minha formação profissional.

√ À grande amiga Janete Jenel, excelente profissional, pela amizade e grande dedicação e apoio na execução desse trabalho.

√ À Dra. Tânia Varejão pela orientação e valorosa contribuição na execução desse trabalho e elaboração da tese.

√ Aos Professores Doutores Maurício Wanjgarten e Maurício Scanavacca pela correção e auxílio na elaboração da tese.

√ À caríssima Júlia Fukushima pela sabedoria na realização da análise estatística.

√ Aos grandes companheiros e fiéis amigos Ali Kassen Omais, Fause Chauchar, Valdiney Vieira de Carvalho e Valdiro José Cardoso Júnior, pela oportunidade de compartilhar grandes momentos na vida profissional e cotidiana.

√ Ao professor de língua inglesa Marco Túlio, pelo grande apoio às apresentações internacionais dos resultados desse trabalho.

√ Às companheiras da clínica de estimulação cardíaca artificial do Instituto do Coração de São Paulo, Cristina, Daniela, Jeane, Neide e Paula, pela dedicação no acompanhamento aos pacientes desse trabalho e pela alegria dispensada na convivência diária.

√ Às funcionárias e companheiras do Atrium – Centro de Cardiologia de Mato Grosso Carla, Cíntia, Geruza, Keline e Lidiane pela paciência e apoio durante o período de elaboração dessa tese.

√ Ao amigo Thomas Detomi, pelos momentos de descontração e grande apoio na execução desse trabalho.

√ Aos ex-estagiários da Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do InCor (Dr. Alexsandro Alves Fagundes, Dra. Cristina Molina , Dra. Uelra Rita Lourenço, Dr. Nestor Rodrigues de Oliveira Neto, Dr. Carlos Cleber Santos

Menezes, Dr. José Carlos Tavares da Costa, Dr. Ivan Alfonso Ruiz Pereira, Dr. José Mario Baggio Júnior, Dr. Gustavo Gomes Torres , Dr. Pablo Maranhão Albuquerque, Dr. Abelardo Gonçalves Escarião, Dr Rodrigo Tavares Silva, Dr. Carlos Eduardo Batista Lima, Dr. Daniela Garcia Moreno Cabral Machado, Dra. Cyntia Ibrahim Guirao, Dra. Savia Christina Pereira Bueno, Dr. Erick Sessa Merçon, Dr. Marco Alexandre Valverde Akamine, Dr. Luciano Ramos Boff) pela grande dedicação e apoio à execução desse trabalho.

SUMÁRIO

Listas de abreviaturas, símbolos e siglas	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Infecção e Cirurgia.....	01
1.2 Diagnóstico da infecção cirúrgica.....	05
1.3 Infecção e cirurgia cardíaca.....	06
1.4 Infecção e prótese.....	08
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 Patogênese da infecção cirúrgica.....	11
2.1.1 Patógenos adquiridos endogenamente.....	12
2.1.1.1 Pessoal.....	13
2.1.1.2 Ambiente.....	15
2.1.1.3 Ar.....	16
2.2 Fatores de risco para o desenvolvimento de infecção cirúrgica.....	18
2.2.1 Tempo de internação pré-operatória.....	18
2.2.2 Antissepsia do sítio cirúrgico.....	19
2.2.3 Duração do procedimento cirúrgico.....	21
2.2.4 Técnica cirúrgica.....	22
2.2.5 Presença de infecções de sítios remotos.....	23
2.2.6 Fatores ligados ao paciente.....	24
2.3 Prevenção da infecção cirúrgica.....	25
2.3.1 Permanência hospitalar.....	25
2.3.2 Fatores ligados ao paciente.....	26
2.3.3 Antissepsia pré-operatória.....	26
2.3.4 Remoção dos pelos.....	27
2.3.5 Profilaxia antimicrobiana.....	27
2.3.5.1 Considerações históricas.....	27
2.3.5.2 Princípios da profilaxia antimicrobiana.....	29
2.3.5.3 Profilaxia antimicrobiana baseada em evidência.....	32
3. OBJETIVOS.....	39
3.1 Objetivo primário.....	39
3.2 Objetivo secundário.....	39
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	40
4.1 Dinâmica do estudo.....	42
4.1.1 Procedimentos cirúrgicos.....	43
4.1.2 Seguimento clínico.....	44
4.1.2.1 Definição de infecção na loja de marcapasso.....	46
4.1.2.2 Definição de endocardite relacionada a cabos-eletrodos.....	46
4.1.2.3 Terapêutica de infecção.....	47
4.1.2.4 Critérios para explante de sistema.....	47
4.1.2.5 Avaliação clínica.....	49

4.1.2.6 Avaliação eletrônica.....	50
4.1.2.7 Ecocardiograma transesofágico.....	50
4.1.2.8 Isolamento do agente infeccioso.....	51
4.1.3 Comitê de segurança.....	51
4.2 Variáveis submetidas à análise estatística.....	52
4.3 Análise estatística.....	53
5. RESULTADOS.....	54
5.1 Variáveis analisadas.....	54
5.1.1 Sexo.....	55
5.1.2 Idade.....	55
5.1.3 Cardiopatia de base.....	56
5.1.4 Classe funcional de insuficiência cardíaca.....	57
5.1.5 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	58
5.1.6 Diabetes mellitus.....	59
5.1.7 Hipotireoidismo.....	60
5.1.8 Doença pulmonar obstrutiva crônica.....	61
5.1.9 Hipertensão arterial sistêmica.....	62
5.1.10 Insuficiência renal crônica.....	63
5.1.11 Uso de corticosteróides.....	64
5.1.12 Uso de anticoagulante.....	65
5.1.13 Uso de marcapasso temporário.....	66
5.1.14 Tipo de procedimento.....	67
5.1.15 Complexidade dos procedimentos.....	68
5.1.16 Duração do procedimento.....	69
5.1.17 Hematoma de loja.....	70
5.2 Análise multivariada.....	71
5.3 Análise descritiva dos casos de infecção.....	72
5.4 Evolução clínica dos casos de infecção.....	73
5.5 Análise de óbitos.....	75
5.6 Perda de seguimento clínico.....	76
6. DISCUSSÃO.....	77
7. CONCLUSÕES.....	90
8. ANEXOS.....	91
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS

g	grama
GI	grupo I
GII	grupo II
SF	Soro Fisiológico
vs	versus
SENIC	Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control
M±DP	média mais ou menos desvio padrão
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma
IC	intervalo de confiança
MP	marcapasso
TRC	terapia de ressincronização cardíaca
CDI	cardioversor-desfibrilador implantável
AV	atrioventricular
TG	troca de gerador
min	minutos
PA	póstero-anterior
bpm	batimentos por minuto
irpm	incursões respiratórias por minuto
cels	células
ETT	ecocardiograma transtorácico
ETE	ecocardiograma transesofágico
CF	classe funcional
HAM	Microesferas de Albumina Humana
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
IRC	insuficiência renal crônica
INR	International Normalized Ratio
MPT	marcapasso temporário
n	número
ns	não significativo

LISTA DE SÍMBOLOS

<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
mm ³	milímetros cúbicos
=	igual
kg	quilogramas
U	unidades
h	horas
°C	Graus Celsius
%	por cento

LISTA DE SIGLAS

NYHA	New York Heat Association
CDC	Center for Disease Control and Prevention
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
ASA	American Society of Anesthesiologists

RESUMO

INTRODUÇÃO: Infecção em sistemas de estimulação cardíaca artificial persiste como um grave problema, devido ao custo elevado do tratamento ao potencial para evolução desfavorável, com possível desfecho fatal. O papel da profilaxia antibiótica na realização de procedimentos cirúrgicos que envolvem sistemas de estimulação cardíaca artificial não está ainda definido. As publicações científicas são controversas e limitadas em função do elevado tamanho amostral necessário para permitir conclusões definitivas.

OBJETIVOS: Avaliar os efeitos da profilaxia antibiótica para procedimentos cirúrgicos em estimulação cardíaca artificial e estabelecer correlações preditivas de complicações infecciosas.

MÉTODOS: Estudo clínico randomizado (1:1), em larga escala, duplo cego e controlado, incluiu pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos em estimulação cardíaca artificial. Foram comparados: grupo de pacientes submetidos à profilaxia antibiótica dose única de cefazolina (1g) intravenosa (GI), versus placebo (GII), administrados imediatamente antes da cirurgia. O seguimento foi realizado 10 e 30 dias, 3 e 6 meses após a cirurgia. O desfecho clínico foi presença de sinais de infecção na incisão, loja ou infecção sistêmica relacionada ao procedimento. O cálculo do tamanho amostral estimou 1000 pacientes, considerando previsão de incidência de infecção de 2%, erro $\alpha = 5\%$ e poder estatístico de 90%. A análise estatística utilizou teste qui-quadrado, exato de Fisher, t de Student, Wilcoxon e regressão logística.

RESULTADOS: O comitê de segurança composto por 5 membros não envolvidos na avaliação dos pacientes interrompeu o estudo após inclusão de 649 pacientes (GI = 314 e GII = 335) pela maior ocorrência de infecção no GII (11 casos – 3,28%), em relação ao GI (2 casos – 0,63%) RR = 0,19 e p= 0,016. As características clínico-epidemiológicas basais dos grupos foram semelhantes e a análise univariada demonstrou os seguintes marcadores de infecção: não uso de profilaxia antibiótica, procedimentos de implantes (em relação às trocas de geradores – p=0,02), ocorrência de hematoma de loja (p=0,03) e duração do procedimento (p=0,009). A análise multivariada identificou não uso de profilaxia antibiótica (p=0,03) e hematoma de loja (p=0,02) como preditores independentes de infecção. Ocorreram 15 óbitos, nenhum por causa infecciosa.

CONCLUSÕES: Profilaxia antibiótica reduziu significativamente as complicações infecciosas em procedimentos de estimulação cardíaca artificial. A ocorrência de hematoma de loja determinou maior incidência de infecções.

SUMMARY

INTRODUCTION: Antibiotic prophylaxis related to pacemaker and defibrillator surgeries is an unsolved question. There are few published data, once definitive conclusions require a large population protocol. Conflicting results of small studies are insufficient to establish an evidence-based clinical orientation. **OBJECTIVES:** To evaluate the effects of preventive antibiotic administration previous to surgical procedures related to cardiac artificial stimulation and to determine eventual predictive correlations. **METHODS:** Patients with indication of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator implantation were selected to a large scale, double blind, randomized (1:1) trial. Two groups were compared: GI – Cefazoline (1.0 g – one dose) versus GII – placebo (saline solution 0.9%). The venous administration was performed immediately before the surgery. The follow-up was performed after 10 and 30 days, 1 and 3 months after hospital discharge. The primary end point was infectious signals at surgical incision, in the pulse generator pocket, or systemic procedure related infection. The calculated population was one *thousand, considering incidence estimative of 2%, α -error of 5% and power of 90%*. The results were analyzed according to the chi-square test, Fisher's exact test, t-Student's and Wilcoxon's test for the univariate analysis and logistic regression for the multivariate analysis. **RESULTS:** The security committee interrupted the trial after the inclusion of 649 patients because of the difference between the groups (GI with 314 patients and GII with 335 patients) in favor to the antibiotic arm (GI: 2 patients infected – 0,63%; GII: 11 patients infected – 3,28%; RR=0,19; p=0,016). The clinical features were similar between the groups and the following markers were indentified by univariate analysis: non-use of preventive antibiotic (p=0,016); implant procedures (versus generator replacement: p=0,02); presence of post-operative haematoma (p=0,03); procedure duration (p=0,009). The multivariate analysis identified the non-use of antibiotic (p=0,03) and the post-operative haematoma (p=0,02) as independent predictors of infection. Fifteen deaths occurred, none related to infections. **CONCLUSION:** Antibiotic prophylaxis reduces significantly infectious complications in surgeries of cardiac stimulation implantable devices. Local haematoma defines a higher incidence of post-operative infections.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Infecção e cirurgia

Antes de meados do século 19, pacientes cirúrgicos comumente desenvolviam “febre irritativa” pós-operatória, como eram chamadas as infecções do sítio cirúrgico, seguida por drenagem purulenta da incisão, sepse grave e freqüentemente morte. Isso ocorreu até 1860, quando Joseph Lister introduziu os princípios da antissepsia, reduzindo a morbidade infecciosa pós-operatória substancialmente. O trabalho de Lister mudou radicalmente os procedimentos cirúrgicos, passando de atividades associadas com infecção e óbito para uma disciplina que começou a eliminar o sofrimento e prolongar a vida¹.

A despeito dos avanços nas técnicas operatórias, melhor entendimento da patogênese da infecção da ferida cirúrgica e o uso disseminado da profilaxia antibiótica, a infecção do sítio cirúrgico continua sendo a maior causa de morbidade e mortalidade para pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Estima-se que infecção do sítio cirúrgico ocorre em 2 a 5% dos quase 30 milhões de pacientes submetido a procedimentos cirúrgicos a cada ano nos Estados Unidos^{2,3,4}. São responsáveis por 14 a 16% de todas as infecções nosocomiais, transformando o sítio cirúrgico na segunda causa de infecção nosocomial, sendo superado apenas pela infecção do trato urinário⁵. Baseado no Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) pelo Center for Disease Control and Prevention

(CDC), calcula-se que mais de 500.000 infecções do sítio cirúrgico ocorra entre adultos a cada ano nos Estados Unidos⁶. Estas infecções prolongam a permanência hospitalar por uma média de 7,4 dias, gerando um custo extra de \$3,7 milhões e \$1,6 bilhões em gastos extra-hospitalares^{7,8,9,10}. O custo por paciente pode ser maior que \$30000 para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca ou ortopédica^{11,12}.

A incidência de infecção do sítio cirúrgico tem sido tradicionalmente estratificada pelo tipo de hospital e serviço cirúrgico. O National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) system do CDC caracterizou os hospitais pelo tamanho e afiliação a escolas médicas. Entre 1980 e 1982, o NNIS reportou uma frequência de infecção cirúrgica de 4,6, 6,4 e 8,2 por 1.000 altas em hospitais não ligados à escola, pequenos hospitais escolas (< 500 leitos), e grandes hospitais escolas (≥ 500 leitos), *respectivamente*¹³. O NNIS reportou também maior frequência de infecção cirúrgica nos grandes hospitais escolas, quando comparados com todos os outros tipos de hospitais, no período de janeiro de 1992 até junho de 2004¹⁴.

O risco de desenvolvimento de infecção do sítio cirúrgico é afetado pelo grau de contaminação microbiana. Um sistema amplamente aceitável de classificação de contaminação do sítio cirúrgico foi desenvolvido pela National Research Council¹⁵. Esta classificação, de forma modificada, é a seguinte:

- Cirurgia limpa: São sítios cirúrgicos nos quais não há inflamação e os tratos respiratórios, alimentar, genital e urinário não são acessados. Em adição, feridas limpas são primariamente fechadas e, se necessário, drenadas com drenagem fechada.

- Cirurgia limpa-contaminada: Cirurgias nos quais os tratos respiratório, alimentar, genital ou urinário são envolvidos sob controladas condições e sem ocorrência de outra contaminação incomum.
- Cirurgia contaminada: Incluem feridas acidentais abertas recentemente ou operações com grandes violações da técnica de esterilização, ou grandes vazamentos de secreção do trato gastrointestinal. Sítios cirúrgicos nos quais existem abordagens do trato genito-urinário com urina infectada, ou trato biliar com bile infectada e aqueles nos quais inflamação aguda, não purulenta, é encontrada, faz parte dessa categoria.
- Cirurgia suja e infectada: Incluem feridas traumáticas antigas, com tecido desvitalizado retido, corpo estranho ou contaminação fecal. Sítios cirúrgicos onde uma víscera perfurada ou pus é encontrado durante a operação se enquadram nessa categoria.

O estudo de Cruse e Foord¹⁶ mostrou que cirurgia envolvendo sítios cirúrgicos limpos, limpos-contaminados, contaminados e sujos têm freqüência de infecção de 1,5%, 7,7%, 15,2% e 40% respectivamente. A freqüência de infecção cirúrgica pelo estudo da *National Research Council* cooperativa foi de 3,3% para cirurgias limpas, com técnicas refinadas de esterilização, 7,4% para outros sítios limpos, 16,4% para cirurgias contaminadas, e 28,6% para cirurgias sujas¹⁵. Mais recentemente, entre 84.691 cirurgias que foram reportadas por hospitais para o NNIS, a freqüência de infecção por tipo de sítio cirúrgico foi a seguinte: limpa 2,1%; limpa-contaminada 3,3%; contaminada 6,4%; e suja-infectada 7,1%¹⁷.

A correlação da classificação do tipo de cirurgia com o risco de infecção cirúrgica sugere que a contaminação do sítio cirúrgico deve ser correlacionada com o risco de subsequente infecção. Entretanto, resultados conflitantes foram obtidos quando a microbiologia do sítio de contaminação intra-operatório foi examinada e correlacionada com o microorganismo isolado no intra-operatório de cirurgias infectadas. De acordo com Bartlett et al.¹⁸ isolaram bactéria de 43 de 91 (47%) sítios cirúrgicos durante o ato operatório. Entretanto, não encontraram diferença significativa na frequência de subsequente infecção cirúrgica entre aqueles pacientes com e sem cultura positiva. Além disso, não houve correlação entre a concentração de bactéria no sítio e o subsequente desenvolvimento de infecção. Em contraste, Garibaldi e Cushing¹⁹ encontraram uma correlação entre a contaminação intra-operatória e o maior risco de infecção do sítio cirúrgico, mesmo após ajuste pela influência de outras variáveis por regressão logística (Razão de Chance 3,0 – IC 2,0-4,6 – $p < 0,001$). A respeito da associação, eles encontraram que o uso clínico dessa informação é limitado, pois o valor preditivo de uma cultura positiva intra-operatória neste estudo foi baixo (32%) e a frequência de cultura falso-positiva foi alta (86%). Eles também notaram que a concordância entre o microorganismo isolado do sítio durante o ato operatório e o patógeno responsável pela infecção cirúrgica foi baixo (41%).

Portanto, está claro que a classificação do tipo de cirurgia é somente um moderado preditor de risco infeccioso, porque a existência de outras variáveis também influenciam o risco, tais como fatores relacionados ao paciente, técnica operatória e o uso de profilaxia antimicrobiana. Em adição,

causas exógenas, como o pessoal envolvido no procedimento, potencialmente contribuem para a contaminação do sítio operatório, e estas causas não são incluídas no esquema de classificação do sítio, o qual reflete largamente o grau de contaminação bacteriana de causas endógenas, incluindo microorganismos da pele do paciente ou víscera operada.

1.2. Diagnóstico da infecção cirúrgica

A identificação da infecção relacionada ao procedimento cirúrgico envolve interpretação dos achados clínicos e laboratoriais, e é crucial que definições consistentes e padronizadas sejam estabelecidas. O NNIS do CDC desenvolveu critérios padronizados para definição de Infecção do Sítio Cirúrgico¹⁵. Por esses critérios, as infecções do sítio cirúrgico são classificadas como incisional ou órgão/espacial. Infecção do sítio cirúrgico incisional é ainda dividida naquelas envolvendo somente a pele e tecido subcutâneo (incisional superficial) ou aquelas envolvendo tecido frouxo profundo da incisão (incisional profunda). Órgão/espacial envolve qualquer outra parte da anatomia ex. órgão ou espaço que depois de ultrapassadas as camadas da parede do corpo, foi aberta ou manipulada durante a operação (Anexo A). Por exemplo, um paciente que foi submetido a uma apendicectomia e subseqüentemente desenvolveu um abscesso intra-abdominal não drenando através da incisão, a infecção deve ser relatada como sítio de infecção cirúrgica órgão/espacial no sítio intra-abdominal^{20,21}.

O risco de infecção do sítio cirúrgico pode ser conceituado de acordo com a seguinte relação^{22,23}:

Dose de contaminação bacteriana X virulência = Risco de infecção cirúrgica
Resistência do paciente

Quantitativamente, já foi demonstrado que se um sítio cirúrgico é contaminado com $>10^5$ microorganismos por grama de tecido, o risco de infecção cirúrgica é marcadamente aumentado²⁴. Entretanto, a dose de microorganismos contaminantes requeridos pra produzir infecção pode ser muito menor quando um corpo estranho (como uma prótese) está presente no sítio (isto é 100 estafilococcus por grama de tecido)^{25,26,27}.

1.3. Infecção e cirurgia cardíaca

Cirurgia cardíaca, incluindo revascularização miocárdica e cirurgias de válvulas, é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns nos Estados Unidos, com aproximadamente 608.000 pacientes operados por ano²⁸.

Infecção do sítio cirúrgico é uma complicação freqüente em cirurgia cardíaca²⁹. Particularmente a infecção esternal profunda e mediastinite, as quais ocorrem em 0,25 a 2% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca³⁰. Essas complicações são associadas com taxa de mortalidade maior que 30%³¹ e o tratamento freqüentemente requer reintervenção cirúrgica, bem como uma terapêutica antibiótica prolongada, além de serem associadas com um substancial aumento no período de permanência hospitalar^{32,33} e custo dos cuidados¹¹⁻³⁴.

O uso de profilaxia antibiótica apropriada tem mostrado uma redução na incidência de infecção do sítio cirúrgico após cirurgia cardíaca^{35,36,37}. A escolha do melhor antimicrobiano para profilaxia de infecção em cirurgia

cardíaca continua sendo uma área ativa de pesquisa, que foi resumida, em 1992, por uma metanálise que avaliou 28 estudos prospectivos, randomizados e controlados comparando 2 ou mais agentes³⁸. Os resultados foram incorporados e as recomendações bem aceitas para profilaxia antimicrobiana em cirurgia cardíaca, as quais aconselham o uso de uma cefalosporina de primeira ou segunda geração³⁹.

Um crescente aumento na frequência de surgimento de multirresistência de patógenos gram-positivos às drogas nas últimas duas décadas tem provocado uma tendência em reconsiderar essas recomendações⁴⁰. *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* são os mais comuns patógenos encontrados em infecção pós-esternotomia, sendo responsáveis por 34% a 54% e 12% a 44% das infecções profundas, respectivamente^{41,42,43,44,45,46}. Existe alta prevalência de resistência a β -lactâmicos entre esses organismos. Na verdade, organismos isolados de infecção esternal superficial ou profunda têm mostrado resistência à metilina, a qual torna o tratamento ou profilaxia com agentes β -lactâmicos ineficazes^{46,47,48}.

Por causa de sua atividade contra organismos resistentes, antibióticos glicopeptídeos, tais como a vancomicina e teicoplanina, têm sido recomendados como agentes profiláticos alternativos. Em 2004 Bolon et al.⁴⁹ realizaram uma metanálise para definir se a troca de agentes β -lactâmicos por glicopeptídeos para profilaxia de infecção em cirurgia cardíaca deveria ser aconselhada. Resultados de 7 ensaios clínicos randomizados (5.761 procedimentos) que comparavam a incidência de infecção do sítio cirúrgico em pacientes que receberam profilaxia com glicopeptídeos com os que

receberam agentes β -lactâmicos foram analisados. Nenhum agente provou ser superior para prevenção de ocorrência de infecção do sítio cirúrgico aos 30 dias pós-operatório (RR, 1,14; 95% de IC, 0,91 – 1,42). Em subanálises, β -lactâmicos foram superiores aos glicopeptídeos para prevenção de infecção do sítio cirúrgico torácico (RR, 1,47; 95% IC, 1,11 – 1,95) e houve tendência à superioridade para prevenção de infecções torácicas profundas (RR, 1,33; 95% IC, 0,91 – 1,94) e infecções causadas por bactérias gram-positivas (RR, 1,36; 95% IC, 0,98 – 1,91). Glicopeptídeos mostraram tendência à superioridade em relação aos β -lactâmicos para prevenção de infecções de sítios cirúrgicos em membros inferiores (RR, 0,77; 95% IC, 0,58 – 1,01) e foram superiores para prevenção de infecções causadas por bactérias gram-positivas meticilino resistentes (RR, 0,54; 95% IC, 0,33 – 0,90). Sugerindo que a profilaxia padrão para cirurgias cardíacas deve continuar sendo os agentes β -lactâmicos na maioria das circunstâncias.

1.4. Infecção e prótese

Cerca de metade dos 2 milhões de casos de infecção hospitalar que ocorrem anualmente nos Estados Unidos da América estão relacionadas à presença de próteses implantáveis⁵⁰.

O diagnóstico de infecção associada a próteses deve ser feito com muita cautela. Algumas, mas nem todas as infecções de feridas cirúrgicas, afetam a prótese⁵¹. Portanto, colonização bacteriana de implantes cirúrgicos não necessariamente indica infecção. Na verdade, a maioria das próteses colonizadas não se torna infectada. O diagnóstico de infecção relacionada à

prótese requer a presença de manifestações clínicas, sinais intra-operatórios de infecção adjacente ao implante e o crescimento de patógenos em culturas de espécimes cirúrgicas. Para ajudar a evitar a reintervenção cirúrgica em um paciente que pode não ter infecção associada à prótese, é necessário um diagnóstico confirmado por exames de imagem e microbiologia. Embora hemocultura positiva seja um forte marcador de endocardite relacionada à prótese valvar e algumas infecções associadas à revascularização cardíaca, estas são negativas na maioria das infecções associadas com sistemas de estimulação cardíaca artificial (exceto se existe endocardite). Cultura de material colhido do local de infecção, não cirurgicamente, varia na sua sensibilidade para detectar infecção associada com próteses⁵¹. O ecocardiograma transesofágico é muito mais sensível que o transtorácico para identificar vegetações relacionadas à prótese cardíaca e cabos-eletrodos de marcapasso. Portanto, o diagnóstico de infecção relacionada à prótese deve levar em consideração a soma de informações clínicas e de diversos exames, evitando intervenções desnecessárias e de alto custo. Por outro lado, permitir uma decisão segura da manutenção da prótese, sem colocar em risco a vida do paciente⁵¹.

O uso de próteses cardíacas tem se tornado cada vez mais freqüente na moderna medicina cardiovascular. Desde o início do uso de próteses valvares, em 1953⁵², para o tratamento de insuficiência aórtica, outras próteses cardíacas permanentes, incluindo marcapassos⁵³, aparelhos para assistência ventricular esquerda⁵⁴ e cardioversores-desfibriladores implantáveis⁵⁵ têm mostrado serem eficazes em melhora de sobrevida, redução de sintomas, ou ambos. O número de implantes de próteses vem

aumentando progressivamente, de acordo com o aumento de indicações baseadas em evidências. Embora próteses cardíacas tenham prolongado a vida de um grande número de pacientes, elas também, paradoxalmente colocam esses pacientes sob risco de um grande número de complicações relacionadas ao seu uso. A ocorrência de infecção tem aumentado paralelamente ao incremento no número de implantes⁸⁵, gerando um grande interesse no desenvolvimento de técnicas de prevenção e tratamento adequados, visando reduzir a morbidade, mortalidade e custos associados a essa complicação.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Nas duas últimas décadas vários estudos foram desenvolvidos buscando um melhor entendimento da patogênese da infecção cirúrgica, permitindo, assim, a adoção de medidas de controle e vigilância, além de intervenções que reduzam a ocorrência dessa complicação.

2.1. Patogênese da infecção cirúrgica

Patógenos que causam infecção cirúrgica podem ser adquiridos de duas formas: endógenamente (flora do próprio paciente) ou exógenamente (contato com profissionais da sala de cirurgia ou do ambiente). Acredita-se que, cerca de 24 h após o término de um procedimento cirúrgico, a maioria das feridas cirúrgicas estão suficientemente fechadas, a menos que a ferida foi fechada secundariamente ou envolve a colocação de drenos, tornando-se resistente para inoculação e infecção. Então, a maioria dos patógenos, adquiridos endogenamente ou exogenamente devem ter sido implantados durante o ato cirúrgico⁵⁷. Teoricamente, o sítio cirúrgico pode ser contaminado no pós-operatório por via hematogênica ou linfática ou pela inoculação direta no sítio operatório fechado, mas tais mecanismos de aquisição ocorrem infreqüentemente⁵⁷. Ehrenkranz e Pfaff⁵⁸, entretanto descreveram um grupo de infecção esternal que ocorreu no pós-operatório e foi precedido por infecção causada pelo mesmo microorganismo em um sítio remoto (pneumonias e bacteremias). Em um surto de infecção esternal por *Legionella* descrito por Lowry et al⁵⁹, os pacientes foram expostos à água

contendo *Legionella* durante o banho e troca de roupas após serem submetidos a cirurgias cardíacas. Portanto, existem evidências suficientes sugerindo que a inoculação e infecção podem ocorrer ocasionalmente no pós-operatório. Entretanto, o período de maior risco para infecção permanece sendo o tempo entre a abertura e o fechamento do sítio cirúrgico.

2.1.1. Patógenos adquiridos endogenamente

Germes da flora do próprio paciente, localizados próximo ou no próprio sítio cirúrgico são responsáveis pela maioria das infecções cirúrgicas⁶⁰. *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativo, o primeiro e o segundo maiores agentes etiológicos, são residentes da pele e presumivelmente são inoculados diretamente no sítio cirúrgico durante a incisão e subsequente manipulação. Higienização adequada e o uso de um agente degermante para pele durante a preparação do sítio operatório são rotineiramente realizados, buscando a redução da população desses microorganismos na superfície. Entretanto, quando a pele se torna fortemente colonizada - por exemplo, como resultado de uma dermatite – a flora residente pode persistir e ser carregada pra o sítio operatório. Floras endógenas distantes no próprio paciente também podem ser causas de infecção cirúrgica. Wiley e Há'eri⁶¹ notaram que Microesferas de Albumina Humana (HAMs) eram semelhantes a escamas da pele humana e poderiam ser usadas como partículas marcadoras. Quando aplicaram HAM na pele do paciente em locais distantes da incisão, eles demonstraram que a partícula

marcadora poderia ser facilmente recuperada do sítio cirúrgico (em 40 de 40 cirurgias ortopédicas), sugerindo que a microflora de superfície pode migrar de sítios distantes e ser encontrada no sítio cirúrgico, a despeito da distância, do uso de roupas e curativos. Finalmente, microorganismos causadores de infecção em sítios remotos podem ganhar acesso ao sítio operatório através da via hematogênica e/ou linfogênica. Infecções não tratadas do trato urinário, respiratório e pele são as três infecções mais comumente associadas com infecção de sítios cirúrgicos distantes^{50,62}.

2.1.1.1. Pessoal

As mãos da equipe cirúrgica abrigam microorganismos que podem contaminar o sítio cirúrgico pela inoculação direta durante o procedimento^{63,64,65}. Isso levou ao uso de luvas cirúrgicas como barreira para a transferência de microorganismos e para a higiene das mãos, reduzindo a população microbiana da pele das mãos. Inicialmente usada como um meio de proteção para a equipe cirúrgica contra dermatite por antisséptico, as luvas cirúrgicas tem se tornado um instrumento padronizado na prática como método de prevenção da passagem de microorganismos das mãos do cirurgião para o sítio cirúrgico do paciente. A eficácia das luvas cirúrgicas como barreira tem sido questionada, uma vez que estudos têm demonstrado que perfuração da mesma ocorre em 1/3 dos procedimentos ou mais^{16,65}. Entretanto, com higiene pré-operatória apropriada para reduzir a quantidade de microorganismos nas mãos do cirurgião, não existe evidência que tal perfuração da luva tenha significado clínico. Dodds et al.⁶⁶

não encontraram diferença na frequência de infecção do sítio cirúrgico entre 100 hérnias operadas que foram, ou não, associadas com perfurações das luvas.

Além das mãos, outros locais do corpo dos membros da equipe cirúrgica podem ser fontes de contaminação exógena do sítio operatório. O cabelo e couro cabeludo do cirurgião, bem como do próprio paciente, têm sido demonstrados como abrigo para bactérias potencialmente patogênicas, incluindo *S. aureus* e bactérias gram negativas⁶⁷. Há'ei e Wiley⁶⁸ demonstraram que a cabeça e o pescoço podem teoricamente se fontes de microorganismos que são encontrados no sítio operatório. Microesferas de albumina humana aplicadas na cabeça e pescoço de cirurgiões foram recuperadas da ferida operatória em 20 dos 20 experimentos. Apesar dessas observações, somente poucos casos de infecção do sítio operatório foram correlacionados com os germes do cabelo ou couro cabeludo dos membros da equipe cirúrgica^{67,69}.

O nariz e a orofaringe dos membros da equipe cirúrgica também são colonizados com microorganismos que podem contaminar o sítio cirúrgico. Ford et al.⁷⁰ isolaram *S. aureus*, *S. epidermidis*, e *streptococcus* freqüentes da nasofaringe dos membros da equipe cirúrgica e recuperou os mesmos microorganismos do exsudato de feridas infectadas. Embora a simultânea recuperação do mesmo microorganismo da nasofaringe e sítios cirúrgicos infectados não prove que a nasofaringe é a fonte, estudos com partículas marcadas têm demonstrado que isso pode ocorrer. Há'eri e Wiley⁶⁸ aplicaram microesferas de albumina marcadas na superfície interna das máscaras faciais cirúrgicas e recuperaram as mesmas de forma consistente

no sítio cirúrgico, uma vez que os vazamentos através das máscaras foram prevenidos por adesivos que as cobriam nas bordas. Similarmente, Letts e Doermer⁷¹ recuperaram de sítios cirúrgicos simulados, partículas marcadas que tinham sido borrifadas na face e narina dos membros da equipe cirúrgica. Eles também notaram que quando os membros da equipe cirúrgica falavam durante o procedimento aumentava o número de microesferas recuperadas, sugerindo que a conversação contribui para aerosolização da bactéria da orofaringe.

2.1.1.2. Ambiente

Os microorganismos que são isolados da sala de cirurgia são usualmente considerados não patogênicos ou comensais, raramente associados com infecções⁷². Micobactéria atípica são ubíquas, podem ser recuperadas do pó hospitalar e são raramente incriminadas em infecções cirúrgicas. Nos casos de infecção devida a *M. fortuitum* e *M. chelonae* que se seguiu à cirurgia de troca valvar e mamoplastia^{73,74,75}, cera de osso ou solução de violeta genciana foram mais incriminadas que o ambiente da sala de cirurgia. Esporos de *Clostridium perfringens* têm sido isolados de sistemas de ventilação e pisos das salas de cirurgias⁷⁶, mas quando investigadores procuraram pela potencial fonte causadora dessa devastante infecção cirúrgica, concluíram que *C. perfringens* foi adquirido de duas formas, endogenamente da flora gastrointestinal do próprio paciente e exogenamente de instrumentos cirúrgicos contaminados que tinham sido inadequadamente esterilizados⁷⁷.

Nos raros casos em que fontes inanimadas da sala de cirurgia foram incriminadas, a fonte era, na verdade, soluções contaminadas, antissépticos, ou vestimentas. Roupas elásticas contaminadas tem sido implicadas como causa de infecção cirúrgica causada por *Rhizopus*^{78,79,80} e *C. perfringens*⁸¹. Soluções contaminadas são a fonte de infecções cirúrgicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *P. multivorans* e *Serratia marcescens*^{82,83,84}.

Na prática, rotineiramente, os pisos das salas de cirurgia são limpos com um desinfetante entre uma cirurgia e outra. Associado com uma cuidadosa limpeza das salas e corredores do centro cirúrgico durante a noite, acredita-se que essa rotina propicia um ambiente suficientemente limpo para minimizar o risco de envolvimento das superfícies e pisos das salas como fonte de infecção cirúrgica.

2.1.1.3. Ar

O papel do ar da sala de cirurgia como uma fonte de infecção e a necessidade de um sistema especial de ventilação têm sido objetos de muito debate. A principal fonte de contaminação microbiana aérea são os membros da equipe cirúrgica^{71,72}. Acredita-se que o microorganismo passa a circular pelo ar como resultado da conversação, a qual elimina partículas com bactérias do trato respiratório, ou como resultado do desprendimento do cabelo ou pele exposta. Estudos utilizando microesferas de albumina humana marcadas sugerem que os microorganismos aéreos do trato respiratório ou cabeça e pescoço de membros da equipe cirúrgica podem ser isolados do sítio cirúrgico^{61,68,71}. Apesar dessa possibilidade, existe

pouca evidência de que a contaminação por microorganismos do ar contribui significativamente para infecção cirúrgica. Evidência de que a contaminação aérea contribui significativamente para infecção cirúrgica é baseada em surtos de infecção de streptococcus β -hemolíticos do grupo A reportados na literatura^{85,86,87,88,89}. Nestes casos, a evidência da transmissão aérea foi confirmada da seguinte forma: primeiro, o estreptococo com o mesmo sorotipo do isolado do sítio de infecção cirúrgica foi isolado do sítio de colonização (anal, vaginal ou orofaríngeo) em pessoas envolvidas no procedimento cirúrgico; segundo, o sítio da contaminação (anal ou vaginal) não tinha possibilidade de contato direto com o sítio operatório. Além do mais, algumas dessas pessoas contaminadas não trabalhavam diretamente no campo operatório. Finalmente, quando meios de colonização foram usados durante essa investigação, o microorganismo em questão pode ser recuperado do ar durante a atividade das pessoas contaminadas.

O estudo do National Research Council⁹⁰ avaliou o efeito da irradiação ultravioleta na contaminação microbiana do ar da sala cirúrgica e na incidência da infecção do sítio cirúrgico. Os resultados indicaram que cirurgias limpas tinham significativamente menos possibilidade de complicar com infecção quando foram realizadas em salas iluminadas com irradiação ultra-violeta, comparadas com cirurgias realizadas em salas com ventilação padrão. Um segundo estudo europeu multicêntrico comparou a frequência de infecção entre cirurgias de reposição total de quadril e joelho com próteses que foram realizadas em salas com ar “ultra-limpos”, com sistema especial de ventilação, com procedimentos realizados em salas com ventilação convencional⁹¹. Em salas com sistemas de ventilação especial, a

quantidade de contaminação do ambiente aéreo medida por amostras do ar, a quantidade de microorganismos isolados no lavados da ferida cirúrgica, e a frequência de infecção do sítio cirúrgico foram significativamente menores que às correspondentes medidas em salas com ventilação convencional.

2.2. Fatores de risco para o desenvolvimento de infecção cirúrgica

Em 1965, Altemeier e Culbertson²³ afirmaram que o risco de uma infecção de sítio cirúrgico varia: a) diretamente proporcional à dose de contaminação bacteriana; b) diretamente proporcional à virulência do microorganismo; e c) inversamente proporcional à resistência do hospedeiro, que é a capacidade de resposta do organismo do paciente à contaminação microbiana. Os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de infecção cirúrgica são: tempo de internação pré-operatória, antissepsia do sítio cirúrgico, duração do procedimento, técnica cirúrgica, presença de infecções de sítios remotos e fatores ligados ao paciente.

2.2.1. Tempo de internação pré-operatória

Ao longo dos anos, os estudos têm demonstrado, consistentemente, um efeito adverso do tempo prolongado de permanência hospitalar pré-operatória na frequência de infecção do sítio cirúrgico. *The National Research Council study* encontrou que a frequência de infecção do sítio cirúrgico aumentou de 6% para uma permanência hospitalar pré-operatória de 1 dia, para 14,7% quando a permanência hospitalar pré-operatória foi de 21 dias ou mais⁹⁰. Cruse e Foord¹⁶ encontraram uma incidência de 1,1% de

infecção cirúrgica para pacientes que permaneceram internados por 1 dia antes do procedimento cirúrgico e 2,1% para os que permaneceram internados por 1 semana antes do procedimento. Esses achados podem ser criticados, pois a influência de outros importantes fatores não foram considerados na análise. Outros estudos, entretanto, foram usados em análise multivariada para ajuste de possíveis variáveis de confusão^{19,92,93,94}. Esses estudos confirmaram a importância da permanência hospitalar prolongada antes da cirurgia como fator de risco independente para infecção cirúrgica.

O mecanismo pelo qual a permanência hospitalar prolongada antes da cirurgia aumenta o risco de infecção é desconhecido. Entretanto, acredita-se que a permanência hospitalar pré-operatória prolongada promove proliferação de microorganismos endógenos, os quais podem aumentar a chance de contaminação do sítio cirúrgico, podendo promover também a aquisição de patógenos hospitalares multirresistentes. Durante a permanência no hospital os procedimentos e intervenções podem carrear microorganismos para o corpo do paciente (portas de entradas). Algumas drogas usadas no ambiente hospitalar podem alterar a resistência às infecções (como corticosteróides) ou sua flora normal (como antibióticos).

2.2.2. Antissepsia do sítio cirúrgico

Em 1971, Seropian e Reynolds⁹⁵ compararam a frequência de infecção do sítio cirúrgico entre 406 pacientes cirúrgicos randomizados para remoção dos pelos com lâmina ou por agente depilatório. A frequência de infecção após remoção dos pelos com lâmina foi 5,6% comparado com 0,6% com o

uso de agente depilatório ($p < 0,02$). A frequência de infecção quando os pelos não foram removidos foi 0,6%. Neste estudo, o tempo entre a remoção dos pelos e a cirurgia também influenciou na frequência de infecção. A incidência de infecção foi 3,1% quando a remoção dos pelos foi realizada imediatamente antes do procedimento cirúrgico, e 7,1% quando foi realizada dentro das 24 horas antes da cirurgia. A incidência de infecção foi maior que 20% quando a remoção dos pelos foi realizada mais que 24 horas antes da cirurgia. No estudo de Cruse e Foord¹⁶, foram obtidos resultados similares. Pacientes que foram submetidos à remoção dos pelos com uma lâmina tiveram maior incidência de infecção (2,5%). Pacientes que tiveram seus pelos cortados e não removidos, a infecção foi de 1,7%. Pacientes submetidos à remoção dos pelos com um tricotomizador elétrico tiveram uma incidência de infecção de 1,4% . Nos casos em que os pelos não foram removidos ou cortados, a incidência de infecção foi de 0,9%.

Nem todos os estudos demonstraram que a frequência de infecção cirúrgica varia com o método de remoção dos pelos^{96,97,98}. O número de pacientes incluídos nesses estudos, entretanto, foi pequeno, limitando suas habilidades para detectar pequenas, mas verdadeiras diferenças entre os grupos. Estudos realizados por Mishriki et al.⁹⁴ e Mehta et al.⁹⁹ e corroboraram os resultados de Seropian e Reynolds⁹⁵.

Hamilton e Lone¹⁰⁰ usaram microscopia eletrônica para examinar a pele após remoção dos pelos com uma lâmina, tricotomizador elétrico e um agente depilador. Suas fotografias demonstraram que a lâmina causou lesões cutâneas grosseiras, o tricotomizador elétrico causou menor injúria e o agente depilador não causou injúria à pele. Então, o aumento na incidência de

infecção do sítio cirúrgico pode resultar de ruptura na barreira da pele causada pela lâmina, permitindo um aumento na colonização ou invasão de microorganismos residentes ou exógenos no sítio da incisão.

2.2.3. Duração do procedimento cirúrgico

A duração do procedimento cirúrgico tem um importante papel, como fator de risco para a ocorrência de infecção do sítio cirúrgico. Cruse e Foord¹⁶ encontraram uma relação direta entre duração da cirurgia e a incidência de infecção. Entre as cirurgias limpas, a incidência de infecção por duração do procedimento de 1, 2 e 3 h foi respectivamente 1,3%, 2,7% e 3,6%. O estudo SENIC demonstrou que duração do procedimento maior que 2 h representava um dos quatro fatores de risco que permaneciam significantes quando técnica de regressão logística foi aplicada nos fatores analisados⁶.

A forma exata de como a duração do procedimento cirúrgico aumenta o risco de infecção do sítio cirúrgico permanece especulativa. Cruse e Foord¹⁶ listaram quatro possíveis explicações: a) um aumento na contaminação do sítio com operações prolongadas; b) um aumento no dano tecidual devido ao ressecamento, retração prolongada e manipulação; c) um aumento na quantidade de sutura e eletrocoagulação, as quais podem reduzir a resistência local; d) maior supressão da defesa do paciente pela perda de sangue e choque. Garibaldi e Cushing¹⁹ adicionaram que a duração da cirurgia pode ser um marcador para fatores que são dificilmente incorporados em modelos multivariados, tais como a habilidade do cirurgião e a complexidade da cirurgia. Shapiro et al.¹⁰¹ sugeriram que o aumento na

incidência de infecção após histerectomias prolongadas pode ser o resultado de diminuição do efeito da profilaxia antibiótica com a duração do procedimento. Este é o racional para repetir a dose do antimicrobiano em uma cirurgia que dura mais de 2 ou 3 h.

2.2.4. Técnica cirúrgica

A habilidade do cirurgião tem um importante papel na incidência de infecção do sítio cirúrgico. A técnica afeta diretamente o grau de contaminação do sítio cirúrgico através de quebras na técnica ou penetração inadvertida em uma víscera. A habilidade do cirurgião também afeta as condições do sítio cirúrgico e, portanto, sua resistência à infecção. O risco de infecção é minimizado pelo controle do sangramento, suavidade da tração e manipulação do tecido, remoção do tecido necrótico e erradicação do espaço morto. Finalmente o cirurgião habilidoso pode reduzir a duração da cirurgia, a qual afeta o risco de infecção cirúrgica.

A qualidade técnica do cirurgião não pode ser facilmente acessada sem observação direta, então o impacto da habilidade técnica do cirurgião na infecção do sítio cirúrgico não tem sido avaliado, exceto indiretamente. Farber et al.¹⁰² usaram um programa estatal de vigilância para examinar a relação entre volume cirúrgico e a incidência de infecção do sítio cirúrgico. Eles encontraram uma correlação significativamente alta entre um pequeno número de procedimentos realizados pelos cirurgiões e uma alta taxa de infecções em apendicectomias, herniorrafias, colecistectomias, ressecções de cólons e histerectomias abdominais. Uma possível explicação é que maior volume de cirurgia acarreta maior experiência e cirurgiões mais

experientes, geralmente, adquirem melhores técnicas. Miller et al.¹⁰³ avaliaram a relação entre o nível de treinamento do cirurgião e a incidência de endometrite após secção para cesariana. Entre 15 variáveis examinadas por análise de regressão logística, somente a presença de um residente como o principal cirurgião foi associada com um maior risco para endometrite. O residente de cirurgia presumivelmente tinha menos experiência que os médicos assistentes.

2.2.5. Presença de infecções de sítios remotos

A presença de um sítio de infecção remoto no momento da cirurgia altera a incidência de infecção. No estudo da National Research Council⁹⁰, a presença de infecção de sítio remoto aumentou a infecção do sítio cirúrgico 2,7 vezes (18,4% versus 6,7%). Edwards⁶² observou que, entre 383 pacientes que tinham sido submetidos à coleta de material para cultura da infecção do sítio cirúrgico e de sítios remotos, 55% das infecções cirúrgicas foram precedidas por infecções do trato urinário ou trato respiratório baixo, com os mesmos microorganismos. No estudo de Garibaldi e Cushing¹⁹, a presença de infecção em sítio remoto foi significativamente associada com um aumento na taxa de infecção em análise univariada (Razão de Chance 2,8; IC 1,5 – 5,3). Entretanto, quando o autor usou análise de regressão logística para ajustar pela influência de outras variáveis, a presença de infecção de sítio remoto não foi significativamente associada com infecção do sítio cirúrgico.

2.2.6. Fatores ligados ao paciente

Intuitivamente, susceptibilidade do hospedeiro, que é a capacidade intrínseca do paciente para a defesa própria contra invasão por microorganismos, deve ser um importante determinante do risco de infecção após cirurgia. Ao longo dos anos vários fatores ligados aos pacientes têm sido estudados para determinar suas influências na incidência de infecção do sítio cirúrgico, incluindo fatores como idade, obesidade, estado nutricional e a presença de algumas doenças de base, tais como diabetes e neoplasias.

Desses fatores, idade avançada tem sido consistentemente encontrada como um fator de risco para infecção cirúrgica^{16, 90,94,99,104,105}. Garibaldi e Cushing¹⁹ não encontraram idade como fator de risco. No estudo deles, a perda dessa associação deve ter ocorrido devido à inclusão de um outro marcador no modelo de regressão logística, o estado físico pela American Society of Anesthesiologists (ASA), a qual foi um melhor preditor de susceptibilidade do paciente que a idade isolada.

Cruse e Foord¹⁶ reportaram maior taxa de infecção cirúrgica em seus pacientes com diabetes, assim como Nagachinta et al.⁹³ em estudo prospectivo de 1009 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Neste último, análise de regressão logística determinou diabetes mellitus e obesidade como os 2 fatores que permaneceram independentemente associados com infecção cirúrgica esternal ou mediastinal. Lidgren¹⁰⁶ e Mishriki et al.⁹⁴, em contraste, não encontraram diferença significativa na taxa de infecção cirúrgica entre diabéticos e não diabéticos. A associação entre obesidade e taxa de infecção parece ser melhor estabelecida. O National Research Council⁹⁰, Nagachinta et al.⁹³, Lilienfeld et al.¹⁰⁷ e Nystrom et al.¹⁰⁸

demonstraram uma maior incidência de infecção entre pacientes obesos submetidos à cirurgia. Albumina baixa, desnutrição, perda de peso recente, câncer e terapia imunossupressora, tais como esteróides são outros fatores que têm sido avaliados^{16,90,94,109-112}. O papel desses como fatores de risco para infecção, embora sugestivo, ainda não está bem estabelecido.

2.3. Prevenção da infecção cirúrgica

Medidas intervencionais para prevenir infecção do sítio cirúrgico podem ser categorizadas como direcionadas para uma das três estratégias: a) reduzir a quantidade e tipo contaminação microbiana; b) melhorar as condições do sítio cirúrgico no final da cirurgia através de uma boa técnica cirúrgica; e c) melhorar as defesas do paciente, que é sua capacidade para reagir à contaminação microbiana. A maioria dos eventos críticos que iniciam o processo, levando à infecção, ocorre no pré ou no intra-operatório, portanto, a maioria dessas medidas de controle é aplicada antes ou durante a cirurgia, mas algumas são aplicadas após a operação ou mesmo após o paciente receber alta hospitalar¹⁶. Os principais medidas pré-operatórias são descritas a seguir.

2.3.1. Permanência hospitalar

Embora a prolongada permanência hospitalar possa aumentar o risco para colonização, não existe ainda evidência que esta leva diretamente à infecção do sítio cirúrgico ou que uma redução na permanência levaria à redução da taxa de infecção. Porém, parece prudente manter o paciente em

ambiente hospitalar o menor tempo possível antes da cirurgia. O ideal para operações eletivas seria admitir o paciente na manhã da cirurgia, ou no dia anterior à operação^{16, 90}.

2.3.2. Fatores ligados ao paciente

Vários fatores ligados ao paciente determinam sua susceptibilidade à infecção. Infelizmente, a maioria desses fatores não está sujeito à modificação. Por exemplo, idade avançada não pode ser alterada. Obesidade, diabetes e desnutrição têm sido implicadas como aumentando o risco para infecção cirúrgica^{106, 107,108}. Embora nenhuma dessas condições tenha sido completamente comprovada como fator de risco, parece razoável estar atento para o controle da glicemia, melhora do estado nutricional, e redução de peso em obesos mórbidos no pré-operatório. Infecções em sítios remotos devem ser tratadas antes da cirurgia.

2.3.3. Antissepsia pré-operatória

Banho no pré-operatório, com ou sem produtos antimicrobianos tem sido preconizado como uma medida para redução da colonização da pele por bactérias que podem contaminar o sítio cirúrgico. Cruse e Foord¹⁶ reportaram que taxa de infecção do sítio cirúrgico para cirurgias limpas foi de 2,3% para pacientes sem banho, 2,1% para pacientes submetidos a banho com sabão, e 1,3% para aqueles submetidos a banho com hexaclorofeno. Estudos de Wihlborg¹¹³ e Hayek et al.¹¹⁴ parecem confirmar as observações de Cruse e Foord¹⁶. Entretanto, outros estudos falharam em demonstrar uma

significante diferença na taxa de infecção do sítio operatório quando diferentes métodos de banho foram empregados. Garibaldi et al.¹¹⁵ não encontraram diferença significativa na taxa de infecção entre pacientes cirúrgicos que foram submetidos a banho com clorexedine e aqueles que tomaram banho com povidone-iodine ou sabão. Em um prospectivo, randomizado, duplo cego estudo, envolvendo 1.400 pacientes que foram submetidos a banho pré-operatório com ou sem clorexedine, Rotter et al.¹¹⁶ também encontraram uma significativa diferença na taxa de infecção.

2.3.4. Remoção dos pelos

Os cirurgiões preferem remover os pelos do campo operatório para evitar contaminação do sítio operatório durante a cirurgia. Seropian e Reynolds⁹⁵ e outros estudos^{16,100} mostraram que remoção dos pelos com lâmina pode causar injúrias na pele e aumentar o risco de infecção. Uma menor taxa de infecção cirúrgica tem sido associada com o corte dos pelos ou depilação com um agente depilatório, portanto esses métodos são preferidos. Se a remoção dos pelos se faz necessária, estudos sugerem que esta deve ser feita imediatamente antes da operação^{95, 99}.

2.3.5. Profilaxia Antimicrobiana

2.3.5.1. Considerações históricas

Muitos debates e confusões abordando a eficácia da profilaxia antimicrobiana em cirurgia ocorreram após a publicação dos resultados de um grande estudo clínico na década de 50. Erros na metodologia do estudo

incluiram não-randomização, estudo não cego, inadequado tempo da administração inicial ou uso prolongado do antibiótico e escolha incorreta do agente antimicrobiano.

Estudos experimentais publicados durante o início da década seguinte, ajudaram a esclarecer muitos desses problemas e resultaram em evidências científicas mais claras sobre a profilaxia antibiótica. A mais significativa foi reportada por Burke¹¹⁷ que demonstrou a relação crucial entre o tempo de administração do antibiótico e sua eficácia profilática. Seu estudo experimental mostrou que para uma significativa redução experimental da infecção da pele produzida por *S. aureus* penicilino-sensível, a penicilina deve estar na pele antes ou ao mesmo tempo da inoculação bacteriana. Retardos na administração do antibiótico, após a inoculação da bactéria, de 3 a 4 h resultou em lesões infectadas que foram indistinguíveis em tamanho e aparência histológica daquelas de animais que não tinham recebido profilaxia. Este estudo e outros que seguiram ajudaram a desenvolver atitudes que previnem infecções subseqüentes, portanto o agente antimicrobiano deve estar no tecido antes ou ao mesmo tempo da contaminação bacteriana. Esta importante mudança de estratégia evitou o erro comum de administrar a dose do antimicrobiano profilático na sala de recuperação, após a cirurgia ter sido concluída.

Em 1964, Bernard et al.¹¹⁸ foram os primeiros a reportarem o sucesso do uso de profilaxia antimicrobiana em um estudo clínico randomizado, prospectivo, e placebo-controlado de cirurgias do trato gastrointestinal. Esse estudo usou três doses intramusculares de antibióticos administrados imediatamente antes, durante e imediatamente após a

cirurgia. Sessenta e seis pacientes que receberam o antibiótico tiveram uma redução significativa da frequência da infecção pós-operatória para 8%, comparada com 27% de infecção observada em 79 pacientes tratados com placebo. O sucesso da profilaxia antimicrobiana notado neste primeiro estudo foi claramente possível devido à apropriada seleção dos pacientes e escolha de adequados agentes antimicrobianos e tempo de sua administração. Avanços adicionais no entendimento da profilaxia antibiótica em cirurgia abdominal ocorreram na década de 70, quando a qualitativa e quantitativa natureza da flora gastrointestinal endógena em pessoas saudáveis e doentes foram definidas¹¹⁹.

2.3.5.2 Princípios da profilaxia antimicrobiana

Profilaxia antimicrobiana cirúrgica refere-se a um curso muito breve de um agente antimicrobiano iniciado imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico¹²⁰. Profilaxia antimicrobiana não é indicada para esterilização de tecidos, mas como um adjunto usado para reduzir o número de microorganismos em contaminação intra-operatória para um nível incapaz de superar a defesa do hospedeiro. A profilaxia não tem a finalidade de prevenir a infecção cirúrgica causada por contaminação pós-operatória¹²¹. Infusão intravenosa de antimicrobiano é o modo mais freqüente de profilaxia usada na prática cirúrgica moderna^{122,123,124}. Essencialmente, todas as indicações de profilaxia antimicrobiana incluem operações eletivas, nas quais a incisão da pele é fechada na sala de cirurgia. Os objetivos da profilaxia incluem:

1. Prevenir infecção pós-operatória do sítio cirúrgico;

2. Prevenir morbidade e mortalidade infecciosa pós-operatória;
3. Reduzir a duração e o custo dos serviços hospitalares (quando o custo associado com o manuseio da infecção pós-operatória é considerado, o custo-efetividade da profilaxia se torna evidente)^{125,126};
4. Não produzir efeitos adversos, e
5. Não ter conseqüências adversas para a flora microbiana do paciente ou hospital¹²⁷.

Quatro (04) princípios devem ser seguidos para maximizar o benefício da profilaxia antimicrobiana:

1. Usar um agente antimicrobiano para todas as operações ou classes de operações, nas quais este tem efeito em reduzir a incidência de infecção do sítio cirúrgico, baseado em evidência de ensaios clínicos, ou para aquelas operações nas quais infecção cirúrgica incisional ou de órgão/espaco podem representar uma catástrofe¹²⁸⁻¹³⁰;
2. Uso de um agente antimicrobiano seguro, barato e com espectro de atividade bactericida que inclui o mais provável germe contaminante intra-operatório para a cirurgia em questão;
3. Administração da dose inicial do agente antimicrobiano no tempo adequado, de forma que as concentrações sérica e tecidual bactericida da droga estejam estabelecidas no momento da incisão na pele¹³¹;
4. Manutenção dos níveis terapêuticos sérico e tecidual do agente antimicrobiano durante o procedimento cirúrgico, até algumas horas após o fechamento da incisão na sala de cirurgia^{128-130,132}. Devido à presença de

coágulo em todas as feridas cirúrgicas, o nível sérico do antimicrobiano é tão importante como o nível terapêutico tecidual.

Profilaxia antimicrobiana é indicada também para operações cujas incisões são feitas em tecidos normais, nas quais nenhuma víscera é aberta, e sem nenhum processo inflamatório ou infeccioso. Duas indicações bem conhecidas de profilaxia antimicrobiana em cirurgias limpas são: (1) quando qualquer material protético intravascular ou uma prótese articular for inserido e (2) para qualquer operação na qual uma infecção cirúrgica incisional ou de órgão/espaco pode causar risco catastrófico. Exemplos são todas as cirurgias cardíacas, implante de próteses para revascularização em qualquer sítio e a maioria das cirurgias neurológicas. Alguns autores têm recomendado o uso de profilaxia em todas as cirurgias torácicas^{124, 133, 134}. Por definição profilaxia antimicrobiana não é indicada para uma operação classificada como contaminada ou suja. Em tais operações, os pacientes estão freqüentemente recebendo agentes antimicrobianos terapêuticos para infecções estabelecidas no pré-operatório.

Cefalosporinas são os mais estudados agentes antimicrobianos profiláticos¹³⁵. São drogas efetivas contra muitos microorganismos gram-positivos e gram-negativos. Apresentam como vantagens: segurança comprovada, farmacocinética aceitável e um baixo custo por dose¹²⁴. A cefazolina, em particular, é amplamente usada e geralmente aceita como o agente de primeira escolha para cirurgias limpas¹²⁹. Se o paciente não pode receber cefazolina por apresentar alergia a penicilinas, uma alternativa para cobrir bactérias gram-positivas é a clindamicina ou a vancomicina.

2.3.5.3. Profilaxia antimicrobiana baseada em evidência

Desde 1964, quando Bernard et al.¹¹⁸ reportaram pela primeira vez o sucesso do uso de profilaxia antibiótica em um estudo clínico randomizado, prospectivo, e placebo-controlado de cirurgias do trato gastrointestinal, várias controversas surgiram com relação ao emprego dessa técnica para prevenção de infecção em procedimentos cirúrgicos.

Atualmente, parece haver um claro consenso que profilaxia antibiótica é necessária para prevenir complicações infecciosas em procedimentos cirúrgicos limpos-contaminados que envolvem membrana mucosa e microflora endógena, porém permanece a discussão com relação ao benefício desta em cirurgias limpas que envolvem o implante de próteses. Entre 1970 e 1980, vários estudos sugeriram que profilaxia antibiótica reduzia a freqüência de infecção cirúrgica após procedimentos de implante de próteses articulares¹³⁶. Hill et al.¹³⁷ sugeriram que profilaxia antibiótica com cefazolina reduzia significativamente a incidência de infecção cirúrgica comparada com placebo, entretanto, quando os resultados foram analisados de acordo com o tipo de ambiente cirúrgico utilizado, diferenças significantes foram encontradas entre pacientes em que a cirurgia foi realizada em ambientes convencionais. Quando uma sala “super estéril” foi usada, ou seja, uma sala com cuidados especiais de esterilização, incluindo sistemas de ventilação e iluminação diferenciados, a freqüência de infecção foi a mesma para o grupo que recebeu cefazolina ou placebo. Lidwell et al.^{138,139} conduziram alguns estudos multicêntricos, incluindo cerca de 8.000 pacientes, com o objetivo maior de observar o efeito da sala cirúrgica “super estéril” na freqüência de infecção. Esta investigação mostrou uma clara

redução na frequência de infecção relacionada ao procedimento cirúrgico, quando os procedimentos eram realizados em ambientes “super estéreis”. O estudo não foi desenhado para avaliar o efeito da profilaxia antimicrobiana, entretanto, esta foi associada a uma menor incidência de infecção. Os autores sugeriram que salas “super estéreis” e profilaxia antibiótica têm independentes e cumulativos efeitos¹⁴⁰ em prevenir infecção do sítio cirúrgico, porém afirmaram que os dados dos estudos não tinham evidência suficiente para confirmar tal hipótese.

Muers et al.¹⁴¹ conduziram o primeiro estudo prospectivo que avaliou o papel da profilaxia antimicrobiana na prevenção de infecção relacionada a procedimentos cirúrgicos envolvendo marcapasso definitivo transvenoso. Foram randomizados 431 pacientes, sendo 234 alocados no grupo tratamento, recebendo flucloxacilina 1g juntamente com benzilpenicilina 600 mg via intramuscular, uma hora antes do procedimento e 1 e 6 h após, e 197 pacientes alocados no grupo sem profilaxia. Ocorreram 9 casos de infecção de loja de marcapasso (2,1%) sem evidência de deiscência da ferida ou erosão da pele sobre a loja. Sete infecções surgiram após implantes (2,5%) e 2 após troca de gerador (1,4%; $p > 0,5$ pelo teste exato de Fisher). Seis infecções ocorreram precocemente (até 2 meses após o procedimento) e 3 casos mais tardiamente. Dois dos pacientes que evoluíram com infecção haviam recebido antibiótico e 7 não tinham. Representando uma diferença significativa na incidência de infecção entre os 2 grupos (2/232 vs. 7/190, $p = 0,04$ teste exato - unicaudal).

Ramsdale et al.¹⁴² realizaram um ensaio clínico que incluiu 500 pacientes com indicação de procedimento cirúrgico eletivo para implante ou

troca de gerador de marcapasso definitivo. Foram randomizados de forma prospectiva, para receber ou não profilaxia antimicrobiana, com cloxacilina 1g mais amoxicilina 1g via intravenosa uma hora antes da cirurgia e associação ampicilina e flucloxacilina 500mg por via oral a cada 6 horas por 48 horas, iniciando 1 h após o procedimento. Receberam profilaxia antimicrobiana 244 pacientes, contra 256 que não receberam. Um antimicrobiano na forma de “spray” contendo neomicina (500.000 U), bacitracina (17.500 U) e polimixina (150.000 U) foi aplicado na loja do marcapasso antes da inserção do gerador. Ocorreram 08 casos de infecções relacionadas ao procedimento cirúrgico no grupo que recebeu profilaxia (06 superficiais e 02 de loja) e 13 infecções no grupo que não recebeu profilaxia (12 superficiais e 01 de loja), não havendo diferença significativa na incidência de infecção ($p=0.56$ – teste qui-quadrado). Os autores concluíram que infecção de loja de marcapasso é pouco freqüente quando um preparo cuidadoso da pele é realizado no pré-operatório, além do uso de antimicrobiano tópico, prescindindo do uso da profilaxia antimicrobiana sistêmica.

Bluhm¹⁴³ avaliou, de forma retrospectiva a eficácia da profilaxia antimicrobiana em procedimentos de estimulação cardíaca artificial. Foram analisados 272 pacientes submetidos a 303 procedimentos consecutivos. O tempo de seguimento foi de 24 a 33 meses. Profilaxia antimicrobiana foi empregada em todos os casos. A taxa total de infecção foi 4%. A incidência após novos implantes foi 3,8%, trocas de geradores 2,4%, trocas de cabos-eletrodos 15% e reoperações precoces 4,2%. A única diferença estatística ocorreu entre trocas de geradores e cabos-eletrodos. O intervalo entre o

procedimento e o surgimento da infecção variou de 03 dias a 18 meses. O agente causal da infecção foi *Staphylococcus epidermidis* metilino resistente em 04 pacientes, *Staphylococcus epidermidis* metilino sensível em 1 paciente e *S. aureus* metilino sensível em 03. Um gram-positivo anaeróbico foi isolado em um paciente e um gram-negativo não entérico em outro. 5 infecções foram curadas pelo tratamento com antibiótico isoladamente, mas, em 7 casos foi necessária a remoção cirúrgica do sistema de estimulação cardíaca. A incidência de infecção foi significativamente aumentada quando potenciais fatores de predisposição – *diabetes mellitus*, *postoperative hematoma* e uso de eletrodo temporário - estavam presentes. O autor afirmou em suas conclusões que: 1) profilaxia antibiótica não foi totalmente efetiva; 2) infecções com bactérias metilino-resistentes constituem um problema, requerendo um seguimento contínuo; 3) a infecção com bactéria sensível ao antimicrobiano enfatiza que profilaxia contra infecção pós-operatória não consiste somente em selecionar o antimicrobiano apropriado; 4) observação por tempo prolongado para diagnóstico de infecção tardia é também essencial.

Monsey et al.¹⁴⁴ realizaram um ensaio clínico prospectivo, randomizado e aberto de flucloxacilina versus não uso de profilaxia antimicrobiana em uma coorte de pacientes submetidos a primeiro implante de um sistema de marcapasso definitivo durante 17 meses. Antimicrobiano intravenoso foi administrado no momento do implante e continuado por 48 h. O desfecho primário foi nova operação por uma complicação infecciosa. Um total de 473 pacientes foram admitidos no estudo, 224 receberam profilaxia antimicrobiana e 249 não receberam. Além disso, 183 pacientes não foram

randomizados, mas foram tratados de acordo com a preferência do operador (64 com antimicrobiano e 119 sem antimicrobiano), estes foram incluídos somente na análise de preditores de infecção. Os pacientes foram seguidos por uma média de 19 ± 5 meses. Entre os pacientes do grupo randomizado ocorreram 9 infecções, requerendo nova intervenção cirúrgica, todos no grupo que não recebeu antimicrobiano ($p=0,003$) No total de pacientes da coorte, ocorreram 13 infecções, sendo somente uma no grupo que recebeu antimicrobiano ($p=0,006$). Nove dos pacientes infectados apresentaram extrusão do gerador ou eletrodo, 3 septicemia secundária a *Staphylococcus aureus* e 1 c abscesso de loja secundário a *Staphylococcus epidermidis*. Infecção foi significativamente mais comum quando o operador era inexperiente (≤ 100 procedimentos prévios), cirurgia prolongada, ou após uma operação repetida por complicação não infecciosa (principalmente desposicionamento de eletrodo). Infecção não foi significativamente mais comum em pacientes identificados no pré-operatório como de alto risco (por exemplo, pacientes com diabetes mellitus ou recebendo tratamento prolongado com corticóide), embora tenha havido uma tendência nessa direção. Os autores concluíram que profilaxia antimicrobiana reduziu significativamente a incidência de complicações infecciosas, requerendo uma reintervenção cirúrgica, após implante de marcapasso definitivo. Sugerindo que profilaxia antimicrobiana deva ser usada rotineiramente.

Da Costa et al.¹⁴⁵ publicaram uma metanálise com todos os ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da profilaxia antimicrobiana para reduzir a frequência de infecção após procedimentos cirúrgicos em estimulação cardíaca artificial. Foram identificados 15 estudos, nos quais profilaxia

antimicrobiana sistêmica foi testada. Oito 08 foram excluídos pelas seguintes razões: 5 não eram randomizados, o desenho do estudo não era relevante em 2 (comparação de dois diferentes protocolos de antimicrobianos), e comparação de profilaxia antibiótica local com sistêmica em 1 estudo. Restando sete estudos que avaliavam o impacto do uso de profilaxia antimicrobiana sistêmica no risco de infecção relacionada ao marcapasso. Somente 1 estudo, que representava apenas 5% dos pacientes incluídos era duplo-cego e placebo controlado. Os estudos selecionados totalizaram 2023 pacientes, dos quais 1011 receberam profilaxia antimicrobiana e 1012 não receberam. A incidência de infecção variou de 0 a 12% entre os estudos. O resultado sugeriu um consistente efeito protetor da profilaxia antimicrobiana ($p=0,0046$; Razão de Chance: 0,256, 95% IC: 0,10 a 0,656). O autor ressalta as limitações comuns a todas metanálises. Os diferentes estudos apresentavam diferentes técnicas cirúrgicas, antissepsia da pele, antimicrobiano usado, momento de sua aplicação e tempo de uso, além de critérios diagnósticos diferentes. Uma outra importante limitação dessa metanálise é que se baseou em informações do passado, que pode levar a conclusões que são corretas, mas não mais relevantes nos dias atuais, considerando o progresso tecnológico e terapêutico.

Os resultados dessa metanálise sugerem que profilaxia antimicrobiana sistêmica reduz a incidência de complicações infecciosas após procedimentos envolvendo estimulação cardíaca artificial, porém o autor afirma que um estudo randomizado, prospectivo, controlado, duplo-cego e em larga escala seria ainda necessário para confirmar tal hipótese.

Com esse propósito, foi desenhado este estudo em 2003, com uma larga escala de pacientes e procedimentos cirúrgicos que envolvem técnicas mais modernas e complexas de estimulação cardíaca, como implantes de cardioversores-desfibriladores e ressincronizadores cardíacos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primário

- Avaliar a eficácia da profilaxia antimicrobiana para prevenir complicações infecciosas em procedimentos cirúrgicos de estimulação cardíaca artificial.

3.2. Objetivo secundário

- Estabelecer correlações preditivas de complicações infecciosas nestes tipos de procedimentos.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo, prospectivamente, de modo consecutivo e randomizado os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos em sistemas de estimulação cardíaca artificial no Instituto do Coração a partir de 01 de julho de 2003. O número de pacientes a serem incluídos no estudo foi calculado baseado na incidência média de infecção neste tipo de procedimentos encontrada na literatura, considerando uma probabilidade de infecção de 2%, com erro $\alpha = 5\%$ e *poder estatístico* de 90%. Chegando a um n calculado de 1000 pacientes que seriam randomizados em dois grupos:

- Grupo I - Implante ou troca de marcapasso, cardioversor-desfibrilador, ressinronizador e/ou cabos-eletrodos com profilaxia antibiótica (Cefazolina 1g) – grupo tratado.
- Grupo II - Implante ou troca de marcapasso, cardioversor-desfibrilador, ressinronizador e/ou cabos-eletrodos sem profilaxia antibiótica (Solução salina 0,9%) – grupo controle.

Foram definidos os seguintes critérios de exclusão:

- Uso de antiimicrobiano por qualquer outro motivo;
- Pacientes de localidades distantes, que dificultaria o acompanhamento pós-operatório;
- Idade menor que 18 anos;
- Pacientes submetidos à toracotomia para implante de eletrodo em ventrículo esquerdo;

- Cirurgia prévia recente (últimos 30 dias);
- Infecção tratada recente (últimos 30 dias);
- Outra indicação para profilaxia antibiótica (ex. prótese valvar).

O estudo foi interrompido precocemente pelo comitê de segurança, com 26,5 meses de randomização, tendo incluído 649 pacientes, sendo 314 no grupo cefazolina e 335 no grupo placebo, cujas características clínico-epidemiológicas basais estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características Clínico-Epidemiológicas Basais				
variáveis	Total	Grupo I (Cefazolina)	Grupo II (Placebo)	
	n=649	n=314	n=335	p
Idade (M±DP)	64.2±15.3	64.1±15.9	64.3±14.8	0.831
Sexo M (n/%)	303/46.7	140/44.6	163/48.6	0.290
Classe NYHA (I/II/III/IV)	292/247/43/1	157/112/16/0	135/135/27/1	0.052
FEVE (% - M±SD)	57.2±26.3	57.4±15.2	56.8±33.4	0.826
Diabetes (n/%)	101/15.5	44/14.0	57/17.0	0.292
Hipotireoidismo	29/4.4	13/4.1	16/4.8	0.695
Doença Pulmonar Crônica (n/%)	10/1.5	5/1.6	5/1.5	0.53
Terapia com Corticóide (n/%)	6/0.9	3/0.9	3/0.9	1.000
Terapia Anticoagulante (n/%)	51/7.8	15/4.7	36/10.7	0.005
MP temporário (n/%)	88/13.5	38/12.1	50/14.9	0.294
Implante/Troca(n)	303/346	140/174	163/172	0.299
MP/TRC/CDI/Outros(n)	585/8/50/6	283/2/25/4	302/6/25/2	0.439
Duração Procedimento – min (M±DP)	70.5±34.8	67.5±26.8	73.3±40.8	0.094

Conforme demonstrado na Tabela 1, os grupos foram semelhantes, apresentando diferença significativa somente no uso de terapia anticoagulante, que foi maior no grupo placebo.

4.1. Dinâmica do estudo

Os pacientes foram incluídos no estudo, sob consentimento livre e documentado, e submetidos ao procedimento cirúrgico indicado, após receber via intravenosa, cefazolina 1g, ou igual volume de solução salina 0,9%, conforme randomização, imediatamente antes do procedimento, administrado pelo médico anestesista. Os médicos envolvidos no procedimento e no acompanhamento do paciente e o próprio paciente não tomavam conhecimento da informação sobre qual substância fora aplicada (duplo-cego). A escolha da cefazolina como antimicrobiano foi baseada em experiência prévia da subcomissão de infecção hospitalar da instituição.

Os pacientes foram submetidos aos seguintes exames pré-operatórios, antes da randomização:

- Hemograma completo
- Coagulograma
- Uréia/creatinina
- Glicemia de jejum
- Urina tipo I (pacientes com queixa clínica sugestiva de infecção ou antecedentes de patologia urológica)
- Radiografia de tórax (PA e Perfil)

4.1.1. Procedimentos cirúrgicos

Os procedimentos foram realizados em centro cirúrgico, com anestesia local com lidocaína a 2% e sedação, conduzida pelo médico anestesista. Pacientes submetidos a implante de CDI ou ressincronizador cardíaco receberam anestesia geral e ventilação mecânica invasiva.

Todos os pacientes foram submetidos à tricotomia e lavagem da área a ser operada com gluconato de clorexedina degermante a 4% na enfermaria, antes de serem encaminhados ao centro cirúrgico.

A escovação das mãos dos cirurgiões foi realizada utilizando escovas embebidas com gluconato de clorexidina degermante a 4%.

A antissepsia da pele do paciente foi efetuada com gluconato de clorexedina degermante 4%, seguido de gluconato de clorexedina alcoólica a 0,5 %, imediatamente antes do início do procedimento.

Cabos-eletrodos transvenosos padrões foram introduzidos por dissecação de veia cefálica e/ou punção de veia subclávia ou jugular.

Os geradores de marcapassos ou CDIs foram implantados em lojas subcutâneas ou submusculares, na dependência do biotipo do paciente e preferência do operador.

Não foi usado qualquer agente tópico para profilaxia de infecção nos pacientes incluídos no estudo.

O tecido celular subcutâneo da loja do marcapasso ou CDI foi fechado através de pontos contínuos em dois planos, utilizando fios de polivycril, A pele foi fechada com pontos separados, utilizando fios de nylon 5.0.

Os curativos foram realizados com gaze estéril e faixas adesivas (micropore) e mantidos por 24 h após o procedimento.

Os pacientes submetidos à troca de gerador receberam alta hospitalar cerca de 6 horas após o procedimento; no caso de implante de novo sistema, troca ou reposicionamento de cabos-eletrodos, após 24 h. Pacientes submetidos à ressincronização cardíaca permaneceram internados por 48 h após a cirurgia. Todos os pacientes foram submetidos à inspeção da loja e avaliação da radiografia de tórax antes da alta hospitalar. Pacientes submetidos à troca de gerador não realizaram radiografia de tórax antes da alta.

Os pacientes que usavam anticoagulante oral foram submetidos à substituição por heparina de baixo peso molecular (01 g por kg de peso), via subcutâneo, antes do procedimento, até que o INR atingisse a faixa ideal (INR < 1,5) para serem submetidos à cirurgia. A anticoagulação oral foi reintroduzida 48 h após o procedimento, mantendo heparina de baixo peso molecular, na dose citada acima, até que o INR atingisse novamente a faixa adequada.

4.1.2. Seguimento clínico

Os pacientes foram avaliados conforme a rotina do ambulatório de marcapasso da instituição.

Avaliação clínica (incluindo ferida cirúrgica e loja do marcapasso) e eletrônica nos seguintes períodos:

- Após 10 dias (durante a retirada de pontos da incisão cirúrgica);

- 30 dias, 03 e 06 meses após o procedimento.

Conduas diante de intercorrências:

- Se febre > 38°C, sem sinais de infecção na loja do marcapasso;

Exames solicitados:

- Hemograma;
- Urina I;
- Radiografia de Tórax;
- Hemocultura (02 amostras), com intervalo de 15 minutos entre as

coletas;

- Outros exames, a critério clínico.

Se sinais de infecção na loja e/ou sinais clínicos de Endocardite

Infecciosa:

- Internação;
- Investigação Clínica:

-Hemograma

-Urina I

- Radiografia de Tórax

- Ecocardiograma Transesofágico

- Hemocultura (2 amostras), com intervalo de 15 minutos entre as

coletas;

- Explante do sistema (conforme critérios descritos a seguir)

- Coleta de material para cultura geral (guiado por ultra-sonografia

quando necessário).

4.1.2.1. Definição de infecção na loja de marcapasso

- ◆ Drenagem purulenta;
- ◆ Isolamento de microorganismo de tecido ou fluido, colhido por aspirado assepticamente de uma ferida superficial ou de uma coleção;
- ◆ Pelo menos dois dos seguintes sinais e/ou sintomas: dor, calor, hiperemia ou flutuação local;
- ◆ Deiscência de ferida operatória e, pelo menos um dos seguintes sinais e/ou sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), dor ou flutuação localizada;
- ◆ Diagnóstico de infecção feito por médico do serviço de marcapasso.

4.1.2.2. Definição de endocardite relacionada a cabos-eletrodos

Foram usados os critérios modificados de Duke¹⁴⁶:

Endocardite Definida

□ Critérios Patológicos:

Microorganismos: demonstrados por cultura ou exame histológico de vegetação, em uma vegetação que foi embolizada, ou abscesso intracardíaco, ou Microorganismo demonstrado por cultura de eletrodo.

□ Critérios Clínicos (usando definições específicas, como listadas no Anexo B):

Dois critérios maiores, ou um critério maior e três menores, ou cinco critérios menores.

Possível Endocardite:

□ Achados consistentes com endocardite que não preenchem os critérios para infecção definida, mas que não pode ser descartada.

Endocardite Descartada:

□ Outro diagnóstico firmado que explique as evidências de endocardite infecciosa, ou Resolução da síndrome de endocardite, com antibioticoterapia por período ≤ 4 dias, ou Ausência de evidência patológica de endocardite infecciosa em cirurgia ou autópsia, com antibioticoterapia por período ≤ 4 dias.

4.1.2.3. Terapêutica de infecção

- Infecção superficial – inflamação da incisão com secreção purulenta:

> 30 dias após cirurgia _ cefalexina via oral, por 10 dias.

< 30 dias após cirurgia – ciprofloxacina via oral, por 10 dias.

- Infecção de loja:

> 30 dias após cirurgia – cefalotina intravenosa, por 14 dias.

< 30 dias após cirurgia – clindamicina intravenosa, por 14 dias.

- Infecção de loja com repercussão sistêmica ou Endocardite: vancomicina intravenosa, por 21 dias.

- A terapia antibiótica foi iniciada sempre após coleta de material para cultura geral.

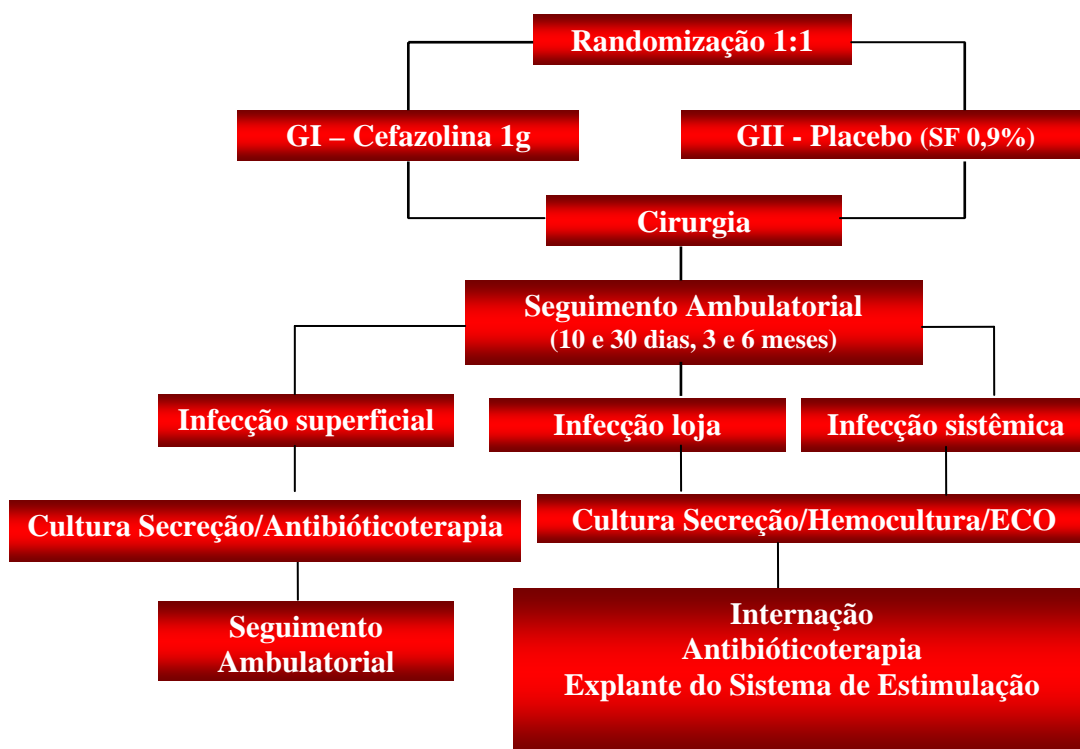
4.1.2.4. Critérios para explante de sistema

- Coleção purulenta em loja;

- Isolamento de microorganismo em material colhido assepticamente de uma coleção não purulenta de loja;
- Endocardite definida por critérios modificados de Duke¹⁴⁶;
- Possível Endocardite por critérios modificados de Duke¹⁴⁶, com evidências de infecção de loja;
- Extrusão de gerador ou cabos-eletrodos, com isolamento de microorganismo;

A dinâmica do estudo está demonstrada na Figura 1.

Figura 1. Dinâmica do Estudo



4.1.2.5. Avaliação clínica

Os pacientes foram avaliados ambulatorialmente, de acordo com a rotina do ambulatório de marcapasso da instituição. Além da anamnese e avaliação cardiovascular geral, foram submetidos à avaliação das características da ferida operatória e loja do marcapasso. Essa avaliação foi realizada com a finalidade de diagnosticar possíveis complicações relacionadas ao procedimento, tais como hematoma de loja e infecção.

A infecção do sítio cirúrgico foi classificada da seguinte forma:

- Infecção superficial: Infecção da ferida operatória, com presença de sinais inflamatórios locais mais secreção purulenta na incisão, sem evidência de acometimento da loja ou manifestações sistêmicas;
- Infecção de loja: Infecção limitada à loja, sem evidência de manifestações sistêmicas;
- Infecção sistêmica: Infecção de loja associada à evidências de manifestações sistêmicas;
- Endocardite: Utilizamos os critérios modificados de Duke¹⁴⁶, já descritos.

Foram considerados pacientes com manifestações sistêmicas os que apresentavam pelo menos 02 dos seguintes critérios:

- Febre (temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia (temperatura corporal $<36^{\circ}\text{C}$);
- Taquicardia – frequência cardíaca >90 bpm;
- Taquipnéia – frequência respiratória >20 irpm;
- Leucocitose ou leucopenia – Leucócitos >12.000 cels/mm³ ou <4.000 cels/mm³, ou presença de $>10\%$ de formas jovens (bastões).

Os pacientes com suspeita de hematoma de loja, infecção ou febre, a esclarecer, foram avaliados por um único médico, o coordenador do estudo, que utilizava os critérios descritos acima para o diagnóstico e conduta.

4.1.2.6. Avaliação eletrônica

Foi realizada em todas as consultas, seguindo também a rotina do ambulatório de marcapasso. Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Eletrocardiograma de três derivações (DI, DII e DIII);
- Telemetria e interrogação do aparelho de estimulação cardíaca;
- Avaliação dos parâmetros eletrônicos: voltagem e impedância da bateria, impedância dos cabos-eletrodos, limiares de sensibilidade e captura atriais e ventriculares, análise das estatísticas registradas pelo aparelho;
- Reprogramação de parâmetros eletrônicos conforme a necessidade de cada caso;
- Internação e reintervenção cirúrgica quando necessário.

Os pacientes submetidos a reintervenção cirúrgica durante os 06 meses de seguimento, por qualquer motivo, exceto infecção, foram excluídos do estudo.

4.1.2.7. Ecocardiograma transesofágico

Os pacientes que apresentavam infecção de loja ou febre cuja causa não era esclarecida pela avaliação clínica, radiografia de tórax e urina I, foram

submetidos a ecocardiograma transesofágico para investigação diagnóstica de endocardite infecciosa.

4.1.2.8. Isolamento do agente infeccioso

O isolamento do agente etiológico do processo infeccioso foi realizado através de coleta de secreção para cultura geral, no caso de infecção superficial.

Os pacientes com infecção de loja foram submetidos à coleta de secreção da loja para cultura geral, hemocultura (2 amostras) e cultura da ponta do eletrodo, após explante do sistema.

Pacientes com febre a esclarecer foram submetidos à coleta de sangue para homocultura (2 amostras), após exclusão de outros focos de infecção.

4.1.3. Comitê de segurança

Para análise dos resultados, foi criado um comitê de segurança, composto por 05 membros, não envolvidos na avaliação e seguimento dos pacientes, que se reuniam semestralmente. Foi estabelecido que o estudo seria interrompido ao atingir diferença estatística significativa na incidência de infecção entre os dois grupos (com e sem profilaxia antibiótica), considerando como significativo o valor de $p < 0,05$.

4.2. Variáveis submetidas à análise estatística

Além da comparação da incidência de infecção entre os grupos (com e sem profilaxia antibiótica), foram considerados para análise estatística em busca de fatores preditores de infecção as seguintes variáveis:

1. Sexo, conforme distribuição do grupo;
2. Idade (anos);
3. Cardiopatia de base
4. Classe funcional de insuficiência cardíaca pela New York Heart Association;
5. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pelo ecocardiograma, método de Simpson.
6. Diabetes Mellitus;
7. Hipotireoidismo;
8. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica;
9. Hipertensão Arterial Sistêmica;
10. Insuficiência Renal Crônica;
11. Uso de corticosteróide por qualquer motivo;
12. Uso de anticoagulantes;
13. Uso de marcapasso temporário;
14. Tipo de procedimento: troca ou implante;
15. Complexidade do procedimento: marcapasso convencional, ressinchronizadores cardíacos, cardiodesfibriladores, procedimentos em cabos-eletrodos;
16. Duração do procedimento;
17. Hematoma de loja.

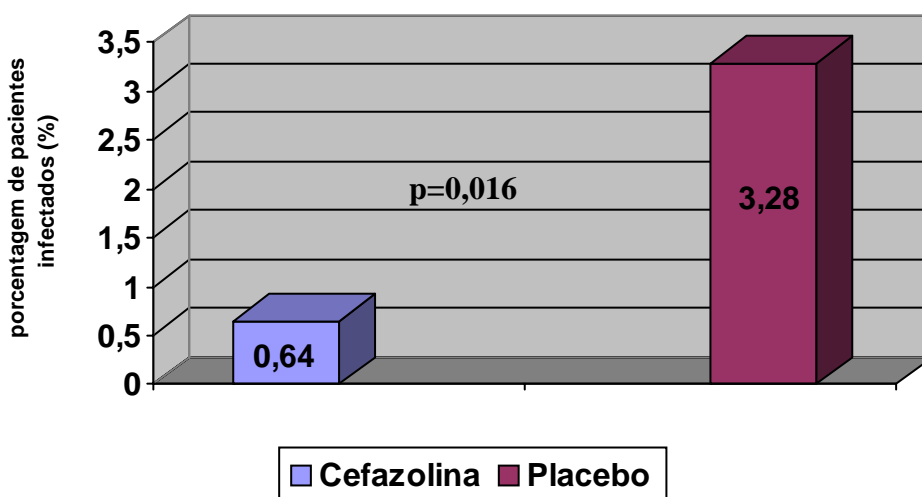
4.3. Análise estatística

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas e gráficos contendo frequências absolutas e relativas e comparadas com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher (sexo, cardiopatia de base, classe funcional de insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal crônica, uso de corticosteróides, uso de anticoagulantes, uso de marcapasso temporário, uso de profilaxia antibiótica, tipo de procedimento, complexidade dos procedimentos e ocorrência de hematoma de loja). As variáveis quantitativas foram apresentadas como média \pm desvio padrão e comparadas com teste t de Student ou soma de postos de Wilcoxon (idade, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e duração do procedimento). As variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada foram utilizadas no ajuste do modelo de regressão logística múltipla (“stepwise”). Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significante¹⁴⁷.

5. RESULTADOS

O estudo foi interrompido após 26,5 meses de randomização, por apresentar diferença significativa na incidência de infecção, com apenas 02 casos no grupo que recebera cefazolina 1g intravenosa (0,64%) e 11 casos de infecção no grupo placebo (solução salina 0,9% intravenosa, igual volume), conforme analisado pelo teste qui-quadrado ($p=0,016$), demonstrado no Gráfico 1.

Gráfico 1. Incidência de infecção por grupo



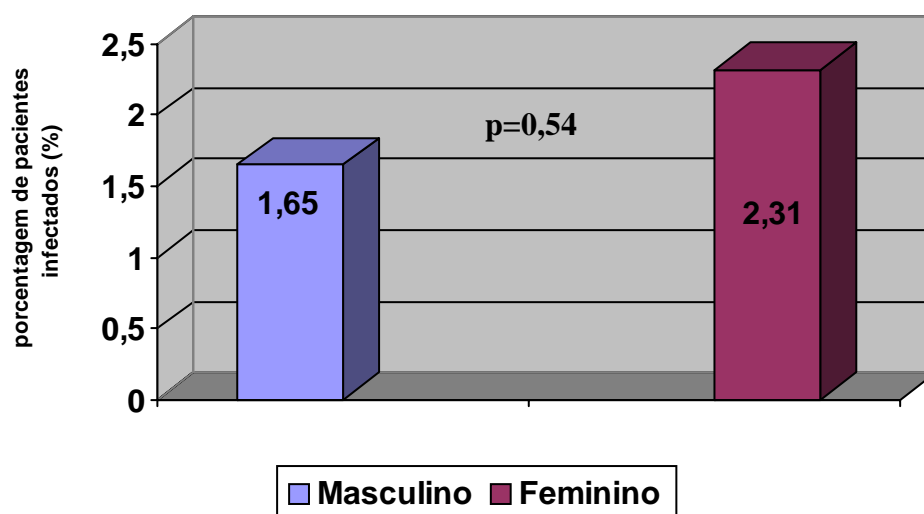
5.1. Variáveis Analisadas

Os resultados das variáveis analisadas foram os seguintes:

5.1.1. Sexo

Foram incluídos 346 pacientes do sexo feminino (53,31%) e 303 do sexo masculino, sendo 174 pacientes do sexo feminino no grupo que recebeu cefazolina e 172 no grupo que recebeu placebo. Não ocorreu diferença estatística em relação ao sexo entre os 02 grupos. Do mesmo modo, a análise da influência do sexo na incidência de infecção, pelo método qui-quadrado, não mostrou associação significativa dessa variável ($p=0,548$), conforme demonstrado no Gráfico 2.

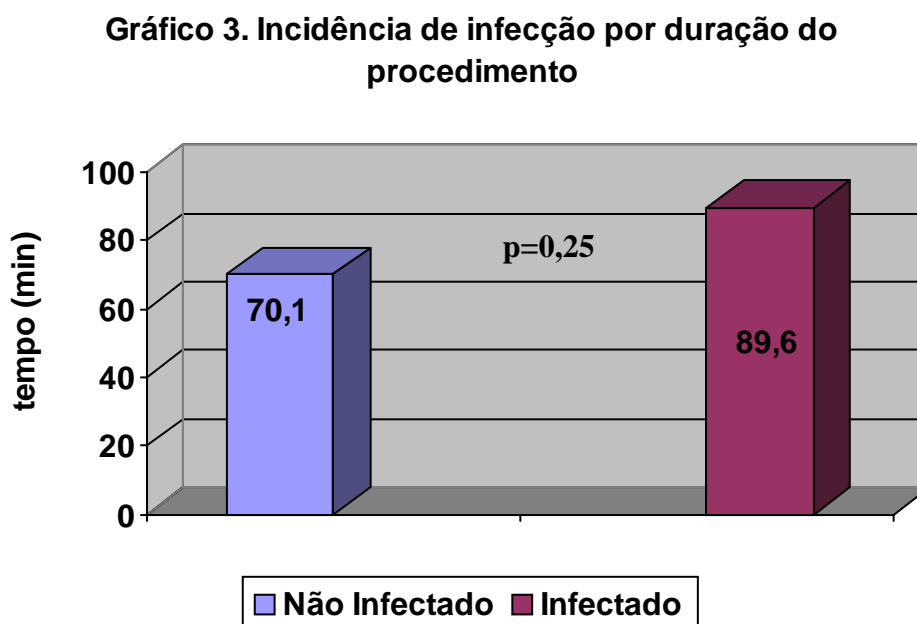
Gráfico 2. Incidência de infecção por sexo



5.1.2. Idade

A idade variou de 19 a 96 anos ($M = 64,2 \pm 15,3$), média $64,1 \pm 15,9$ no grupo cefazolina e $64,3 \pm 14,8$ no grupo placebo, não havendo diferença estatística entre os grupos. Do mesmo modo não houve diferença

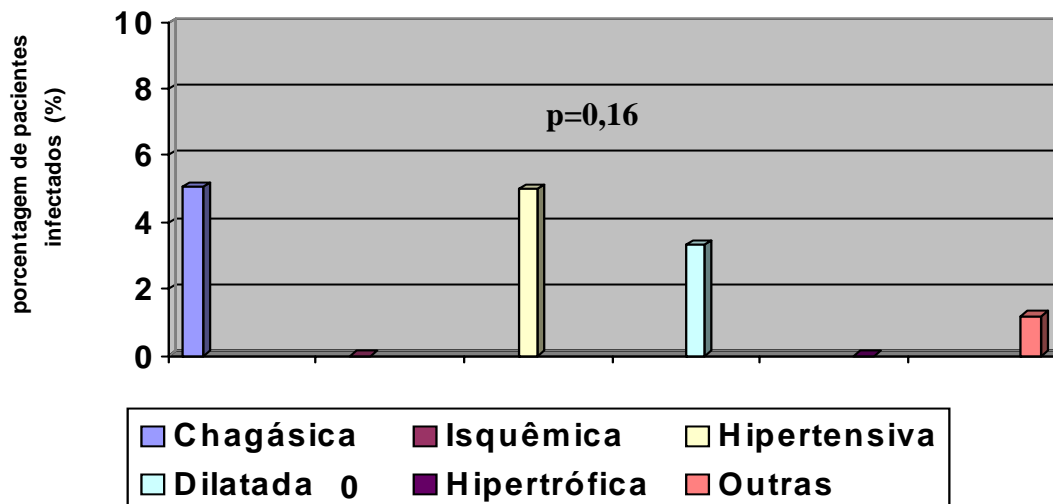
significativa na incidência de infecção com relação à idade pelo teste t de Student ($p=0,25$), conforme demonstrado no Gráfico 3.



5.1.3. Cardiopatia de base

As cardiopatias mais freqüentes foram: chagásica (18,18%), isquêmica (8,32%), hipertensiva (3,08%) dilatada (4,62%) e hipertrófica (1,54%). Não ocorreu diferença significativa na incidência de cardiopatia entre os dois grupos. Não houve influência estatisticamente significativa da cardiopatia de base na incidência de infecção ($p=0,16$), conforme Gráfico 04.

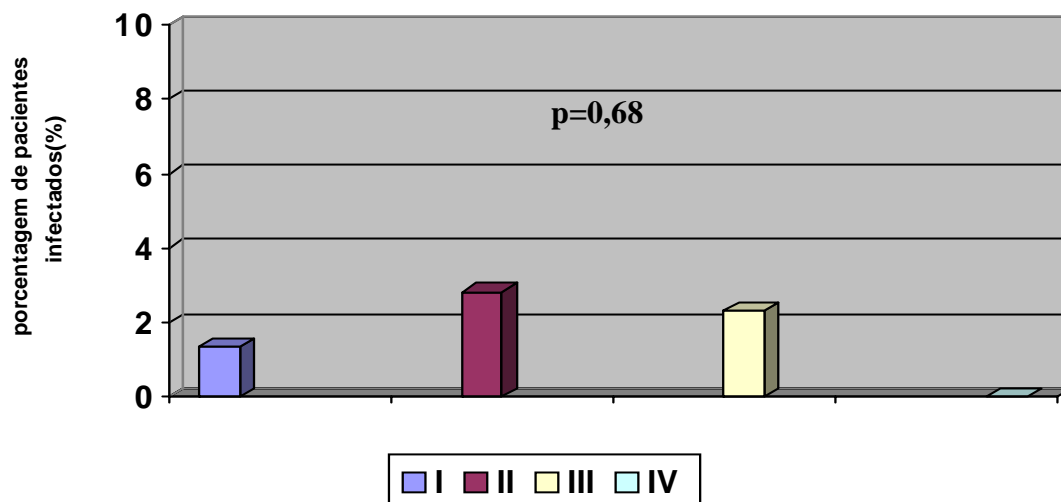
Gráfico 4. Incidência de infecção por cardiopatia de base



5.1.4. Classe funcional de insuficiência cardíaca

No momento de inclusão no estudo 292 pacientes (44,99%) estavam em CF I (NYHA), 247 (38,05%) em CF II, 43 (6,62%) em CF III e apenas 01 paciente (0,15%) estava em CF IV. Não houve diferença significativa entre os grupos cefazolina e placebo quanto à classe funcional de insuficiência cardíaca. A classe funcional de insuficiência cardíaca não correlacionou com a incidência de infecção pelo teste qui-quadrado ($p=0,68$), demonstrado no Gráfico 5.

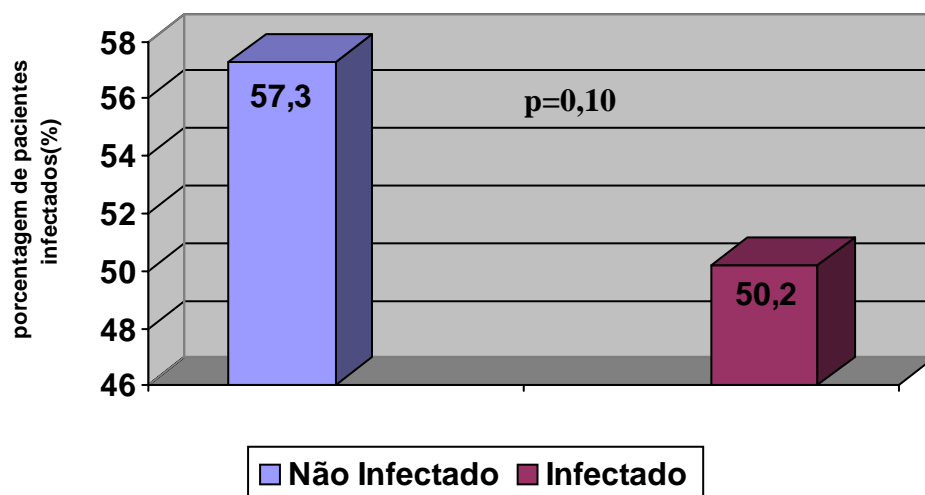
Gráfico 5. Incidência de infecção por classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA)



5.1.5. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo média (FEVE) foi de $57,2 \pm 23$, sendo $57,4 \pm 15,2$ no grupo cefazolina e $56,8 \pm 33,4$ no grupo placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A fração de ejeção não influenciou na incidência de infecção pelo teste t de Student ($p=0,10$), demonstrado no Gráfico 6.

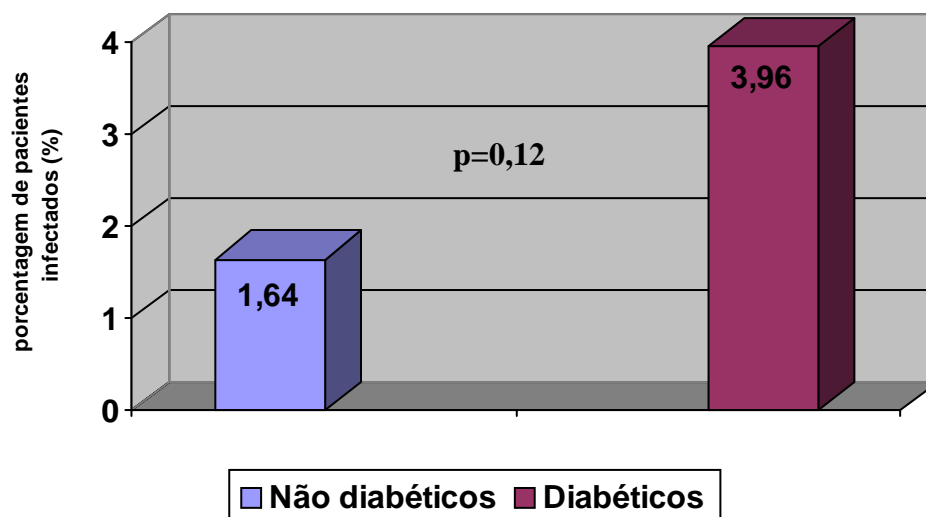
Gráfico 6. Incidência de infecção por função ventricular esquerda - FEVE (%)



5.1.6. Diabetes mellitus

No momento da randomização 101 pacientes (15,56%) tinham o diagnóstico de diabetes mellitus. A prevalência de pacientes diabéticos foi 14,01% no grupo cefazolina e 17,01% no grupo placebo, não havendo diferença estatisticamente significativa. A presença de diabetes não correlacionou com maior incidência de infecção pelo teste exato de Fisher ($p=0,12$), conforme Gráfico 7.

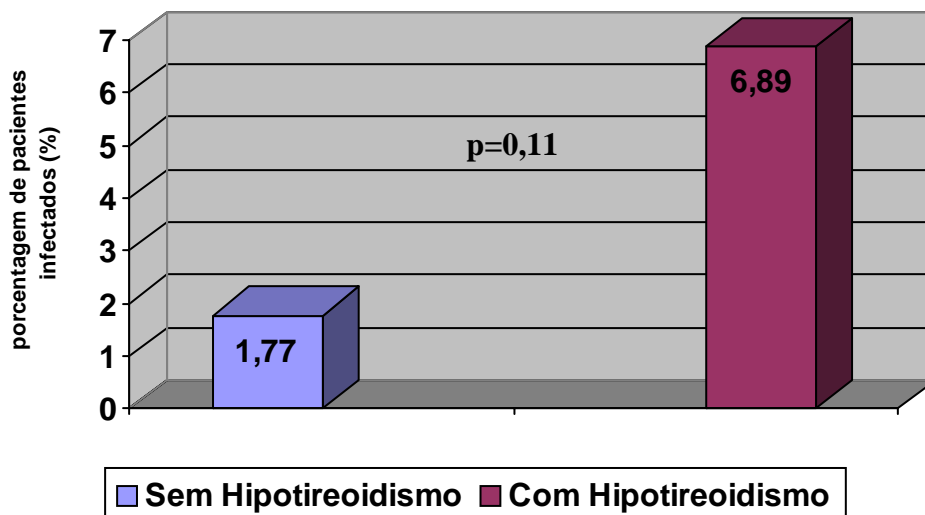
Gráfico 7 Incidência de infecção em relação a presença de diabetes mellitus



5.1.7. Hipotireoidismo

Hipotireoidismo esteve presente em 29 pacientes (4,46%), 13 pacientes (4,14%) no grupo cefazolina e 16 (4,77%) no grupo placebo. Não houve diferença significativa na prevalência de hipotireoidismo entre os dois grupos. No Gráfico 8, está demonstrada a ausência de correlação entre hipotireoidismo e a incidência de infecção pelo teste exato de Fisher ($p=0,11$).

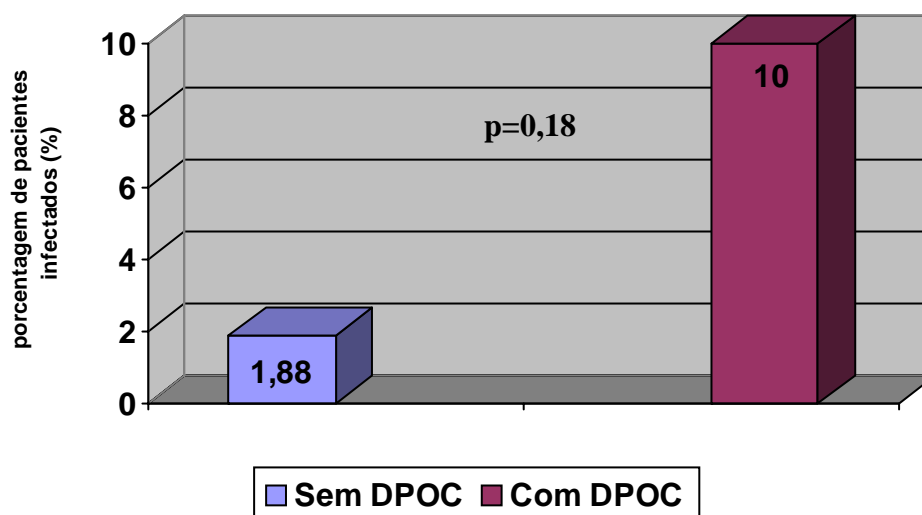
Gráfico 8. Incidência de infecção em relação a presença de hipotireoidismo



5.1.8. Doença pulmonar obstrutiva crônica

Foram incluídos no estudo 10 pacientes (1,54%) com doença pulmonar obstrutiva crônica, sendo 06 (1,91%) no grupo cefazolina e 04 (1,19%) no grupo placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à ocorrência de doença pulmonar obstrutiva crônica. A análise da correlação entre infecção e doença pulmonar obstrutiva crônica não foi estatisticamente significativa, pelo teste exato de Fisher ($p=0,18$). Demonstrada no Gráfico 9.

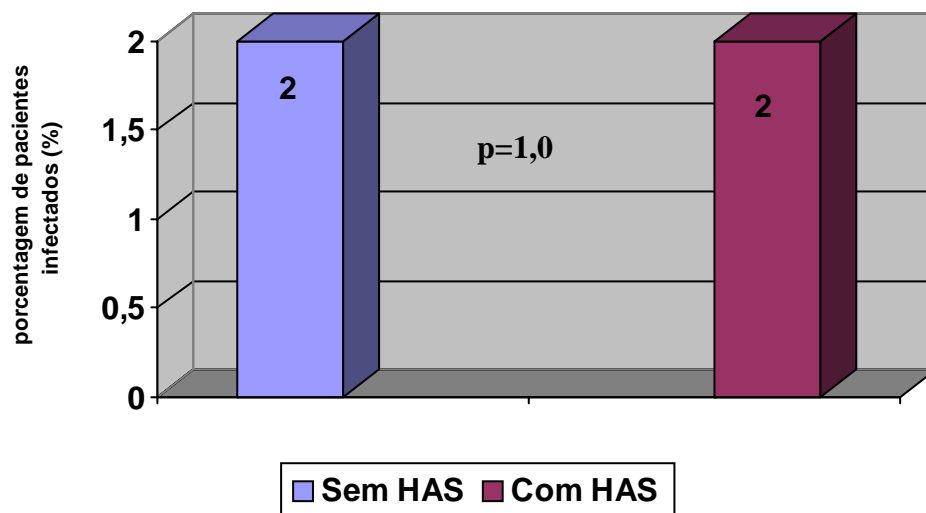
Gráfico 9. Incidência de infecção em relação a presença de DPOC



5.1.9. Hipertensão arterial sistêmica

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) estava presente em 400 pacientes (61,63%), sendo 199 (63,37%) no grupo cefazolina e 201 (60,0%) no grupo placebo. A frequência de hipertensão arterial sistêmica foi estatisticamente semelhante entre os dois grupos. Como podemos observar no Gráfico 10, não houve correlação entre presença de hipertensão arterial sistêmica e incidência de infecção pelo teste exato de Fisher ($p=1,0$).

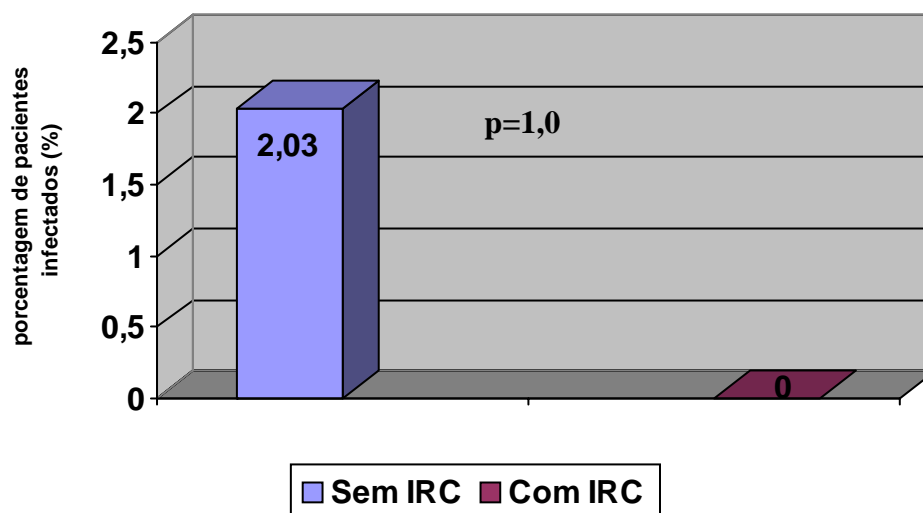
Gráfico 10. Incidência de infecção em relação à presença de HAS



5.1.10. Insuficiência renal crônica

Nove pacientes (1,38%) tinham diagnóstico de insuficiência renal crônica no momento de inclusão no estudo, sendo 04 pacientes (1,27%) no grupo cefazolina e 05 (1,49%) no grupo placebo. Não houve diferença estatística entre os grupos. A análise pelo teste exato de Fisher não mostrou correlação entre insuficiência renal crônica e infecção ($p=1,0$), demonstrada na Gráfico 11.

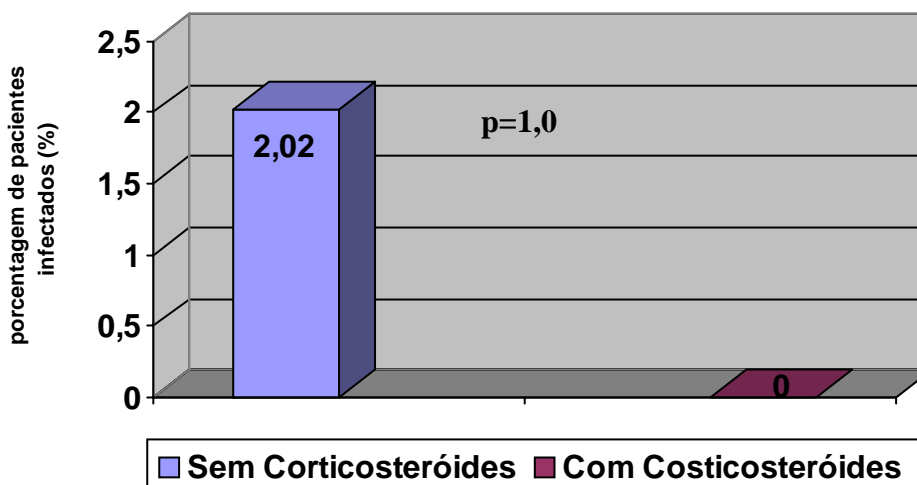
Gráfico 11. Incidência de infecção em relação a presença de IRC



5.1.11. Uso de corticosteróides

Seis pacientes (0,92%) dos pacientes incluídos no estudo faziam uso de corticosteróides cronicamente, sendo 03 (0,95%) no grupo cefazolina e 04 (0,89%) no grupo placebo. Não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. O uso de corticosteróide não influenciou na incidência de infecção, conforme análise pelo teste exato de Fisher ($p=1,0$), demonstrado no Gráfico 12.

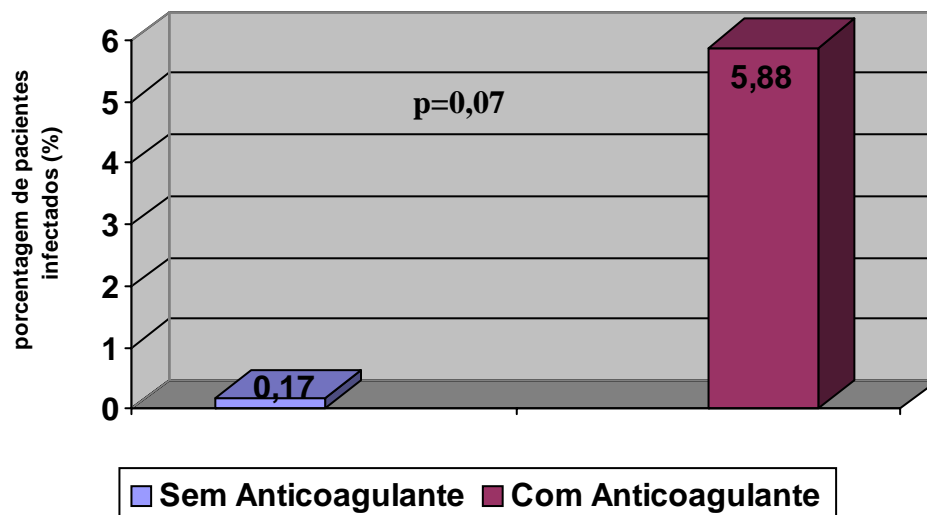
Gráfico 12. Incidência de infecção em relação ao uso de corticosteróides



5.1.12. Uso de anticoagulante

Foram incluídos 51 pacientes (7,86%) em uso de anticoagulante oral. O uso de anticoagulante oral foi estatisticamente mais freqüente no grupo placebo, 36 pacientes (10,74%) que no grupo cefazolina, 15 pacientes (4,77%), pelo teste qui-quadrado ($p=0,005$). Entretanto, o uso de anticoagulante não correlacionou com a incidência de infecção pelo teste exato de Fisher ($p=0,07$), conforme demonstrado no Gráfico 13.

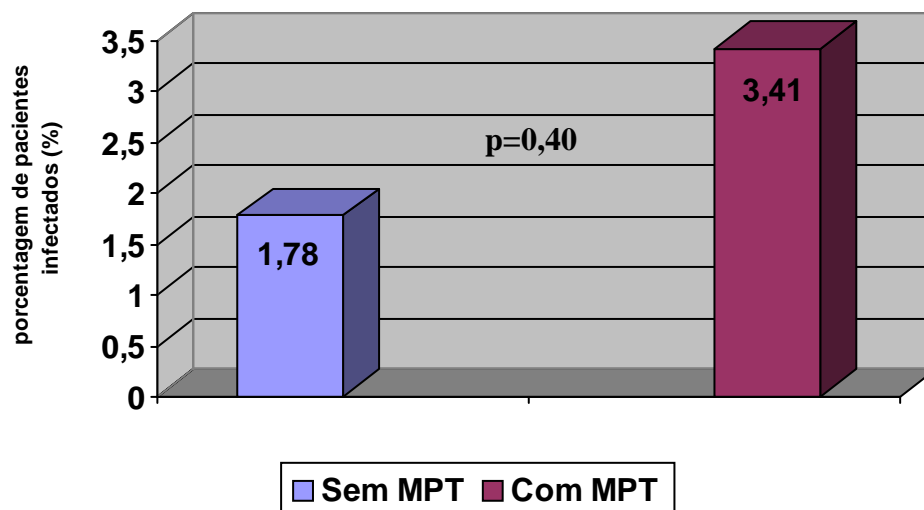
Gráfico 13. Incidência de infecção em relação ao uso de anticoagulantes



5.1.13. Uso de marcapasso temporário

No momento da inclusão no estudo 88 pacientes (13,56%) estavam em uso de marcapasso temporário há pelo menos 24 h. O número de pacientes em uso de marcapasso temporário foi estatisticamente semelhante, 38 pacientes (12,1%) no grupo cefazolina e 50 (14,92%) no grupo placebo. Conforme observado no Gráfico 14, o uso de marcapasso temporário não se correlacionou com a incidência de infecção pelo teste exato de Fisher ($p=0,40$).

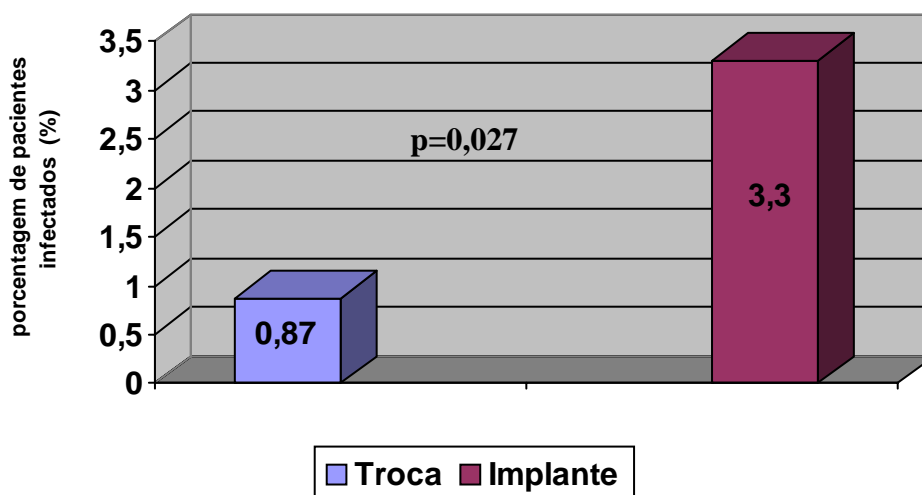
Gráfico 14. Incidência de infecção em relação ao uso de marcapasso temporário



5.1.14. Tipo de procedimento

Durante o período de inclusão do estudo foram realizados 303 implantes (46,68%) e 346 trocas de geradores (53,31%). O número de trocas no grupo cefazolina foi 174 (55,41%) e no grupo placebo foi 172 (51,34%), não havendo diferença estatisticamente significativa. Em análise univariada, pelo teste qui-quadrado, houve maior incidência de infecção nos pacientes submetidos a implante (10 casos) que nos pacientes submetidos às trocas do geradores (3 casos) ($p=0,02$), conforme demonstrado no Gráfico 15.

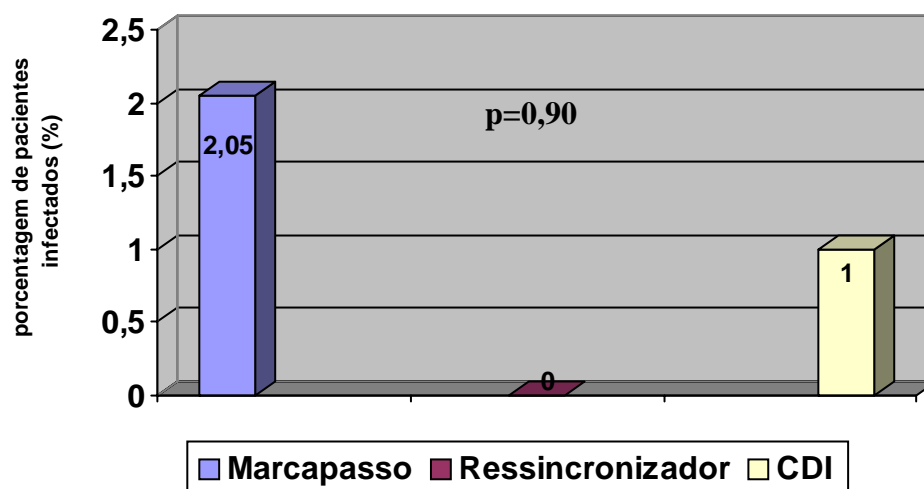
Gráfico 15. Incidência de infecção por tipo de procedimento



5.1.15. Complexidade dos procedimentos

Foram realizados 585 procedimentos em marcapassos convencionais (90,14%), 50 em cardioversores desfibriladores implantáveis (7,70%), 8 em ressinchronizadores cardíacos (1,23%) e 06 outros tipos de procedimentos que envolviam somente troca ou reposicionamento de cabos-eletrodos (0,92%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à complexidade dos procedimentos. Como podemos notar no Gráfico 16, a complexidade dos procedimentos não correlacionou com a incidência de infecção pelo teste qui-quadrado ($p=0,90$). Os procedimentos de trocas ou reposicionamentos de cabos-eletrodos foram considerados como implantes para a realização de análise estatística.

Gráfico 16. Incidência de infecção em relação à complexidade dos procedimentos

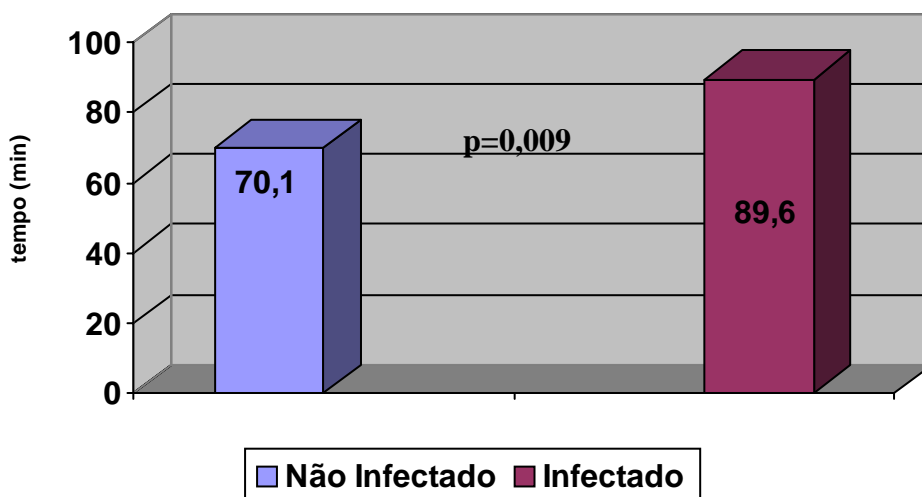


5.1.16. Duração do procedimento

A duração média dos procedimentos foi de $70,5 \pm 34,8$ minutos, sendo $67,5 \pm 26,8$ minutos no grupo cefazolina e $73,3 \pm 40,8$ minutos no grupo placebo. A duração foi estatisticamente semelhante entre os dois grupos. Os procedimentos com duração mais prolongada apresentaram incidência de infecção estatisticamente mais elevada em análise univariada, pelo teste da soma de postos de Wilcoxon ($p=0,009$), sendo, portanto, um marcador de

ocorrência de infecção, conforme demonstrado no Gráfico 17.

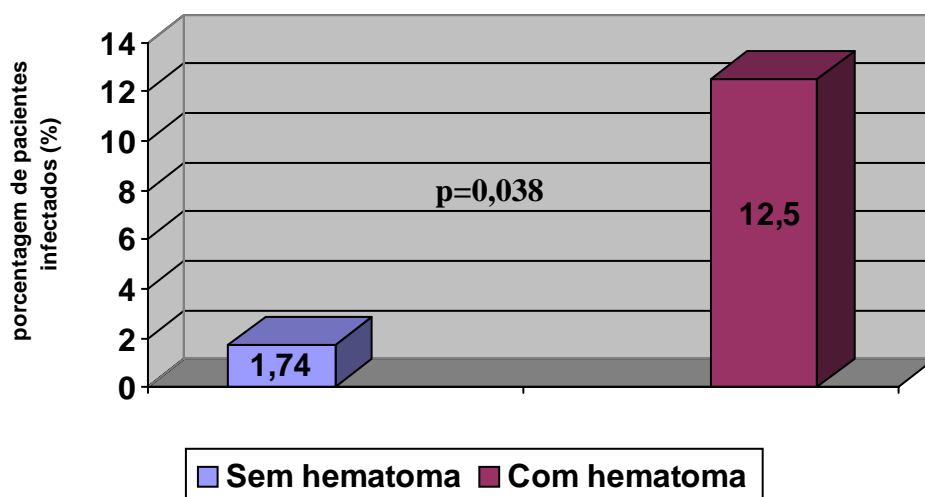
Gráfico 17. Incidência de infecção por duração do procedimento



5.1.17. Hematoma de loja

Hematomas de lojas no pós-operatório ocorreram em 16 pacientes (2,46%), sendo 5 (0,16%) nos pacientes do grupo cefazolina e 11 (3,28%) nos pacientes do grupo placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de hematoma entre os grupos. A presença de hematoma de loja foi um marcador de maior ocorrência de infecção em análise univariada, pelo teste exato de Fisher ($p=0,038$), conforme demonstrado no Gráfico 18.

Gráfico 18. Incidência de infecção por ocorrência de hematoma de loja



5.2. Análise multivariada

A análise multivariada, através de regressão logística (“stepwise”), foi realizada considerando todas variáveis definidas como marcadores de infecção pela análise univariada: uso de profilaxia antibiótica, duração do procedimento, tipo de procedimento (implante ou troca) e presença de hematoma de loja. O resultado está demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Análise multivariada

Variáveis	Razão de Chance	IC (95%)		p
Profilaxia Antibióticaa (não/sim)	4.95	1.08	22.68	0.0391
Hematoma (sim/não)	6.72	1.32	34.04	0.0214

O não uso de profilaxia antimicrobiana e a presença de hematoma de loja foram definidos como preditores independentes de infecção. O não uso de profilaxia antimicrobiana aumenta em 4,95 vezes a chance de ocorrência de infecção em procedimentos de estimulação cardíaca artificial. A presença de hematoma de loja aumenta em 6,72 vezes a ocorrência dessa complicação.

5.3. Análise descritiva dos casos de infecção

As características clínicas e microbiológicas dos casos de infecção estão demonstradas na Tabela 3. Observamos que todos os casos de infecção ocorreram até o 33° dia após o procedimento. Em todos os casos foi isolado *Staphylococcus* como o agente etiológico. Em 4 pacientes, todos do grupo placebo, foram isolados *Staphylococcus* oxacilino resistentes, sendo 2 com *S. epidermidis*, 1 *S. aureus* e 1 *S. simulans*, 2 desses pacientes apresentaram manifestações sistêmicas, porém evoluíram sem qualquer complicação com o uso de vancomicina intravenosa por 21 dias.

Tabela 3. Características clínicas e microbiológicas dos casos infectados

	Idade/ Sexo	Procedimento/ Duração (min)	Tempo (dias): procedimento até infecção	Etiologia	Tipo de Infecção	Profilaxia
1	77/M	Impl MP AV/55	13	<i>S. aureus</i>	Loja/sistêmica	Cefazolina
2	52/F	Impl MP AV/80	29	<i>S. aureus</i>	loja	Cefazolina
3	78/F	Impl MP AV/65	11	<i>S. aureus</i> *	loja/sistêmica	Placebo
4	48/M	Impl MP AV/110	13	<i>S. aureus</i>	superficial	Placebo
5	45/F	Impl MP AV/90	33	<i>S. aureus</i>	superficial	Placebo
6	28/F	Impl MP AV/105	14	<i>S. aureus</i>	loja	Placebo
7	55/F	TG MP AV/50	27	<i>S. epidermidis</i> <i>S. coagulase</i>	loja	Placebo
8	55/F	TG MP AV/90	30	<i>negativo</i>	superficial	Placebo
9	74/F	Impl MP V/120	21	<i>S. epidermidis</i> *	loja	Placebo
10	65/F	Impl MP AV/75	12	<i>S. simulans</i> *	superficial	Placebo
11	75/M	TG CDI AV/90	12	<i>S. aureus</i>	loja/sistêmica	Placebo
12	66/M	Impl MP AV/160	20	<i>S. aureus</i>	loja/sistêmica	Placebo
13	66/M	Impl MP AV/55	11	<i>S. epidermidis</i> *	loja/sistêmica	Placebo

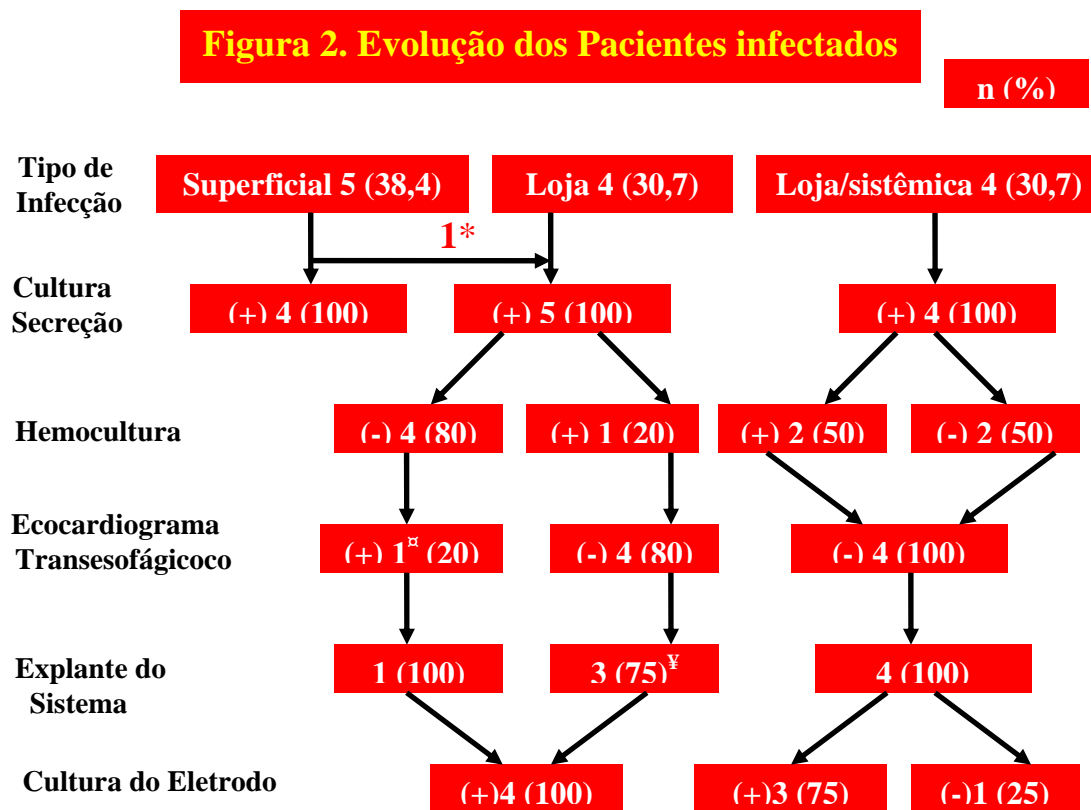
* oxacilino resistentes - Impl MP AV = Implante de marcapasso Atrioventricular -TG
MP AV = Troca de gerador de marcapasso Atrioventricular -TG CDI AV = Troca de
gerador de Cardiodesfibrilador Atrioventricular

5.4. Evolução clínica dos casos de infecção

A evolução clínica dos casos de infecção está demonstrada no diagrama da Figura 2. Ocorreram 5 casos de infecção superficial, 4 de loja e 4 sistêmica, porém um paciente com infecção superficial evoluiu para infecção de loja, a despeito do tratamento clínico, sendo necessário a

internação, remoção cirúrgica e re-implante do sistema de estimulação cardíaca. A cultura de secreção foi positiva em todos os pacientes. O ecocardiograma transesofágico revelou imagem filamentar aderida ao eletrodo ventricular em somente um caso, porém não preencheu os critérios de Duke¹⁴⁶ para o diagnóstico de endocardite infecciosa. Uma paciente com infecção de loja de marcapasso não aceitou internação para submeter-se ao procedimento cirúrgico de explante do sistema, permaneceu em tratamento clínico domiciliar, em uso de ciprofloxacina por 14 dias com obtenção de resolução completa do quadro infeccioso. A cultura de ponta de cabo-eletrodo foi negativa em apenas um caso, que apresentava infecção de loja com manifestação sistêmica.

Durante o tratamento do quadro infeccioso, um paciente do grupo que recebeu cefazolina profilática, apresentou infecção de loja por *S aureus* sensível à oxacilina, evoluiu com quadro de choque séptico, necessitando do uso de drogas vasoativas, além do tratamento com antibiótico por 21 dias. Houve também um caso de insuficiência renal aguda, necessitando de hemodiálise, numa paciente com infecção de loja por *S aureus* resistente à oxacilina, do grupo placebo. Esta paciente apresentou hemocultura negativa, sendo o microorganismo isolado em cultura de secreção de loja e ponta de cabo-eletrodo. Ambos apresentaram evolução satisfatória com tratamento clínico após remoção completa do sistema de estimulação cardíaca.

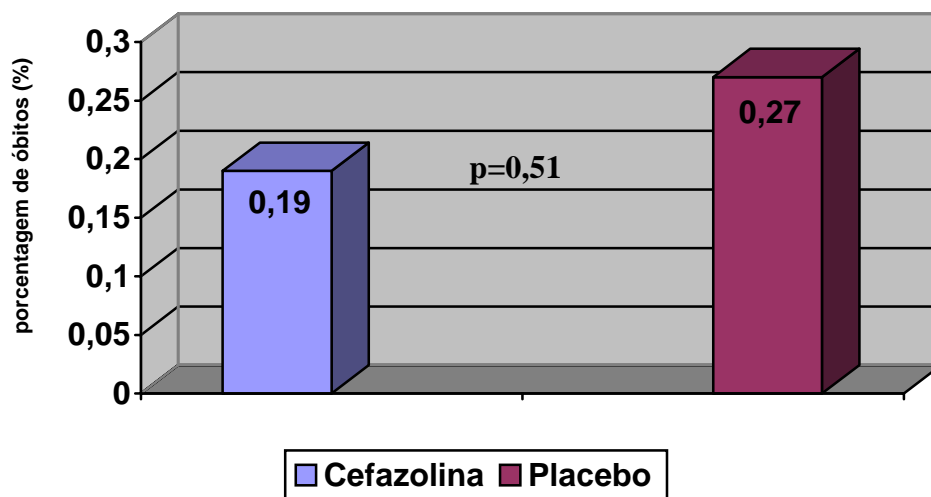


5.5. Análise de óbitos

Ocorreram 15 óbitos (2,31%) durante o seguimento, todos de causa não infecciosa e não relacionados ao procedimento cirúrgico em estimulação cardíaca artificial. Foram 6 óbitos no grupo cefazolina (0,19%) e 9 no grupo placebo (0,27%). Não havendo diferença estatisticamente significativa entre

os dois grupos pelo teste qui-quadrado ($p=0,51$), conforme demonstrado no gráfico 19.

Gráfico 19. Incidência de óbitos por grupo



5.6. Perda de seguimento clínico

Durante o estudo houve perda de seguimento de 11 pacientes (1,7%) antes de completar os 6 meses de avaliação pré-operatória. Esses pacientes não apresentavam sinais ou sintomas de infecção até sua última avaliação.

6. DISCUSSÃO

Esse estudo prospectivo foi projetado em 2003, para definir o papel da profilaxia antimicrobiana na incidência de infecção em procedimentos de estimulação cardíaca artificial, que se constitui num grave problema, com grande impacto sócio econômico, conforme já demonstrado por Darouiche et al.⁵⁰ em 2004, além de trazer como conseqüências complicações potencialmente fatais como endocardite infecciosa e sepse.

A metodologia empregada neste estudo, duplo cego, randomizado e controlado, teve como objetivo não permitir influência de qualquer viés que pudesse colocar em dúvida a legitimidade dos resultados encontrados. Com a finalidade ética de evitar o prolongamento de um estudo, no qual um grupo pudesse ser prejudicado por uma incidência elevada de complicações relacionadas à metodologia do estudo foi criado um comitê de segurança, composto por 5 membros não envolvidos na avaliação dos pacientes. Os critérios para interrupção do estudo foram pré-estabelecidos e seguidos de forma rigorosa.

Foram incluídos todos os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos em estimulação cardíaca artificial num hospital de nível terciário, que corresponde exatamente à rotina de um serviço desse porte. Os procedimentos foram realizados em ambiente cirúrgico, seguindo a rotina do serviço de estimulação cardíaca, por profissionais experientes, ou por alunos de especialização em estimulação cardíaca, sob a orientação e supervisão dos profissionais citados.

A administração profilática do antimicrobiano ou placebo, conforme randomização, fora realizada imediatamente antes do início do procedimento, seguindo os princípios da profilaxia antimicrobiana, administração da dose inicial do agente antimicrobiano no tempo adequado, de forma que a concentração sérica e tecidual bactericida da droga fosse estabelecida no momento da incisão na pele, conforme recomendação de Classen et al.¹³¹. O agente antimicrobiano utilizado foi uma cefalosporina, que é o agente antimicrobiano profilático mais estudado¹³⁵. Em particular a cefazolina que é amplamente usada e geralmente aceita como o agente de primeira escolha para profilaxia em cirurgias limpas¹²⁹.

O seguimento dos pacientes ocorreu conforme a rotina do ambulatório de estimulação cardíaca artificial da instituição, sendo o diagnóstico de infecção, quando suspeitado pelo médico do ambulatório, cuidadosamente confirmado por um único observador, responsável pelo protocolo, utilizando critérios pré-estabelecidos.

Os estudos realizados até o momento, que tentavam definir a utilidade da profilaxia antimicrobiana para esses tipos de procedimentos, em sua maioria, não apresentavam metodologia adequada ou desenho relevante. Comparavam o uso de profilaxia antimicrobiana oral com sistêmica, utilizavam agentes antimicrobianos por tempo prolongado, desrespeitando os princípios para o adequado uso de profilaxia antimicrobiana, ou utilizavam agentes profiláticos tópicos. Da Costa et al.¹⁴⁵ selecionaram 7 estudos que consideraram relevantes, entre 15 encontrados na literatura, para realização de uma metanálise, a qual visava definir a utilidade da profilaxia antimicrobiana para procedimentos em estimulação

cardíaca. Porém, devido à heterogeneidade dos estudos, que utilizavam diferentes antimicrobianos, em diferentes períodos, critérios diagnósticos não homogêneos, inclusão de apenas um estudo duplo cego, o qual contribuía com apenas 5% dos pacientes, os próprios autores concluíram que ainda era necessário um estudo com desenho relevante, que incluísse um número suficiente de pacientes para definir o papel da profilaxia antimicrobiana nesse tipo de procedimento.

Bertaglia et al.¹⁴⁸ avaliaram em um estudo prospectivo observacional a segurança e eficácia a longo prazo do uso de cefazolina para profilaxia em procedimentos cirúrgicos envolvendo sistemas de marcapasso, além da análise para identificar possíveis preditores de complicações infecciosas a longo prazo. Foram incluídos 852 pacientes operados no período de outubro de 1998 a julho de 2001. Todos pacientes receberam 2 g de cefazolina intravenosa 20 minutos após o início do procedimento. Ocorreram 6 casos de complicações infecciosas (0,7%) no seguimento a longo prazo e nenhum caso de infecção precoce (até 2 meses), endocardite foi observada em 1 paciente com prótese valvar aórtica. Em análise univariada os marcadores de infecção foram: o sexo masculino, procedimentos de menor duração, troca de gerador em relação ao implante. Hematoma de loja não se correlacionou com complicações infecciosas a longo prazo. Sinais menores de infecção como hiperemia e febre foram todos tratados com antibiótico de forma empírica e também não apresentaram correlação com infecção a longo prazo. Durante o seguimento (médio de $25,6 \pm 11$ meses, variando de 12 a 55 meses) 192 pacientes morreram (22,5%), nenhum de complicação infecciosa.

Nosso estudo foi iniciado com o objetivo de esclarecer de forma definitiva a utilidade e segurança do uso de profilaxia antimicrobiana para esses procedimentos. Após 26,5 meses de randomização, com uma casuística de 649 pacientes distribuídos entre ambos os grupos, o estudo foi interrompido pelo comitê de segurança, com uma definição precisa da necessidade do uso de profilaxia antimicrobiana para procedimentos cirúrgicos em estimulação cardíaca artificial, independente da influência de qualquer outro fator. Estabeleceu ainda que a ocorrência de hematoma de loja, no período pós-operatório, determina, também de forma independente, uma maior incidência de infecção.

Nesse estudo não utilizamos profilaxia antimicrobiana tópica, considerando que esse procedimento seria um viés, uma vez que seu benefício também ainda não foi comprovado. Entretanto, seu uso é uma prática comum durante os procedimentos envolvendo marcapassos e CDIs. Bacitracina, aminoglicosídeos, cefalosporinas, vancomicina e povidine-iodado são os antimicrobianos mais utilizados para irrigação da loja durante esses procedimentos. Em recente estudo retrospectivo, Lakkireddy et al.¹⁴⁹ avaliaram a influência da irrigação da loja com solução de povidine-iodado na incidência de infecção em implantes de sistemas de estimulação cardíaca artificial. Estudaram um total de 2.564 pacientes consecutivos, submetidos a implantes de marcapassos ou CDIs entre 1994 e 2002. Povidine-iodado foi utilizado para irrigação da loja em 53% dos pacientes e solução salina em 47%. Um total de 18 pacientes (0,7%) desenvolveram infecção de loja com 0,7% (10/1.359) no grupo povidine-iodado e 0,6% (8/1.205) no grupo salina (p=ns). Os autores concluíram que a irrigação da loja com povidine-iodado

não alterou a frequência de infecção após implante de marcapasso ou CDI. Portanto, o papel da profilaxia antimicrobiana tópica em procedimentos de estimulação cardíaca permanece controverso.

Os procedimentos cirúrgicos para estimulação cardíaca artificial têm aumentado em número e complexidade ao longo das últimas décadas. Com a evidência do benefício do implante de CDI no prolongamento da sobrevida¹⁵⁰, o número de implantes destes aparelhos tem aumentado substancialmente. Nos Estados Unidos da América, o número de implantes de CDI aumentou cerca de 10 vezes entre os beneficiários do Medicare, no período de 1987 a 1995, bem como o número de hospitais que realizam o procedimento e o volume de implantes por hospital¹⁵¹. A incidência de infecção em procedimentos envolvendo CDI não está ainda bem determinada, mas varia de 0,8 a 1,3% nos implantes transvenosos. Evidências têm demonstrado que ressincronizadores cardíacos também melhoram a qualidade de vida, reduzem a frequência das hospitalizações e a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca^{152,153,154}. A incidência de infecção associada ao marcapasso varia de 0,13 a 19,9%^{155,156,157,158}. Essa incidência, em populações de alto risco, tal como pessoas com bacteremia por *S aureus*, pode chegar a 45%¹⁵⁹. O custo associado com essas infecções é substancial, porque o tratamento geralmente envolve a remoção completa do sistema de estimulação cardíaca¹⁶⁰, cuidados intensivos (incluindo antibiótico intravenoso), e reimplante do sistema.

Portanto, paralelamente ao aumento no número e complexidade dos procedimentos em estimulação cardíaca artificial, vem ocorrendo um

aumento proporcional na ocorrência de complicações infecciosas, resultando num alto custo, maior morbidade e mortalidade.

No período de janeiro de 2003 a julho de 2005, registramos de forma prospectiva aberta, consecutiva e não randomizada 42 casos de internações por infecção envolvendo sistemas de estimulação cardíaca, na enfermaria do serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração de São Paulo, perfazendo 1,3% do total de 3.182 internações realizadas nesse período. Esse número de pacientes que apresentaram infecções relacionadas aos sistemas de estimulação cardíaca artificial gerou uma taxa de ocupação hospitalar de 1,15 pacientes por dia e uma porcentagem da taxa total de ocupação de 12,8%. O custo hospitalar médio por paciente infectado foi de R\$ 29.663,60 ± 16.006,42. Esse registro mostrou, portanto, o alto custo dessa complicação para o sistema público de saúde¹⁶¹. O tempo médio entre a cirurgia envolvendo o sistema de estimulação cardíaca e o diagnóstico de infecção foi de 28 dias, semelhante ao nosso estudo, no qual as infecções ocorreram todas até o 33º dia após o procedimento envolvendo o sistema de estimulação cardíaca.

Nesse ensaio clínico, conseguimos identificar dois fatores como preditores independentes de infecção no pós-operatório de estimulação cardíaca artificial, em análise multivariada, o não uso da profilaxia antimicrobiana e a presença de hematoma de loja. Vários outros estudos tentaram estabelecer fatores de predisposição a complicações infecciosas nesse tipo de procedimento. Bluhm et al.¹⁴³ encontraram presença de hematoma pós-operatório, uso de marcapasso temporário e diabetes mellitus como marcadores de infecção em análise univariada. Esses fatores

estavam presentes em 5 dos 12 pacientes infectados, e em 48 dos 291 pacientes sem infecção ($p=0,04$), porém não foi realizada a análise multivariada para identificar preditores independentes de infecção.

No estudo de Mounsey et al.¹⁴⁴ os pacientes com um ou mais dos considerados possíveis fatores de risco para complicações infecciosas, como cirurgia prévia recente, uso de corticosteróides, portadores de diabetes mellitus e neoplasias malignas, não apresentaram maior incidência de infecção relacionada ao sistema de estimulação cardíaca artificial. Nesse estudo, porém, o autor encontrou um número significativamente maior de infecção nos pacientes operados por profissionais com menor experiência nesse tipo de procedimento, ou seja, cirurgiões que haviam realizado menos que 100 procedimentos envolvendo estimulação cardíaca artificial. Não ocorrendo qualquer caso de infecção entre os pacientes operados por profissionais que haviam realizado mais de 500 operações desse tipo. Semelhante ao nosso estudo, os pacientes infectados apresentaram maior duração do procedimento cirúrgico (76 minutos), enquanto os pacientes não infectados tiveram procedimentos com duração média de 54 minutos ($p = 0,003$). Dentre os pacientes infectados, 30,8% tinham sido submetidos a uma nova operação por complicações não infecciosas, contra apenas 3,7% no grupo não infectado ($p = 0,001$). Idade, sexo e marcapasso dupla câmara não se correlacionaram com maior incidência de infecção. Análise multivariada para identificação de fatores preditores independentes de infecção também não foi realizada nesse estudo.

Muers et al.¹⁴¹ avaliaram a correlação entre a presença de diabetes mellitus, neoplasia maligna, uso de corticosteróides ou terapia

anticoagulante e a incidência de infecção. Esses fatores foram encontrados em 47 dos pacientes infectados. A incidência foi de 4,2%, comparado com 7/348 (1,8%) entre pacientes sem esses fatores, não encontrando uma correlação significativa entre esses fatores e a ocorrência de complicação infecciosa ($p > 0,4$; teste exato de Fisher).

Em um estudo mais recente, Bertaglia et al.¹⁴⁸ encontraram em análise univariada, o sexo masculino, menor duração do procedimento e cirurgia de troca de gerador de marcapasso como marcadores de infecção. A presença de hematoma de loja não apresentou correlação significativa com a ocorrência de infecção. Em análise multivariada, nenhuma dessas variáveis foi estabelecida como fatores de predisposição independente de infecção.

Conforme podemos constatar, através de revisão da literatura, nenhum estudo havia conseguido estabelecer qualquer fator de predisposição independente para complicações infecciosas em procedimentos cirúrgicos envolvendo sistemas de estimulação cardíaca artificial.

A presença de hematoma de loja aumentou em quase 7 vezes a incidência de infecção, independentemente do uso de profilaxia antimicrobiana ($p = 0,0214$; Razão de Chance: 6,72; 95% IC: 1,32 a 34,04). Encontramos, a despeito da randomização, uma diferença entre os grupos no que se refere ao uso de anticoagulante oral, porém o uso desta medicação não foi marcador de infecção em análise univariada, sugerindo que a anticoagulação oral não influenciou a ocorrência de hematoma de loja.

Observamos que os implantes foram marcadores de infecção quando comparados com as trocas de geradores, provavelmente esse achado esteja correlacionado a maior duração dos procedimentos de implantes, com maior exposição à contaminação. Acreditamos que essa informação difere da usualmente relatada na literatura^{148,162} por diferença na técnica cirúrgica. Em nosso serviço, durante o procedimento de troca de gerador realizamos sempre uma ampliação da loja do marcapasso, facilitando a adaptação do novo gerador, e possivelmente diminuindo as complicações infecciosas ocasionadas por isquemia, necrose e até extrusão do gerador causada pela má adaptação do mesmo à nova loja.

Modernos equipamentos e técnicas que auxiliam no diagnóstico de infecção relacionada ao sistema de estimulação cardíaca estão sendo desenvolvidos nas últimas 2 décadas. O ecocardiograma bidimensional tem sido usado, com resultados satisfatórios para detecção de vegetações e suas complicações associadas, em pacientes com endocardite. Estudos populacionais têm demonstrado que o Ecocardiograma Transtorácico (ETT), que tem sido usado na prática clínica há mais de 25 anos apresenta uma sensibilidade que varia de 40 a 80% para detecção de vegetações^{163,164}. Com o Ecocardiograma Transesofágico (ETE) a qualidade da imagem é melhor, pelo uso de transdutor de alta frequência e porque não há interposição do tecido pulmonar. Portanto, vários estudos têm mostrado sua superioridade em relação ao ETT para detecção de vegetações e suas complicações^{165,166,167}.

Klug et al.¹⁶⁸ realizaram ETT e ETE em 52 pacientes consecutivos admitidos com suspeita de endocardite relacionada ao eletrodo de

marcapasso. A apresentação foi aguda em 14 pacientes, com início dos sintomas nas primeiras 6 semanas após o último procedimento no sítio do implante e crônica em 38 pacientes. No grupo com apresentação aguda o ETT demonstrou anormalidades relacionadas aos cabos-eletrodos somente em 1 paciente (7,1%), uma grande vegetação foi visualizada no cabo-eletrodo ventricular direito. O ETE foi realizado em outros 12 pacientes com manifestação aguda e encontrou anormalidades relacionadas aos cabos-eletrodos de marcapasso em 91,7% dos pacientes. No grupo crônico, ETT foi realizado em 33 pacientes, demonstrando vegetação em eletrodo de marcapasso em 10 (30,3%) pacientes. O ETE, realizado em 38 pacientes com manifestação crônica, foi normal somente em 2 e anormal em 36 (94,7%). Portanto, o ETE mostrou-se superior ao ETT tanto em pacientes com manifestações agudas como crônicas.

Portanto, devido à superioridade do ETE em relação ao ETT no diagnóstico de infecção relacionada a sistemas de estimulação cardíaca, optamos por realizá-lo em todos os pacientes com infecção de loja ou febre a esclarecer.

Infecção de loja, freqüentemente, é resultado de contaminação do sítio cirúrgico por germes da flora da pele durante o procedimento^{169,170}, enquanto que a endocardite pode ocorrer de diferentes formas, incluindo contaminação do cabo-eletrodo durante o implante, pela disseminação dos microorganismos ao longo do cabo-eletrodo a partir da infecção de loja, ou por contaminação via hematogênica durante bacteremias^{156,171}. Camus et al.¹⁵⁶, em um estudo que avaliou a presença de bacteremia por *staphylococcus* em pacientes com marcapasso, identificaram a loja do

marcapasso como a porta de entrada em 59% (13 de 22). Infecção da loja do marcapasso também pode ocorrer via hematogênica a partir de sítios remotos, acontecendo quase sempre de forma tardia. No estudo realizado por Chamis et al.¹⁷² 60% dos casos de infecção de marcapasso e CDI ocorreram por disseminação hematogênica a partir de um sítio remoto desconhecido. Os casos de infecção em nosso estudo ocorreram todos precocemente, até o 33º dia pós-operatório, sugerindo fortemente a contaminação do sítio cirúrgico como a mais provável fonte de infecção.

Durante o período de seguimento dos pacientes, não tivemos nenhum caso de endocardite ou óbito relacionado à infecção, sugerindo que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado desses pacientes, com remoção completa do sistema de estimulação cardíaca trazem ótimos resultados, com resolução completa dos quadros infecciosos.

Dentre os 5 pacientes que apresentaram infecção superficial, apenas 1 evoluiu com infecção de loja, a despeito do tratamento antimicrobiano via oral, necessitando de remoção completa do sistema e uso de antimicrobiano via intravenosa. Sugerindo, portanto, a eficácia do uso de tratamento antimicrobiano via oral e ambulatorial, nesse tipo de infecção.

Nenhum caso de infecção superficial ocorreu entre os pacientes que receberam profilaxia antimicrobiana, essa informação está de acordo com os resultados obtidos por Mounsey et al.¹⁴⁴, que encontrou erosão de pele como a causa mais comum de infecção e esta nunca ocorreu após profilaxia antimicrobiana.

Os microorganismos causadores de infecção em sistemas de estimulação cardíaca artificial podem ser isolados em culturas de secreção

de loja, hemoculturas ou culturas de fragmentos do sistema de estimulação como, por exemplo, os cabos-eletrodos¹⁵⁵. Os patógenos mais comumente encontrados são os pertencentes à flora da pele, especificamente, *Staphylococcus aureus*, *staphylococcus* coagulase-negativo, incluindo *Staphylococcus epidermidis* e bacilos gram-negativos^{160,171,172}. Neste ensaio clínico conseguimos isolar o possível patógeno causador da infecção em todos os casos. *Staphylococcus* foi o microorganismo encontrado em todas as culturas, havendo uma concordância com a literatura.

Staphylococcus simulans foi o microorganismo isolado da cultura de secreção de uma paciente com infecção superficial, do grupo placebo. Este germe é um membro do grupo coagulase-negativo, que transitoriamente coloniza a pele humana¹⁷⁵. É adquirido primariamente de animais domésticos e seus produtos¹⁷⁵. Constitue-se numa causa rara de infecção em seres humanos, porém, esporadicamente tem sido descrito como causa de endocardite em válvulas nativas, infecção do trato urinário e sepse^{176,177,178,179,180}. Um caso de osteomielite e sepse, que ocorreu imediatamente após redução aberta e fixação interna de uma fratura fechada de tornozelo¹⁸¹ e um caso de osteomielite púbica com bacteremia¹⁷⁸ foram descritos. A raridade de relatos de infecção em humanos por *S. simulans* é, provavelmente, um reflexo da ocorrência pouco freqüente desta espécie de coagulase-negativo como um colonizador da pele humana, além da dificuldade técnica dos laboratórios de microbiologia para identificar rotineiramente este microorganismo. Usando modelos animais, vários investigadores têm demonstrado que *S. simulans* está freqüentemente associado com infecção clínica persistente, maior resposta inflamatória,

maior virulência quando comparado com outros coagulase-negativos^{182,183,184}. Adicionalmente, *S. simulans* produz considerável camada mucóide, a qual facilita sua aderência a corpos estranhos, como próteses¹⁸⁵.

Nossos achados indicam o benefício e segurança do uso de profilaxia antimicrobiana para procedimentos cirúrgicos em procedimentos envolvendo sistemas de estimulação cardíaca, com dose única de cefazolina (1g), por via intravenosa, imediatamente antes do início do procedimento. Esse resultado, obtido através de um estudo duplo cego, randomizado e controlado, incluindo um grande número de pacientes, confirma definitivamente o resultado sugerido pela metanálise de Da Costa et al. em 1998.

7. CONCLUSÕES

1. O uso profilaxia antimicrobiana, com dose única de cefazolina (1g), administrada por via intravenosa, imediatamente antes da realização de cirurgias envolvendo sistemas de estimulação cardíaca artificial reduz significativamente a incidência de complicações infecciosas relacionadas a estes procedimentos.

2. A duração prolongada da cirurgia, procedimentos de trocas de geradores e presença de hematoma de loja no pós-operatório foram significativamente associados com maior ocorrência de infecção.

3. O não uso de profilaxia antimicrobiana aumenta em quase cinco vezes a incidência de infecção em procedimentos cirúrgicos envolvendo estimulação cardíaca artificial. A presença de hematoma de loja no pós-operatório está associada a um aumento de quase 7 vezes na incidência dessa complicação. Independente da presença de outros fatores de risco.

8. ANEXOS

Anexo A. Critérios para diagnóstico de um Sítio de Infecção Cirúrgica*.

Infecção Incisional Superficial

Infecção ocorre até 30 dias após a cirurgia e envolve somente pele ou tecido subcutâneo da incisão e pelo menos um dos seguintes:

1. Descarga purulenta, com ou sem confirmação laboratorial, da incisão superficial.
2. Organismos isolados de uma cultura obtida assepticamente do fluido ou tecido da incisão superficial.
3. Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas de infecção: dor, edema local, hiperemia, ou calor e incisão superficial deliberadamente aberta pelo cirurgião, a menos que a cultura da incisão seja negativa.
4. Diagnóstico de infecção incisional pelo cirurgião ou médico do paciente.

Não reportar as seguintes condições como infecção incisional superficial:

1. Abscesso nos pontos (inflamação mínima e descarga confinada para os pontos de penetração da sutura)
2. Infecção de uma episiotomia ou sítio de circuncisão
3. Ferida de queimadura infectada
4. Infecção incisional superficial que se estende para camada muscular e fascial (ver infecção incisional profunda)

Note: Critérios específicos são usados para identificar infecção em episiotomia, circuncisões e feridas de queimaduras.

Infecção Incisional Profunda

Infecção ocorre até 30 dias após a cirurgia se nenhuma prótese^φ é implantada no local ou até 1 ano se implantado prótese e a infecção parece ser relacionada à operação e envolve tecidos profundos frouxos (ex: camadas muscular ou fascial) da incisão e pelo menos um dos seguintes:

1. Drenagem purulenta da incisão profunda, mas não do componente órgão/espaco do sítio cirúrgico.
2. Uma deiscência espontânea da incisão profunda ou abertura deliberada pelo cirurgião quando o paciente tem pelo menos um dos seguintes sinais: febre (>38°C), dor localizada, a menos que a cultura do sítio é negativa.
3. Um abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo a incisão profunda é encontrado através do exame direto, durante reoperação, ou por exame histopatológico ou radiológico.
4. Diagnóstico de uma infecção incisional profunda por um cirurgião ou médico do paciente.

Note:

1. Reportar infecção que envolve ambos os sítios (superficial e profundo) como incisional profundo.
2. Reportar uma infecção incisional órgão/espaco que drena através da incisão como incisional profunda.

Infecção Órgão/Espaco

Infecção ocorre até 30 dias após a operação se nenhuma prótese^φ é implantada no local, ou até 1 ano se implantado prótese e a infecção parece ser relacionada à cirurgia e envolve qualquer parte da anatomia (ex: órgãos ou espaco), outro que a incisão, o qual foi aberto ou manipulado durante a cirurgia e pelo menos um dos seguintes:

1. Descarga purulenta de um dreno colocado através de um outro ferimento perfurante[¥] dentro de um órgão ou espaco
2. Organismos isolados de uma cultura obtida assepticamente de fluido ou tecido no órgão/espaco.
3. Um abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo o órgão/espaco que é encontrado através de exame direto, durante reoperação, ou por exame histopatológico ou radiológico.
4. Diagnóstico de uma infecção órgão/espaco por um cirurgião ou médico do paciente.

* Horan TC et al¹⁰

^φ Definido pela National Nosocomial Infection Surveillance: uma prótese implantável de origem não humana (ex: próteses valvar cardíaca, enxerto vascular não humano, coração mecânico ou prótese de quadril) que é permanentemente

[¥] Se a área ao redor do orifício do dreno se torna infectada, ela não é considerada um sítio de infecção cirúrgica. É considerada infecção de pele ou de tecido subcutâneo, dependendo de sua profundidade.

Anexo B - Definição de termos usados como critérios clínicos

Critérios Maiores
❖ <i>Hemocultura positiva para endocardite infecciosa:</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microorganismos típicos de endocardite infecciosa, isolados em 02 amostras isoladas de hemocultura - Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, grupo HACEK, ou ▪ Staphylococcus aureus ou enterococcus adquiridos na comunidade, na ausência de um foco primário, ou ▪ Hemocultura persistentemente positiva para microorganismo consistente com endocardite infecciosa, em amostras colhidas com intervalos > 12 horas, ou ▪ Todas as três ou a maioria de quatro ou mais amostras isoladas de hemocultura positivas, com intervalo mínimo entre a coleta da primeira e a última amostra de 1 hora
❖ <i>Evidência de envolvimento endocárdico</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ecocardiograma positivo para endocardite infecciosa ▪ Massa oscilante intracardíaca, em cabos-eletrodos ou em estrutura endocárdica e em contato com cabos-eletrodos ▪ Abscesso em contato com cabos-eletrodos
Critérios Menores
❖ <i>Febre ≥ 38°C</i>
❖ <i>Fenômenos vasculares: embolia arterial, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, lesões de Janeway</i>
❖ <i>Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth</i>
❖ <i>Ecocardiograma: consistente com endocardite infecciosa, mas não definido como critério maior, como descrito previamente</i>
❖ <i>Evidência microbiológica: hemocultura positiva, mas não definida como critério maior, como descrito previamente</i>

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *AJIC* 1999;27(2):97-132.
2. Graves EJ. National hospital discharge survey: annual summary 1987. National Center for health Statistics. *Vital Stat* 1989;13:11.
3. Cruse P. Wound infection surveillance. *Rev Infect Dis* 1981;4:734-737.
4. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). Data summary from October 1986 – April 1996, issued May 1996: a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996;24:380-388.
5. Hughes JM, Culver DH, White JW. Nosocomial infection surveillance, 1980-1982. *MMWR* 1983;32(suppl):1-16.
6. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in the U.S. hospitals. *AM J Epidemiol* 1985;121:182-205.
7. Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB, Von Allmen SD, McGowan JE Jr. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. *Am J Med* 1981;70:51-58.
8. Pinner RW, Haley RW, Blumenstein BA, Schaberg DR, Von Allmen SD, McGowan JE Jr. High cost of nosocomial infections. *Infect Control* 1982;3:143-147.

9. Green JW, Wenzel RP. A controlled study of the increased duration of hospital stay and direct cost of hospitalization. *Ann Surg* 1977;185:264-268.
10. Martone WJ, Nichols RL. Recognition, prevention, surveillance, and management of SSI. *Clin Infect Dis* 2001;33:s67-8.
11. Jenney AW, Harrington GA, Russo RL, Spelman DW. Cost of surgical site infections following coronary artery bypass surgery. *Aust N Z J Surg* 2001;71:662-664.
12. Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:183-189.
13. Centers for Disease Control. Nosocomial infection surveillance, 1980-1982. *CDC Surveillance Summaries* 1983;138:131-135.
14. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 2004;32:470-485.
15. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(10):606-8.
16. Cruse PJE, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wound. *Surg Clin North Am* 1980;60:27-40.

17. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med* 1991;91 (suppl 3B):152-157.
18. Bartlett JG, Condon RE, Gorbach SL, Clarke JS, Nichols RL, Ochi S. Veterans Administration cooperative study on bowel preparation for elective colorectal operations: impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures and bacteriology of septic complications. *Ann Surg* 1978;188:249-254.
19. Garibaldi RA, Cushing D. Risk factors for postoperative infection. *Am J Med* 1991;91(suppl 3B):158S-163S.
20. Ehrenkranz NJ, Richter EI, Phillips PM, Schlitz JM. An apparent excess of operative site infections: analyses to evaluate false-positive diagnoses. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16(12):712-6.
21. Taylor G, McKenzie M, Kirkland Y, Wiens R. Effect of surgeon's diagnosis on surgical wound infection rates. *Am J Infect Control* 1990;18(5):295-9.
22. Cruse PJ, Surgical wound infection In: Wonsiewicz MJ, ed. *Infectious Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1992.p.758-64.
23. Altemeier WA, Culbertson WR. Surgical infection. In: Moyer CA, Rhoads JE, Allen JG, Harkins HN, eds. *Surgery, principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott;1965.p.51-77.
24. Krizek TJ, Robson MC. Evolution of quantitative bacteriology in wound management. *Am J Surg* 1975;130:579-84.

25. Elek SD, Conen PE. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man: a study of problems with wound infection. *Br J Exp Pathol* 1957;38:573-86.
26. Noble WC. The production of subcutaneous staphylococcus skin lesions in mice. *Br J Exp Pathol* 1965;46:254-62.
27. James RC, MacLeod CJ. Introduction of staphylococcal interactions in mice with small inocula introduced on sutures. *Br J Exp Pathol* 1957;42:266-77.
28. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2005.
29. Ferraz EM, Bacelar TS, Aguiar JL, Ferraz AA, Pagnossin G, Batista JW. Wound infection rates in clean surgery: a potentially misleading risk classification. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:457-62.
30. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control* 2002;30:458-75.
31. Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long term survival. *Circulation* 1995;92:2245-51.
32. Kappstein J, Schulgen G, Fraedrich G, Schlosser V, Schumacher M, Daschner FD. Added hospital stay due to wound infections following cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40:148-51.
33. Asensio A, Torres J. Quantifying excess length of postoperative stay attributable to infections: a comparison of methods. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1249-56.

34. Hollenbeak CS, Murphy D, Dunagan WC, Fraser VJ. Nonrandom selection and the attributable cost of surgical-site infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:17-82.
35. Goodman JS, Schaffner W, Collins HA, Battersby EJ, Koenig MG. Infection after cardiovascular surgery: clinical study including examination of antimicrobial prophylaxis. *N Engl J Med* 1968;278:117-23.
36. Fekety FR Jr, Cluff LE, Sabiston DC Jr, Seidl LG, Smith JW, Thoburn R. A study of antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;57:757-63.
37. Fong IW, Baker CB, McKee DC. The value of prophylactic antibiotics in aorta-coronary bypass operations: a double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:908-13.
38. Kreter B, Woods M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:590-9.
39. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther* 2001;43:92-97.
40. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report data summary from January 1992 – June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001;29:404-21.
41. Olsen MA, Lock-Buckley P, Hopkins D, Polish LB, Sundt TM, Fraser VJ. The risk factors for deep and superficial chest surgical-site infections after coronary artery bypass graft surgery are different. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:136-45.

42. Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE, David TE. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1050-6.
43. Grossi EA, Culliford AT, Kriger KH, Kloth D, Press R, Baumann FG, Spencer FC. A survey of 77 major infectious complications of median sternotomy: a review of 7,949 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surgery* 1985;40:214-23.
44. Munoz P, Menasalvas A, Bernaldo de Quiros JC, Desco M, Vallejo JL, Bouza E. Postsurgical mediastinitis: a case-control study. *Clin Infect Dis* 1997;25:1060-4.
45. Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1168-75.
46. Wang FC, Chang CH. Risk factors of deep sternal wound infections in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000;41:709-13.
47. L'Ecuyer PB, Murphy D, Little JR, Fraser VJ. The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery. *Clin Infect Dis* 1996;22:424-9.
48. Mossada SB, Serkey JM, Longworth DL, Cosgrove DM 3rd, Gordon SM. Coagulase-negative staphylococcal sternal wound infections after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:395-401.
49. Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan BK, Carmeli Y, Wright SB. Glycopeptides are no more effective than β -lactam agents for

- prevention of surgical site infection after cardiac surgery: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;38:1357-63.
50. Darouiche RO. Device-associated infections: a macroproblem that starts with bioadherence. *Clin Infect Dis* 2001;33:1567-72.
51. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004;350:1422-9.
52. Harken DW, Soroff HS, Taylor WJ, et al. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;40:744-62.
53. Chardak WM, Gage AA, Greatbach W. Correction of complete heart block by a self-contained and subcutaneously implanted pacemaker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;42:814-25.
54. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Medical progress: implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1988;339:1522-33.
55. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Eng J Med* 1980;303:322-4.
56. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, Moore CM, Stryjewski ME, Corey GR, Fowler VG Jr. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J* 2004;147:582-6.
57. Kernodle DS, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious disease, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:3177-3191.

58. Ehrenkranz JE, Pfaff SJ. Mediastinitis complicating cardiac operations: evidence of postoperative causation. *Rev Infect Dis* 1991;13:803-814.
59. Lowry PW, Blankenship RJ, Gridley W, Troup NJ, Tompkins LS. A cluster of legionella sternal-wound infections due to postoperative topical exposure to contaminated tap water. *N Engl J Med* 1989;324:109-113.
60. Altemeier WA, Culbertson WR, Hummel RP. Surgical consideration of endogenous infections sources, types, and methods of control. *Surg Clin North Am* 1968;48:227-240.
61. Wiley AM, Ha'eri GB. Routes of infection. A study of using tracer particles in the orthopedic operating room. *Clin Orthop* 1979;139:150-155.
62. Edwards LD. The epidemiology of 2056 remote site infections and 1966 surgical wound infections occurring in 1865 patients: a four-year study of 40,923 operations at Rush-Presbyterian-St. Lukes's Hospital, Chicago. *Ann Surg* 1976;184:758-766.
63. Devenish EA, Miles AA. Control of *Staphylococcus aureus* in an operative theatre. *Lancet* 1939;1088-1094.
64. Lowbury EJJ, Lilly HA. Disinfection of the hands of surgeons and nurses. *Br Med J* 1960;1:1445-1450.
65. Walter CW, Kundsinn RB. The bacteriologic study of surgical gloves from 250 operations. *Surg Gynecol Obstet* 1969;129:949-952.
66. Dodds RD, Guy PJ, Peacock AM, Duffy SR, Barker SG, Thomas MH. Surgical glove perforation. *Br J Surg* 1988;75:966-968.

67. Dineen P, Drusin L. Epidemics of postoperative wound infections associated with hair carriers. *Lancet* 1973;2:1157-1159.
68. Ha'eri GB, Wiley AM. The efficacy of standard surgical face masks: an investigation using tracer particles. *Clin Orthop* 1980;148:160-162.
69. Mastro TD, Farley TA, Elliott JA, Facklam RR, Perks JR, Hadler JL, Good RC, Spika JS. An outbreak of surgical-wound infection due to group A streptococcus carried on the scalp. *N Engl J Med* 1990;323:968-972.
70. Ford CR, Peterson DE, Mitchell CR. An appraisal of the role of surgical masks. *Am J Surg* 1967;113:787-790.
71. Letts RM, Doermer E. Conversation in the operating theater as a cause of airborne bacterial contamination. *J Bone Joint Surg* 1983;65A:357-362.
72. Walter CW, Kundsinn RB. The floor as a reservoir of hospital infections. *Surg Gynecol Obstet* 1960;111:1-7.
73. Clegg HW, Foster MT, Sanders WE Jr, Baine WB. Infection due to organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex after augmentation mammoplasty: clinical and epidemiologic features. *J Infect Dis* 1983;147:427-433.
74. Safranek TJ, Jarvis WR, Carson LA, Cusick LB, Bland LA, Swenson JM, Silcox VA. *Mycobacterium chelonae* wound infections after plastic surgery employing contaminated gentian violet skin-marking solution. *N Engl J Med* 1987;317:197-201.
75. Wallace RJ Jr, Musser JM, Hull SI, Silcox VA, Steele LC, Forrester GD, Labidi A, Selander RK. Diversity and sources of rapidly growing

- mycobacteria associated with infections following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1989;159:708-716.
76. Lowbury E JL, Lilly HA. The sources of hospital infection of wounds with *Clostridium welchii*. *J Hyg* 1958;56:169-182.
77. Eickhoff TC. An outbreak of surgical wound infections due to *Clostridium perfringens*. *Surg Gynecol Obstet* 1962;114:1102-1108.
78. Gartenberg G, Botton EJ, Keusch GT, Weitzman I. Hospital-acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue. Epidemiology, mycology and treatment. *N Engl J Med* 1978;299:1115-1118.
79. Sheldon DL, Johnson WC. Cutaneous mucormycosis. Two documented cases of suspected nosocomial cause. *JAMA* 1979;241:1032-1034.
80. Everett ED, Pearson S, Rogers W. *Rhizopus* surgical wound infection associated with elasticized adhesive tape dressings. *Arch Surg* 1979;114:738-739.
81. Pearson RD, Valenti WM, Steigbigel RT. *Clostridium perfringens* wound infection associated with elastic bandages. *JAMA* 1980;244:1128-1130.
82. Basset DCJ, Stokes KJ, Thomas WRG. Wound infection with *Pseudomonas multivorans*. A water borne contaminant of disinfectant solutions. *Lancet* 1970;1:1118-1119.
83. Thomas MEM, Piper E, Maurer IM. Contamination of an operating theatre by gram-negative bacteria. Examination of water supplies, cleaning methods, and wound infections. *J Hyg* 1972;70:63-68.
84. Ehrenkranz NJ, Bolyard EA, Wiener M, Cleary TJ. Antibiotic-sensitive *Serratia marcescens* infections complicating cardiopulmonary

- operations: contaminated disinfectant as a reservoir. *Lancet* 1980;2:1289-1292.
85. McIntyre DM. An epidemic of *Streptococcus pyogenes* puerperal and postoperative sepsis with an unusual carrier site - the anus. *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:308-314.
86. Schaffner W, Lefkowitz LB Jr, Goodman JS, Koenig MG. Hospital outbreak of infections with group A streptococci traced to an asymptomatic anal carrier. *N Engl J Med* 1969;280:1124-1125.
87. Gryska PF, O'Dea AE. Postoperative streptococcal wound infection. The anatomy of an epidemic. *JAMA* 1970;213:1189-1191.
88. Stamm WE, Feely JC, Facklam RR. Wound infections due to group A *Streptococcus* traced to a vaginal carrier. *J Infect Dis* 1978;138:287-292.
89. Berkelman RL, Martin D, Graham DR, Mowry J, Freisem R, Weber JA, Ho JL, Allen JR.. Streptococcal wound infections caused by a vaginal carrier. *JAMA* 1982;247:2680-2682.
90. National Academy of Sciences National Research Council. Postoperative wound infections: the influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg* 1964;160(suppl 2):1-132.
91. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Airborne contamination of wounds in joint replacements operations: the relationship to sepsis rates. *J Hosp Infect* 1983;4:111-131.

92. Bruun JN, Pos-operative wound infection. Predisposing factors and the effect of a reduction in the dissemination of staphylococci. *Acta Med Scand* 1970;514(suppl):1-89.
93. Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, Polk BF. Risk factors for surgical-wound infection following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1987;156:967-973.
94. Mishriki SF, Law DJW, Jeffrey PJ. Factors affecting the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1990;16:223-230.
95. Seropian R, Reynolds BM. Wound infections after preoperative depilatory versus razor preparation. *Am J Surg* 1971;121:251-254.
96. Powis SJA, Waterworth Tam Arkell DG. Preoperative skin preparation: clinical evaluation of depilatory cream. *Br Med J* 1976;2:1166-1168.
97. Balthazar ER, Colt JD, Nichols RL. Preoperative hair removal: a randomized prospective study of shaving versus clipping. *South Med J* 1982;75:799-801.
98. Alexander JW, Fischer JE, Boyajian M, Palmquist J, Morris MJ. The influence of hair-removal methods on wound infections. *Arch Surg* 1983;118:347-352.
99. Mehta G, Prakash B, Karmoker S. Computer assisted analysis of wound infection in neurosurgery. *J Hosp Infect* 1988;11:244-252.
100. Hamilton WH, Lone FJ. Preoperative hair removal. *Can J Surg* 1977;20:269-275.
101. Shapiro MB, Munoz A, Tager IB. Risk factors for infection at the operative site after abdominal or vaginal hysterectomy. *N Engl J Med* 1982;307:1661-1666.

102. Farber BF, Kaiser DL, Wenzel RP. Relationship between surgical volume and incidence of postoperative wound infection. *N Engl J Med* 1981;305:200-204.
103. Miller PJ, Searcy MA, Kaiser DL, Wenzel RP. The relationship between surgeon experience and endometritis after cesarean section. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:535-539.
104. Simchen E, Stein H, Sacks TG, Shapiro M, Michel J. Multivariate analysis of determinants of postoperative wound infection in orthopaedic patients. *J Hosp Infect* 1984;5:137-146.
105. Lubowski D, Hunt DR. Abdominal wound drainage – a prospective, randomized trial. *Med J Aust* 1987;146:133-135.
106. Lidgren L. Postoperative orthopaedic infections in patients with diabetes mellitus. *Acta Orthop Scand* 1973;44:149-151.
107. Lilienfeld DE, Vlahov D, Tenny JH, MacLaughlin JS. Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *Am J Infect Control* 1988;16:3-6.
108. Nystrom P, Jonstam A, Hojer H, Ling L. Incisional infection after colorectal surgery in obese patients. *Acta Chir Scand* 1987;153:225-227.
109. Claesson BEB, Holmlund DEW. Predictors of intraoperative bacterial contamination and postoperative infection in elective colorectal surgery. *J Hosp Infect* 1988;11:127-135.
110. Windsor JA, Hill GL. Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk. *Ann Surg* 1988;207:290-296.

111. Gil-Egea MJ, Pi-Sunyer MT, Verdaguer A, Sanz F, Sitges-Serra A, Eleizegui LT. Surgical wound infections: prospective study of 4,468 clean wounds. *Infect Control* 1987;8:277-280.
112. Huchcroft SA, Nicole LE, Cruse PJE. Surgical wound infection and cancer among the elderly: a case control study. *J Surg Oncol* 1990;45:250-256.
113. Wihlborg O. The effect of washing with chlorhexidine soap on wound infection rate in general surgery. *Ann Chir Gynaecol* 1987;76:263-265.
114. Hayek LJ, Emerson JM, Gardner AMN. A placebo-controlled trial of the effect of two preoperative baths or showers with chlorhexidine detergent on postoperative wound infection rates. *J Hosp Infect* 1987;10:165-172.
115. Garibaldi RA, Skolnick D, Lerer T, Poirot A, Graham J, Krisunas E, Lyons R. The impact of preoperative skin disinfection on preventing intraoperative wound contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988;9:109-113.
116. Rotter ML, Larsen SO, Cooke EM, Dankert J, Daschner F, Greco D, Gronross P, Jepsen OB, Lystad A, Nystrom B. A comparison of the effects of preoperative whole-body bathing with detergent alone and with detergent containing chlorhexidine gluconate on the frequency of wound infections after clean surgery. *J Hosp Infect* 1988;11:310-320.
117. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incision and dermal lesions. *Surgery* 1961;50:161.

118. Bernard HR, Cole WR. The prophylaxis of surgical infection: the effect of prophylactic antimicrobial drugs on the incidence of infection following potentially contaminated operations. *Surgery* 1964;56:151.
119. Nichols RL. Surgical bacteriology: an overview. In: Nyhus LM, ed. *Surgery annual*, vol 13. New York: Appleton-Century-Crofts, 1981:205-238.
120. Nichols RL, Holmes JW. Prophylaxis in bowel surgery. *Curr Clin Top Infect Dis* 1995;15:76-96.
121. Sanderson PJ. Antimicrobial prophylaxis in surgery: microbiological factors. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl B):1-9.
122. Vegas AA, Jodra VM, Garcia ML. Nosocomial infection in surgery wards: a controlled study of increased duration of hospital stays and direct cost of hospitalization. *Eur J Epidemiol* 1993;9(5):504-510.
123. Nooyen SM, Overbeek BP, Brutel de la Riviere A, Storm AJ, Langemeyer JJ. Prospective randomized comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:1033-1037.
124. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DR. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993;128:79-88.
125. Boyce J, Potter-Bynoe G, Dziobek L. Hospital reimbursement patterns among patients with surgical wound infections following open heart surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:89-93.

126. Roach A, Kernodle D, Kaiser A. Selecting cost-effective antimicrobial prophylaxis in surgery: are we getting what we pay for? *DICP Ann Pharmacother* 1990;24:183-185.
127. Gorbach SL, Condon RE, Conte JE Jr, Kaiser AB, Ledger WJ, Nichols RL. Evaluation of new anti-infective drugs for surgical prophylaxis. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15(suppl 1):S313-38.
128. Scher KS. Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis. *Am Surg* 1997;63:59-62.
129. Nichols RL. Antibiotic prophylaxis in surgery. *J Chemother* 1989;1(3):170-178.
130. Ehrenkranz NJ. Antimicrobial prophylaxis in surgery: mechanisms, misconceptions, and mischief. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14(2):99-106.
131. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326(5):281-286.
132. Mayhall CG, Surgical infections including burns. In: Wenzel RP, ed. Preventin and control of Nosocomial Infections. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1993;p.614-664.
133. Lee JT. Surgical wound infections: surveillance for quality improvement. In: Fry DE, ed. Surgical Infections. Boston: Little Brown and Co;1995.p.145-159.
134. Platt R. Guidelines for perioperative antibiotic prophylaxis. In: Abrutyn E, Goldmann DA, Scheckler WE, eds. Saunders infection

- control reference service. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1997. p. 229-34.
135. Nichols RL. Surgical antibiotic prophylaxis. *Med Clin North Am* 1995;79(3):509-22.
136. Hirschmann JV. Antibiotics in the prevention of infection associated with prosthetic devices. In: Sugarman B, Young EJ, eds. Infections associated with prosthetic devices. Boca Raton, FL: CRC Press, 1983:269-278.
137. Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomized trial. *Lancet* 1981;1:795-796.
138. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomized study. *BMJ* 1982;285:10-14.
139. Lidwell OM, Elson RA, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Ultraclean air and antibiotics for prevention of postoperative infection. A multicenter study of 8,052 joint replacement operations. *Acta Orthop Scand* 1987;58:4-13.
140. Klenerman L, Seal D, Sullens K. Combined prophylactic effect of ultraclean air and cefuroxime for reducing infection in prosthetic surgery. *Acta Orthop Belg* 1991;57:19-24.
141. Muers MF, Arnold AG, Sleight P. Prophylactic antibiotics for cardiac pacemaker implantation. A prospective trial. *Br Heart J* 1981;46:539-44.

142. Ramsdale DR, Charles RG, Rowlands DB. Antibiotic Prophylaxis for Pacemaker Implantation: A Prospective Randomized Trial. *PACE* 1984;7:844-849.
143. Bluhm GL. Pacemaker Infections. A 2-Year Follow-up of Antibiotic Prophylaxis. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1985;19: 231-235.
144. Mounsey JP, Griffith MJ, Tynan M. Antibiotic prophylaxis in permanent pacemaker implantation: a prospective randomized trial. *Br Heart J* 1994;72:339-343.
145. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaaz K, Touboul P. Antibiotic Prophylaxis for Permanent Pacemaker Implantation. A Meta-Analysis. *Circulation* 1998;97:1796-1801.
146. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96:200-9.
147. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. Duxbury Press, 4th edition New York, 1994, pp. 682.
148. Bertaglia E, Zerbo F, Zardo S, et al. Antibiotic Prophylaxis with a Single Dose of Cefazolin During Pacemaker Implantation: Incidence of Long-Term Infective Complications. *PACE* 2006;29:29-33.
149. Lakkireddy D, Valasareddi S, Ryschon K. The Impact of Povidone-Iodine Pocket Irrigation Use on Pacemaker and Defibrillator Infections. *PACE* 2005;28:789-794.

150. Moss A, Hall J, Cannom D. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk of ventricular arrhythmias. *N Engl Med* 1996; 335:1933-40.
151. Hlatky MA, Saynina O, McDonald KM. Utilization and outcomes of the implantable cardioverter defibrillator, 1987-1995. *Am Heart J* 2002;144:397-403.
152. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
153. Gras D, Leclercq C, Tang AS. Cardiac Resynchronization therapy in advanced heart failure: The multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311-20.
154. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *New Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
155. Klug D, Lacroix D, Savoye C. Systemic Infection Related to Endocarditis on Pacemaker Leads. Clinical Presentation and Management. *Circulation* 1997;95:2098-2107.
156. Camus C, Leport C, Raffi F, Michelet C, Cartier F, Vilde JL. Sustained bacteremia in 26 patients with a permanent endocardial pacemaker: assessment of wire removal. *Clin Infect Dis* 1993;17:46-55.

157. Pfeiffer D, Jung W, Fehske W, Korte T, Manz M, Moosdorf R, Luderitz B. Complications of pacemaker-defibrillator devices: diagnosis and management. *Am Heart J* 1994;127:1073-80.
158. Vogt PR, Sagdic K, Lachat M, Risti B, von Segresser LK, Turina MI. Surgical management of infected permanent transvenous pacemaker system: ten year experience. *J Card Surg* 1996;11:180-6.
159. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001;104:1029-33.
160. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000;133:604-8.
161. Martinelli M, Bueno S, Oliveira JC, Varejão T, Nishioka SAD, Pedrosa AAA, Merçon ES, Mozzaquatro T, Costa R, Sosa EA, Ramires JAF. Infection in system of artificial cardiac stimulation: clinical importance and economic impact. *Europace* 2006;8(Suppl 1):58P/39.
162. Harcombe AA, Newell SA, Ludman PF, Wistow TE, Sharples LD, Schofield PM, Sone DL, Shapiro LM, Cole T, Petch MC. Late complications following permanent pacemaker implantation or elective unit replacement. *Heart* 1998;80:240-244.
163. Martin RP, Meltzer RS, Chia BL. Clinical utility of two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1980;46:379-385.

164. Mintz GS, Kother NM, Segal BL. Comparison of two-dimensional and M-mode echocardiography in the evaluation of patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1979;43:738-744.
165. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach: a prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43-53.
166. Drexler M, Erbel R, Rohmann S. Diagnostic value of two-dimensional transesophageal versus transthoracic echocardiography in patients with infective endocarditis. *Eur Heart J* 1987;8(suppl J):303-306.
167. Daniel WG, Shroeder E, Nonnast-Daniel B. Conventional and transesophageal echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1987;8(suppl J):287-292.
168. Klug D, Lacroix D, Savoye C. Systemic Infection Related to Endocarditis on Pacemaker Leads. Clinical Presentation and Management. *Circulation* 1997;95:2098-2107.
169. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, Etienne J, Touboul P. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation*. 1998;97:1791–1795.
170. Mokaddem A, Bachraoui K, Sdiri W, Kachboura S, Boujnah MR. . Pacemaker infections. *Tunis Med*. 2002;80:509 –514.

171. Karchmer AW. Infection of prosthetic valves and intravascular devices. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:903–917.
172. Chamis LA, Peterson GE, Cabell CH, G. Corey R, Sorrentino RA, Greenfield RA, Ryan T, Reller LB, Fowler Jr VG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter – defibrillators. *Circulation*. 2001;104:1029 – 1033.
173. Arber N, Pras E, Copperman Y, Schapiro JM, Meiner V, Lossos IS, Militianu A, Hassin D, Pras E, Shai A, et al. Pacemaker endocarditis: report of 44 cases and review of the literature. *Medicine*. 1994;73:299 – 305.
174. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of Permanent Pacemaker and Implatable Cardioverter-Defibrillator Infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1851-9.
175. Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus and Micrococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington, DC: ASM Press; 1999:264-282.
176. Jansen B, Schumacher – Pedreau F, Peters G, Reinhold G, Schonemann J. Native valve endocarditis caused by *Staphylococcus simulans* [letter]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:268-269.

177. McCarthy JS, Stanley PA, Mayall B. A case of *Staphylococcus simulans* endocarditis affecting a native heart valve [letter]. *J Infect.* 1991;22:211-212.
178. Sturgess I, Martin FC, Eykyn S. Pubic osteomyelitis caused by *Staphylococcus simulans*. *Postgrad Med J.* 1993;69:927-929.
179. Furuta E, Yasuda M, Yoshioka K, Isayama T, Nobunaga M. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in elderly patients with rheumatoid arthritis associated with infections: report of two cases. *Intern Med.* 1996;35:478-481.
180. Ozturkeri H, Kocabeyoglu O, Yergok YZ, Kosan E, Yenen OS, Keskin K. Distribution of coagulase-negative staphylococci, including the newly described species *Staphylococcus schleiferi*, in nosocomial and community acquired urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13:1076-1079.
181. Males BM, Bartholomew WR, Amsterdam D. *Staphylococcus simulans* septicemia in a patient with chronic osteomyelitis and pyarthrosis. *J Clin Microbiol.* 1985;21:255-257.
182. Myllys V. Staphylococci in heifer mastitis before and after parturition. *J Dairy Res.* 1995;62:51-60.
183. Birgersson A, Jonsson P, Holmberg O. Species identification and some characteristics of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine udders. *Vet Microbiol.* 1992;31:181-189.
184. Aarestrup FM, Jensen NE. Prevalence and duration of intramammary infection in Danish heifers during the peripartum period. *J Dairy Sci.* 1997;80:307-312.

185. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eleventh Informational Supplement*. Wayne, Pa: NCCLS; 2001. NCCLS M100-S11, Vol 21, No. 1.