

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA



RODRIGO MEZZALIRA TCHAICK

CONCENTRAÇÃO DE CEFAZOLINA NO
TECIDO ADIPOSEO DO MEDIASTINO DE PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA

RECIFE-PE
2016

RODRIGO MEZZALIRA TCHAICK



CONCENTRAÇÃO DE CEFAZOLINA NO
TECIDO ADIPOSE DO MEDIASTINO DE PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA

Dissertação a ser apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador

Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

PROF. DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA, CCS-UFPE

Coorientador

Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

PROF. DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA, CCS-UFPE

RECIFE-PE
2016

Catálogo na Publicação (CIP)
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 N° 1010

T249c Tchaick, Rodrigo Mezzalira.
Concentração de cefazolina no tecido adiposo do mediastino de
pacientes submetidos à cirurgia cardíaca / Rodrigo Mezzalira Tchaick.–
2016.
57 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Fernando Ribeiro de Moraes Neto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Mediastinite. 2. Cirurgia torácica. 3. Cefazolina. 4. Infecção da
ferida operatória. I. Moraes Neto, Fernando Ribeiro de (Orientador). II.
Título.

617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-057)

"CONCENTRAÇÃO DE CEFAZINA NO TECIDO DO MEDIASTINO DE PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA"

RODRIGO MEZZALIRA TCHAICK

APROVADA EM: 22/02/2016

ORIENTADOR INTERNO: FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF. Dr. JOSEMBERG MARINS CAMPOS (PRESIDENTE) - CCS/UFPE

PROF. Dr. FLÁVIO KREIMER - QCS/UFPE

PROF. Dr. ANA MARIA MENEZES CAETANO - UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA



REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profa. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Dr. Frederico Jorge Ribeiro

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

CHEFE

Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

VICE-COORDENADOR

Prof. Josemberg Marins Campos

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Euclides Dias Martins Filho

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. Flávio Kreimer

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Josemberg Marins Campos

Profa. Lilian Ferreira Muniz

Prof. Lucio Vilar Rabelo Filho

Profa. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto

Aos meus pais, *Vilson Tchaick* e *Ivorema Mezzalira Tchaick*, pela dedicação e exemplo a mim dados.

Á meus *amigos* e *colegas*, pela imensa ajuda e incentivo na confecção desta dissertação.

AGRADECIMENTOS



Ao *Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto*,
meu orientador, pelo incentivo para elaboração dessa dissertação.

Ao *Prof. Álvaro Antonio Bandeira Ferraz*,
coordenador da pós-graduação em cirurgia e meu co-orientador, pelo
exemplo de dedicação à pesquisa científica.

À *Kilma*,
LIKA, por todo o suporte dado na análise das amostras dos pacientes.

À *Marcia e Mércia*,
pela paciência, incentivo e colaboração na formação deste estudo.

À *direção do Hospital Dom Helder Câmara*,
pelo apoio e incentivo durante a execução deste trabalho .

À *Alessandro*,
cujos conhecimentos foram fundamentais para a interpretação dos
dados da pesquisa.

Aos *pacientes participantes*,
sem os quais o trabalho científico não seria possível.

RESUMO



Mediastinite define-se como uma grave complicação infecciosa encontrada no pós-operatório de cirurgia cardíaca. A antibioticoprofilaxia é uma das principais medidas de prevenção dessa complicação, porém a utilização de vários antibióticos, para este fim, indica, claramente, que não existe um consenso sobre a eficácia e a segurança de cada um deles. Objetiva-se avaliar a concentração de cefazolina no tecido adiposo do mediastino e, além disso, correlacionar o tempo decorrido entre a infusão da cefazolina e a coleta da amostra com a concentração de cefazolina. Foram coletados amostras de 1 grama de tecido adiposo de pacientes operados período de maio de 2014 a dezembro de 2015. A dosagem do antibiótico nas amostras foi realizada através de cromatografia a líquido de alta eficiência por fase reversa, no laboratório de Imunopatologia Keizo Asami. Dos 19 pacientes avaliados, 12(63,15%) eram mulheres e 7(36,84%) eram homens, com idade média de $60,3 \pm 8,2$ anos. Destes pacientes, 16 (84,21%) eram hipertensos; 9 (47,36%) diabéticos; 11 (57,8%) dislipidemicos; e 7 (36,8%) tabagistas. Em relação às cirurgias cardíacas realizadas, 14 (73,68%) foram de cirurgia de revascularização do miocárdio; 4 (21,05%) troca valvar e apenas 1 (5,26%) cirurgia de aneurisma de aorta. Encontramos 15 (79,84%)pacientes com IMC < 30, 3 (15,78%) pacientes com IMC entre 30-40 e apenas 1 (5.26%) maior que 40. O tempo médio, decorrido entre a infusão do antibiótico até a primeira coleta, foi de 26,5 minutos (19 – 35 min), o tempo médio da última coleta com relação a última dose feita de cefazolina foi de 180,0 minutos (60 – 210 min). A concentração de cefazolina aferida na primeira amostra foi de 6,01 $\mu\text{g/ml}$ (4,45 – 10,86 $\mu\text{g/ml}$) já na amostra coletada ao final da cirurgia, a concentração média foi de 8,4 $\mu\text{g/ml}$ (4,3 – 13,02 $\mu\text{g/ml}$). Dessa forma, conclui-se que durante todas as cirurgias analisadas a concentração de cefazolina manteve-se dentro dos padrões de segurança estabelecidos por entidades internacionais, além de existir uma correlação entre o tempo decorrido entre a infusão e a coleta da amostra com a concentração de cefazolina no tecido.

Palavras-chave: Mediastinite. Cirurgia torácica. Cefazolina. Infecção da ferida operatória.

ABSTRACT



Postoperative mediastinitis is a serious infectious complication of cardiovascular surgeries. Antibiotic prophylaxis is one of the main preventive measures that can be taken. However, the use of many, different antibiotics for this purpose clearly indicates that there is no consensus on their efficacy and safety. Our aim was to assess whether the/our cefazolin prophylaxis protocol provides concentration higher than the required/recommended minimum inhibitory concentration in the fatty tissues of the mediastinum [throughout the surgical procedure]. This was done by measuring the variation of the concentration of cefazolin in beginning and at the end of surgery. The analysis of the concentration of the antibiotic in the samples was done by High Performance Liquid Chromatography by reverse phase, in the Keizo Asami immunopathology laboratory, of the Federal University of Pernambuco. Of the 19 patients, evaluated 12(63,15%) were women and 7(36,84%) men with average age of 60.3 ± 8.2 years. Of these patients 16 (84.21%) were hypertensive; 9 (47.36%) were diabetic; 11 (57.8%) had dyslipidemia and 7 (36.8%) were smokers. The performed cardiovascular surgeries were: 14 (73.68%) coronary artery bypass graftings; 4 (21.05%) valve replacements and only 1 (5.26%) of aortic aneurysm correction. As for body mass index, only one patient (5.26%) had a BMI above 40 and 15 (79.84%) had BMI below 30. The average time between the [first] infusion of cefazolin and the first collection was 26m5s (19-35 min) and the average time between the last infusion of the antibiotics and the last collection was 180min (60-210 min). The [average] concentration of cefazolin measured in the first sample was 6.1 $\mu\text{g/ml}$ (4.45-10.86 $\mu\text{g/ml}$) whilst the average concentration of the antibiotics in the samples taken at the end of surgery was 8,4 $\mu\text{g/ml}$ (4.3-13.02 $\mu\text{g/ml}$). We conclude that, in this study, the concentration of cefazolin in the mediastinal fatty tissues during cardiovascular surgeries remained within the safety standards set by international organizations.

Keywords: Mediastinitis. Thoracic surgery. Cefazolin. Surgical wound Infection.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES



Figura 1	Amostra de tecido adiposo	30
Figura 2	Recipientes utilizados no preparo das amostras	31
Figura 3	Aparelho ÄKTA purifier 10	32
Figura 4	Reta com os dados das amostras de controle	36
Figura 5	Cromatograma obtido por HPLC	37
Figura 6	Ajuste do modelo de regressão tempo 1 x cefazolina 1	40
Figura 7	Ajuste do modelo de regressão tempo 2 x cefazolina 2	40
Figura 8	Ajuste do modelo de regressão IMC x cefazolina 2.	41

LISTA DE TABELAS



Tabela 1	Perfil amostral da população estudada	35
Tabela 2	Concentração de cefazolina nas amostras iniciais(1) e finais(2) em $\mu\text{g/ml}$	38
Tabela 3	Análise descritiva das medidas avaliadas.	39
Tabela 4	Análise de correlação e ajuste do modelo de regressão entre as medidas avaliadas.	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS



ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEC	circulação extracorpórea
CIM	concentração inibitória mínima
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CRM	cirurgia de revascularização do miocárdio
DM	diabetes mellitus
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
IMC	índice de massa corpórea
LIKA	Laboratório de imunopatologia Keizo Asami
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UV	radiação ultravioleta

SUMÁRIO



1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Apresentação do problema	14
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
3 REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1 Histórico	16
3.2 Definição	16
3.2.1 Fatores de risco para mediastinite	17
3.2.2 Fisiopatologia da mediastinite	18
3.2.3 Quadro clínico da mediastinite	18
3.2.4 Investigação da doença	19
3.2.5 Tratamento	20
3.2.6 Antibioticoprofilaxia	21
3.3 Cefazolina sódica, características	24
3.4 Cromatografia a líquido de alta eficiência	25
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
4.1 Local do estudo	28
4.2 Delineamento do estudo	28
4.3 Período do estudo	28
4.4 Seleção dos pacientes	28
4.4.1 Critérios de inclusão	28

4.4.2 Critérios de exclusão	29
4.5 Procedimentos técnicos	29
4.6 Procedimentos analíticos	30
4.6.1 Preparo das amostras	30
4.6.2 Análise das amostras	31
4.6.3 Cálculo do tamanho da amostra	33
4.6.4 Expressão das variáveis	33
4.6.5 Testes estatísticos utilizados	33
4.6.6 Força da verdade	34
4.7 Procedimentos éticos	34
5 RESULTADOS	35
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICES	55
Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	55
Apêndice B - Protocolo Projeto Pesquisa	57
ANEXO	58
Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos	58

1 INTRODUÇÃO



1.1 Apresentação do problema

Mediastinite é uma grave complicação infecciosa do pós-operatório de cirurgias que abordam o coração⁽¹⁾. A incidência global de infecção profunda do mediastino varia de 0,4% a 5% e apesar da pequena incidência, os danos aos pacientes e custos hospitalares são grandes⁽²⁾.

A antibioticoprofilaxia é uma das principais medidas de prevenção. A importância de antibióticos profiláticos para cirurgia cardíaca foi amplamente estudada por Sá MPBO et al.⁽³⁾ que avaliou vários estudos produzidos nos últimos 30 anos.

A utilização de alguns antibióticos para o mesmo fim indica, claramente, que não existe um consenso sobre a eficácia e a segurança de cada um deles⁽⁴⁾. Assim não existe ainda a certeza absoluta de que os principais antibióticos utilizados atingem, com eficácia, os tecidos onde ocorre a infecção.

O objetivo deste trabalho é medir a concentração de cefazolina no tecido adiposo do mediastino de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, sabendo assim, se atinge uma dosagem eficaz nestes tecidos vulneráveis. Em específico, determinar a variação da concentração de cefazolina, no tecido adiposo do mediastino, no início e no final das cirurgias.

2 OBJETIVOS



2.1 Objetivo geral

Analisar a concentração do antibiótico usado profilaticamente no tecido adiposo do mediastino de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

2.2 Objetivos específicos

- 1- Avaliar se, em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, o regime de cefazolina empregado propicia uma concentração no tecido adiposo do mediastino superior à CIM (MIC90) dos principais agentes causadores de mediastinite;
- 2- Correlacionar o tempo entre a infusão da cefazolina até a coleta da amostra com a quantidade de cefazolina encontrada no tecido.

3 REVISÃO DA LITERATURA



3.1 Histórico

A ideia de usar-se esternotomia mediana para abordar os órgãos torácicos foi concebida em meados de 1800, desde então a prevenção e o tratamento das complicações infecciosas do mediastino são um desafio para a equipe de cirurgia cardíaca⁽¹⁾. Os pacientes vêm sofrendo as ações danosas que ocorrem após a perda da integridade da pele; mesmo com o desenvolvimento de fármacos, técnicas operatórias e equipamentos as infecções cirúrgicas persistem, muitas vezes, tirando vidas⁽⁵⁾.

Há décadas a cirurgia cardíaca vem sendo feita em grande escala, a exemplo disso, a Europa realiza aproximadamente 200 mil cirurgias por ano⁽⁶⁾. Já nos Estados Unidos aproximadamente 450.000 cirurgias de revascularização são produzidas a cada ano⁽⁷⁾. Nesse sentido, a cirurgia cardíaca brasileira é uma das mais respeitadas do mundo, assim confirmam os dados do DATASUS, com 79.800 procedimentos em 2014, apenas no sistema público de saúde. Nesta mesma proporção de procedimentos surgem também as complicações no pós operatório destas cirurgias⁽²⁾.

3.2 Definição

Como definição, a mediastinite é uma grave complicação infecciosa do pós-operatório de cirurgias que abordam o coração e os grandes vasos da base. Esta enfermidade é considerada uma infecção profunda da ferida operatória, com evidência clínica e microbiológica do comprometimento do espaço retroesternal, podendo estar associada à osteomielite do esterno com ou sem sua instabilidade⁽¹⁾.

Essa doença em geral surge nos 30 primeiros dias de pós-operatório podendo se manifestar até as seis primeiras semanas. Após esse período, sua ocorrência é rara, porém, é de resolução mais complexa⁽⁴⁾.

A incidência global de infecção profunda do mediastino varia de 0,4% a 5%. Certos subgrupos de pacientes, por exemplo, indivíduos imunocomprometidos, desnutridos e diabéticos, apresentam maior risco de mediastinite. Recente estudo demonstrou que dentre os procedimentos cardiovasculares, a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) está associada a maior risco de mediastinite⁽²⁾.

Desta forma, é de suma importância o diagnóstico precoce, em razão da alta morbidade e mortalidade, esta última oscilando entre 14% e 47%⁽⁸⁾. Além disso, a mediastinite aumenta consideravelmente os custos hospitalares, quase triplicando-os, o que ocorre principalmente pela elevada morbidade, aumento do tempo de internação hospitalar e necessidade de reintervenção cirúrgica nos pacientes⁽⁹⁾.

3.2.1 Fatores de risco para mediastinite

Vários fatores de risco já foram identificados em inúmeros estudos, no entanto, a maioria destes trabalhos foram baseados em análises retrospectivas gerando muitos resultados contraditórios⁽¹⁰⁾.

Sabe-se que os riscos de mediastinite aumentam com a presença de algumas afecções pré-existentes ou procedimentos associados como: desnutrição; diabetes mellitus (DM); CRM utilizando-se as duas artérias mamárias internas; o uso abusivo de eletrocautério; doença pulmonar obstrutiva crônica, uso de corticoterapia prévia; cirurgia prolongada; tabagismo; longo período de internação hospitalar; ventilação mecânica por mais de 72 horas; internação prévia por mais de 72 horas de Unidade de Terapia Intensiva, entre outros⁽⁵⁾⁽¹¹⁾.

A duração do procedimento cirúrgico está geralmente correlacionada com o risco de infecção pós-operatória. As cirurgias cardíacas normalmente tem duração de 3 a 4 horas, aumentando assim o risco de infecções cirúrgicas⁽¹²⁾. Além disso, na cirurgia cardíaca os pacientes invariavelmente deixam a sala de cirurgia com cateteres e sondas que têm um potencial de servir como porta de entrada para bactérias⁽¹³⁾.

Nesse sentido, não existe um consenso quanto aos fatores de risco mais relevantes e se, individualmente, são preditores de risco independentes para o desenvolvimento de mediastinite no pós-operatório, visto que cada instituição pode ter seus próprios fatores de risco^(12,14).

3.2.2 Fisiopatologia da mediastinite

Quanto ao início da mediastinite, inúmeros estudos prospectivos e retrospectivos apontam para uma infinidade de variáveis clínicas e perioperatórias como sendo causadores⁽¹⁾. A mediastinite começa em uma área limitada do esterno, na forma de osteomielite, podendo não apresentar sinais externos. Secundário a esta infecção segue a deiscência do esterno⁽¹⁵⁾.

Pesquisadores indicam que a instabilidade do esterno, acompanhada de quebra da barreira cutânea, permitiria a entrada de bactérias em camadas mais profundas⁽⁵⁾. Outro artigo descreve a patogênese da mediastinite decorrendo de inadequada drenagem mediastinal, levando ao surgimento de uma coleção retrosternal que agiria como meio de cultura para o crescimento bacteriano⁽⁸⁾.

As bactérias Gram-positivas são os organismos frequentemente isolados na mediastinite, *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* são identificadas entre 70% a 80% dos casos^(1,5,7,16,17). Infecções mistas podem ser responsáveis por até 40% dos casos. Organismos Gram-negativos e infecções fúngicas raramente são indicadas como a principal causa de mediastinite⁽¹⁸⁾.

3.2.3 Quadro clínico da mediastinite

Os sinais e sintomas clássicos de infecção aguda raramente são encontrados na mediastinite e podem ser mascarados pela dor comum no pós-operatório ou uma infecção concomitante, que pode ocorrer em até 19 % dos casos. Febre e leucocitose na ausência de sinais ou sintomas locais podem ser as únicas características clínicas apresentadas em uma pequena porcentagem de pacientes. Secreção na ferida é a mais comum apresentação e ocorre em 70% a 90 % dos casos⁽¹⁾.

Os principais sinais e sintomas evidenciados pela mediastinite são: febre, leucocitose, ferida cirúrgica com presença de hiperemia, dor e drenagem de exsudato purulento⁽¹⁶⁾.

Uma avaliação clínica diária no período pós-operatório e considerar sempre a suspeita de mediastinite são os fatores mais importantes para garantir o diagnóstico

precoce. Esta infecção também deve ser sempre considerada como possibilidade em pacientes com recuperação lenta sem outros fatores que a expliquem⁽¹⁹⁾.

3.2.4 Investigação da doença

A investigação laboratorial é fundamental para confirmar a suspeita clínica de mediastinite, mas não pode ser considerada o teste definitivo para o diagnóstico⁽²⁾. As culturas sanguíneas devem ser realizadas em doentes com uma temperatura acima de 38 ° C nas primeiras 48 horas após a operação. Em pesquisa recente a mediastinite foi a causa de bacteremia em 16 de 27 pacientes que tiveram hemocultura positiva no período pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica⁽¹⁸⁾.

O diagnóstico terá mais precisão com exames radiográficos⁽²⁰⁾, destacando-se a radiografia de tórax (alargamento de mediastino, derrame pleural unilateral ou bilateral e deiscência do esterno); o hemograma e hemoculturas (leucocitose com desvio de células jovens para esquerda e identificação do agente causador). Também colaboram para definir o diagnóstico a cintilografia óssea (identifica sinais de atividade inflamatória e de processo infeccioso no esterno) a tomografia computadorizada de tórax⁽⁴⁾.

Pacientes com suspeita clínica de mediastinite ou infecção da ferida operatória devem ser submetidos a exame de tomografia computadorizada de tórax para pesquisa de coleções mediastinais e extensão da doença. Nos casos de drenagem espontânea de secreção pela ferida operatória, a tomografia assume papel importante na identificação da origem superficial ou profunda da coleção, além de definir a sua natureza⁽²¹⁾.

O critério diagnóstico da tomografia de tórax para mediastinite pós-cirúrgica é a presença de coleção líquida no mediastino, que pode estar associada ou não a anormalidades periesternais como edema/densificação de partes moles, separação dos segmentos esternais com reabsorção óssea marginal, esclerose e osteomielite. Outros achados associados incluem linfonodomegalias, derrame pleural e pericárdico, enfisema subcutâneo e consolidações pulmonares ^(21,22).

Pequenas coleções e gás mediastinais podem, normalmente, ocorrer em pós-operatório recente de cirurgias torácicas sem a presença de infecções, assim os exames

de tomografia realizados até o décimo quinto dia da cirurgia apresentam baixa especificidade. Após esse período, a tomografia alcança quase 100% de sensibilidade e especificidade ^(21,23).

No tratamento clínico, após a introdução de antibioticoterapia, a tomografia é útil no seguimento em médio e longo prazos, além da confirmação da resolução do quadro inflamatório. Após a cirurgia de desbridamento, é importante o acompanhamento tomográfico para identificar material residual e possível recidiva⁽²⁴⁾.

3.2.5 Tratamento

Com o passar dos anos, os cirurgiões cardíacos tem estabelecido uma série de estratégias para o tratamento de feridas pós-esternotomia com mediastinite. Percebe-se que formas convencionais de tratamento geralmente envolvem revisões cirúrgicas com curativos abertos, sistema de irrigação fechado ou a reconstrução com retalhos vascularizados de tecidos moles, como omento ou músculo peitoral.

A mediastinite foi inicialmente tratada com revisão cirúrgica , com ou sem múltiplas trocas de curativos abertos, seguido de ressutura ou cicatrização por segunda intenção. No entanto, ao seguir esta estratégia evidenciou-se uma alta taxa de mortalidade, chegando até 45% ⁽²⁵⁾.

Nesse sentido, muitas técnicas de cicatrização de feridas podem ser utilizadas como terapia única ou em combinação com outros procedimentos. Atualmente, há pouco consenso sobre a abordagem cirúrgica adequada para correção da mediastinite pois existem inúmeros trabalhos divergentes sobre o tema⁽²⁶⁾.

Foi considerado um avanço importante no tratamento de mediastinite, em 1963, a drenagem torácica associada a irrigação contínua com esterno fechado. A revisão cirúrgica com ressutura ou irrigação fechada ofereceu um processo rápido, com a vantagem de uma ferida fechada e um esterno estável, porem vários estudos recentes têm demonstrado altas taxas de fracasso e mortalidade^(27,28).

Outra forma de tratamento comumente aceita é o fechamento primário , ou tardio, com *flaps* vascularizados de tecidos moles. O uso do *flap* do músculo peitoral foi inicialmente descrita em 1980. Os últimos estudos têm relatado resultados variados

com retalhos do músculo peitoral e omento na mediastinite⁽²⁹⁻³¹⁾.

A reconstrução com retalhos de tecidos moles tem uma taxa de mortalidade relativamente baixa, de acordo com alguns relatos. No entanto, existem desvantagens para tal procedimento, incluindo o trauma cirúrgico adicional e morbidade relacionado com o *flap* considerável, tais como dor, astenia e hérnias. Além disso, há vários relatos demonstrando mau resultado a longo prazo com estas técnicas^(26,32).

A terapia à vácuo ou fechamento assistido a vácuo são inovações técnicas recentes no tratamento de feridas com um número crescente de aplicações. Este sistema de cicatrização foi desenvolvido nos Estados Unidos da América em meados de 1990. Esta técnica de cicatrização de feridas é baseado na aplicação de pressão negativa na ferida⁽³³⁾.

Para obter-se a pressão negativa é necessário colocar na ferida uma espuma porosa de poliuretano, junto a isso se implanta um tubo não retrátil ligado a uma fonte de vácuo e a um sistema fechado ligado a um recipiente de fluidos. A espuma e toda a ferida fica envolta por um adesivo, produzindo assim um sistema hermético. A espuma que recobre a ferida colapsa sobre a aplicação da pressão negativa e transmite uma distribuição uniforme da pressão através da ferida⁽²⁶⁾.

Desde o início de 1990, esta modalidade de tratamento usando a pressão negativa tópica vem se destacando e, embora esta terapia tenha apresentado resultados clínicos promissores, ainda há necessidade de mais conhecimento, por exemplo, grandes estudos multicêntricos e randomizados^(26,34). O tratamento da mediastinite com a terapia à vácuo ainda é de custo muito elevado não sendo amplamente utilizado no sistema de saúde do Brasil.

3.2.6 Antibioticoprofilaxia

Para evitar que todas estas complicações geradas pela mediastinite não cheguem ao paciente, a medicina desenvolveu ao longo dos anos técnicas e fármacos para prevenir a infecção de ferida operatória⁽³⁵⁾.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) afirmaram que a contaminação microbiana durante um procedimento cirúrgico é um dos precursores da infecção de ferida operatória⁽³⁶⁾. O

uso de antibióticos profiláticos, com um espectro antimicrobiano que seja eficaz contra os microrganismos susceptíveis de contaminar o processo, é, portanto, recomendado para uso em qualquer cirurgia⁽³⁷⁾.

A antibioticoprofilaxia é uma das principais medidas de prevenção. A importância de antibióticos profiláticos para cirurgia cardíaca foi claramente demonstrado em vários estudos controlados desde os anos 70. Infecções de sítio cirúrgico e infecções particularmente do esterno e do mediastino tem implicações no aumento significativo da morbidade e mortalidade, bem como os custos associados a tempo de internamento e dólares gastos⁽³⁾.

Esta profilaxia para ser efetiva tem que alcançar três objetivos básicos: o antibiótico tem que cobrir a flora bacteriana alvo, a concentração tissular deste antibiótico tem que atingir a concentração inibitória mínima (CIM) para esta flora e a concentração tissular deve permanecer adequada durante toda cirurgia. A utilização do antibiótico correto, na dose certa é um ponto chave para prevenir a infecção de ferida operatória⁽³⁵⁾.

Concentrações inadequadas de antibiótico no tecido alvo foram frequentemente temas de discussão como sendo a razão da variabilidade no sucesso da terapia antimicrobiana pois sabe-se que concentrações insuficiente no tecido traumatizado pela cirurgia pode resultar de uma dose inadequada de antibióticos⁽¹⁷⁾.

Os mais diversos antibióticos têm sido empregados para profilaxia, dependendo da flora bactéria da instituição. Os mais comuns são: cefazolina, cefoxitina, ampicilina-sulbactam, vancomicina e as fluoroquinolonas.

A utilização de alguns antibióticos para o mesmo fim indica, claramente, que não existe um consenso sobre a eficácia e a segurança de cada um deles. Enquanto alguns podem não ser eficazes contra os germes envolvidos com infecções de sítio cirúrgico, outros, mais fortes podem ter espectro muito amplo, inclusive, favorecendo a proliferação de bactérias multirresistentes e a ocorrência de efeitos colaterais⁽⁴⁾.

Desde o estudo coordenado pela Organização Mundial da Saúde, em 1988 na Alemanha, vem se estimulando a utilização profilática dos antimicrobianos por curto período (máximo de 24 horas). Este trabalho já determinou a cefazolina como droga de escolha. Essa determinação consolidou a profilaxia de curta duração como padrão-

ouro na prevenção da infecção de sítio cirúrgico^(36,38).

No entanto, resultados de estudos sobre a população cirúrgica geral não se aplicam diretamente à cirurgia cardíaca. A razão mais óbvia é o fato de a circulação extracorpórea (CEC) ser usada em cirurgia cardíaca. A CEC em si está associada a uma ampla gama de sequelas fisiológicas adversas que predispoem os pacientes de cirurgia cardíaca a complicações infecciosas^(13,38).

A circulação extracorpórea é conhecida por comprometer as defesas imunológicas humorais, reduzir a fagocitose e ativar as células brancas do sangue, todos estes fatores prejudicam a capacidade de neutralizar os organismos infecciosos. A hipotermia frequentemente utilizada está associada ao aumento da infecção do sítio cirúrgico. A redução da temperatura causa a degradação dos fatores de coagulação, predispondo a hemorragia pós-operatória, e assim produzindo mais um fator de risco para a infecção pós-operatória⁽¹³⁾.

Devido a seu amplo espectro de ação, seu baixo custo e sua segurança a cefazolina é a droga mais utilizada para a antibioticoprofilaxia em cirurgias cardíacas. A dose atualmente recomendada é de um grama para pacientes de até 80 kg e de dois gramas para pacientes com mais de 80 kg. A dose deve ser administrada até 30 minutos antes do início da cirurgia e uma dose subsequente deve ser aplicada a cada 2 ou 5 horas, enquanto durar a cirurgia⁽³⁹⁾.

Em 2002, Finkelstein e colaboradores estudaram um grupo de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca em um hospital israelense onde existia uma alta prevalência de infecções por estafilococos resistentes à meticilina. Os pacientes foram selecionados aleatoriamente para receber 24 horas de vancomicina ou 24 horas de cefazolina. Não houve diferença significativa nos resultados dos grupos. Notoriamente em apenas 1,6% do grupo usando cefazolina evidenciou-se graves infecções do mediastino, sugerindo que o nível de infecção neste grupo de alto risco ficou em limites bastante aceitáveis com o regime de 24hrs dessa droga⁽⁴⁰⁾.

Como referência de concentração do antibiótico necessária, utilizaremos a recomendada pelo *Clinical Laboratory Standards Institute*, Instituto norte americano que determina a concentração inibitória mínima dos antibióticos para os diversos agentes infecciosos, em sua definição é a concentração mínima de um antimicrobiano

necessária para inibir o crescimento de um microrganismo alvo⁽⁴¹⁾. Desde 2011 a recomendação para a cefazolina é 1 µg/ml a CIM para os cocos Gram-positivos e 4 µg/ml a CIM para bastonetes Gram-negativos⁽⁴²⁾.

Ainda podemos nos basear em mais dois tipos de avaliação além da CIM, a MIC50 e a MIC90. Ao contrário da CIM, que avalia a eficiência de um antimicrobiano contra uma espécie em testes isolados em um único painel desta espécie o MIC50 exige testes de pelo menos 100 microrganismos isolados, e fornece um CIM que inibe 50% do agente isolado, enquanto o MIC90 é o resultado de diferentes painéis de teste em mais de um laboratório, e resulta em uma CIM que inibe 90% dos agentes isolados no teste⁽⁴³⁾.

Seguiu-se, então, neste trabalho, as recomendações para o *Staphylococcus aureus* a concentração MIC90: 1µg/ml. Para o *Staphylococcus epidermidis* MIC90: 4µg/ml^(43,44).

3.3 Cefazolina sódica, características

Segundo informações registradas na ANVISA pela ABL Antibióticos do Brasil®, marca utilizada no hospital onde as amostras foram coletadas, cada frasco-ampola contém o equivalente a 1 g de cefazolina na forma de pó para solução injetável. Sobre a profilaxia cirúrgica o fabricante recomenda a administração profilática da cefazolina no pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório pois assim pode reduzir a incidência de algumas infecções pós-operatórios em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos classificados como contaminados ou potencialmente contaminados⁽⁴⁴⁾.

O uso profilático da cefazolina pode também ser eficaz em pacientes cirúrgicos nos quais uma infecção no local da cirurgia pode representar um grave risco como exemplo: cirurgia cardíaca a céu-aberto ou artroplastia. A administração profilática da cefazolina geralmente deve ser interrompida no período de 24 horas após o procedimento cirúrgico. Sobre a farmacocinética da cefazolina, está descrito na ANVISA que, após a administração intravenosa de cefazolina em voluntários saudáveis, dentre as médias das concentrações séricas apresenta um pico de aproximadamente 185 µg/mL e após 8 horas a dosagem foi de aproximadamente 4 µg/mL, com uma dose de 1 g. A meia-vida sérica da cefazolina é aproximadamente 1,8 hora após

administração intravenosa. Estudos com pacientes hospitalizados com infecção indicam que a cefazolina injetável produz níveis séricos médios equivalentes aos observados em voluntários sadios⁽⁴⁴⁾.

A cefazolina é excretada inalterada na urina. Nas primeiras 6 horas, aproximadamente 60% do medicamento são excretados na urina, aumentando para 70% a 80% em 24 horas. Quanto a microbiologia da cefazolina, testes *in vitro* demonstram que a ação bactericida das cefalosporinas resulta da inibição da síntese da parede celular. A Farmacopeia Brasileira, em sua quinta edição, descreve precisamente todas as características da cefazolina. Nas características físicas encontramos um pó cristalino branco ou quase branco, pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol e praticamente insolúvel em etanol e dimetilformamida⁽⁴⁴⁾.

Quanto ao Doseamento a Farmacopeia descreve os protocolos para quantificar a cefazolina em outros meios (sangue, tecidos ou diluições). Recomenda analisar através da cromatografia a líquido de alta eficiência (HPLC) utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta; coluna empacotada com sílica e utilizar o fluxo da Fase móvel de 1,5 mL/minuto. Fase móvel: preparar uma mistura de água, acetonitrila, metanol e trietilamina. Ajustar com ácido fosfórico para pH $3,0 \pm 0,1$ e degaseificar⁽⁴⁴⁾.

3.4 Cromatografia a líquido de alta eficiência

A cromatografia a líquido de alta eficiência é uma técnica de separação fundamentada na distribuição dos componentes de uma mistura, entre duas fases imiscíveis: a fase móvel, líquida, e a fase estacionária, sólida, contida em uma coluna cilíndrica. Diversos métodos são utilizados para separar estes componentes, dependendo da técnica cromatográfica utilizada (partição, adsorção, troca iônica, exclusão por tamanho ou interações estereoquímicas). A maioria das análises farmacêuticas está baseada no método de separação por partição^(43,45,46).

O equipamento do HPLC consiste em um reservatório que contém a fase móvel, uma bomba que injeta esta fase pelo sistema cromatográfico, um injetor para introduzir as amostras, uma coluna cromatográfica, um detector e um dispositivo de

captura de dados, como um software. Após dissolver a amostra na fase móvel ou em outro solvente adequado, a solução é injetada no sistema cromatográfico, de forma manual, utilizando seringa apropriada, ou por meio de um injetor. As fases estacionárias utilizadas em cromatografia em fase reversa consistem, tipicamente, de uma molécula orgânica quimicamente ligada às partículas de sílica ou outros suportes, como grafita porosa. O diâmetro das partículas são de 3 mm a 10 mm. Quanto menor o diâmetro da partícula mais rápida e eficiente será a transferência das substâncias entre as fases estacionária e móvel^(43,45,46).

A amostra de tecido contendo antibiótico é analisada através da separação dos componentes presentes na solução a ser injetada. Sistemas que consistem em fase móvel polar e fases estacionárias apolares são denominados de cromatografia em fase reversa. A afinidade de uma substância pela fase estacionária é controlada pela polaridade da fase móvel, conseqüentemente, seu tempo de retenção na coluna também^(45,46).

Os detectores mais frequentes são os espectrofotométricos: radiação ultravioleta (UV). A radiação UV atravessa pela célula de fluxo, as substâncias são separadas da coluna, passam pela célula de detector e absorvem a radiação, resultando em alterações mensuráveis do nível de energia. Os detectores podem apresentar comprimento de onda fixo, variável ou múltiplo, estes detectores contêm uma fonte contínua de emissão com lâmpada que, dentre outras fontes, podem ser de xenônio ou mercúrio⁽⁴⁴⁾.

O comprimento e o diâmetro interno da coluna, o tipo e o tamanho das partículas da fase estacionária, a temperatura da operação, a composição e a vazão da fase móvel e o tipo de detecção são descritos individualmente para cada experimento^(44,45). Nesta tese utilizamos os recomendados pela Farmacopeia Brasileira quando descreve os critérios para o doseamento da cefazolina.

Sabemos que a estrutura em anéis laterais ionizáveis, característica do grupo das cefalosporinas faz delas candidatas ideais para a HPLC de fase reversa. A natureza lipofílica das cefalosporinas oferece excelente retenção nas colunas de fase reversa. A análise por HPLC pode ser considerada específica no sentido em que a quantificação baseia-se na absorção de radiação UV por característica cromatográfica do antibiótico,

enquanto que o ensaio microbiológico quantifica os antibióticos de acordo com a sua atividade antimicrobiana⁽⁴⁵⁾.

Um software é responsável pelo manejo das informações obtidas, gerando cromatogramas, os dados de área, altura de pico e identificação das amostras. A área ou altura de pico são proporcionais à quantidade de substância eluída.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS



4.1 Local do estudo

Este estudo foi realizado com pacientes submetidos a cirurgia cardíaca no Hospital Dom Helder Câmara no Cabo de Santo Agostinho/PE.

4.2 Delineamento do estudo

Estudo de intervenção, longitudinal e prospectivo, em uma população de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

4.3 Período do estudo

Os pacientes foram operados no período de maio de 2014 a dezembro de 2015.

4.4. Seleção dos pacientes

Foram selecionados pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

4.4.1 Critérios de inclusão

Pacientes acima de 18 anos que serão submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CRM, plástica ou troca valvar, correção de aneurisma de aorta ou cirurgia cardíaca múltipla) na qual a via de acesso seja através do osso esterno (esternotomia).

4.4.2 Critérios de exclusão

Pacientes que necessitem de outro antibiótico como profilaxia que não a Cefazolina; pacientes com alteração de função renal (creatinina $>1,5\text{mg/dl}$); pacientes que apresentem baixo débito cardíaco com uso de drogas vasoativas no pré-operatório.

4.5 Procedimentos técnicos

As seguintes etapas foram seguidas até a seleção de cada paciente:

- Avaliação ambulatorial dos pacientes com assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).
- Elaboração de ficha para preenchimento dos dados pesquisados (Apêndice B)

Os pacientes encaminhados a cirurgia cardíaca obedecem aos critérios de indicação cirúrgica da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular e Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Todos os pacientes receberam o esquema de antibioticoprofilaxia com cefazolina administrada da seguinte forma: uma primeira dose de 2g diluído em 100ml de soro fisiológico na indução anestésica, seguida por uma dose de 1g diluído em 100ml de soro fisiológico, a cada quatro horas de cirurgia.

A cefazolina empregada em todas as cirurgias foi da mesma marca comercial. Não existe qualquer participação da empresa produtora do antibiótico neste estudo, não havendo conflito de interesse.

Foram selecionados 19 pacientes submetidos a cirurgias cardíaca, realizadas pelas equipes do Instituto do Coração de Pernambuco e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira.

Considera-se as recomendações para o *Staphylococcus aureus* a concentração MIC90: $1\mu\text{g/ml}$. Para o *Staphylococcus epidermidis* MIC90: $4\mu\text{g/ml}$ ^(43,44).

4.6 Procedimentos analíticos

4.6.1 Preparo das amostras

Duas amostras, de aproximadamente 1g de tecido subcutâneo, foram coletadas para análise: a primeira logo após a esternotomia, e uma segunda amostra, antes da síntese do esterno com fios de aço, próximo ao fim da cirurgia (Figura1).

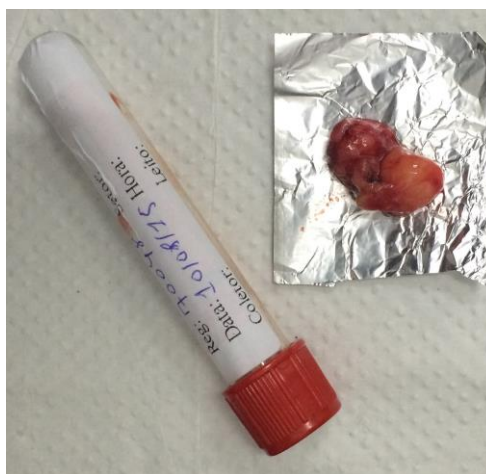


Figura 1: Amostra de tecido adiposo

O tecido foi coletado na região do mediastino anterior. As amostras coletadas foram enviadas, em caixa de isopor com gelo, para congelamento à temperatura de -80°C no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), e só foram descongeladas no momento do processamento e análise.

As amostras foram preparadas seguindo protocolo descrito por Signs et al.⁽⁴⁵⁾ em 1984 e reproduzido mais recentemente por Waltrip et al.⁽⁴⁷⁾. O protocolo está detalhado a seguir:

- Pesagem da amostra tecidual em balança de precisão;
- Mistura da amostra a uma solução de extração resfriada contendo 70% de metanol e 30% de acetato de sódio 0,1M (pH 5,2), na proporção de volume de 1:2; (ex:1g de tecido para + 1,11ml da solução; considerando a densidade do tecido adiposo de 0,9g/cc)(Figura2);

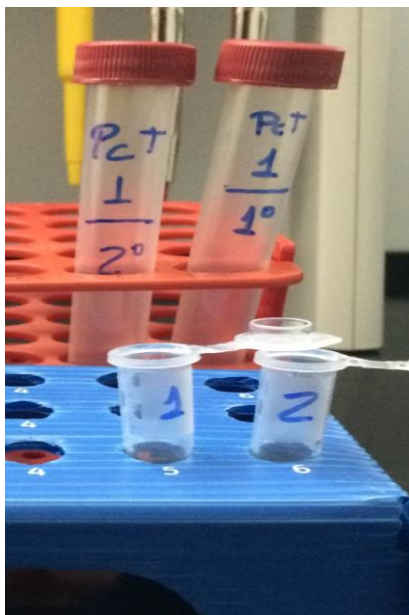


Figura 2: Recipientes utilizados no preparo das amostras

- Homogeneizar a amostra por 30 segundos;
- Resfriar a -20°C por dez minutos;
- Centrifugar a 15000rpm por quinze minutos;
- Coletar o sobrenadante e centrifugar novamente por mais quinze minutos a 15000rpm;
- Filtrar com filtro para HPLC 0,22 μm .

4.6.2 Análise das amostras

A realização da dosagem do antibiótico nas amostras foi realizada através de HPLC por fase reversa com aparelho ÄKTA Purifier 10, marca GE®. A coluna utilizada é C18-300 250 x 4,6 mm id (Figura 3). Um bioquímico especializado no manuseio deste aparelho foi o responsável pelas análises.



Figura 3: Aparelho ÄKTA purifier 10 GE®

A fase móvel é composta por 85% acetato de sódio 0,01M (pH5,2) e 15% de uma solução composta por 96% de acetonitrila e 4% de metanol.

O volume de 100µl da solução injetado, passando por uma coluna C18-300 250 x 4,6 mm, com um fluxo de 1,5ml/min por método isocrático.

A absorvência da Cefazolina foi medida no comprimento de onda de 254nm através do detector UV do aparelho. A cromatografia é realizada em temperatura ambiente.

Para cada amostra devem ser realizadas três análises e os resultados avaliados.

Uma curva padrão da cefazolina foi estabelecida através da amostras de tecido adiposo de pacientes voluntários (paciente que foram submetidos a cirurgia cardíaca sem uso de cefazolina). Ao tecido adiposo, sem cefazolina, foi adicionado o antibiótico em concentrações crescentes, de 10, 20, 30, 40 e 50µg/ml.

Os cromatogramas das amostras e o cálculo das áreas correspondentes à curva de cefazolina foram realizados pelo software Unicorn 4.11®, que recebe os dados diretamente do aparelho ÄKTA purifier 10.

4.6.3 Cálculo do tamanho da amostra

O estudo é do tipo censitário, onde todos os pacientes internados no período de maio de 2014 a dezembro de 2015 que entraram nos critérios de inclusão fizeram parte do estudo. Logo, a amostra foi composta por 19 pacientes que satisfizeram estes critérios.

4.6.4 Expressão das variáveis

A variável quantitativa estudada foi a concentração da cefazolina.

Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada, apresentamos as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) da variável qualitativa.

4.6.5 Testes estatísticos utilizados

Para análise dos dados foi construído um banco de dados com informações de 19 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. O banco foi exportado software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 18 e o Microsoft Office Excel®, onde foi realizada a análise. A descrição do IMC, tempo de coleta do primeiro momento, nível de cefazolina do primeiro momento, tempo de coleta do segundo momento e nível de cefazolina do segundo momento foi feita através das estatísticas: mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão. Ainda, foi calculado o intervalo de confiança para as médias estimadas.

A normalidade das medidas foi avaliada através do teste de Kolmogorov-smirnov. Para avaliar as correlações: tempo 1 x nível de cefazolina 1, tempo 2 x nível de cefazolina 2 e IMC x cefazolina 2, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson nos casos em que foi indicada o comportamento normal para a distribuição das variáveis avaliadas. Ainda, foi aplicado a teoria do ajuste de modelo de regressão linear a fim de determinar o grau de crescimento ou decréscimo do nível de cefazolina a partir da variação do tempo de coleta dos dados e do IMC do paciente. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

4.6.6 Força da verdade

Foram adotados os seguintes parâmetros: Será utilizada uma força da verdade de 95% ($P = 0.05$).

4.7 Procedimentos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e pelo Comissão nacional de ética em pesquisa (CONEP) sob protocolo CAAE 22742514.6.0000.5208, Submetido em 15 de janeiro de 2014 (Anexo 1). Esta pesquisa segue os princípios da declaração de Helsinque para pesquisa em Humanos.

Os participantes foram convidados a participar do estudo, e a inclusão do mesmo, somente foi permitida, a partir da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

Este estudo foi realizado nos pacientes que se submetidos à cirurgia cardíaca, independente da realização do estudo. Este trabalho não adicionou riscos ao paciente, além do inerente à cirurgia cardíaca. A cirurgia não foi alterada de forma alguma em relação à técnica rotineiramente adotada.

A retirada de amostra de tecido adiposo, que poderia eventualmente acarretar pequeno sangramento local, não causou quaisquer implicações aos pacientes.

5 RESULTADOS



No total, analisou-se 19 pacientes. A média de idade dos pacientes é de 60,3 anos e a maioria dos indivíduos é do sexo feminino (63,15%) (Tabela 1). Quanto ao índice de massa corporal (IMC) encontramos 15 (79,84%) pacientes com IMC < 30, 3 pacientes (15,78%) tem IMC entre 30-40 e apenas 1 (5,26%) maior que 40 Kg/m².

Tabela 1. Perfil amostral da população estudada

Características	n = 19
IDADE (anos)	
Média (DP)	60,3 (8,2)
Mínimo - Máximo	30 - 75
HAS	16 (84,21%)
Diabetes	9 (47,36%)
Dislipidemia	11 (57,8%)
Tabagismo	7 (36,8%)
CRM	14 (73,68%)
TV	4 (21,05%)
Aneurisma	1 (5,26%)

DP= desvio padrão; HAS= hipertensão arterial sistêmica; CRM= cirurgia de revascularização do miocárdio; TV= troca valvar.

Para definirmos qual seria a relação entre a área do gráfico fornecida pelo HPLC e a concentração de cefazolina foi necessário amostra de tecido adiposo controle obtido em cirurgia sem o emprego deste antibiótico, estas amostras foram utilizadas para realização de uma curva controle da cefazolina.

Foram acrescentadas concentrações conhecidas de cefazolina a segmentos de amostra de tecido adiposo para realização de análises, que determinaram os cromatogramas e os valores das áreas para cada concentração da cefazolina. Estes valores forneceram pontos para determinar a curva controle.

Foram analisadas amostras controle com concentrações conhecidas de 10, 20, 30, 40 e 50 µg/ml. A partir dos cinco pontos de valores da quantidade de antibiótico padrão e de antibiótico registrado foi determinada a reta de regressão:

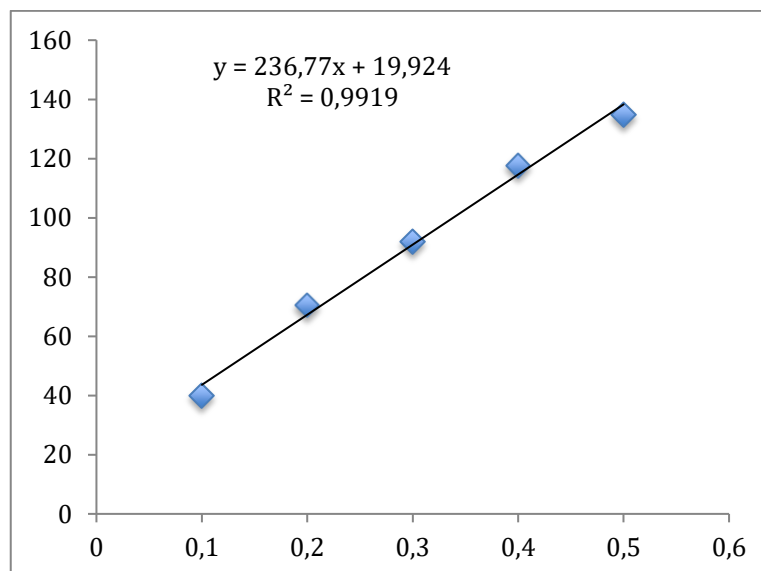


Figura 4: Reta com os dados das amostras de controle

O valor do R² (coeficiente de determinação) foi igual a 0,99194. O valor do parâmetro foi significativo ($p < 0,001$).

Através das amostras com cefazolina em doses conhecidas e a cefazolina associada à água ultrapura definimos o pico da cefazolina no tempo de retenção de 7,67 (7,64 – 7,69) minutos. Os outros picos fora deste tempo correspondem a outras drogas utilizadas na cirurgia e substâncias do tecido adiposo.

Sabendo-se a equivalência entre área e concentração iniciamos a análise dos gráficos gerados pelas amostras. O cromatograma abaixo demonstra o resultado da análise de uma cromatografia típica, escolhido para ilustração (Figura 5).

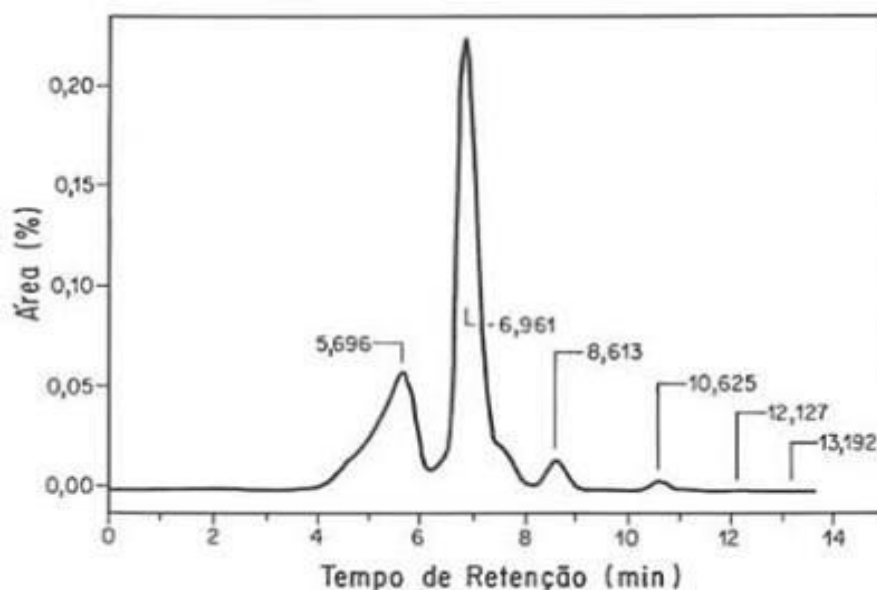


Figura 5: Cromatograma obtido por HPLC

Para a interpretação do cromatograma se observou o tempo de retenção das substancias, no caso da cefazolina, em nosso trabalho, é próximo a 7,67 minutos. Neste tempo de retenção deve existir um pico no qual o software projeta uma área no gráfico. O valor desta área é o dado de entrada da equação para obtermos a concentração correspondente em comparação com as áreas das amostras controle.

Em todas as amostras, finais e iniciais, são realizadas três análises em cada, então, se o n é de 19 pacientes com 2 amostras cada tem-se 114 gráficos. Estes cromatogramas obtidos geraram um valor de área, que foi convertida em um valor de concentração, utilizando a equação de regressão.

A média aritmética das concentrações foi obtida a partir dos dados das três repetições, e os resultados estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Concentração de cefazolina nas amostras iniciais(1) e finais(2) em $\mu\text{g/ml}$:

Paciente	Amostra 1	Amostra 2
1	4,45	12,94
2	6,07	4,3
3	6,22	5,8
4	6,35	5,98
5	5,28	4,04
6	4,93	11,12
7	10,64	7,6
8	10,61	8,09
9	9,29	4,9
10	5,56	8,6
11	4,93	4,41
12	7,84	9,5
13	5,73	8,95
14	7,51	8,77
15	5,07	4,37
16	10,86	9,4
17	6,35	8,99
18	5,11	8,08
19	7,11	10,98

Acerca do nível de cefazolina, a média do primeiro momento foi de 6,1 (4,45 – 10,86) $\mu\text{g/mL}$ com desvio padrão de 2,2 $\mu\text{g/mL}$. No segundo momento foi verificada uma média de 8,4 (4,04 – 13,02) $\mu\text{g/mL}$ com desvio de 2,9 $\mu\text{g/mL}$. Nos dois momentos avaliados, o nível de cefazolina apresentou comportamento semelhante a distribuição normal (p-valor = 0,507 e 0,878, respectivamente).

Quanto ao tempo de medição, em média, o grupo apresentou tempo médio do momento 1 de 26,5 (19 – 35) minutos com desvio padrão de 4,5 minutos. No momento 2, o tempo médio foi de 180,0 (60 – 210) minutos com desvio padrão de 49,9 minutos. Ainda, observa-se que a distribuição do tempo 1 e do tempo 2 apresenta comportamento normal (p-valor = 0,827 e 0,148, respectivamente).

Na tabela 3 está a análise descritiva dos pacientes avaliados segundo o IMC, tempo 1, tempo 2, nível de cefazolina no momento 1 e nível de cefazolina no momento 2. Verificou-se que a média do IMC foi de 26,5 kg/m^2 com desvio padrão de 4,1 kg/m^2 . O teste de normalidade não foi significativo (p-valor = 0,999) indicando que a distribuição do IMC no grupo avaliado apresenta um comportamento normal.

Tabela 3. Análise descritiva das medidas avaliadas.

Medida avaliada	Mín - Max	Média	Mediana	Desvio padrão	IC	p-valor ¹
IMC	18,7 - 33,30	26,5	26,6	4,1	24,5 - 28,6	0,999
Tempo 1	19,0 - 35,0	26,5	26,0	4,5	23,8 - 28,2	0,827
Tempo 2	60,0 - 210,0	180,0	151,9	49,9	127,1 - 176,7	0,148
cefazolina 1	4,4 - 10,9	6,8	6,1	2,2	5,7 - 7,9	0,507
cefazolina 2	4,0 - 13,0	8,1	8,4	2,9	6,6 - 9,5	0,878

¹p-valor do teste de Kolmogorov Smirnov (se p-valor < 0,05 a medida avaliada não possui distribuição normal).

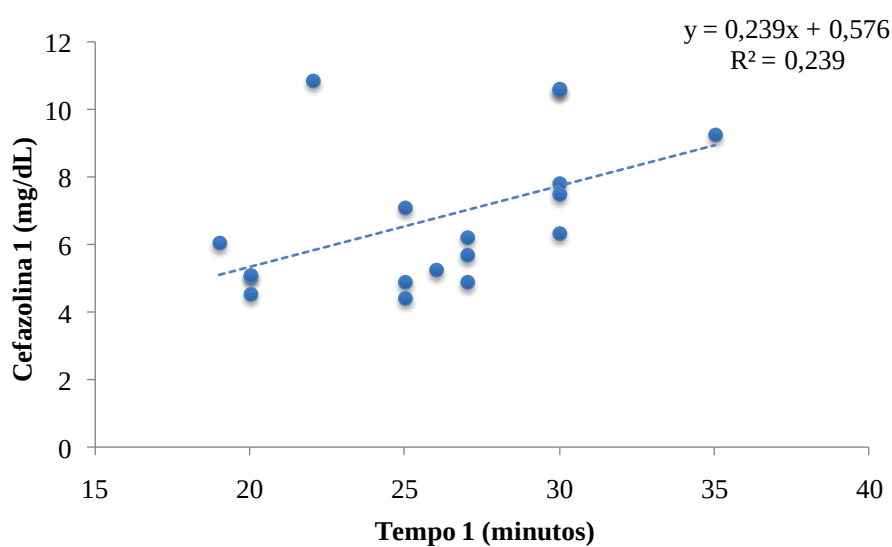
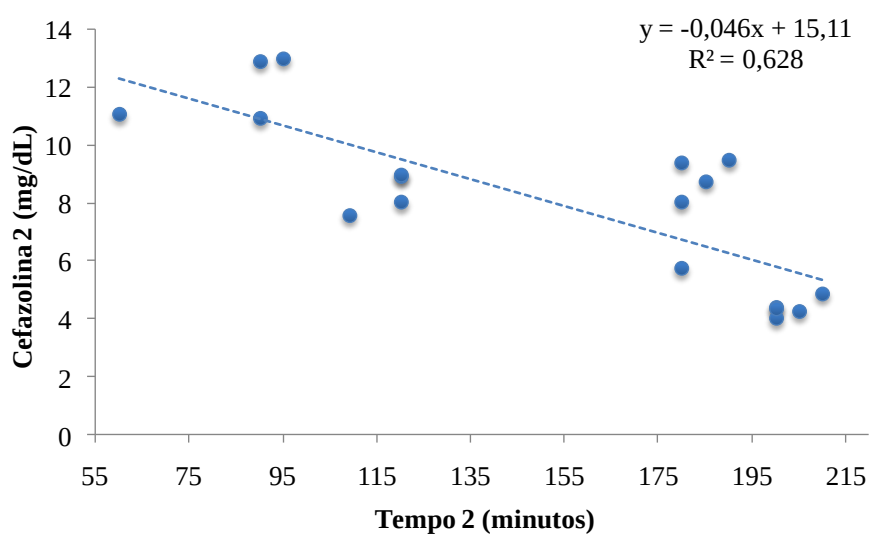
A tabela 4 apresenta a análise de correlação entre as medidas avaliadas e o ajuste de modelo de regressão entre elas. Verifica-se que houve correlação positiva e significativa entre o tempo 1 e o nível de cefazolina 1 ($r = 0,489$ e $p\text{-valor} = 0,039$), indicando que com o aumento do tempo 1 ocorre, proporcionalmente, o aumento do nível de cefazolina do primeiro momento. Na avaliação do tempo 2 e o nível de cefazolina 2 verifica-se uma correlação inversamente proporcional e significativa entre os fatores ($r = -0,793$ e $p\text{-valor} < 0,001$), indicando que com o aumento do tempo 2 há a diminuição do nível de cefazolina 2. Quanto ao IMC e a cefazolina 2, a relação é inversamente proporcional e também significativa ($r = -0,510$ e $p\text{-valor} = 0,031$). Ou seja, com o aumento do IMC há uma redução da cefazolina

No ajuste do modelo de regressão, verifica-se que o aumento em um minuto tempo 1 corresponde, em média, a um aumento de $0,240 \mu\text{g/dL}$ de cefazolina enquanto que no momento 2 um aumento de um minuto corresponde a uma redução de $-0,046 \mu\text{g/dL}$. Quanto ao IMC, com o aumento de 1kg/m^2 há a redução de cerca de $0,510\mu\text{g/dL}$ de cefazolina no momento 2.

Tabela 4. Análise de correlação e ajuste do modelo de regressão entre as medidas avaliadas.

Relação avaliada	Correlação		Regressão		
	r	p-valor	b	R ²	p-valor
Tempo 1 x cefazolina 1	0,489	0,039	0,239	0,239	0,039
Tempo 2 x cefazolina 2	-0,793	<0,001	-0,046	0,628	<0,001
IMC x cefazolina 2	-0,510	0,031	-0,366	0,259	0,031

Nota: r = coeficiente de correlação; ¹p-valor do teste de correlação de Pearson. ²p-valor do teste de correlação de Spearman (se p-valor < 0,05 a relação avaliada é significativa).

**Figura 6:** Ajuste do modelo de regressão tempo 1 x cefazolina 1**Figura 7:** Ajuste do modelo de regressão tempo 2 x cefazolina 2

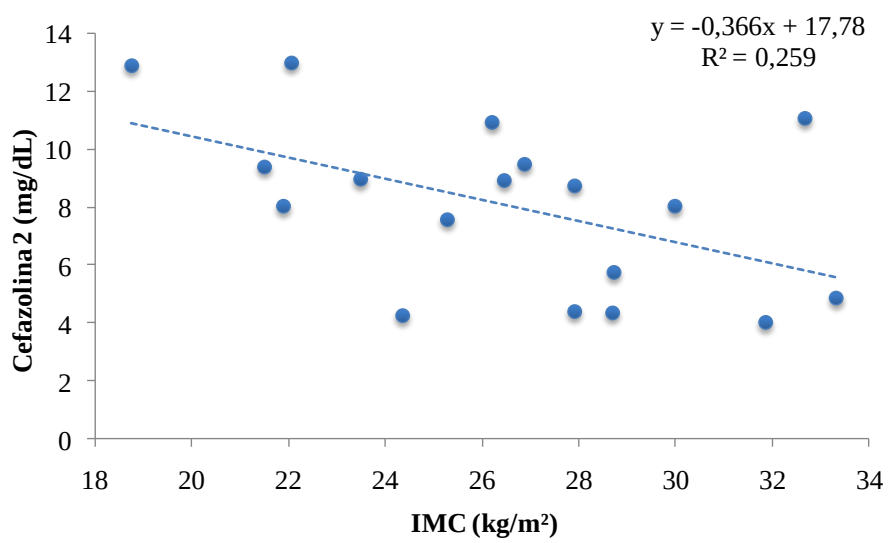


Figura 8. Ajuste do modelo de regressão IMC x cefazolina 2.

6 DISCUSSÃO



Para validar o método de HPCL, na análise das cefalosporinas, Steven et al.⁽⁴⁵⁾, publicaram um artigo onde descreve a análise de cromatografia líquida em 10 cefalosporinas diferentes, utilizando um procedimento de extração com reagentes facilmente ajustáveis para cada cefazolina, em qualquer uma de suas três fases móveis. Todos os experimentos foram realizados com plasma humano, coletados do banco de sangue do Akron City Hospital, e adicionado a eles antibiótico. A cromatografia foi realizada à temperatura ambiente, utilizando a detecção UV a 254 nm e uma coluna C-18 (300 x 4mm). Os antibióticos foram quantificados através da medida das alturas de pico de cada cefalosporina, esses picos são estabelecidos pelas características próprias de cada substância⁽⁴⁵⁾.

A análise estatística dos dados cromatográficos para cada amostra de plasma enriquecido com antibiótico foi realizado em todas as gamas terapêuticas de cada cefalosporina. Estas várias faixas terapêuticas foram determinadas a partir de dados clínicos coletados em estudos prévios, utilizando o ensaio microbiológico de difusão em ágar.

Após as análises citadas, o estudo afirmou que o método de HPLC está em conformidade com os critérios de aceitabilidade clínica com excelente precisão, especificidade, e sensibilidade. Nesse sentido, dados dessa pesquisa indicam que o HPLC é facilmente adaptável para a dosagem dos níveis de cefalosporinas.

Dessa forma, este estudo confirma o que hoje está recomendado na Farmacopeia Brasileira e americana no que se refere a quantificação da cefazolina, o que reafirma a credibilidade referente aos resultados aqui encontrados, na medida que foram utilizados métodos muito semelhantes de diluentes e ainda realizados avanços com relação a coluna utilizada (C-18 300 250 x 4,6mm), no que tange o trabalho

aqui realizado, tem-se uma tecnologia mais avançada e que fornece mais precisão nos resultados⁽⁴⁵⁾.

Em revisão publicada na revista *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, em que foram analisados artigos sobre métodos analíticos para cefalosporinas em fluidos biológicos, ficou evidente que, desde 1980, a cromatografia é a principal técnica de análise utilizada para as medidas das cefalosporinas. Essa tecnologia oferece seletividade, acurácia e facilidade no seu uso. Notou-se, assim, que, nos artigos estudados, a seleção adequada do método depende das restrições impostas pelo objetivo do estudo. Nas pesquisas avaliadas foram dosados cefalosporinas em tecidos musculares, ósseos e urina, e, na maioria deles, o HPLC foi a técnica preferida, uma vez que tem a capacidade de distinguir entre o fármaco e metabolitos⁽⁴⁶⁾.

Em outros estudos foram utilizados métodos distintos de dosagem, que não o HPLC, e os resultados certamente foram menos específicos. Nestes casos, as dosagens microbiológicas, enzimáticas e métodos fluorimétricos oferecem uma facilidade no volume de amostras analisadas, porém às custas de menor especificidade⁽⁴⁶⁾.

Dessa maneira, novamente, a presente revisão busca reafirmar que a escolha do HPLC como método de quantificação da cefazolina é, há bastante tempo, o mais preciso e mais comumente escolhido pelos pesquisadores desde os anos 80⁽⁴⁶⁾.

Em um estudo publicado em 2011, Pevzner et al⁽⁴⁷⁾ dosaram, através da difusão em ágar, a cefazolina no tecido adiposo de 29 pacientes e o correlacionaram com o IMC. Foram injetados 2 g de antibiótico 30-60 minutos antes da incisão. Seus resultados demonstraram que as concentrações de cefazolina foram inversamente proporcionais ao IMC e uma porção considerável dos pacientes com IMC acima de 40 não atingiram concentrações inibitórias mínimas para cocos Gram negativos, sugerindo que a dose atualmente recomendada pode ser falha em pacientes obesos. O estudo desses autores indicam que em pacientes com IMC abaixo de 40, a dose de 2g de cefazolina é suficiente para atingir a concentração inibitória mínima, que está em conformidade com os resultados encontrados na amostra da pesquisa aqui realizada, apesar disso, o autor supracitado utilizou uma técnica, para a dosagem da cefazolina, diferente da recomendada pelas farmacopeias brasileira e americana. Entretanto, o método de difusão em ágar é mais amplamente utilizado para determinação de potência do

antibiótico e não para quantificação do mesmo. Esse método tem seu resultado em microgramas de cefazolina por grama de tecido e a amostra aqui utilizada avalia a dose em microgramas de cefazolina por mililitros de diluente, dificultando ainda mais a comparação dos dados.

Todd Waltrip et al.⁽⁴⁸⁾, produziram um estudo com 137 pacientes, tendo como objetivo conhecer a segurança dos esquemas de profilaxia com cefazolina em cirurgia cardíaca. Foram coletadas amostras de tecidos adiposos do subcutâneo de 34 pacientes, próximo a ferida do esterno, em seguida levados ao laboratório para dosagem da concentração de cefazolina. Através do HPLC foram definidas as concentrações de cefazolina nos tecidos. Nos grupos estudados, dois se assemelham aos encontrados no trabalho que aqui se apresenta: o grupo 1 em que foi feito 1g de cefazolina no pré-operatório e mais 1 grama ao final; e o grupo 2 que recebeu 2 gramas de cefazolina no pré-operatório e infusão contínua de 20 mg/min durante toda a cirurgia.

O resultado encontrado por Waltrip et al.⁽⁴⁸⁾ foi que no grupo 1 a concentração de cefazolina variou entre 3 a 6 µg/ml e no grupo 2, de 5 a 16 µg/ml. Notou-se, então, que no grupo 1, em que a dose de cefazolina foi menor, a concentração segura não se manteve por toda a cirurgia. Entretanto, no grupo em que a dose foi mais elevada, mais semelhante à utilizada na pesquisa do trabalho aqui apresentado, a concentração inibitória mínima foi superada durante toda cirurgia.

Pode-se utilizar tal estudo para comparar com os atuais resultados, pois, mesmo o tecido adiposo não sendo da mesma região, a técnica utilizada para a dosagem da cefazolina foi muito semelhante e os pacientes foram submetidos aos mesmos tipos de procedimentos cirúrgicos. Assim, mesmo extrapolando os resultados com cálculos simples de correlação para dose utilizada no atual trabalho os resultados foram muito semelhantes⁽⁴⁷⁾.

Fellinger et al.⁽⁴⁹⁾, em 2001, analisaram a concentração sérica de cefazolina em pacientes que se submeteram a cirurgia cardíaca com uso de CEC. Este grupo, de 10 pacientes, recebeu 1 grama de cefazolina na indução anestésica e mais 1 grama logo ao instalar a CEC. A cefazolina foi extraída de amostras sanguíneas e medida através do HPLC em 5 tempos no pós-operatório. Através da análise dos resultados ficou

evidente que os níveis de cefazolina permaneceram, consistentemente, acima dos MIC90s tanto para *S. aureus* quanto *S. epidermidis* em todo o tempo da cirurgia.

Os níveis mais elevados de cefazolina no soro, com uma média de 35,56 µg/ml, ocorreram logo após a administração da segunda dose de cefazolina durante CEC. Os níveis mais baixos de cefazolina no soro, com média de 6,34 µg/mL, foram encontrados logo após o início da CEC e antes da administração da segunda dose de cefazolina.

Assim, apresenta-se um outro estudo que se encontra em paridade com os resultados aqui defendidos, pois, mesmo que não dose a cefazolina diretamente no tecido, valeu-se da mesma técnica de dosimetria utilizada no estudo apresentado nesta dissertação.

Nota-se então que uma dose satisfatória de cefazolina no soro pode estar correlacionada com doses eficientes no tecido adiposo do mediastino⁽⁴⁹⁾.

Pode-se citar ainda o trabalho de Caffarelli, et al.⁽⁵⁰⁾, em que 40 pacientes foram divididos em 4 grupos de 10 pacientes cada: cirurgia vascular, cirurgia com CEC menos de 120 minutos, cirurgia com CEC mais de 120 minutos e cirurgia com hipotermia profunda (20 graus °C). O objetivo era quantificar a cefazolina sérica no transoperatório e, para isso, utilizou um ensaio biológico de difusão radial. A pesquisa encontrou uma dose eficiente de cefazolina nos grupos de cirurgia vascular e cirurgia com CEC até 120 min, durante todo o tempo do procedimento. No grupo com CEC com mais de 120 minutos, a concentração de cefazolina decaiu, em 60% dos casos, para o nível mínimo, ou abaixo dele. No último grupo, pacientes que sofreram hipotermia, a concentração da cefazolina se manteve elevada em todo o período estudado e em níveis superiores aos outros grupos⁽⁵⁰⁾.

A dificuldade para comparar tal estudo com a este aqui realizado baseia-se em dois pontos: a profilaxia da cefazolina foi feita com apenas 1 grama antes do início da cirurgia e o método de quantificação não foi o mesmo. Ao levar-se em conta essas observações, utilizando a metade da dose da amostra utilizada na pesquisa dessa dissertação, alcançaram um nível seguro de cefazolina plasmática em 75% dos pacientes. Assim, tal trabalho se soma a outros estudos que ratificam os resultados encontrados no estudo aqui apresentado e reafirma a sintonia com a literatura⁽⁵⁰⁾.

O recente estudo publicado por Andreas et al.⁽¹⁷⁾ revelou que a retirada da artéria mamária prejudica seriamente a penetração local de antibiótico durante CRM. Neste estudo, observaram que a concentração de cefazolina no tecido subcutâneo pré-esternal do lado esquerdo (onde foi retirado a artéria mamária) era constantemente menor em relação ao lado direito, 3 dos 8 pacientes estudados chegaram a ter concentrações abaixo do recomendado no lado esquerdo do tórax. Mesmo com a falha na proteção em 3 pacientes, a média global da concentração do antibiótico foi mantida durante toda a cirurgia em níveis altos (17,5 µg/ml), bem acima dos encontrados no trabalho aqui realizado. Deve-se considerar que a dose profilática feita (4 gramas no início da cirurgia e mais 2g ao final) foi o dobro da utilizada na amostra aqui apresentada.

Pode-se comparar os valores de concentração do estudo de Andres com aqueles aqui defendidos, mesmo que o primeiro tenha coletado a cefazolina através de microdiálise, a dosagem foi realizada através de HPLC, utilizando coluna semelhante. Ao fazer-se cálculos de proporcionalidade das médias é notável que a concentração de cefazolina no tecido adiposo pré-esternal do lado direito (10,9 µg/ml +/- 4,7) é semelhante à encontrada no tecido adiposo do mediastino, apresentado na pesquisa aqui realizada (7,81µg/ml)⁽¹⁷⁾.

Em trabalho produzido na Medical University of Vienna, analisou-se a penetração da cefazolina no tecido ósseo esponjoso do esterno durante a CRM em apenas 9 pacientes. Nestes foram aplicados 4 g de cefazolina 60 min antes da incisão da pele e, adicionalmente, 2 g durante o fechamento da pele.

Foram inseridas sondas de micro diálise no esterno, através das quais coletou-se as amostras por microfiltração. A solução filtrada foi analisada através de HPLC e os resultados demonstraram medias de concentração em torno de 135 µg/ml, o que excede a concentração inibitória mínima recomendada na literatura. Tal estudo, mesmo utilizando métodos semelhantes, obteve concentrações muito acima daquelas aqui encontradas, no sentido que utilizou doses profilática duas vezes maiores do que a aplicada nas amostras apresentadas nessa dissertação. O tecido ósseo esponjoso tem uma vascularização muito superior à do tecido adiposo, assim proporciona uma maior penetração da cefazolina ⁽⁵¹⁾.

Koji Yamada, et al.⁽³⁷⁾, avaliaram 43 pacientes submetidos a cirurgia ortopédica e utilizou o HPLC como método de dosagem da cefazolina. Os participantes receberam 2 g de cefazolina antes da incisão e foram analisados as concentrações de antibiótico no soro e no tecido ósseo da tíbia e colo do fêmur. Foi necessário uma forma diferente de extração da cefazolina em comparação àquela aqui apresentada, pois a composição do tecido ósseo é consideravelmente diferente. Um total de 86 peças ósseas foram obtidos e analisadas durante todo o período do estudo. O osso era esponjoso e foram obtidos a partir do colo do fêmur e da região trocantérica. As medidas de concentração no osso foram: $32,3 \pm 15,2 \mu\text{g/ml}$ (variação, 11,4-70,0 $\mu\text{g / ml}$) para a tíbia e $16,0 \pm 10,4 \mu\text{g/ml}$ (variação, 6,3-46,3 $\mu\text{g/ml}$) para o fêmur. Todas as amostras de osso excederam o MIC 90. A concentração no soro foi de aproximadamente 130 $\mu\text{g/ml}$, já as concentrações séricas excederam o MIC 90 para a cefazolina em 40 das 42 (95%) amostras.

Assim, percebe-se mais um estudo que, mesmo utilizando tecidos diferentes e métodos de HPLC adaptados para tecido ósseo, fornece resultados concordantes com os resultados defendidos no presente trabalho. Destaca-se, ainda, a concentração das amostras de tíbia, em que a medida foi um pouco acima da que encontrou-se na pesquisa aqui defendida. Portanto, reitera o resultado encontrado no estudo de Andreas et al.⁽⁵¹⁾, em que as concentrações de cefazolina no tecido esponjoso ósseo são maiores em relação ao tecido adiposo.

7 CONCLUSÃO



Na população estudada foi encontrado uma concentração adequada de cefazolina no tecido adiposo do mediastino, tanto no início da cirurgia quanto ao seu término. Houve correlação positiva e significativa entre o tempo inicial da cirurgia e o nível de cefazolina na primeira dosagem. Na avaliação do tempo final e o nível de cefazolina na segunda dosagem verifica-se uma correlação inversamente proporcional e significativa entre os fatores.

REFERÊNCIAS

- 1- Braile DM, Gomes WJ. Evolução da cirurgia cardiovascular: a saga brasileira. Uma história de trabalho, pioneirismo e sucesso. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):141-2. doi:10.1590/S0066-782X201000020 0002.
- 2- Sá MPBO, Lima ENS, Lima RC, Silva FPV, Rueda FG, Escobar RR, Cavalcanti PEF. Postoperative mediastinitis in cardiovascular surgery. Analysis of 1038 consecutive surgeries. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(1):19-24. doi:10.1590/S0102-76382010000100008.
- 3- Engelman R, Shahian D, Shemin R, Sloane G, Bratzler D, Edwards F, et al. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part II: Antibiotic Choice. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1569-76. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.09.046.
- 4- Lesser G, Deutsch S. Measurement of adipose tissue blood flow and perfusion in man by uptake of ³⁵Kr. *J Appl Physiol.* 1967;23(5):621-32.
- 5- Trick WE, Scheckler WE, Tokars JL, Jones KC, Reppen ML, Smith EM, Jarvis WR. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(1):108-14.
- 6- Sampaio DT, Alves JCR, Silva AF, Lobo Jr. NC, Simões D, Faria W, Lobato A, Figueroa CCS. Mediastinite em cirurgia cardíaca: tratamento com epíplon. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2000;15(1):23-31. doi:10.1590/S0102-76382000000100004.
- 7- Tiveron MG, Fiorelli AI, Mota EM, Mejia OAV, Brandão CMA, Dallan LAO. et al. Fatores de risco pré-operatórios para mediastinite após cirurgia cardíaca: análise de 2768 pacientes. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(2): doi:10.5935/1678-9741.20120035.
- 8- El Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(3):1030-6. doi:10.1590/S1806-37132008000900004.

- 9- Moreschi AH, Macedo Neto AV, Barbosa AV, Saueressi MG. Tratamento agressivo com retalho muscular e/ou omentopexia nas infecções do esterno e mediastino anterior em pós-operatório de esternotomia. J Bras Pneumol. 2008;34(9):. doi:10.1590/S1806-37132008000900004
- 10- Berg HF, Brands WG, van Geldrop TR, Kluytmans- Vanden Bergh FQ, Kluytmans JA - Comparison between closed drainage techniques for the treatment of postoperative mediastinitis. Ann Thorac Surg 2000; 70: 924-9
- 11- SOUZA, VC ET AL - Mediastinite pós-esternotomia longitudinal para cirurgia cardíaca: 10 anos de análise. Rev Bras Cir Cardiovasc 2002; 17(3): 266-270
- 12- Wouters R, Wellens F, Vanermen H, Geest RD, Degrieck I, Meerleer FD. Sternalitis and mediastinitis after coronary artery bypass grafting. Texas Heart Inst J 1994;21:183-8.
- 13- The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. Fred H. Edwards, MD, Richard M. Engelman, MD. Ann Thorac Surg 2006;81:397-404
- 14- Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, et al. Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg. 2000;70:2004-7.
- 15- Michael Gorlitzer, Prevention of sternal wound complications after sternotomy: results of a large prospective randomized multicentre trial, Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 17 (2013) 515-522 ORIGINAL ARTICLE – CARDIAC GENERAL doi:10.1093/icvts/ivt240 Advance Access publication 11 June 2013
- 16- MAGEDANZ, EH ET AL - Elaboração de escore de risco para mediastinite pós-cirurgia de revascularização do miocárdio Rev Bras Cir Cardiovasc 2010; 25(2): 154-159
- 17- Martin Andreas, MD, MBA, Markus Zeitlinger, MD, Martina Hoeflerl, PhD, et al. Internal Mammary Artery Harvesting Influences Antibiotic Penetration Into Presternal Tissue. Ann Thorac Surg 2013;95:1323-30.
- 18- ARRUDA, MVF ET AL - O uso da vancomicina em pasta na hemostasia do esterno e profilaxia da mediastinite ev Bras Cir Cardiovasc 2008; 23(1): 35-39

- 19- Demmy TL, Park SB, Liebler GA, et al. Recent experience with major sternal wound complications. *Ann Thorac Surg* 1990;49:458-62.
- 20- Kohman LJ, Coleman MJ, Parker FB. Bacteremia and sternal infection after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1990;49:454-7.
- 21- Bitkover CY, Cederlund K, Aberg B, et al. Computed tomography of the sternum and mediastinum after median sternotomy. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:858-63
- 22- Macedo CA, Baena MES, Uezumi KK, Castro CC, Lucarelli CL, Cerri GG. Mediastinite aguda: aspectos de imagem pós-cirurgias cardíacas na tomografia computadorizada de multidetectores. *Radiol Bras*. 2008;41(4):269-273.
- 23- Jolles H, Henry DA, Roberson JP, et al. Mediastinitis following median sternotomy: CT findings. *Radiology*. 1996;201:463-6.
- 24- Merrill WH, Akhter SA, Wolf RK, et al. Simplified treatment of postoperative mediastinitis. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:608-12.
- 25- Johan Sjögren . Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 30 (2006) 898 – 905 Review
- 26- Sarr MG, Gott VL, Townsend TR. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1984;38:415 – 23
- 27- Cartier R, Diaz OS, Carrier M, Leclerc Y, Castonguay Y, Leung TK. Right ventricular rupture. A complication of postoperative mediastinitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1036 – 9
- 28- Rand RP, Cochran RP, Aziz S, Hofer BO, Allen MD, Verrier ED, Kunzelman KS. Prospective trial of catheter irrigation and muscle flaps for sternal wound infection. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1046 – 9.
- 29- Jurkiewicz MJ, Bostwick III J, Hester TR, Bishop JB, Craver J. Infected median sternotomy wound. Successful treatment by muscle flaps. *Ann Surg* 1980;191:738 – 44.

- 30- Yuen JC, Zhou AT, Serafin D, Georgiade GS. Long-term sequelae following median sternotomy wound infection and flap reconstruction. *Ann Plast Surg* 1995;35:585 – 9
- 31- Milano CA, Georgiade G, Muhlbaier LH, Smith PK, Wolfe WG. Comparison of omental and pectoralis flaps for poststernotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg* 1999;67:377 – 80
- 32- Jones G, Jurkiewicz MJ, Bostwick J, Wood R, Bried JT, Culbertson J, Howell R, Eaves F, Carlson G, Nahai F. Management of the infected median sternotomy wound with muscle flaps. The Emory 20-year experience. *Ann Surg* 1997;225:766 – 76.
- 33- Catarino PA, Chamberlain MH, Wright NC, Black E, Campbell K, Robson D, Pillai RG. High-pressure suction drainage via a polyurethane foam in the management of poststernotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg* 2000;70: 1891 – 5.
- 34- Klesius AA, Dzemali O, Simon A, Kleine P, bdel-Rahman U, Herzog C, Wimmer-Greinecker G, Moritz A. Successful treatment of deep sternal infections following open heart surgery by bilateral pectoralis major flaps. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:218 – 23
- 35- Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures. *Unfallchirurg* 1993;96:488 – 92
- 36- World Health Organization. WHO Symposium: Use and Abuse of Antibiotics Worldwide. 1998; WHO: Sept. 29-30, Freiburg, FRG.
- 37- Koji Yamada MD, Kunihiro Matsumoto PhD, Fumiaki Tokimura MD, Hiroshi Okazaki MD, PhD, Sakae Tanaka MD, PhD. Are Bone and Serum Cefazolin Concentrations Adequate for Antimicrobial Prophylaxis? *Clin Orthop Relat Res* (2011) 469:3486–3494
- 38- Ferraz EM, Bacelar TS, Aguiar JLA, Ferraz AAB, Pagnossin G, Batista JEM. Would Infection Rates in Clean Surgery: A Potentially Misleading Risk Classification. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:457-462.
- 39- Ferraz EM, Mathias CA, Ferraz AAB, Bacela TS, Campos JM, Araujo Jr GC. Rational Use of Antibiotics in General Surgery. In 5th World Congress on

Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis. Pathophysiology, Immune Consequences and Therapy. Eugene Faist. Ed. Montuzzi. Munich(Germany), 2000.

- 40- Finkelstein R, Rabion G, Mashiah T, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:326-32.
- 41- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement. M100-S20. Vol 30, No. 1. Wayne (PA):Clinical Laboratory Standards Institute; 2010.
- 42- Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis 2004;38:1706 -1715.
- 43- Jennifer M. Andrews, Determination of minimum inhibitory concentrations. J. Antimicrob. Chemother. (2001) 48 (suppl 1): 5-16.
- 44- ANVISA <http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/index.htm>
- 45- Steven A. Sings, Thomas M. File, and James S. Tan. High-Pressure Liquid Chromatographic Method for Analysis of Cephalosporins. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Nov. 1984, p. 652-655.
- 46- Roger D. Toothaker, D. Scott Wright, and Lawrence A. Pachla. Recent Analytical Methods for Cephalosporins in Biological Fluids. Antimicrobial agents and chemotherapy. Aug. 1987, p. 1157-1163
- 47- Pevzner L, Swank M, Krepel C, Wing DA, Chan K and Edmiston CE. Effects of Maternal Obesity on Tissue Concentrations of Prophylactic Cefazolin During Cesarean Delivery. Obstetrics & gynecology. 2011;117(4):877-82.
- 48- Todd Waltrip, Robert Lewis, Vyvy Young, Et al .A Pilot Study to Determine the Feasibility of Continuous Cefazolin Infusion. SURGICAL INFECTIONS Volume 3, Number 1, 2002
- 49- Erika K. Fellingner, MD, Bruce J. Leavitt, MD, and James C. Hebert, MD, FACS . Serum Levels of Prophylactic Cefazolin During Cardiopulmonary Bypass Surgery. Ann Thorac Surg 2002;74:1187-90.

- 50- Anthony D. Caffarelli, MD,^a Jeff P. Holden, MD,^b Ellen Jo Baron, PhD, D. Et al. Plasma cefazolin levels during cardiovascular surgery: Effects of cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1338-43
- 51- Andreas M, Zeitlinger M, Wisser W, Jaeger W, Maier-Salamon A, Thalhammer F et al. Cefazolin and linezolid penetration into sternal cancellous bone during coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:758-64

APÊNDICES



APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PESQUISA: DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE CEFAZOLINA NO TECIDO ADIPOSE DO MEDIASTINO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA.

ORIENTADOR: FERNANDO R. DE MORAES NETO

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: RODRIGO M. TCHAIK

ENDEREÇO DO RESPONSÁVEL: RODOVIA BR 101 SUL, S/N - KM 28 - CABO SANTO AGOSTINHO-PE, CEP:54510-000 - TELEFONES: (81) 31830000 / 96591418 E-MAIL: ROD23960@HOTMAIL.COM

ENDEREÇO DO COMITÊ DE ÉTICA: AVENIDA DA ENGENHARIA, S/N, 1º ANDAR, SALA 4, CIDADE UNIVERSITÁRIA, 50740-6001, RECIFE - PE, BRASIL. TELEFONE/FAX: (81) 2126-8588 E-MAIL: CEPCCS@UFPE.BR

O SENHOR (A) ESTÁ SENDO CONVIDADO PARA PARTICIPAR, COMO VOLUNTÁRIO, DE UMA PESQUISA CIENTÍFICA PARA DOSAGEM DO ANTIBIÓTICO NO TECIDO ADIPOSE (GORDURA) DURANTE A CIRURGIA A QUAL SERÁ SUBMETIDO. APÓS SER ESCLARECIDO (A) SOBRE AS INFORMAÇÕES A SEGUIR, NO CASO DE ACEITAR QUE FAÇA PARTE DESTA ESTUDO, ASSINE AO FINAL DESTA DOCUMENTO. EM CASO DE RECUSA O SR.(A) NÃO SERÁ PENALIZADO DE FORMA ALGUMA. EM CASO DE DÚVIDA VOCÊ PODE ENTRAR EM CONTATO COM O PESQUISADOR RESPONSÁVEL OU COM O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), ATRAVÉS DOS ENDEREÇOS ACIMA.

EM VIRTUDE DE DOENÇA PREVIA COMO ATROSCLOSE CORONARIANA, VALVULOPATIAS, ANEURISMA DE AORTA DENTRE OUTRAS O SENHOR (A) NECESSITARÁ SUBMETTER-SE A UMA CIRURGIA CARDÍACA (REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO, TROCA VALVULAR, CORREÇÃO DE AORTA ASCENDENTE ENTRE OUTRAS) PARA O TRATAMENTO DE SUA DOENÇA.

PARA CADA TIPO DE CIRURGIA CARDÍACA UTILIZA-SE DE UMA TÉCNICA CIRÚRGICA ESPECÍFICA QUE TEM RISCOS ESPECÍFICOS E SERÃO DESCRITOS DETALHADAMENTE PELA EQUIPE CIRÚRGICA REALIZADORA O PROCEDIMENTO AINDA NO PRÉ-OPERATÓRIO.

É NECESSÁRIO O USO DE ANESTESIA GERAL PARA REALIZAR A CIRURGIA, CUJA TÉCNICA E MEDICAÇÕES ANESTÉSICAS SERÃO DE INDICAÇÃO E RESPONSABILIDADE DO MÉDICO ANESTESISTA.

O RISCO A QUE O SENHOR (A) SERÁ EXPOSTO É INERENTE (LIGADO) A QUALQUER CIRURGIA CARDÍACA E, COMO BENEFÍCIO A MELHORA DO SEU PROBLEMA DE SAÚDE.

A SUA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA SERÁ A DE FORNECER UM PEQUENO SEGMENTO DE TECIDO ADIPOSE (GORDURA) DA PARTE DE DENTRO DO TÓRAX (MEDIASTINO). ESTA RETIRADA TEM UMA PEQUENA CHANCE DE CAUSAR MÍNIMO SANGRAMENTO QUE PODE SER CONTROLADO DE IMEDIATO. ESTE TECIDO PERMITIRÁ A DOSAGEM DO ANTIBIÓTICO QUE SERÁ UTILIZADO POR OCASIÃO DA CIRURGIA PARA PREVENÇÃO DE INFECÇÃO

DE FERIDA OPERATÓRIA (CICATRIZ). CASO NÃO ACEITE PARTICIPAR O SR (A) SERÁ OPERADO DA MESMA FORMA E NA MESMA DATA. O SENHOR (A) TAMBÉM ESTA LIVRE PARA INTERROMPER, A QUALQUER MOMENTO, A SUA AUTORIZAÇÃO NA PESQUISA, SEM NENHUMA FORMA DE PREJUÍZO AO SEU ATENDIMENTO. PARTICIPANDO DESSE ESTUDO O SENHOR (A) ESTARÁ CONTRIBUINDO VOLUNTARIAMENTE PARA SE CONHECER SE A DOSE DE ANTIBIÓTICO ATUALMENTE RECOMENDADA PARA PREVENIR INFECÇÕES ESTÁ ATINGINDO OS NÍVEIS INDICADOS NO TECIDO ADIPOSEO (DE GORDURA) DOS PACIENTES SUBMETIDOS CIRURGIA CARDÍACA. ASSIM AS PRÓXIMAS PESSOAS QUE SERÃO OPERADAS APÓS ESSE ESTUDO PODERÃO SER BENEFICIADAS.

EU _____, RG Nº _____, FUI INFORMADO QUE NECESSITO DE TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA TRATAR PROBLEMAS CARDIOVASCULARES.

FUI ESCLARECIDO PELO PESQUISADOR SOBRE A MINHA PARTICIPAÇÃO OU NÃO DA PESQUISA, SOBRE OS RISCOS E OS BENEFÍCIOS DA MINHA PARTICIPAÇÃO. O PESQUISADOR SE COMPROMETE A PRESERVAR A MINHA PRIVACIDADE E ASSEGURA A CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS E INFORMAÇÕES COLETADAS, GARANTINDO QUE OS RESULTADOS OBTIDOS SERÃO UTILIZADOS APENAS PARA ALCANÇAR OS OBJETIVOS DO TRABALHO, EXPOSTO ACIMA, INCLUINDO SUA PUBLICAÇÃO NA LITERATURA CIENTÍFICA ESPECIALIZADA. DÚVIDAS OU OUTRAS INFORMAÇÕES A QUALQUER MOMENTO PODERÃO SER ESCLARECIDAS COM O MÉDICO RESPONSÁVEL PELA PESQUISA E NO COMITÊ DE ÉTICA DA UFPE NO ENDEREÇO ACIMA, BEM COMO PODEREI APRESENTAR RECLAMAÇÕES OU RECURSOS EM RELAÇÃO À PESQUISA. POR TAL RAZÃO E NESTAS CONDIÇÕES, DOU O MEU CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A PARTICIPAÇÃO COMO VOLUNTÁRIO DO PROJETO DE PESQUISA SUPRACITADO, SOB A RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR DR. RODRIGO M. TCHAICK.

RECIFE _____ DE _____ DE 2013

PACIENTE

TESTEMUNHA

TESTEMUNHA

PESQUISADOR

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

APÊNDICE B - Protocolo Projeto Pesquisa

Dosagem cefazolina no tecido adiposo do mediastino em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Data da cirurgia_____ Prontuário nº_____

Paciente _____

Data nascimento_____ Sexo_____ Telefone_____

HAS() DM() DSLP() DAP() Tabagismo() PESO() ALTURA()

Outras comorbidades:_____

Tipo de cirurgia_____

Creatinina_____ Ureia_____

Marca da cefazolina:_____

Hora do ATB pré-op: Hora 1 dose:_____ Hora 2 dose:_____

Hora da incisão_____ Hora de 1ª coleta de tecido adiposo_____

Hora de coleta da 2ª amostra de tecido_____ Duração da cirurgia_____

Drogas vasoativas: _____

Responsável pelo preenchimento

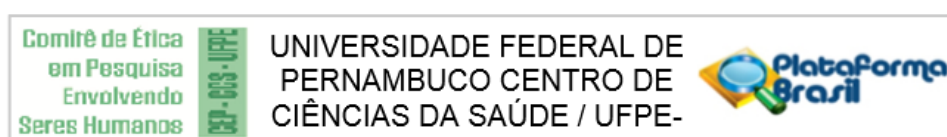
1:Coletar em recipiente limpo sem conservantes e estocar em gelo até transporte para o LIKA.

2:Identificar no recipiente o nome do paciente, a data de coleta e se é a primeira ou segunda amostra do tecido adiposo.

ANEXO



ANEXO A – Aprovação do projeto de pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Concentração de cefazolina no tecido adiposo do mediastino de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Pesquisador: Rodrigo Mezzalira Tchaick

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 22742514.6.0000.5208

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 578.390

Data da Relatoria: 02/04/2014

Apresentação do Projeto:

Mesmo com todo avanço na área das infecções de ferida operatória não estamos conseguindo reduzir as taxas de mediastinite em pós operatórios de cirurgia cardiovascular assim comprovam os dados dos trabalhos do final do século passado que são muito semelhantes as de agora.

Para se certificar da eficácia da profilaxia com cefazolina, amplamente utilizada nos procedimentos cardiovasculares, é necessário saber se a dosagem deste medicamento na região a ser abordada atinge uma dose terapêutica adequada.

Ao contrario das outras áreas já estudadas quanto a dosagem da cefazolina o mediastino e o estremo tem menos vascularização podendo não conseguir atingir a dosagem tissular estabelecida como segura para profilaxia de infecções.

Outro fator que pode estar envolvido com baixa concentração de antibiótico profilático no mediastino é o índice de massa corporal dos pacientes, em especial pacientes com sobrepeso e obesos severos. As doses de antibióticos apropriadas aos pacientes obesos, a posologia e a melhor via de administração destes ainda são alvo de inúmeros estudos, estando ainda mal definida. Estudo de intervenção e prospectivo. Serão selecionados 30 pacientes que aguardam cirurgia cardíaca.