



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

**VALIDAÇÃO DA PROCALCITONINA COMO
MARCADOR PRECOCE DE INFECÇÃO DO SÍTIO
CIRÚRGICO EM PACIENTES SUBMETIDOS À
ARTROPLASTIA .**

Paulo Rogério Gomes de Lima

RECIFE/PE

2012

Paulo Rogério Gomes de Lima

**VALIDAÇÃO DA PROCALCITONINA COMO
MARCADOR PRECOCE DE INFECÇÃO DO SÍTIO
CIRÚRGICO EM PACIENTES SUBMETIDOS À
ARTROPLASTIA .**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical.

Orientador : Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Co-orientador : Prof. Dr. Jairo de Andrade Lima

RECIFE/PE

2012

Lima, Paulo Rogério Gomes de

Validação da procalcitonina como marcador precoce de infecção do sítio cirúrgico em pacientes submetidos à artroplastia / Paulo Rogério Gomes de Lima. – Recife: O Autor, 2012.

145 folhas: il., fig.; 30 cm.

Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2012.

Inclui bibliografia, apêndices e anexo.

1. Infecção do sítio cirúrgico. 2. Procalcitonina. 3. Sensibilidade. 4. Especificidade. 5. ASEPSIS. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar. II. Título.

617.01

CDD (20.ed.)

UFPE
CS2012-059



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DO DOUTORANDO

PAULO ROGÉRIO GOMES DE LIMA

No dia 15 de março de 2012, às 08h00, na Sala Prof. Murillo La Greca – 3º andar do CCS/UFPE, os Membros Doutores a Profª. Drª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho – Presidente da Banca (UFPE), a Profª. Drª. Ana Catarina de Souza Lopes (UFPE), a Profª. Drª. Célia Maria Machado Barbosa de Castro (UFPE), o Prof. Dr. Saulo Monteiro dos Santos (UFPE) e a Profª. Drª. Heloisa Ramos Lacerda de Melo – (UFPE), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram o doutorando **PAULO ROGÉRIO GOMES DE LIMA** sobre a sua Tese intitulada “**VALIDAÇÃO DA PROCALCITONINA COMO MARCADOR PRECOCE DE INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO EM PACIENTES SUBMETIDOS À ARTROPLASTIA**”, o qual foi orientado pelo Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (UFPE) e co-orientado pelo Prof. Dr. Jairo de Andrade Lima (UFPE). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do doutorando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Profª. Drª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Profª. Drª. Ana Catarina de Souza Lopes

Profª. Drª. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof. Dr. Saulo Monteiro dos Santos

Profª. Drª. Heloisa Ramos Lacerda de Melo

APROVADO

APROVADO

Aprovado

Aprovado

Aprovado

Profª. Drª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Profª. Drª. Ana Catarina de Souza Lopes

Profª. Drª. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof. Dr. Saulo Monteiro dos Santos

Profª. Drª. Heloisa Ramos Lacerda de Melo



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

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

José Thadeu Pinheiro

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

CORPO DOCENTE

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Fábio André dos Santos Brayner

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria Amélia Vieira Maciel

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Maria do Amparo Andrade

Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Marli Tenório Cordeiro

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Valdênia Maria Oliveira de Souza

Vera Magalhães de Silveira

Gláucia Maria Assis Costa

DEDICATÓRIA

“Só sabe quem fez.”!

Esta frase, acredito eu, resume todo o trabalho e dedicação de quem se dispõe a realizar um sonho, um objetivo.

Dedico este trabalho aos meus pais (Paulo e Ivone). Ele - criatura forte, sertanejo, com sua história de vida – fez-me ver o quão valioso poder ser um homem que trabalha e tem um sonho; Ela - mulher ímpar, carinhosa, dedicada de corpo e alma a seus filhos – ensinou-me as virtudes morais e espirituais necessárias a um homem. Ambos me legaram o valor do conhecimento, a vontade de aprender e me deram a liberdade e responsabilidade para escolha dos meus caminhos.

Aos meus irmãos Ione, Ieda e Ricarte, este último que sempre me inspirou e me contagiou a estudar mais e mais, com sua inteligência e sabedoria. Irmãos e amigos eternos pela emoção de cada momento feliz ou triste, vivenciados juntos na vida.

À minha esposa Daiany, por estar comigo neste momento de realização de um sonho e me apoiar sempre em minhas decisões, ainda que elas nos deixassem longe por algum tempo, mas sabendo que, mesmo assim, estivemos sempre perto em espírito.

E, principalmente, à minha eterna bebê, minha princesa, minha melhor criação, minha filha Malu! Razão da minha existência, por quem me levanto todos os dias, com quem aprendi o significado mais amplo da palavra amor.

AGRADECIMENTOS

Mais uma vez, agradeço, enormemente, ao Prof. Dr. Ricardo Ximenes: Orientador padrão-ouro, professor e amigo, por me abrir as portas ao conhecimento científico e os olhos a um novo mundo e a uma nova forma de pensar e agir.

Ao Prof. Dr. Jairo de Andrade, co-orientador, ortopedista brilhante, que sempre me inspirou no caminho da profissão com sua capacidade técnica e amor ao paciente.

À Prof.^a Dr.^a Rosângela Coelho, coordenadora da pós-graduação, professora cuja ajuda incessante e incansável para realização desta tese me foi útil. Profissional sempre disposta a resolver nossas dúvidas e aplacar nossos medos, enquanto pós-graduandos.

À Dr.^a Dilenia Cipriano, bioquímica que, com seu vasto conhecimento científico, ajudou-nos na realização deste experimento.

Ao Doutorando em Medicina Tropical, Jefferson Almeida, e à graduanda em Biomedicina, Georgea Cahu, pela dedicação e cooperação com nosso árduo trabalho. Esta participação nos permitiu chegar à reta final do projeto.

Ao Sr. Walter Galindo, que me fez sentir em casa, desde o início da inscrição na seleção do mestrado até este momento final do meu doutoramento.

A todos os meus familiares e amigos, que me deram apoio, incentivo e coragem para prosseguir nos momentos de cansaço.

A todos os pacientes deste estudo, pelo esforço e bondade de, mesmo em situação de sofrimento, abrirem seu coração e consentirem que suas dores pudessem contribuir para o alívio futuro de outros, possibilitando a realização desta tese.

EPÍGRAFE

"A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável."

Galileu Galilei

RESUMO DA TESE

LIMA, Paulo Rogerio Gomes - VALIDAÇÃO DA PROCALCITONINA COMO MARCADOR PRECOCE DE INFECCAO DO SÍTIO CIRÚRGICO EM PACIENTES SUBMETIDOS À ARTROPLASTIA. 145f. Tese de Doutorado pela Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. Recife. Pernambuco. Brasil

RESUMO:

A infecção em cirurgias ortopédicas continua sendo uma complicação incomum e pode ser devastadora, com a perda da função e o aumento da morbidade (Luessenhop,1996). As taxas de infecção em cirurgias ortopédicas eletivas fechadas variam de 0,5% a 4%, podendo chegar a 30% em cirurgias abertas em centros de referencia (MacGraw, 1988; Perren, 2002). A definição de infecção do sitio cirurgico (ISC) é complexa e compreende um período de acompanhamento pós-operatório que vai de 02 meses até um 01 ano a depender do sistema utilizado, se o escore ASEPSIS ou critérios do CDC. A relevância desse tema induziu diversos pesquisadores a investigarem os fatores que predispõem os pacientes a ISC, bem como o desenvolvimento de teste mais acurados para o diagnóstico da ISC. Diversos marcadores têm sido propostos para o diagnóstico precoce das infecções bacterianas da ferida operatória em cirurgias, porém com resultados poucos satisfatórios. Recentemente foi proposto o uso da procalcitonina. O objetivo deste estudo foi estimar a incidência da ISC em geral e identificar os fatores a ela associados e validar a procalcitonina como marcador precoce, para distinguir um processo infeccioso de um não infeccioso, em indivíduos submetidos à artroplastia. O escore ASEPSIS foi utilizado como padrão-ouro para presença de infecção. O estudo foi constituído de duas etapas: caso-controle e validação fase III. Classificamos os indivíduos em 03 grupos (infeccioso, não infeccioso e normal), de acordo com o escore ASEPSIS. No estudo de caso-controle realizamos analise univariada e multivariada, calculando os odds ratios e seus respectivos intervalos de confiança e o valor de p. No estudo de validação comparamos a média da procalcitonina (PCT) pré e pós-operatória e estimamos os parâmetros relacionados à acurácia do teste. Um total de 590

pacientes foram selecionados para o estudo de caso-controle. A incidência de ISC foi de 11.5%. Os fatores que apresentaram associação independente com ISC foram: bronquite(OR=5.55), uso de corticoide(OR= 6.43) e hemoglobina<12mg/dl(OR= 3.98), no período pré-operatório. O escore ASA>2(OR= 5.032) no período per-operatório e no período pós-operatório identificamos o hematoma na ferida cirúrgica(OR= 20.41). No estudo de validação o ponto de corte que correspondeu a melhor acurácia foi de 0,065ng/ml. Na comparação entre o grupo infeccioso e não infeccioso, a área abaixo da curva ROC (AUC) foi de 0.76 (95% IC 0.68-0.83), sensibilidade de 60.3% (95% IC 47.0-72.0), especificidade 85.1% (95% IC 74.3-92.6), LR+ 4.04 (95% IC 3.3-5.0), LR- 0.47 (95% IC 0.2-0.9). Na comparação entre os grupos infecciosos e não infecciosos + normais associados, AUC foi de 0.78 (95% IC 0.73-0.83), sensibilidade 60.3% (95% IC 47.7- 72.0), especificidade 90.5% (95% IC 86.0-94.0), LR+ 6.36 (95% IC 5.2-7.7) e LR- 0.44 (95% IC 0.3-0.7), a probabilidade e o odds pós-teste para o teste positivo foi de 65% de 1,9 e para o teste negativo a probabilidade pos-teste foi 11% e o odds foi de 0,1. Concluimos, baseados nos dados do estudo que alguns dos fatores de risco independentes identificados podem ser minimizados com procedimentos adequados. Em relação ao valor da PCT pós-operatória acima de 0,065ng/ml nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico, este pode contribuir de forma moderada para distinguir um processo infeccioso de um processo não infeccioso em uma ferida operatória pós-artroplastia. E ainda, caso do resultado do teste esteja acima do ponto de corte determinado, deve-se pensar em iniciar antibioticoterapia, principalmente quando este vier acompanhado de algum fator de risco associado a ISC(bronquite, uso de corticoide contínuo, anemia, ASA<2 ou Hematoma).

Palavras chave: Validação, infecção do sítio cirúrgico, procalcitonina, sensibilidade, especificidade e ASEPSIS.

ABSTRACT

LIMA, Paulo Rogerio Gomes, VALIDATING PROCALCITONIN AS AN EARLY MARKER FOR INFECTION DIAGNOSIS OF ON SURGICAL SITES AFTER ARTHROPLASTY. 145s. Tese (PhD), Federal University of Pernambuco, Center of Medical Sciences. Postgraduate Program in Tropical Medicine, Recife, Pernambuco.

Abstract:

Infections in orthopedic surgeries remain an uncommon complication. However, when they occur, their effects may be devastating, with the loss of function and an increase in patient morbidity and mortality, and bringing about high hospital costs (Luessenhop, 1996). Infection rates in closed elective orthopedic surgery vary from 0.5% to 4%, and may reach 30% in open surgeries in referral centers (MacGraw, 1988; Perren, 2002). The definition of surgical site infection (SSI) is very variable, and covers a period of postoperative follow-up ranging from 02 months to 01 years depending of system used, if score ASESISIS or CDC criteria. The relevance of this issue has motivated several researchers to investigate the factors that predispose patients to SSI as well as the development of more accurate test for diagnosis of SSI. Several markers have been proposed for early diagnosis of bacterial infections in surgical wound, but with little satisfactory results. Recently it has been proposed the use of procalcitonin. The aim of this study was to estimate the incidence of SSI in general and identify factors associated with it and sets out to assess the diagnostic value of PCT as an early marker for distinguishing an infectious process from a noninfectious process at the surgical site. The score ASEPSIS was used as the gold standard for presence of infection. The study consisted of two steps: case-control and a phase III validation study.

Patients were placed into 03 groups (infected, noninfected and normal) determined by score ASEPSIS. In case-control study conducted univariate and multivariate analysis, calculating odds ratio and their confidence intervals and p values. In the phase III validation study comparing the mean PCT pre-operative and post-operative and estimate parameters related to test accuracy. The total of 590 patients were selected for the case-control study. The incidence of SSI was 11.5%. Factors that presented an independent association with SSI were: in the pre-operative period, the daily use of corticosteroids (OR=6.43), bronchitis (OR=5.55) and hemoglobin<12g/dl (OR=3.98); in the per-operative an ASA score>2(OR=5.03); and in the post-operative period, a surgical wound hematoma (OR=20.41). In the validation study cutoff point corresponding to the best accuracy was 0.065ng/ml. When comparing just the Infected and Noninfected groups, an area of 0.76 (95% CI, 0.683-0.833) under the ROC was encountered. Sensitivity of 60.3% (95% CI, 47.0-72.0), specificity of 85.1% (95% CI, 74.3-92.6), LR+ of 4.04 (95% CI, 3.3-5.0) and LR- of 0.47 (95% CI, 0.2-0.9), were obtained. In a comparison of the Infected Group with the Noninfected and Normal considered jointly, the area under the ROC curve was 0.78 (95% CI, 0.737-0.832), sensitivity of 60.3% (95%CI 4, 47.7-72.0), specificity of 90.5% (95% CI, 86.0-94.0), LR+ of 6.36 (95% CI, 5.2-7.7), LR- of 0.44 (95% CI, 0.3-0.7). For the positive test, the post-test probability was 65% and the post-test odds was 1.9 and for the negative test the post-test probability was 11% and the post-test odds was 0.1. We conclude, based on data from study that some of the independent risk factors identified can be minimized with proper procedures. Concerning the value of postoperative PCT above 0.065ng/ml in the first 24 hours after surgical procedure may help to distinguish,

reasonably an infectious process from a noninfectious process on a post-arthroplasty surgical wound. And even if the result test is above cutoff point determined, one should think starting antibiotic therapy, especially when that is accompanied by risk factor associated with SSI (bronchitis, use continuous steroids, anemia, ASA>2 or hematoma).

Keywords: Validation, Surgical site infection, procalcitonin, sensitivity, specificity, ASEPSIS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CORPO DA TESE

Figura 1 - Dosagem da PCT realizada pelo método de imunoluminescência..40

Figura 2 - Modelo da curva ROC.....43

ARTIGO 1

Figura 1.Média e o intervalo de confiança das dosagens de PCT basal e PCT pós-operatória nos grupos infeccioso, não infeccioso e normal em pacientes submetidos a artroplastia no período de 2008 a 2011.....53

Figura 2.Curva ROC da procalcitonina no diagnostico das ISC em artroplastias. Comparando o grupo infeccioso e o grupo não infeccioso definidos pelo critério ASEPSIS em pacientes submetidos a artroplastia no período de 2008 a 2011.....54

Figura 3.Curva ROC da procalcitonina no diagnostico das ISC em artroplastias. Comparando o grupo infeccioso e o grupo não infeccioso e normal associados definidos pelo critério ASEPSIS em pacientes submetidos a artroplastia no período de 2008 a 2011.55

Figura 4.Variação entre as médias da PCT basal e PCT pós-operatória intragrupo. Nos grupo infeccioso e não infeccioso e normal associados definidos pelo ASEPSIS em pacientes submetidos a artroplastia no período de 2008 a 2011.....56

LISTA DE TABELAS

CORPO DA TESE

Tabela 1 - Escala de pontos para inspeção diária da ferida, no escore ASEPSIS.....	37
---	----

Tabela 2 - Escore da ferida: ASEPSIS.....	37
--	----

ARTIGO 1

Tabela 1. Características da amostra dos pacientes submetidos à artroplastia em dois hospitais terciários na cidade do Recife-PE-Brasil, no período de 2008 a 2011.....	52
--	----

Tabela 2. Análise descritiva das dosagens de PCT basal e PCT pós- operatória dos grupos infeccioso, não infeccioso e normal.....	57
---	----

ARTIGO 2

Tabela 1 - Categorização dos potenciais fatores de risco para infecção do sítio cirúrgico em pacientes submetidos a artroplastias, no período de 2008 a 2011 na cidade do Recife/PE-Brasil	67
---	----

Tabela 2 - Características sociodemográficas e agravos da amostra dos pacientes com e sem infecções pós-operatória submetidos à artroplastia entre 2008 a 2011.....	69
--	----

Tabela 3. Análise univariada dos fatores de risco para infecções do sítio cirúrgico em pacientes submetidos à artroplastia, no período de 2008 a 2011, na cidade do Recife/PE- Brasil.	70
--	----

Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores de risco para infecções do sítio cirúrgico em pacientes submetidos à artroplastia.	71
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA - American Society Of Anesthesiologists Pre-Operative Assessment Score.

ASEPSIS- Método quantitativo para diagnóstico da infecção em ferida pós-operatória para uso em ensaios clínicos. Do inglês: Additional treatment, the presence of Serous discharge, Erythema, Purulent exudate, and Separation of the deep tissues, the Isolation of bacteria, and the duration of inpatient Stay.

CCIH – Comissão De Controle De Infecção Hospitalar

CDC - Centro de Controle de Doenças Infecciosas e Prevenção

IL – Interleucinas

ISC - Infecção Do Sítio Cirúrgico

LR+ – Razão De Verossimilhança positiva

LR- - Razão De Verossimilhança Negativa

NNIS – National Nosocomial Infection Surveillance

OR – Odds Ratio

PAF% - Risco Atribuível Populacional Percentual

PCT - Procalcitonina

ROC - Receiver Operating Characteristic Curve

SENIC - Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control

TCLE – Termo De Consentimento Livre E Esclarecido

TNF – Fator De Necrose Tumoral

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. APRESENTAÇÃO.....	17
2. DELIMITAÇÃO DO OBJETO.....	19
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	24
4. HIPÓTESE.....	31
5. OBJETIVOS.....	32
5.1. Geral.....	32
5.2. Específicos.....	32
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
6.1. Desenho do estudo.....	33
6.2. Local do estudo.....	34
6.3. População do estudo.....	34
6.4. Definição e e categorização das variáveis	35
6.4.1 Caso-controle.....	35
6.4.2 Validação fase III.....	36
6.5 Operacionalização da pesquisa e tecnicas.....	38
6.5.1 Operacionalização da pesquisa.....	38
6.5.2 Descrição da dosagem da PCT.....	40
7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	41
8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
9. RESULTADOS.....	45
9.1 ARTIGO 1	
TÍTULO DO ARTIGO	45

9.2. ARTIGO 2..

TÍTULO DO ARTIGO	62
10. CONCLUSÕES DA TESE.....	75
11. RECOMENDAÇÕES E/OU CONSIDERAÇÕES	75
12. REFERÊNCIAS.....	78
APÊNDICES.....	88
Apêndice A -Termo de consentimento livre e esclarecido.....	88
Apêndice B - Termo de consentimento substituído.....	90
Apêndice C – Questionário da pesquisa.....	92
Apêndice D- Artigo 1 versão em lingua inglesa.....	102
Apêndice E- Artigo 2 versão em lingua inglesa.....	124
ANEXOS.....	145
Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética.....	145

1. APRESENTAÇÃO

“As infecções em cirurgias ortopédicas sempre são temidas e assustam tanto os cirurgiões quanto os pacientes em virtude de suas complicações e sequelas”. Iniciamos com esta máxima sempre presente na cabeça dos ortopedistas para adentrarmos em nossa apresentação e o porquê de termos realizado este estudo.

Lembro eu que, em fins de 2006 para início de 2007, era preceptor da residência de ortopedia em um hospital de referência na cidade do Recife e havia concluído o meu mestrado em Medicina Tropical, área de concentração em Infectologia em que o tema estudado foi o diagnóstico da osteomielite e infecções musculó-articulares. E não demorou muito para que eu viesse a ser designado responsável pela condução e tratamento dos pacientes com ISC em nosso serviço. Lembro bem, estava eu empolgado com os novos conhecimentos adquiridos e com as nuances desta nova área, quando, em visita à enfermaria de traumatologia com os novos médicos residentes do serviço, defrontamo-nos com Dona Sebastiana. Idosa simpática, extrovertida e querida por todos, ela havia sido submetida a uma artroplastia do joelho direito e, após 36 horas de pós-operatório, apresentou dor moderada, prurido, edema e hiperemia leve na ferida cirúrgica, embora com características bem discretas. E, agora, o que fazer? Daí, veio aquela pergunta, feita por um R1, claro!

- Chefe - era assim que os residentes nos chamavam -, como e quando eu vou saber se um paciente tem uma infecção ou uma inflamação na “cirurgia” e quando devo iniciar antibioticoterapia, ou não?

Então, parei! Tentei buscar essa informação em todos os compartimentos de minhas memórias, no entanto ela não veio. Fiquei algo decepcionado comigo mesmo por uns segundos. Mas foi aí que veio a intuição. Então, respondi:

- Você me fez uma pergunta que me acompanhará, tentando respondê-la, por vários anos.

Dessa situação real, surgiu a pergunta condutora de minha tese de doutorado. Posso afirmar que, realmente, a pergunta feita pelo R1 me acompanhou de perto, durante os últimos quatro anos e acredito que me acompanhará pelo resto da vida!

2. DELIMITAÇÃO DO OBJETO

As infecções bacterianas, em particular a sepse, meningite bacteriana e as infecções do sítio cirúrgico (ISC), são doenças que necessitam diagnóstico precoce, com marcadores sensíveis e específicos para poder se iniciar rapidamente o tratamento e a antibioticoterapia adequada (Flores et al, 2001). Muitas infecções virais e outras situações que cursem com febre, taquicardia, leucocitose e outros sinais indicativos de infecção, são tratadas empiricamente como infecções bacterianas. O uso desnecessário de antibióticos pode produzir resistência bacteriana, toxicidade e um aumento nos custos hospitalares.

A infecção em uma artroplastia é catastrófica tanto para o paciente como para o cirurgião e pode causar dor persistente, especialmente em repouso e à noite e também o edema e inchaço dificultam a deambulação. Além do que a infecção pode destruir o osso subprotético causando a soltura da prótese, podendo ainda evoluir para septicemia, agravada por uma alta taxa de mortalidade em torno de 2,5% (Fisman et al, 2001). Outro fator que se deve levar em conta é o custo hospitalar gerado por um paciente com infecção pós-artroplástica, pelo tempo de internamento prolongado bem como pelo alto custo gerado com as medidas terapêuticas que geralmente são pouco efetivas na resolução dos casos. (Sherlaw-Johnson, 2010)

Os mecanismos sugeridos para contaminação de uma artroplastia são a infecção direta e a via hematogênica. A infecção direta usualmente é controlável, com medidas rígidas de assepsia e anti-sepsia, já a via hematogênica é uma via secundária de bacteremia, oriunda de focos dentários, bronquites agudas, focos em pele, genitourinários ou gastrointestinais. (Frederick et al. 2004).

Um passo importante para entendermos a microbiologia que envolve a artroplastia, é que os microorganismos implicados são considerados pouco agressivos ou simples contaminantes (Imran et al, 2006). Gristina et al (1985) em seu artigo sugere que organismos com menor "virulência" formam um biofilme inerte e conseqüentemente evitam os efeitos da antibioticoterapia convencional.

Os microorganismos mais implicados na infecção das artroplastias são:

Com 67% dos casos os *Stafilococcus coagulase negativo*, seguidos pelo *Stafilococcus Aureus* (13%), *E. Coli* (6%), *Streptococcus sp.* (9%).

Uma artroplastia infectada representa um grande problema e um grande desafio para os modernos ortopedistas.

As infecções na artroplastia do joelho não são uma complicação freqüente, porem a pior delas, sendo relatado uma taxa de 0 a 23% na literatura mundial, com media de 5%, segundo Andreu et al (1984). E esta relacionada a uma combinação de fatores pré-operatórios e os procedimentos intra e pós-operatórios associados aos seguintes fatores de risco: descência de ferida operatória, hematoma na ferida operatória e drenagem persistente na ferida operatória (Scott et al, 2002).

Muitos marcadores tem sido proposto para o diagnóstico precoce das infecções bacterianas, desde a contagem de leucócitos até a dosagem em imunoensaios de interleucinas (IL-1 e IL-6) e do fator de necrose tumoral (TNF), que têm uma alta sensibilidade e especificidade, no entanto não permitem seu uso em uma rotina clínica, por serem extremamente complexos em sua realização.

A proteína C reativa (PCR) é o marcador de infecção mais utilizado hoje em dia, tendo sido descoberto em 1936. No entanto seu uso é bastante controverso, onde temos trabalhos que avaliaram sua sensibilidade em torno de 100% e especificidade de 83,6%, para infecções em cirurgias ortopédicas (Andriolo et al, 2004) até os que sugerem que a sensibilidade não passa de 31% e especificidade de 80%, como o de Toikka et al, 2000. Outra controvérsia em relação a PCR é a adoção de pontos de corte variáveis, escolhidos pelos autores arbitrariamente, variando de 07mg/dl até 80mg/dl, dificultando as interpretações e homogeneização dos estudos a fim de se obter uma análise geral dos resultados (meta-analise). A adoção de padrões-ouro variados para cada estudo, sendo estes indicados pelos proprios autores como o mais fidedigno, diferenciando sistematicamente entre si.

Alem do que a acuracia da PCR em distinguir processo infeccioso inicial do processo inflamatório, é muito controverso e com baixa sensibilidade (27%) segundo a literatura atual.

Atualmente está se propondo o uso da Procalcitonina (PCT), que é um polipeptídio composto por 116 aminoácidos, produzido pelas células C da tireóide e também pelo pulmão, como marcador para o diagnóstico precoce das infecções bacterianas. Na realidade não se sabe a função da PCT no processo infeccioso, nem tampouco se ela é um marcador ou um mediador da infecção, o que é

determinado é que seus níveis séricos aumentam rapidamente após a administração de uma endotoxina bacteriana endovenosamente em voluntários humanos, alcançando seu pico em 24 horas (Dandona et al,1994).

Reith et al (1998) em um estudo clínico prospectivo, utilizando uma amostra de 70 pacientes, submetidos a tratamento cirúrgico eletivo coloretais e cirurgias aorticas, comparou a acurácia da PCT com os mediadores para processos inflamatórios(PCR, IL-6). Concluiu que a PCT foi um marcador fidedigno na detecção precoce de complicações infecciosas pós-cirúrgicas, quando encontrada em nível elevado nos pacientes operados. Sugerindo que a dosagem de PCT deve ser incluída na rotina clínica laboratorial da prevenção e tratamento das infecções pós-cirúrgicas.

No entanto, observamos que neste trabalho Reith utilizou uma amostra de conveniência, com 70 pacientes, sendo pouco expressiva para um estudo clínico. Ele não levou em conta ou não descreveu no artigo as condições clínicas dos pacientes no pré-operatório, a classificação do ASA, bem como a comparação com um grupo controle.

Já no estudo de Blijlevens et al(2000), ele utilizou a PCT para diferenciar os processos infecciosos dos inflamatórios em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para transplante alogênico de medula óssea (TAMO). Ele utilizou um coorte homogêneo de 30 pacientes consecutivos que foram submetidos a TAMO, destes ele selecionou 12 pacientes de maneira aleatória. Com este estudo concluiu que a PCT, não tem sensibilidade para detectar as infecções por gram positivo nem por fungos. Sugeriu que a PCT tem pouquíssimo valor para discriminar o processo infeccioso do processo inflamatório em TAMO.

O que nos chama atenção neste estudo é o tamanho da real amostra utilizada, com apenas 12 pacientes apesar de se ter sido escolhida de maneira randomizada e utilizado uma amostra muito homogênea, segundo os autores. Foram realizadas várias dosagens dos marcadores, em intervalos diferentes, incluindo a PCT, no entanto estes pacientes estavam em uso de esquema profilático com antibiótico (Meropenem); e isto pode ter levado a vieses na concentração sérica dos mesmos.

Em 1999, em um trabalho realizado por Hatherill e colaboradores, comparou

a eficiência da PCT, da PCR e da contagem de leucócitos no diagnóstico do processo infeccioso em crianças. Foi utilizada uma amostra de 174 crianças, com mediana de idade de 16 meses, que foram admitidas na UTI pediátrica. Estas foram alocadas em cinco grupos, tendo um grupo controle (criança sem infecção) até um grupo que incluía crianças com choque séptico. Hatherill et al concluiu que a PCT é um marcador diagnóstico melhor que a PCR e que a contagem de leucócitos para o processo infeccioso e que níveis acima de 2mg/ml podem diferenciar doenças bacterianas severas em infantes e crianças.

Maruna et al em 2001, em um estudo prospectivo com uma amostra de 84 pacientes, determinou que a PCT é acurada como parâmetro diagnóstico em processos infecciosos, tendo uma sensibilidade de 91%, no entanto, em processos localizados bacterianos e em processos inflamatórios, mesmo em politraumatizados, esta não se alteraria, tendo baixa sensibilidade (27% de sensibilidade) como marcador, para estes processos.

Delevaux et al, em 2003, utilizou a dosagem de PCT para tentar diferenciar entre um processo infeccioso bacteriano e um processo inflamatório qualquer. Foi um estudo prospectivo, com uma amostra de 173 pacientes, com média de idade de 68 anos, selecionados de maneira consecutiva, seguindo a ordem de admissão no serviço onde se realizou o estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos depois de firmados o diagnóstico, sendo um grupo com infecção bacteriana ou fungica documentada e outro com processo inflamatório asséptico. Ele concluiu que a PCT aumenta significativamente após a infecção bacteriana, com sensibilidade de 65% e especificidade de 96% e que nível sérico maior que 1,2ng/ml evidencia uma infecção bacteriana devendo se iniciar a antibioticoterapia adequada.

Os dois estudos acima citados incluíram faixas etárias extremas com média de idade de 16 meses e 68 anos, respectivamente. Isto podendo comprometer a extrapolação destes resultados para o universo dos pacientes, pois é sabido que existem diferenças na fisiologia normal das crianças e dos idosos. Apesar de se saber que os níveis de PCT não variam conforme a faixa etária como costuma ocorrer com os exames laboratoriais.

Diferente do trabalho anterior, Sassi em 2005, estudou os marcadores PCT e Mannan-binding Lectin (MBL) na predição da infecção pós-operatório, ele utilizou uma amostra de 162 pacientes, tipo não-probabilística, que apresentavam patologias

malignas do trato gastrointestinal, as análises dos marcadores foram feitas antes e após a cirurgia. Siassi concluiu que o MBL é um ótimo marcador precoce para infecção, mas exige ensaios mais complexos e mais onerosos, com maior dispêndio de tempo para realização do mesmo. Ele sugeriu ainda que o nível sérico da PCT não tenha nenhuma associação com o aumento do risco de infecção pós-operatório, e que se este ocorreu foi devido a infecções prévias a cirurgia ou a respostas inflamatórias severas, necessitando maiores investigações sobre esta questão.

A PCT utilizada como marcador de processo infeccioso em ortopedia ainda é muito pouco estudada, tendo sido encontrado apenas um trabalho na nossa revisão bibliográfica, no ano 2009, na qual utilizamos os seguintes bancos de dados: Portal Capes, Pubmed, Ovid, Springer, Blackwell, Embase e Scielo.

Yonatan et al em 2005 utilizou o marcador PCT, para ajudar no diagnóstico da osteomielite e da artrite séptica em crianças. Foi utilizado uma amostra com 44 pacientes, tipo conveniência, com média de idade de 5,4 anos, dentre pacientes com osteomielite e artrite séptica. Neste estudo se concluiu que a PCT é um marcador muito acurado no diagnóstico da osteomielite, com sensibilidade de 58.3% e especificidade de 100%. No entanto para artrite séptica a sensibilidade foi de apenas 27,2% e a especificidade foi à mesma da encontrada para osteomielite. Não sendo indicado como teste diagnóstico para esta patologia.

Neste estudo podemos comentar a falta de um padrão metodológico claro e uma melhor definição de um grupo controle, bem como o tamanho resumido da amostra, pois foram 44 pacientes no total, sendo 12 com osteomielite, 11 com artrite séptica e 12 com outras patologias (não esclarecidas).

Pelo exposto acima tentaremos em nosso estudo eliminar ou minimizar os vieses encontrados, tais como tamanho e definição da amostra, padronizar os possíveis fatores de riscos e definir claramente as variáveis tanto conceitualmente como operacionalmente, utilizando critérios do escore ASEPSIS. Abranger as faixas etárias igualmente, tentando evitar o “clinical population”, comparar todos os resultados obtidos com o padrão de referência (padrão-ouro), indicado pela literatura atual.

3. REVISÃO DA LITERATURA

As infecções pós-cirúrgicas (ISC) são a terceira causa mais comum de infecções hospitalares informadas a CCIH e são aproximadamente um quarto de todas as infecções nosocômicas (Mangram et al,1999). Elas são responsáveis por um aumento nos custos hospitalares, na morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos e continuam a ser um grande problema, mesmo em hospitais bem aparelhados, com protocolos padronizados de preparação pré-cirúrgica e que fazem uso de antibioticoterapia profilática (Sherlaw-Johnson et al, 2007). A taxa de infecção hospitalar pós-cirúrgica, em geral, varia de menos de 2,5% a 41,9% (Berard et al,1964; Agrawal et al, 1972; Ankivar et al,1999).

Muitos são os fatores que influenciam no aparecimento das ISC, dificultando, dessa, maneira a análise de suas causas. Alguns são dependentes do estado prévio do paciente; outros, da doença que motivou o tratamento cirúrgico; outros, das condições ambientais das salas cirúrgicas e das salas do pós-operatório imediato; outras, da própria intervenção cirúrgica; e outras, ainda, da própria equipe cirúrgica (Mortazavi et al, 2010; Schimmel et al, 2010). Por isso, para se analisar adequadamente e poder se comparar as taxas de ISC entre os centros hospitalares com as próprias unidades de referência, foram recomendadas a unificação dos critérios diagnósticos e a distribuição dos pacientes em diferentes grupos de risco similares. A princípio, criou-se, para este fim, o índice de SENIC - Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (Haley et al,1985). Atualmente, ele foi sendo substituído pelo índice NNIS – National Nosocomial Infection Surveillance (Culver et al,1991), associado aos critérios diagnósticos de prevenção e seguimento das infecções, elaborados pelo CDC - (Centers of Diseases Control and Prevention).(Horan et al,1992).

A definição de ISC é complexa e muito controversa, situando-se num período compreendido do pós-operatório até 30 dias - em pacientes sem o uso de implantes; até o período de 01 ano - naqueles pacientes em que houve utilização de implantes, segundo o CDC (CDC,1996); ou, ainda, circunscrevendo-se no período do pós-

operatório até 02 meses, segundo o escore ASESISIS. Por isso faz-se necessário prolongar o controle do paciente durante este tempo, mesmo após a alta hospitalar, a fim de se identificarem as infecções que se desenvolvem neste período pós-cirúrgico extra-hospitalar. Estudos descrevem que as ISC, entre 13% e 61%, manifestam-se quando o doente já recebeu alta hospitalar (Weiget et al,1992).

O sistema NNIS estabelece que os fatores que mais influenciam no surgimento da ISC são o grau de contaminação da cirurgia, o estado pré-operatório do paciente - medido pelo nível de ASA - e a duração do procedimento cirúrgico. Atualmente, em estudos nos quais se usou a regressão logística (Narong et al, 2003), foram arrolados novos fatores de risco, tais como: gênero masculino, caráter urgente do procedimento cirúrgico, prolongado internamento hospitalar antes da cirurgia, escore ASA>2, elevado nível de contaminação e duração excessiva do procedimento cirúrgico. A duração excessiva do tempo cirúrgico apresentou o maior odds ratio, entre os fatores propostos, sendo 3,43; seguido pelo grau de contaminação e pelo ASA>2, onde OR= 2,60 e 2,20, respectivamente(Saleh,2002).

Os microrganismos mais frequentes relacionados às ISC, em cirurgias limpas, são o *Stafilococos aureus*, com 22,6%, seguido pelo *Escherichia coli*, com 12,9%, *Enterococos sp.*, *Stafilococos coagulase negativa* e *Pseudomonas auriginosa*, com 9,7%, cada um deles (Barber et al,1995). No entanto, na última década, esse quadro vem se alterando de maneira significativa, em virtude do surgimento de bactérias multirresistentes, provocado pela utilização profilática e terapêutica do uso de antibióticos que selecionam progressivamente as cepas resistentes.

O CDC estima que sejam realizadas cerca de 18 milhões de procedimentos cirúrgicos por ano, nos EUA. Destes, 25% são procedimentos ortopédicos. A taxa de ISC em cirurgias ortopédicas varia de 0,7% - em cirurgias de baixo risco, tais como artroplastias do quadril e ombro - até 7,9% - em cirurgias de alto risco, tais como artrodese, coluna vertebral e fraturas expostas (CDC,1996). Surgindo, nos EUA, algo em torno de 31,500 a 355,500 pacientes, a cada ano, com ISC em cirurgias ortopédicas.

As ISC em procedimentos cirúrgicos ortopédicos reduzem, substancialmente, a qualidade de vida do doente. Em um estudo realizado por Whitehouse et al (2002), pacientes cirúrgicos ortopédicos, que desenvolveram ISC, foram avaliados após um ano de seus procedimentos cirúrgicos e comparados a um grupo de controle, utilizando-se o instrumento SIP - Sickness Impact Profile. Verificou-se, então, uma substancial diminuição na qualidade de vida. No entanto, vale ressaltar que todos os questionários possuem limitações para medir o impacto total na vida de um ser humano e as consequências impostas a ele pela ISC (Whitehouse et al, 2002; Calderone et al, 1996).

Além disso, estudos sugerem que o desenvolvimento de ISC, em cirurgias ortopédicas, dobra quando o paciente apresenta uma readmissão hospitalar nos 12 meses subsequentes à cirurgia e que os custos hospitalares direto triplicam. O total anual no aumento dos custos com 30 pacientes que apresentam ISC foi de um milhão de dólares, no Hospital Universitário do *Duke University Medical Center*, evidenciando que um pequeno aumento na ISC resulta em um substancial aumento nos custos econômicos. (Whitehouse et al, 2002)

A taxa de ISC em cirurgias ortopédicas com uso de implante é diferente daquelas sem o uso do mesmo, sendo que a incidência em cirurgias eletivas fechadas é, geralmente, algo em torno de 0.5% a 4% e pode chegar a 30% em cirurgias abertas, isso em centros de referência (MacGraw et al, 1988; Perren et al, 2002). Os pacientes submetidos a artroplastias têm uma taxa de infecção em torno de 3%, todavia, quando são submetidos a uma revisão cirúrgica, essas taxas aumentam para cerca de 5% a 40%. (Maksomovic et al, 2008; Gracia-Alvarez et al, 2010)

Os microrganismos mais frequentes relacionados às ISC, em cirurgias ortopédicas limpas, são o *Stafilococos aureus*, com 56% dos casos, sendo que mais da metade dos *Stafilococos* isolados eram metacilina-resistentes, seguido do *Stafilococos coagulase-negativos* (com 21,12%), outras bactérias gram-positivas (com 22,13%), *Escherichia coli* (com 7,4%) e outras gram-negativas (com 22,13%) (Lee,2006).

Os mecanismos sugeridos para contaminação de uma artroplastia são a infecção direta e a via hematogênica. A infecção direta é, usualmente, controlável com medidas rígidas de assepsia e antisepsia, já a via hematogênica é uma via secundária de bacteremia, oriunda de focos dentários, focos em pele, geniturinários ou gastrointestinais. (Frederick et al. 2004)

A infecção em uma artroplastia é catastrófica tanto para o paciente como para o cirurgião e pode causar dor persistente, especialmente em repouso e à noite. Vale dizer que o edema e inchaço também dificultam a deambulação. Além disso, a infecção pode destruir o osso subprotético, causando a soltura da prótese, podendo, ainda, evoluir para septicemia, agravada por uma alta taxa de mortalidade em torno de 2,5% (Fisman et al, 2001). Outro fator que se deve levar em conta é o custo hospitalar gerado por um paciente com infecção pós artroplástica, pelo tempo de internamento prolongado, bem como pelo alto custo gerado com as medidas terapêuticas que, geralmente, são pouco efetivas na resolução dos casos.

Um passo importante para entendermos a microbiologia que envolve a artroplastia é que os microrganismos implicados são considerados pouco agressivos ou simples contaminantes. Gristina et al (1985), em seu artigo, sugere que organismos com menor "virulência" formam um biofilme inerte e, conseqüentemente, evitam os efeitos da antibioticoterapia convencional.

Os microrganismos mais implicados na infecção das artroplastias são os *Stafilococos coagulase negativo* (com 43% dos casos), seguidos pelo *Stafilococos Aureos* (23%), *E. Coli* (6%) e *Streptococcus sp.* (9%). (Zimmerti et al, 2004)

A procalcitonina - um polipeptídeo sérico, composto por 116 aminoácidos, com peso molecular de 13 kDa que se encontra no plasma em pequenas quantidades (<0,5 ng/ml) e se eleva, intensamente, em poucas horas após a administração de uma endotoxina bacteriana - passou a ser usada como marcador laboratorial

específico de processos infecciosos de natureza bacteriana (Meisner,1998). Ele é um pró-hormônio, secretado pelas células C da tireoide, pelo pulmão e pelo tecido pancreático, codificado pelo gene CALC-1. A forma de eliminação da PCT ainda não está esclarecida, sabendo que a clivagem da mesma em calcitonina e N-procalcitonina não ocorre na presença de uma infecção, ficando a PCT intacta na circulação.

A PCT apresenta vantagens em relação a outros marcadores proteicos e às interleucinas, em termos de sensibilidade e especificidade (Oberhoffer et al, 2000). Em indivíduos sem processo infeccioso bacteriano, a PCT encontra-se abaixo de 0,5 ng/ml, em contraste com pacientes séptico em que essa taxa pode ultrapassar 500ng/ml (Delevaux et al, 2003).

A PCR vem sendo usada no diagnóstico e seguimento da severidade dos processos infecciosos, contudo ela falha na determinação de um diagnóstico precoce, pela demora em elevar seu nível sérico e pela duração de sua meia-vida. Já a PCT eleva-se rapidamente em um processo infeccioso, tem uma meia-vida de 24-29 horas e pode ser usada rotineiramente em exames laboratoriais por ser de fácil realização (Reith et al, 1998). A TNF, IL-1, IL-6 são parâmetros válidos e sensíveis para infecções, mas não são factíveis como rotina diagnóstica (Bonéet al,1991).

Em um estudo realizado por Beier em 1994, foi verificado que a PCT realmente é acurado como marcador nos processos infecciosos imediatos e que os resultados enfatizam o uso da necessidade de estudos prospectivos com antibioticoterapia em casos em que a PCT estiver elevada no pós-operatório imediato. Já um estudo realizado por Siassi et al, em 2005, demonstrou que o nível sérico da PCT não tem nenhuma associação com o aumento do risco de infecção pós-operatório e que, se esse risco ocorreu, deveu-se a infecções prévias à cirurgia ou a respostas inflamatórias severas, não necessitando maiores investigações.

A interpretação da sensibilidade e especificidade da PCT, para o diagnóstico

da infecção, é complicada em virtude da variação do ponto de corte adotada e pela variedade da natureza das populações estudadas, tendo a sensibilidade entre 57% e 100% e a especificidade variando de 50% a 100% (Raynard et al, 1997; Lapillone et al, 1998; Chiesa et al, 1998, Nie et al, 2011). Muitos estudos falharam ao definir os grupos de pesquisa, bem como definir as variáveis, tais como: sepse, infecção, doença, entre outros. Realizado em 1999 por Hatherill et al, o estudo a partir do qual se comparou a PCT, a PCR e o Leucograma como marcadores da infecção bacteriana em crianças concluiu que a PCT é mais sensível e específica com maior valor preditivo para sepses do que a PCR e do que o leucograma. Isso sugere ser a PCT de grande valor no diagnóstico precoce das infecções severas em crianças. Em um outro estudo, realizado por Uzzan et al, em 2006, foram utilizados 49 trabalhos publicados em estudos realizados em pacientes cirúrgicos, clínicos e UTI. Foram excluídos trabalhos que, em sua amostra, continham crianças, pacientes médicos e imunodeprimidos. Determinou-se que a PCT representa um marcador biológico acurado para sepse severa ou para choque séptico. Apresentando sensibilidade de 78% (IC 3.2 - 9.2), a PCT é útil no diagnóstico de casos de pacientes críticos, superior à PCR (sensibilidade de 70%), e deveria ser incluída na rotina diagnóstica laboratorial em processos infecciosos, principalmente, em nível de unidades de tratamento intensivo. Já Maruna et al, em 2002, determinou que a PCT é útil como parâmetro diagnóstico em processos infecciosos, mas em processos localizados bacterianos e em processos inflamatórios, mesmo em politraumatizados, ela não se alteraria, tendo baixa sensibilidade como marcador.

Segundo Delevaux et al (2003), o nível da PCT aumenta, unicamente, em processos infecciosos bacterianos e, em um nível maior que 1,2 ng/ml, evidencia infecção bacteriana, devendo-se indicar a antibioticoterapia. Blijlevens et al (2000) estudou a utilização da PCT como marcador a fim de discriminar o processo infeccioso do inflamatório depois do transplante de medula óssea alogênica. Concluiu ele que a PCT não tem sensibilidade para detectar as infecções por gram-positivo, nem por fungos e que a PCT tem pouquíssimo valor para discriminar o processo infeccioso do inflamatório em transplante de medula óssea.

A PCT, como marcador diagnóstico em processos infecciosos ortopédicos, ainda é muito pouco estudada, sendo encontrado, na literatura, poucos trabalhos relacionando o nível de PCT à osteomielite e à artrite séptica. Yonatan et al (2005) comparou o nível da PCT em pacientes pediátricos com osteomielite e artrite séptica, demonstrando que a PCT é mais sensível e mais específica do que a PCR e o Leucograma, no entanto não revelou ser um bom marcador para artrite séptica, porquanto indicou apenas 27,2% de sensibilidade. Já para osteomielite, apresentou uma sensibilidade e especificidade de 58,3% e 100%, respectivamente.

4. HIPÓTESE

A Procalcitonina (PCT) como marcador precoce, pode distinguir o processo infeccioso do processo não infeccioso na ferida operatória em pacientes submetidos à artroplastia do joelho, ombro ou quadril? E quais os fatores que apresentam associação independente com ISC.

5. OBJETIVOS

5.1 Geral

Determinar o valor diagnóstico da Procalcitonina (PCT), como marcador precoce, a fim de distinguir o processo infeccioso do processo não infeccioso do sítio cirúrgico, em relação ao resultado do escore ASEPSIS, em indivíduos submetidos à artroplastia e Identificar os fatores que apresentaram associação independente com ISC.

5.2. Específicos

1. Determinar a sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhanças e probabilidades pos-teste e odds ratio pos-teste no teste diagnóstico da PCT em relação ao padrão-ouro determinado.
2. Determinar o ponto de corte mais adequado para sensibilidade e especificidade da PCT, por meio da construção da curva Receiver Operating Characteristic (ROC).
3. Calcular os odds ratios, respectivos intervalos de confiança, valor de p e o risco atribuível populacional percentual dos fatores que apresentaram associação independente com ISC.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1. Desenho do estudo

O estudo foi constituído de duas etapas: uma realizada através de um caso-controle e a outra, um estudo de validação fase III. Realizado no estado de Pernambuco, cidade do Recife, em dois hospitais públicos terciários, totalizando 180 leitos para internamento em ortopedia, servindo como referência para Traumatologia e Ortopedia em todo o estado de PE. Vale ressaltar que um deles também se constitui como referência para doenças infectocontagiosas para todo estado de PE. O presente trabalho teve delineamento observacional e para o estudo de validação fase III também o mascaramento adequado. The Architecture of diagnostic research, Bristh Medical Journal(Sackett,2002) define fase III como a que visa distinguir pacientes com ou sem a doença, entre aqueles que se suspeita ter a patologia. O estudo de caso-controle e validação fase III, contam com vantagens e desvantagens, entre as quais podemos citar:

Vantagens:

1. Realização e reprodutibilidade simples.
2. Requer tempo relativamente curto para sua realização.
3. Possibilita o estudo de vários fatores associados

Desvantagens:

1. Como se trata de um hospital de referência, os casos mais difíceis e mais complicados são encaminhados para ele, aumentando a taxa de infecção pós-cirúrgica.
2. Dificuldade de realização da dosagem da procalcitonina, no estado de Pernambuco, por razões técnicas (Aquisicao do kit de dosagem da PCT).
3. Vies de informação, em relação às variveis relatadas pelo pacientes do estudo.

6.1.1 Padrão ouro para diagnóstico do processo infeccioso/não infeccioso

O padrão-ouro a ser adotado deve ser o melhor teste disponível no momento para a confirmação do diagnóstico de determinada doença (, SACKETT,2002).

Neste estudo, o **padrão-ouro** escolhido foi o resultado da evolução da ferida operatória do paciente submetido à artroplastia. Isso quer dizer que acompanhamos a evolução da ferida operatória para um processo infeccioso, não infeccioso ou sem alterações da ferida operatória (normal), por um período de até 02 meses, utilizando critérios clínicos e/ou laboratoriais definidos pelo escore ASEPSIS.

6.2. Local do estudo

O estudo foi realizado em dois hospitais de referência para traumatologia e ortopedia - um deles também referenciado para tratamento de doenças infectocontagiosas - localizados na região metropolitana da cidade do Recife, estado de Pernambuco, Brasil, no período de marco/2008 a julho de 2011.

6.3. População do estudo

Foi composta por indivíduos submetidos a tratamento operatório de artroplastia do joelho, quadril ou ombro, atendidos nos hospitais de referência, no período de 2008 a 2011. A amostra do estudo teve o perfil do tipo não-probabilística, composta por indivíduos submetidos a tratamento operatório de artroplastia que não se enquadrassem nos critérios de exclusão, independente do gênero ou patologia ortopédica cirúrgica apresentada.

6.3.1. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram, na avaliação inicial, quaisquer sinais ou sintomas de doença infecciosa ou inflamatória nos exames pré-operatórios: hemograma, VSH, Clínicos (sinais flogísticos) ou doenças que comprometam a imunidade do paciente, relatadas no questionário da pesquisa, tais como: ser portador de imunodeficiência adquirida ou de terapia antineoplásica.

6.4. Definição e categorização das variáveis

6.4.1 Caso-controle

Foram coletadas as informações sobre os potenciais fatores de risco para infecção da ferida operatória nos casos e controles. A fim de estudarmos esses fatores, dividimo-los em: fatores pré-operatórios, fatores per-operatórios e fatores pós-operatórios segundo a fase de potencial aparecimento desses fatores. Esta divisão se justifica pela possibilidade de intervenção em diferentes momentos de acompanhamento dos pacientes. As variáveis independentes foram assim definidas; abuso de álcool foi definido como a média de consumo de 03 ou mais doses diárias (Flaherty, 1988) no período de 06 meses que antecederam a cirurgia. O critério para definição de fumante foi definido como o uso de cigarros ou similares antes e durante o período da cirurgia. O uso de corticoide é definido como sua utilização de maneira contínua até a data do procedimento cirúrgico. A variável insuficiência renal foi definida como clearance menor que 30ml/min (Cockcroft, 1976). Foi considerado como anemia o nível de hemoglobina sérica menor que 12g/dl, antes da cirurgia, de acordo com os estudos de Weber, 2009 e Pulido, 2008. Para variável bronquite e diabetes foi considerada a informação do paciente. A variável dependente foi definida como a evolução da ferida operatória para um processo infeccioso ou não infeccioso, por meio da utilização do escore ASEPSIS. As categorizações das variáveis estão dispostas na tabela 1 dos resultados.

6.4.2 Validação fase III

Podemos classificar como variáveis do estudo: infecção do sítio cirúrgico (ISC), dosagem de Procalcitonina (PCT).

O padrão-ouro escolhido foi o resultado da evolução da ferida operatória do paciente, ou seja, acompanhamos a evolução da ferida operatória para um processo infeccioso, não infeccioso ou sem alterações da ferida operatória (normal), por um período de até 02 meses, utilizando critérios clínicos e/ou laboratoriais definidos pelo escore ASEPSIS.

Podemos definir as variáveis, conceitualmente, como:

1. ISC é definida, segundo o CDC, National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS), como sendo uma infecção localizada ou sistêmica, que resulta de uma reação adversa pela presença de um agente infeccioso e/ou de sua toxina cuja presença ou incubação não foram constatadas no momento da internação hospitalar. Fizemos uso do escore ASEPSIS, que consiste em um método quantitativo, baseado em um escore numérico relacionado a complicações da ferida operatória durante um seguimento de 02 meses, utilizando critérios baseados na aparência, nos sinais clínicos da ferida e nos achados laboratoriais. Adotamos um escore ASEPSIS maior que 20, como limite mínimo, para diagnóstico de ferida infectada.

Escore ASEPSIS:

Tabela 1. Escala de pontos para inspeção diária da ferida

<i>CARACTERÍSTICAS DA FERIDA</i>	PROPORÇÃO DA FERIDA AFETADA (%)					
	0	<20	20-39	40-59	60-79	>80
Exsudato seroso	0	1	2	3	4	5
Eritema	0	1	2	3	4	5
Exsudato purulento	0	2	4	6	8	10
Separação de tecidos profundos	0	2	4	6	8	10

Tabela 2. Escore da ferida: ASEPSIS

<i>CRITÉRIO</i>	<i>PONTOS</i>
<i>Tratamento adicional:</i>	
Uso de antibióticos	10
Drenagem de pus com anestesia local	5
Desbridamento de ferida	10
Descarga serosa	Diária 0-5
Eritema	Diária 0-5
Exsudato purulento	Diária 0-10
Separação de tecidos profundos	Diária 0-10
Isolamento de bactéria	10
Internamento maior que 14 dias	5

2. Para realização da dosagem sérica da procalcitonina, utilizamos um ensaio de imunoluminescência quantitativo (Enzyme-Linked fluorescent Assay), com limite de detecção funcional do ensaio de 0,05ng/ml e realizada com equipamento VIDAS B.R.A.H.M.S PCT- BioMérieux S.A- Paris, France.

6.5 Operacionalização da pesquisa e descrição das técnicas

6.5.1 Operacionalização da pesquisa:

Os pacientes foram atendidos no ambulatório de ortopedia geral nos hospitais referenciados, sendo aqueles oriundos por demanda espontânea, encaminhados por outros profissionais do mesmo serviço ou de serviços diferentes. Realizou-se a triagem inicial a fim de selecionar os que se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo. Após esta etapa, foi explicada seu agravo mais detalhadamente e se eles aceitavam participar do estudo proposto. Aos que aceitaram foi solicitada a assinatura do termo de consentimento da pesquisa e aplicado o questionário da pesquisa, já na primeira entrevista. Depois desses procedimentos, programou-se a data para internamento e realização do tratamento clínico-cirúrgico.

Após o internamento, os pacientes foram submetidos a exames pré-operatórios de rotina, sendo eles: hemograma completo, tempo de coagulação e sangria, atividade enzimática e um minucioso exame clínico a fim de identificarmos sinais de infecção prévia ao internamento. Dentro das 24 horas que antecederam o tratamento cirúrgico, procedeu-se à coleta do sangue venoso, utilizando-se o sistema hemovácuo, em tubo de ensaio com EDTA e centrifugado a 3000 rotações por 10 minutos, objetivando realizar a dosagem basal dos marcadores de interesse. A partir daí, os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico adequado à sua doença ortopédica de caráter eletivo ou de urgência. Transcorridas 24 horas de pós-operatório, foi realizada uma nova coleta do sangue venoso, para determinação da dosagem da PCT pós-operatória. O plasma coletado nas duas dosagens foi armazenado em tubos de ensaio seco e congelados a uma temperatura de -20° Celsius. As amostras foram utilizadas, posteriormente, para as dosagens da PCT,

seguindo os procedimentos descritos no item 4.5.2.

Depois da realização dos procedimentos descritos acima, os pacientes foram acompanhados pelo período determinado de 02 meses, a fim de classificá-los em 03 grupos, de acordo com a evolução da ferida operatória: em um processo infeccioso; em um processo não infeccioso; ou não apresentaram distúrbios na ferida, chamado normal. Esse seguimento teve o seguinte procedimento: após a alta hospitalar, marcou-se uma consulta (consulta 01) com aproximadamente 15 dias depois da alta, de maneira a coincidir com os dias de atendimento no ambulatório de ortopedia envolvido na pesquisa; em seguida a esta consulta 01, foram remarcadas as revisões para seguimento de 15 em 15 dias, totalizando 04 consultas/acompanhamento dos pacientes, perfazendo um tempo global de 02 meses. As estratégias traçadas para evitar as perdas dos pacientes foram:

1. Caso não se apresentassem às consultas no dia agendado, o médico assistente responsável pelo atendimento ambulatorial comunicaria, de imediato, ao coordenador da pesquisa (após o término dos atendimentos) o não comparecimento do paciente.
2. O coordenador da pesquisa se encarregaria de entrar em contato com o paciente, via telefone, num período de 24 horas com a finalidade de remarcar a consulta com no máximo 72 horas, após a data anteriormente marcada.
3. Após o contato telefônico, se o paciente não comparecesse à nova consulta, o coordenador da pesquisa iria procurá-lo em sua residência, para tentar recuperá-lo nas 72 horas subsequentes.
4. Caso não se conseguisse o contato, como descrito nos itens 2 e 3, e não comparecessem às 02 consultas subsequentes, seriam considerados perdas.

6.5.2 Descrição da dosagem da PCT:

A dosagem da PCT foi realizada no setor de Virologia do LIKA/UFPE, Recife/PE- Brasil, pelo método de imunoluminescência. O princípio da reação consiste em dois anticorpos monoclonais anti-catacalcina que se ligam a regiões específicas da molécula de PCT presente no plasma. A interpretação é feita baseando-se em um luminômetro, no qual as substâncias peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio reagem com a acridina, transformando-se em acridona (oxi-redução). A intensidade da luz emitida é diretamente proporcional à concentração de PCT. A curva padrão é obtida com seis diluições fornecidas pelo fabricante, além de dois controles.

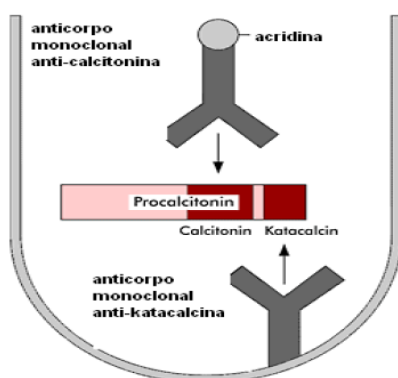


Figura 01 – Fundamento do método da dosagem da PCT realizada por imunoluminescência.

7. Considerações éticas

Atendendo às exigências da Resolução 196/96 (MS-Brasil,1996), esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Geral Otávio de Freitas e devidamente aprovado.

Utilizamos o termo de consentimento livre e esclarecido, disposto no apêndice A e B.

As informações obtidas do questionário da pesquisa, bem como os resultados dos exames não foram e nem serão divulgados individualmente sob hipótese alguma, garantindo, dessa forma, a confidencialidade dos exames e respostas dos voluntários.

Salientamos ainda que a recusa dos pacientes em participar do estudo não implicou em alterações na qualidade e no tipo de atendimento prestado aos mesmos.

8. Cálculo Amostral e Análise estatística

8.1 Cálculo amostral

Utilizamos um cálculo amostral baseado na área abaixo da curva ROC, com uma amostra calculada de, no mínimo, 64 pacientes para cada grupo (grupo Infecioso, grupo Não infeccioso e um grupo Normal). Os pacientes do grupo Normal que realizaram a dosagem sérica da PCT basal e PCT pós-operatória foram selecionados de maneira consecutiva da entrada no estudo, perfazendo uma amostra de 165 pacientes, da amostra total de 455 pacientes que evoluíram com o escore ASEPSIS ≤ 10 pontos.

8.2 Análises estatísticas

As informações coletadas foram processadas em um banco de dados que incluiu: idade, sexo, cor, condições clínicas pré-cirúrgica, doenças associadas, condições clínicas da pele incisada, duração do ato operatório, entre outras variáveis. Utilizou-se o software EPI-INFO 3.5.1 for Windows (CDC, Atlanta, GA), para gerenciamento dos dados coletados. Os dados foram apresentados como médias e seu respectivo desvio-padrão. Utilizamos os testes Pearson Qui-quadrado para comparação da distribuição por idade, sexo e sítio cirúrgico dos grupos do estudo, ANOVA one-way com pos-hoc test (Duncan) para comparação da média dos grupos do estudo e o teste de Levene para comparação da homogeneidade das variâncias das médias dos grupos do estudo, além do teste T-pareado para comparação das médias intragrupo.

Os parâmetros do estudo foram; para o estudo de caso-controle calculamos os odds ratios, com seus respectivos intervalos de confiança, valor de p e o risco atribuível populacional percentual (PAF%). Para o estudo de validação fase III usamos a receiver operating characteristic curve (ROC) para calcularmos a área abaixo da curva ROC, sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança positiva (LR+) e negativa (LR-), probabilidade pós-teste e o odds pós-teste.

Foram adotadas as seguintes definições dos parâmetros estatísticos pesquisados

Sensibilidade = $a/a+c$

Resultado verdadeiro positivo dividido pela soma dos resultados verdadeiros positivos mais os falsos negativos.

Especificidade = $d/b+d$

Resultado verdadeiro negativo dividido pela soma dos resultados verdadeiros negativos mais os falsos positivos.

Razão de verossimilhança =

Para teste positivo = $\frac{\text{sensibilidade}}{(1-\text{especificidade})}$

Para teste negativo = $\frac{(1-\text{sensibilidade})}{\text{especificidade}}$

Curva Receiver operating characteristic:

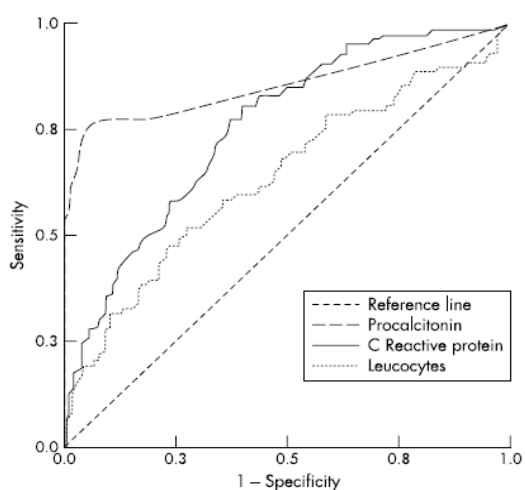


Figura 2 – Modelo da curva ROC utilizado

Onde: $ROC = \frac{\text{sensibilidade}}{1 - \text{especificidade}}$

Odds Pos-teste

Odds pre-teste = Probabilidade / (1-Probabilidade)

Odds pos-teste = Odds pre-teste x LR

PAF%

↳

$$ARc = \frac{I_r - I_c}{I_r} = 1 - \frac{I_c}{I_r}$$

↳ Metodologia Bruzzi et al, 1985

Os dados coletados foram processados e analisados no SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) e o MEDCALC software 11.6.0 (Belgium).

9. RESULTADOS:

9.1 ARTIGO 01:

Titulo: PROCALCITONINA: MARCADOR PRECOCE PARA O DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE O PROCESSO INFECCIOSO DO NAO INFECCIOSO EM ARTROPLASTIAS.

Running title: Validação da PCT como marcador precoce no diagnóstico...

Autores:

1. Paulo Rogerio Gomes de Lima.

Rua Jonathas de Vasconcelos 427/1803 Boa Viagem- CEP- 51021-140
Recife- PE Brazil.

2. Jairo de Andrade Lima

3. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

4. Dilenia de Oliveira Cipriano Torres

5. Jefferson Luiz Almeida da Silva

6. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

7. Georgea Gertrudes de Oliveira Mendes Cahu

Correspondencia para o autor:

Paulo Rogerio Gomes de Lima

Telephone: +55 81 33612091

e-mail: parogoli@ig.com.br/ parogoli@hotmail.com

SUMÁRIO:

Diversos marcadores têm sido propostos para o diagnóstico precoce das infecções bacterianas da ferida operatória em cirurgias, porém com resultados poucos satisfatórios. Recentemente foi proposto o uso da procalcitonina. Este estudo teve como objetivo validar a procalcitonina como marcador precoce, para distinguir um processo infeccioso de um não infeccioso, tendo o escore ASEPSIS como padrão-ouro, em indivíduos submetidos à artroplastia.

Métodos: Realizamos um estudo de validação fase III, no qual os pacientes foram classificados em 03 grupos: infeccioso, não infeccioso e normal, segundo o escore ASEPSIS. Comparamos a média da PCT pré e pós-operatória e estimamos os parâmetros relacionados à acurácia do teste.

Resultados: A amostra foi composta por 300 pacientes. O melhor ponto de corte pela curva ROC, na comparação entre o grupo infeccioso e não infeccioso, foi de 0,065ng/ml, correspondendo a uma área abaixo da curva ROC (AUC) de 0.76 (95% IC 0.68-0.83), sensibilidade de 60.3% (95% IC 47.0-72.0), especificidade 85.1% (95% IC 74.3-92.6), LR+ 4.04 (95% IC 3.3-5.0), LR- 0.47 (95% IC 0.2-0.9). Na comparação entre os grupos infecciosos e não infecciosos + normais associados, encontramos uma AUC de 0.78 (95% IC 0.73-0.83), sensibilidade de 60.3% (95% IC 47.7- 72.0), especificidade de 90.5% (95% IC 86.0-94.0), LR+ 6.36 (95% IC 5.2-7.7) e LR- 0.44 (95% IC 0.3-0.7), a probabilidade e o odds pós-teste para o teste positivo foi de 65% de 1,9 e para o teste negativo a probabilidade pos-teste foi 11% e o odds foi de 0,1.

Conclusões: Concluimos que o valor da PCT pós-operatória acima de 0,065ng/ml nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico, este pode contribuir de forma moderada para distinguir um processo infeccioso de um processo não infeccioso em uma ferida operatória pós-artroplastia e caso o resultado do teste for acima do ponto de corte determinado, deve-se pensar em iniciar uma antibioticoterapia adequada.

Palavras chave: Validação, infecção do sítio cirúrgico, procalcitonina, sensibilidade, especificidade e ASEPSIS.

Introdução

As infecções do sítio cirúrgico (ISC) variam entre 6% e 15% dos pacientes cirúrgicos, dependendo do tipo de cirurgia e do hospital. As infecções aumentam os índices de morbidade e mortalidade entre os pacientes infectados comparados com os pacientes não infectados e oneram os custos hospitalares em 2 a 3 vezes. (Sherlaw-Johnson et al, 2007).

A definição de infecção do sítio cirúrgico (ISC) é muito variável, e um teste laboratorial acurado e preciso ainda não está disponível, tornando-a, assim, uma entidade nosológica de difícil diagnóstico. Atualmente, existe uma variedade de definições das ISC, sendo que as mais utilizadas são o escore ASEPSIS - método quantitativo mais utilizado no Reino Unido (Wilson et al, 1986) - e o critério do Centro de Controle de Doenças Infecciosas e Prevenção (CDC) – mais usual nos EUA. A frequência de ISC, em alguns tipos de procedimento cirúrgico, difere de acordo com a definição utilizada, variando de 7% com o escore ASEPSIS para 19% com o critério do CDC. Muitos marcadores têm sido propostos para o diagnóstico precoce das infecções bacterianas em cirurgias em geral, desde a contagem de leucócitos até a dosagem de interleucinas (IL-1 e IL-6) e de fator antitumoral (TNF). Este último apresenta uma alta sensibilidade e especificidade, entretanto o seu uso em uma rotina clínica é impossibilitado pela extrema complexidade de sua realização. A proteína C reativa (PCR) é o marcador de infecção mais utilizado hoje em dia. No entanto, seu uso é bastante controverso, havendo desde trabalhos que estimaram uma sensibilidade em torno de 100% e especificidade de 83,6% - para infecções em cirurgias ortopédicas (Andriolo et al, 2004) - até os que sugerem uma sensibilidade que não ultrapassa 31% e especificidade de 80%, como o de Toikka et al (2000).

A taxa de ISC em cirurgias ortopédicas varia de 0,7%, em cirurgias de baixo risco - artroplastias do quadril e ombro - a algo em torno de 10% em cirurgias de alto risco - artrodese, coluna vertebral e fraturas expostas (CDC, 1996). Em uma artroplastia, a infecção é um problema grave tanto para o cirurgião como para o paciente. Pode causar dor persistente - especialmente em repouso e à noite -, além

de edema que pode dificultar a deambulação. Pode destruir o osso subprotético com conseqüente soltura da prótese e, ainda, evoluir para septicemia, com alta taxa de mortalidade, em torno de 2,5% (Fisman et al, 2001). É um agravo de difícil diagnóstico, principalmente, quando se trata de uma infecção tardia ou por uma bactéria de baixa agressividade, como os *Stafilococcus coagulase-negativo*. Além dos marcadores acima propostos para o diagnóstico de ISC, também utilizados em cirurgias ortopédicas, Trampuz et al, em 2004, propôs que a contagem de leucócitos do líquido sinovial maior que 1700/mm ou um valor maior do que 65% de neutrófilos sugere a presença de um processo infeccioso, com este teste apresentando uma sensibilidade de 94-97% e uma especificidade de 88-98%. Esses achados, contudo, não foram corroborados em outros estudos.

Atualmente, está se propondo o uso da Procalcitonina (PCT) como marcador para o diagnóstico precoce das infecções bacterianas. A Procalcitonina é caracterizada como um polipeptídeo composto por 116 aminoácidos, produzido pelas células C da tireoide e também pelo pulmão. Na realidade, não se sabe a função da PCT no processo infeccioso, tampouco se ela é um marcador ou um mediador da infecção. O que se sabe é que seus níveis séricos aumentam rapidamente após a administração de uma endotoxina bacteriana endovenosamente em voluntários humanos, alcançando seu pico em 24 horas (Dandona et al ,1994).

No presente estudo, avaliamos o valor diagnóstico da PCT como marcador precoce a fim de distinguir o processo infeccioso do não infeccioso do sítio cirúrgico, em relação ao resultado do escore ASEPSIS, em indivíduos submetidos à artroplastia.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de validação de teste diagnóstico, fase III. Analisamos a validade da procalcitonina em relação a um padrão-ouro em diferenciar um processo infeccioso de um processo inflamatório ou evolução normal. Considerou-se padrão-ouro o resultado da evolução da ferida operatória, por um período de até 02

meses, para um processo infeccioso, inflamatório ou normal, em consonância com critérios clínicos e/ou laboratoriais estabelecidos pelo escore ASEPSIS.

O estudo foi realizado em dois hospitais terciários da região metropolitana da cidade do Recife-PE-Brasil, totalizando 180 leitos para cirurgias ortopédicas, que servem de referência na área de Ortopedia e Traumatologia para a região. A população do estudo foi composta por indivíduos submetidos a tratamento operatório de artroplastia do joelho, quadril ou ombro nos hospitais de referência do estudo, no período de 03/2008 a 05/2011. Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram, à avaliação inicial, quaisquer sinais, sintomas ou exames complementares pré-operatórios que sugerissem doença infecciosa ou inflamatória; pacientes que fizeram uso crônico de drogas imunossupressoras; ou, ainda, portadores de neoplasias malignas. Para cada paciente, Foram registradas as variáveis sociodemográficas, diagnóstico principal na admissão e dados relacionados com o ato cirúrgico (duração, tipo de incisão, local), bem como potenciais fatores de risco para ISC.

Os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais pré-operatórios de rotina e a um minucioso exame clínico em busca de sinais de infecção ou inflamação prévia ao internamento. Nas 24 horas que antecederam o tratamento cirúrgico, realizou-se a coleta do sangue venoso, utilizando-se o sistema hemovácuo em tubo de ensaio seco que foi, posteriormente, centrifugado a 3000 rotações por 30 minutos e congelado a uma temperatura de -28° Celsius. Os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico apropriado e, após 24 horas de pós-operatório, procedeu-se a uma nova coleta do sangue venoso. Ulteriormente, as amostras foram utilizadas para a dosagem da PCT.

Os pacientes foram acompanhados pelo período de 02 meses, a partir do procedimento cirúrgico, período de tempo este determinado pelo escore ASEPSIS. Foram consideradas perdas do estudo aqueles pacientes com os quais não se obteve contato, após três tentativas de comunicação por meio telefônico e de localização nos endereços informados no protocolo. Decorridos 02 meses, os

pacientes foram alocados em 03 grupos: o primeiro com escore ASEPSIS maior que 20 pontos (grupo Infeccioso); o segundo grupo com pacientes com escore ASEPSIS entre 11 e 20 pontos (grupo não infeccioso); e o terceiro grupo com escore ASEPSIS entre 0 e 10 pontos (grupo Normal).

Utilizamos um cálculo amostral baseado na área abaixo da curva ROC, com uma amostra calculada de, no mínimo, 64 pacientes para cada grupo (grupo Infeccioso, grupo Não infeccioso e um grupo Normal). Os pacientes do grupo Normal que realizaram a dosagem sérica da PCT basal e PCT pós-operatória foram selecionados de maneira consecutiva da entrada no estudo, perfazendo uma amostra de 165 pacientes, da amostra total de 455 pacientes que evoluíram com o escore ASEPSIS ≤ 10 pontos. Para determinar a dosagem sérica da procalcitonina, fizemos uso de um ensaio quantitativo, pelo método Enzyme-Linked fluorescent Assay, com limite de detecção funcional do ensaio de 0,05ng/ml e realizada com equipamento VIDAS B.R.A.H.M.S PCT- BioMérieux S.A - Paris, France. As medidas foram realizadas segundo as recomendações da fabricante. O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética local, e o consentimento informado foi utilizado para o aceite de participação dos pacientes incluídos no estudo.

ANALISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram apresentados como médias e seu respectivo desvio-padrão. Utilizamos os testes Perason qui-quadrado, ANOVA one-way com pos-hos test(Duncan), o teste de Levene para comparação da homogeneidade das variâncias das médias dos grupos do estudo. O teste T-pareado foi usado para comparação das médias intragrupo. Os parâmetros do estudo foram calculados utilizando-se a receiver operating characteristic curve (ROC) e suas respectivas áreas abaixo da curva. Os parâmetros sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (LR+) e negativa (LR-) e determinação das probabilidades e odds pós-teste foram utilizados. A significância determinada para o estudo foi de $p < 0,05$. Utilizamos o SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) e o MEDCALC software 11.6.0 (Belgium) para as análises estatísticas.

RESULTADOS

Características da população do estudo

Durante o período do estudo, foram incluídos 606 pacientes, os quais se submeteram à artroplastia neste período. Do total de pacientes selecionados, tivemos uma perda de seguimento de 16 pacientes (2,6%) nos 02 meses protocolados. Do total de 590 pacientes: 68 evoluíram para ISC, correspondendo a 11,5%; 67 pacientes evoluíram com distúrbios da ferida operatória (Não infeccioso), correspondendo a 11,4%; e 455 pacientes evoluíram sem quaisquer alterações na ferida operatória (Normal). Na comparação das medias entre os grupos do estudo, não foram encontradas diferenças, estatisticamente significante, entre os três grupos em relação à sexo (Pearson Chi-square=2.379; $p=0.304$) e sítio cirúrgico (Pearson Chi-square= 5.052; $p=0.282$). Os três grupos diferiram em relação a idade (Pearson Chi-square= 10.355; $p=0.006$), mas a media do valor da PCT pos-operatoria nos grupos por idade foram similares ($p=0.680$).

As principais causas para realização dos procedimentos cirúrgicos foram: fratura com 86,8% dos casos, seguido de artrose com 9,5% e artrite reumatoide com 3,4% dos casos. O quadril foi a articulação mais acometida, correspondendo a 81,2% das artroplastias, seguida pelo ombro com 10,8% e, depois, o joelho com 8% do total geral. A tabela 1 demonstra as características gerais da população do estudo em relação ao sexo, ao sítio da artroplastia, ao tipo de cirurgia, à causa da indicação cirúrgica e à média de idade para cada agrupamento.

TABELA 1. Características da amostra dos pacientes submetidos à artroplastia em dois hospitais terciários na cidade do Recife/PE Brasil no período de 2008-2011.

AGRAVO											
				Artrite reumatoide		Artrose		Fratura		Outras	
SEXO	SÍTIO	N	Média de Idade($\pm$ DP)	N	%	N	%	N	%	N	%
Feminino	Joelho	12	65,00($\pm$ 08,28)	0	,0%	11	91,7%	1	8,3%	0	,0%
	Ombro	25	68,32($\pm$ 07,79)	0	,0%	0	,0%	25	100,0%	0	,0%
	Quadril	190	71,54($\pm$ 08,90)	2	1,1%	5	2,6%	181	95,3%	2	1,1%
Masculino	Joelho	16	66,56($\pm$ 06,27)	0	,0%	16	100,0%	0	,0%	0	,0%
	Ombro	4	71,75($\pm$ 11,81)	0	,0%	0	,0%	4	100,0%	0	,0%
	Quadril	53	75,51($\pm$ 09,69)	8	15,1%	1	1,9%	44	83,0%	0	,0%

Dosagens séricas da PCT

Não se observou diferença, estatisticamente significativa, entre as médias dos níveis séricos da PCT basal. As dosagens da PCT basal, nos três grupos, foram iguais a 0,05ng/ml em 95,3% dos pacientes. Em relação à média da dosagem da PCT pós-operatória no grupo Infecioso, a média foi de 0.87 ± 1.56 ng/ml; no grupo Não infeccioso foi de 0.15 ± 0.58 ng/ml; e, no grupo Normal, foi de 0.06 ± 0.08 ng/ml, sendo a diferença, estatisticamente significativa, entre a média do grupo infeccioso e os demais. O teste ANOVA one-way com pos-hoc test (Duncan) revelou diferença, estatisticamente significativa, entre as médias do grupo Infecioso em relação aos grupos Não infeccioso e Normal ($p < 0,001$) comparados e não demonstrou diferença em relação às médias dos grupos Não infeccioso e Normal. O gráfico representa a média e o intervalo de confiança das dosagens de PCT basal e PCT pós-operatória, nos grupos infeccioso, não infeccioso e normal. Figura1

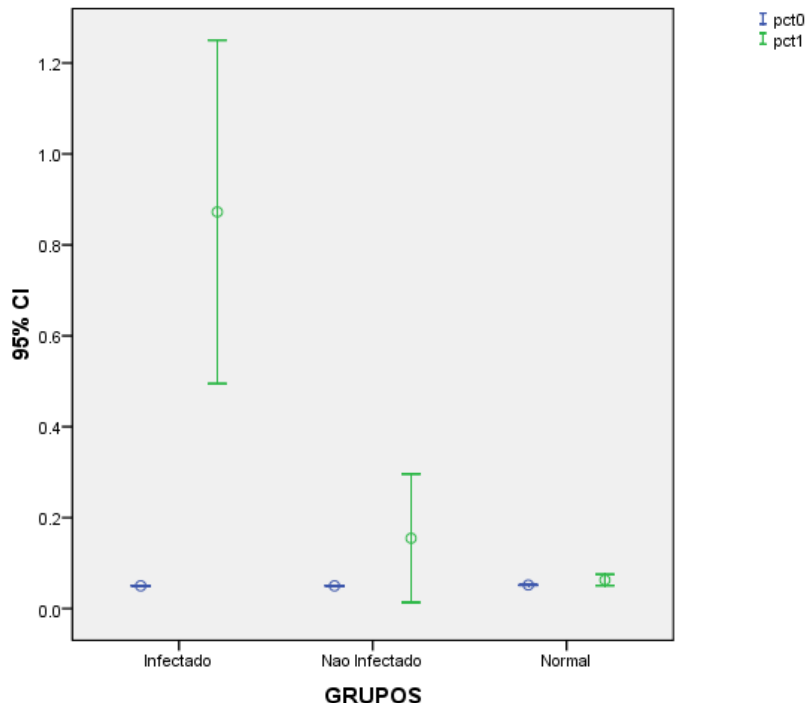


Figura1 - a média e o intervalo de confiança das dosagens de PCT basal e PCT pós-operatória nos grupos infeccioso, não infeccioso e normal em pacientes submetidos a artroplastia no período de 2008 a 2011.

Ao analisarmos a área abaixo da curva ROC, em uma comparação entre os grupos Infecioso e Não infeccioso, encontramos uma área abaixo da curva ROC de 0,764 (95% CI, 0.683-0.833). Figura 2. Para um ponto de corte determinado de 0.065ng/ml, obtivemos uma sensibilidade 60.3% (95% CI, 47.0-72.0), especificidade de 85,1% (95% CI, 74.3-92.6), verossimilhança positiva (LR+) de 4,04 (95% CI, 3.3-5.0) e verossimilhança negativa (LR-) de 0,47 (95% CI, 0.2-0.9).

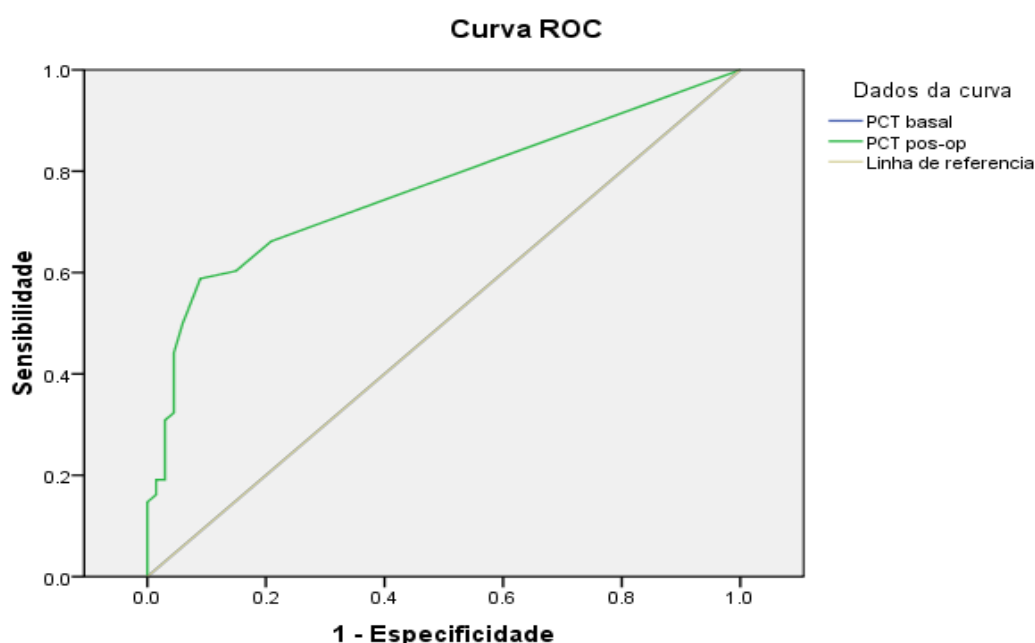


Figura 2 - Curva ROC da procalcitonina no diagnóstico das ISC em artroplastias. Comparando o grupo infeccioso e o grupo não infeccioso definidos pelo critério ASEPSIS em pacientes submetidos a artroplastia no período de 2008 a 2011.

Na comparação entre o grupo Infecioso e os grupos Não infeccioso e Normal associados, a área abaixo da curva ROC, foi 0.787 (95% CI, 0.737-0.832), Figura 3, com o ponto de corte determinado em 0.065ng/ml, obtivemos sensibilidade de 60.3% (95%CI 4, 47.7-72.0) e especificidade 90.5% (95% CI, 86.0-94.0); Razões de verossimilhança positiva (LR+) e negativa (LR-) de 6.36 (95% CI, 5.2-7.7) e 0.44 (95% CI, 0,3-0.7), respectivamente. Para o teste positivo, a probabilidade pós-teste foi de 65% e o odds pós-teste foi de 1,9% e para o teste negativo a probabilidade pos-teste foi 11% e o odds pós-teste foi de 0,1.

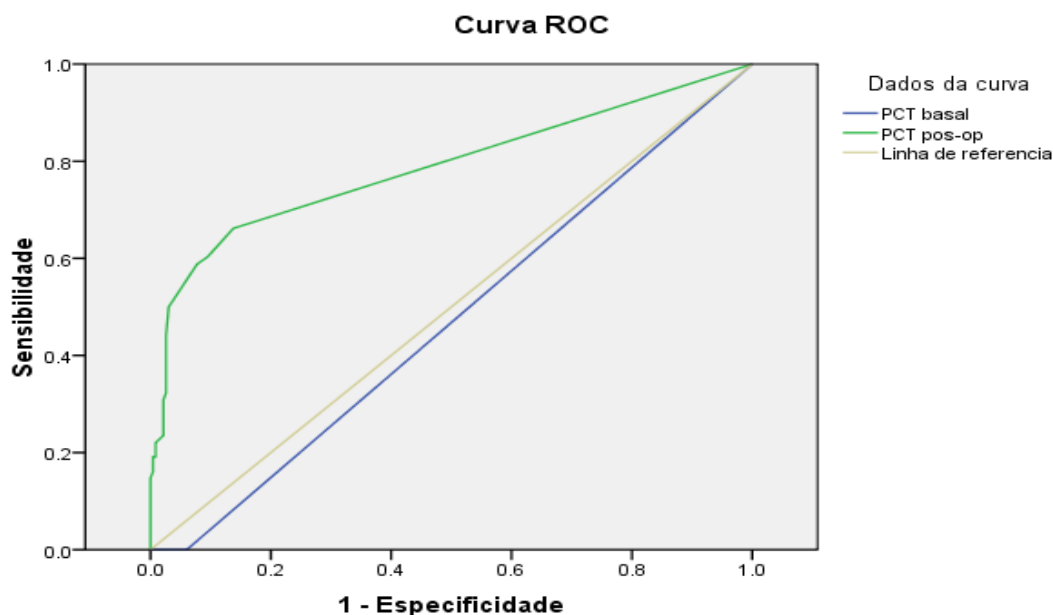


Figura 3 - Curva ROC da procalcitonina no diagnóstico das ISC em artroplastias. Comparando o grupo infeccioso e o grupo não infeccioso e normal associados definidos pelo critério ASEPSIS em pacientes submetidos a artroplastia no período de 2008 a 2011

Em relação à comparação da dosagem da PCT basal e PCT pós-operatória em cada grupo específico, encontramos no grupo Infeccioso uma média de PCT basal de $0,05 \pm 0,00 \text{ ng/ml}$ e uma média de PCT pós-operatória de $0,87 \pm 1,56 \text{ ng/ml}$, sendo a diferença, entre elas estatisticamente significativa pelo teste T-pareado ($P < 0,0001$). No grupo Não infeccioso a média de PCT basal foi de $0,05 \pm 0,00 \text{ ng/ml}$ e a média da PCT pós-operatória foi de $0,15 \pm 0,58 \text{ ng/ml}$ e a diferença entre as médias não foi estatisticamente significativa ($p < 0,144$). O grupo Normal teve uma média de $0,052 \pm 0,062 \text{ ng/ml}$ para PCT basal e para PCT pós-operatória a média foi de $0,06 \pm 0,08 \text{ ng/ml}$, com o teste T-pareado indicando não existir diferença, estatisticamente significativa ($p < 0,080$). Tabela 2. Na análise do grupo Não infeccioso e Normal associados, obtivemos uma média da PCT basal de $0,051 \pm 0,35 \text{ ng/ml}$ e PCT pós-operatória de $0,089 \pm 0,35 \text{ ng/ml}$ com um teste T-pareado indicando não existir diferença estatisticamente significativa ($p < 0,071$).

A razão das médias de PCT pós-operatória pela PCT basal dos grupos foi de 17,45 (95% CI, 9.90-25.0) para grupo Infecioso; razão de médias de 3,09 (95% CI, 0.27-5.92) para o grupo Não infeccioso; para o grupo Normal, a razão de médias foi de 1.23 (95% CI, 0.98-1.48); e, para o grupo Não infeccioso associado ao Normal, uma razão de médias foi de 1,77 (95% CI, 0.94-2.59). Figura 4.

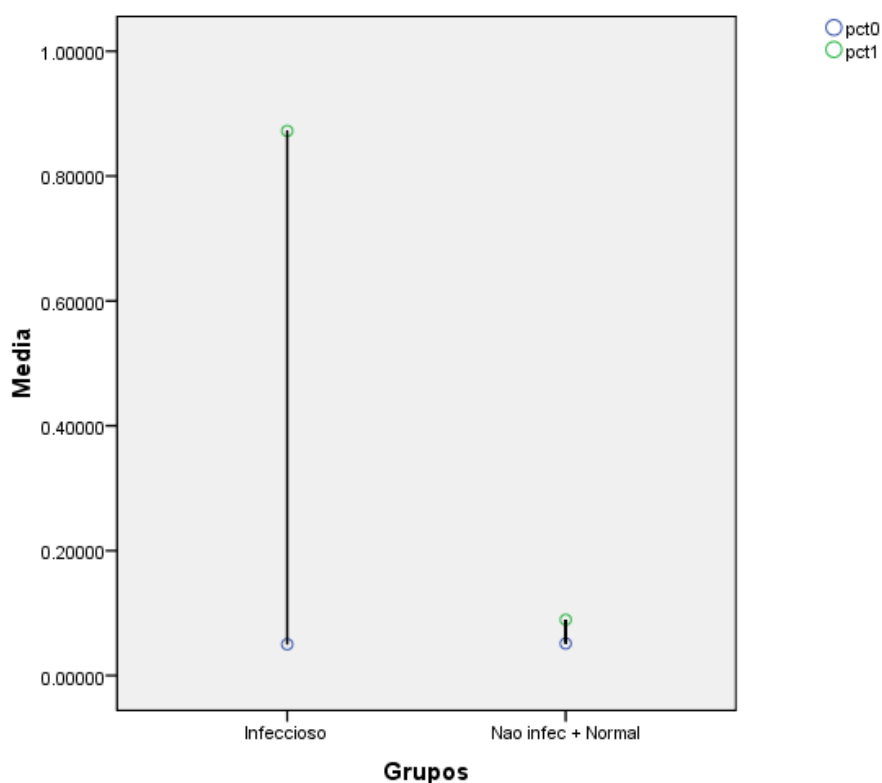


Figura 4. Variação entre as médias da PCT basal e PCT pós-operatória intragrupo. Nos grupo infeccioso e não infeccioso e normal associados definidos pelo ASEPSIS em pacientes submetidos a artroplastia no período de 2008 a 2011

Tabela 2. Media das dosagens de PCT basal e PCT pós-operatória nos pacientes infecciosos, não infecciosos e normais, definidos pelo critério AESPIS, submetidos a artroplastia no período de 2008 a 2011.

ANÁLISE DESCRITIVA DAS MÉDIAS DA PCT

GRUPO:		PCT basal	PCT pos-op
INFECIOSO	N	68	68
	Média (±DP)	0.05(±0.00)	0.87(±1.56)
	T-pareado	p<0.0001	p<0.0001
NAO INFECIOSO	N	67	67
	Média (±DP)	0.05(±0.00)	0.15(±0.58)
	T-pareado	p<0.1440	p<0.1440
NORMAL	N	165	165
	Média	0.05(±0.01)	0.063(±0.08)
	T-pareado	p<0.0800	p<0.0800

DISCUSSÃO

Atualmente, existem poucos estudos sobre o uso da PCT como marcador para ISC em ortopedia e raros estudos sobre seu uso para diagnóstico das ISC em artroplastias. Isso nos motivou a avaliar a validade da PCT em diferenciar um processo infeccioso de um processo não infeccioso na ferida operatória em pacientes submetidos à artroplastia, sob a forma de um estudo de validação, tendo como padrão-ouro o escore ASEPSIS. A taxa de infecção pós-operatória, entre infecções superficiais e profundas, encontrada em nosso estudo foi de 11,50%. Essa taxa foi considerada similar às relatadas em outros artigos, quando se leva em conta as infecções superficiais e profundas; comparável com as encontradas por Maksimovic et al (2008) para cirurgias ortopédicas eletivas limpas, e por Garcia-Alvarez et al (2010) com taxa de 16,89% para infecções superficiais em hemiartroplastias. No entanto, é bem mais elevada que a preconizada pelo Sistema de Vigilância da Infecção (NNIS) dos EUA, com taxa em torno de 4%. Há, contudo, prováveis explicações para essa discrepância, pois a comparação das incidências com um padrão apresenta limitações e inclui critérios de diagnóstico avaliador-dependente. Também a participação dos hospitais no NNIS é voluntária, levando a um possível viés de seleção nas taxas de incidência. Assim é que as taxas no NNIS poderiam não corresponder a uma estimativa precisa nas incidências das taxas de ISC em artroplastias. Além do mais, as taxas de ISC em artroplastia, calculadas pelo NNIS, separa as ISC em infecções superficiais e profundas, calculando-as separadamente.

A média do nível sérico da PCT pós-operatório foi significativamente mais elevada em pacientes que apresentavam ISC do que em pacientes que não apresentavam ISC. Considerando a semelhança entre os grupos Não infeccioso e Normal quanto à evolução, as médias das dosagens de PCT basal e pós-operatória e as áreas abaixo da curva ROC esses grupos foram considerados conjuntamente. A performance da PCT, medida pela área abaixo da curva ROC para o diagnóstico diferencial entre o processo Infeccioso e Não infeccioso e Normal associados, foi de 0.79, aproximando-se das apresentadas em outros estudos, sendo considerada, a princípio, elevada. Nie et al (2011) encontrou uma área abaixo da curva de 0.82; comparou a dosagem sérica de PCT para distinguir entre um processo infeccioso e

não infeccioso em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, após trauma agudo de coluna vertebral.

O valor da PCT de 0,065ng/ml foi o melhor ponto de corte determinado para o diagnóstico diferencial precoce entre infecção e não infecção na ferida operatória, levando-se em conta as características da ISC. Ponto de corte semelhante ao reportado por Nie et al (2011), Faesch et al (2009) e por Uzzanet al (2006). A sensibilidade do teste encontrada em nosso estudo foi de 60.3% e, em virtude de as ISC necessitarem de um diagnóstico o mais precoce possível e termos uma taxa de falso-negativos em torno de 40%, podemos, a princípio, considerá-la baixa para diagnóstico precoce das ISC. Essa interpretação é compatível com a encontrada por Hunziker et al (2010), apesar de que a sensibilidade de 42% do seu estudo seja bem mais baixa que a do nosso, para diferenciar um processo febril infeccioso de um processo febril não infeccioso em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos. Em relação à especificidade, essa nos propicia uma taxa de falso-positivos de apenas 8%, considerada elevada para o diagnóstico da ISC, principalmente, quando o resultado do teste foi positivo. Achados similares de especificidade foram encontrados por Hunziker et al (2010), Uzzan et al (2007). No entanto, é sabido que estes parâmetros avaliam a qualidade do teste e não a probabilidade de ocorrência da ISC, não nos permitindo inferir, com apenas estes parâmetros, a validade diagnóstica da PCT em nosso estudo.

A análise, através da razão de verossimilhança, evidenciou uma chance seis vezes e meia maior de encontrarmos um teste positivo nos pacientes com ISC presente, podendo causar mudança moderada, porém importante na probabilidade pós-teste, segundo os critérios de Jaeschke et al (1994). Isso nos faz crer que este seja um importante parâmetro para ajudar a diferenciar, na ferida operatória, os casos infecciosos dos não infecciosos. O cálculo da probabilidade pós-teste nos mostrou que, quando o teste é positivo, eleva a probabilidade de se ter realmente à doença e alterando o odds pré-teste de 0.3 para um odds pós-teste de 1.9, então podemos dizer que a cada 1.5 exame positivo 01 paciente realmente esta doente. Quando o teste é negativo diminui discretamente a probabilidade de a doença estar presente, com uma variação discreta do odds pré-teste para o odds pós-teste. As

razões de verossimilhança encontradas por Hunziker et al, em 2010 (LR+ 4.21 e LR- 0.69), são comparáveis às nossas e corroboram, assim, nossos achados. Poucos trabalhos, neste tema, analisaram as razões de verossimilhança e probabilidades pós-teste, não nos permitindo uma comparação mais ampla de nossos dados.

A maioria dos estudos leva em conta o valor absoluto nas dosagens da PCT, tanto a PCT basal como a PCT pós-operatória, para a diferenciação do processo infeccioso e não infeccioso (Falcoz et al, 2005; Uzzun et al, 2006; Faesch et al, 2009; Hunziker et al, 2010). Um dado que nos pareceu pouco explorado nos artigos revisados, pelo menos nos estudos com pacientes cirúrgicos, foi a razão entre a média da dosagem da PCT pós-operatória e a média da PCT basal em relação a cada um dos grupos do estudo, que nos mostrou um aumento de dezessete vezes, no grupo Infeccioso, um aumento de três vezes no grupo Não infeccioso e um aumento de 1,2 vezes no grupo Normal, sendo que, nos dois últimos grupos, a diferença não foi estatisticamente significativa, como apresentado na figura 1. Sugerimos que a razão entre a média da dosagem da PCT pós-operatória e a média da dosagem da PCT basal em pacientes submetidos à artroplastia possa adicionar mais um importante dado na interpretação diagnóstica da evolução da ferida operatória para um processo infeccioso. Em seu estudo, Tsangaris et al (2009) avaliou a contribuição da PCT no diagnóstico e prognóstico de infecção severa em pacientes com febre e estadia prolongada em UTI. Ele estimou a variação entre a PCT inicial e a PCT coletada diariamente e concluiu ser a PCT um importante parâmetro no diagnóstico e prognóstico da doença, em consonância com nossos resultados. Ressalte-se, entretanto, que se trata de um estudo de pacientes com mecanismo desencadeador do processo inflamatório e fisiopatologias diferentes.

Dessa forma, é possível concluir, com os dados do nosso estudo, que o valor da PCT pós-operatória acima de 0,065ng/ml pode ajudar a distinguir, moderada e precocemente, um processo infeccioso de um processo não infeccioso em uma ferida operatória pós-artroplastia, contribuindo para em um diagnóstico precoce da ISC. Caso o resultado do teste esteja acima do ponto de corte determinado, deve-se pensar em iniciar uma antibioticoterapia adequada ainda na fase inicial, principalmente quando este vier acompanhado de algum fator de risco para ISC; consequentemente, auxiliando na adoção de medidas apropriadas.

Sugerimos, todavia, que esses achados devam ser reavaliados em um outro estudo com uma maior amostra e um seguimento com maior numero de dosagens da PCT, ao longo do período pós-operatório. Isso permitiria entender a associação entre as médias da PCT pós-operatória e a PCT basal e a gravidade da evolução das infecções. Como padrão-ouro para os critérios de infecção do sítio cirúrgico, poderíamos adotar tanto o escore ASEPSIS como os critérios do CDC, a fim de analisarmos as diferenças existentes entre estes métodos.

9.2 ARTIGO 2

Pagina titulo:

Titulo: Fatores relacionados com a gênese das infecções do sítio cirúrgico em artroplastias.

Running title: Fatores relacionados com a gênese...

Autores:

1. Paulo Rogerio Gomes de Lima.

Rua Jonathas de Vasconcelos 427/1803 Boa Viagem

Recife- PE Brazil CEP 51021-140.

2. Jairo de Andrade Lima

3. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

4. Dilenia de Oliveira Cipriano Torres

5. Jefferson Luiz Almeida da Silva

6. Georgea Gertrudes de Oliveira Mendes Cahu

7. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

correspondencia para o autor:

Paulo Rogerio Gomes de Lima

Telephone: +55 81 33612091

e-mail: parogoli@ig.com.br/ parogoli@hotmail.com

Sumário:

As infecções do sítio cirúrgico, pela sua relevância, tem sido objeto de estudo de vários pesquisadores, mas não há consenso na literatura quanto à sua frequência ou quanto aos fatores associados à ISC em artroplastias. O objetivo do nosso estudo foi estimar a incidência da ISC em geral (superficial e profunda) e identificar os fatores a ela associados.

Métodos: Trata-se de um estudo tipo caso-controle, realizado, no período de março/2008 a março/2011, em dois hospitais terciários da região metropolitana da cidade do Recife-PE-Brasil. A população do estudo foi composta por pacientes submetidos à artroplastia do quadril, joelho ou ombro. Os casos e controles foram identificados como infecciosos ou não infecciosos, por meio da utilização do escore ASEPSIS. Os potenciais fatores de risco foram agrupados em pré-operatórios, per-operatórios e pós-operatórios. Procedeu-se à análise univariada e multivariada. Foram calculados os odds ratios e respectivos intervalos de confiança e o valor de p.

Resultados: Do total de 590 pacientes, 68 (11,5%) desenvolveram ISC. A idade dos pacientes variou de 52 a 98 anos, com média de $72,36 \pm 8,86$ anos. Os fatores que apresentaram associação independente com ISC foram: no grupo pré-operatório, uso de corticoide diário (OR= 6.43 95%CI 1,38-29.90), bronquite (OR= 5.55 95%CI 2.15-14.36) e hemoglobina <12g/dl (OR=3,99 95%CI 1.94-8.19); no grupo per-operatório foi o ASA >2 (OR= 5.03 95%CI 2.41-10.50); e no grupo pós-operatório foi o hematoma (OR= 20,42 95%CI 10.38-40.15).

Conclusões: Os fatores de risco identificados são passíveis de intervenção pelo médico assistente podendo ser reduzida a taxa de infecção se estabelecidas as medidas adequadas.

Palavras-chaves: Infecção do sítio cirúrgico, fator de risco, artroplastia, caso-controle prospectivo, escore ASEPSIS.

Introdução

A definição de ISC é complexa e compreende um período de acompanhamento pós-operatório que vai de 02 meses até um 01 ano a depender do sistema utilizado, se o escore ASEPSIS ou critérios do CDC. A taxa de infecção do sítio cirúrgico (ISC) varia de menos 2,5% a 41,9%, em todos os tipos de cirurgia (Berard et al,1964; Agrawal et al, 1972; Ankivar et al,1999). Já em cirurgias ortopédicas, as taxas de ISC demonstradas em alguns artigos (MacGraw et al, 1988; Perren et al, 2002) estão diretamente relacionadas com o tipo de cirurgia, se fechada ou aberta; se primária ou secundária; e, ainda, se houve ou não uso de implantes. As taxas de infecção em cirurgias ortopédicas eletivas fechadas variam de 0,5% a 4%, podendo chegar a 30% em cirurgias abertas em centros de referencia (MacGraw et al, 1988; Perren et al, 2002). A infecção em cirurgias ortopédicas continua sendo uma complicação incomum. No entanto, quando ela ocorre, pode ser devastadora, com a perda da função e o aumento da morbidade e mortalidade, gerando elevados custos hospitalares (Luessenhop et al,1996).

É possível que as taxas de ISC estejam sendo subestimadas, em virtude de 13% a 61% das ISC se manifestarem quando o doente já tenha recebido alta hospitalar, tornando o seguimento do paciente mais difícil e aumentando a chance de perda. (Weiget et al, 1992).

A relevância desse tema induziu diversos pesquisadores a investigarem os fatores que predis põem os pacientes a ISC. Não encontramos um consenso na literatura quanto à taxa de incidência ou quanto aos fatores associados à ISC.

Doenças sistêmicas (diabetes mellitus, artrite reumatoide e doença vascular arteriosclerótica periférica) e fatores relacionados a hábitos de vida dos pacientes (tabagismo, alcoolismo e obesidade) têm sido citados como associados a alterações inflamatórias ou infecciosas na ferida operatória (Mortazavi et al, 2010, Schimmel et al, 2010). No entanto, em alguns estudos não foi encontrada associação entre estes fatores e o risco à ISC (Urquhart et al, 2010; Gracia-Alvarez et al, 2010; Maksimovic

et al, 2008).

Existem fatores associados ao ato operatório que são citados como possíveis fatores de risco, dentre eles, pode-se listar a qualidade da esterilização dos materiais cirúrgicos e dos implantes utilizados, o escore American Society of Anesthesiology (ASA) >2 (Saleh et al,2002), presença de fluxo laminar na sala cirúrgica e duração de procedimento cirúrgico.

Relacionados ao pós-cirúrgico no sítio operatório, o hematoma (Cheung et al, 2008), a transfusão sanguínea (Sonnenberg,1999) e o uso de anticoagulante são descritos como fatores de risco para ISC. Porém, Saleh et al(2002) não encontrou relação entre a transfusão sanguínea e a anticoagulação com a ISC, verificando, apenas, associação com hematoma pós-cirúrgico e a ISC.

A existência de uma variabilidade grande de fatores em diferentes contextos, escassez de trabalhos no contexto local e o caráter retrospectivo da maioria dos trabalhos realizados motivou a realização desse estudo. A metodologia proposta permite descrever a incidência da ISC em artroplastias levando-se em conta a ISC superficial e profunda, e utiliza uma definição de ISC baseada em um critério quantitativo.

O objetivo do nosso estudo foi estimar a incidência da ISC em geral (superficial e profunda), definida de acordo com o escore ASEPSIS e identificar os fatores a ela associados.

Métodos

Pacientes

Trata-se de um estudo tipo caso-controle, realizado, no período de março/2008 a março/2011, em dois hospitais terciários da região metropolitana da cidade do Recife-PE-Brasil, que são referência para o estado, na área de Ortopedia e Traumatologia. A população do estudo circunscreveu-se a todos os pacientes submetidos, durante o período do estudo, à artroplastia do quadril, joelho ou ombro

que não apresentassem quaisquer sinais de infecção prévia, sendo arrolados, no período de estudo, um total de 590 pacientes. Os casos e controles foram identificados como infeccioso ou não infeccioso, por meio da utilização do escore ASEPSIS, o que implicou o acompanhamento ambulatorial dos pacientes por um período de dois meses. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética local dos referidos hospitais, e os pacientes que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Casos e controles

Definimos como caso aquele paciente para o qual o escore ASEPSIS foi maior do que 20 pontos, correspondendo à presença de infecção; O critério para definição do controle foi o escore ASEPSIS menor ou igual a 20 pontos, interpretado como ausência de infecção.

Potenciais fatores de risco para ISC

Foram coletadas as informações sobre os potenciais fatores de risco para infecção da ferida operatória nos casos e controles. A fim de estudarmos esses fatores, dividimo-los em: fatores pré-operatórios, fatores per-operatórios e fatores pós-operatórios segundo a fase de potencial aparecimento desses fatores. Esta divisão se justifica pela possibilidade de intervenção em diferente momento de acompanhamento dos pacientes. O abuso de álcool foi definido como a média de consumo de 03 ou mais doses diárias (Flaherty et al,1988) no período de 06 meses que antecederam a cirurgia. O critério para definição de fumante foi definido como o uso de cigarros ou similares antes e durante o período da cirurgia. O uso de corticoide é definido como sua utilização de maneira contínua ate a data do procedimento cirúrgico. A variável insuficiência renal foi definida como clearance menor que 30ml/mim (Cockcroft et al,1976). Foi considerado como anemia o nível de hemoglobina sérica menor que 12g/dl, antes da cirurgia, de acordo com os estudos de Weber et al, 2009 e Pulido et al, 2008. Para variável bronquite e diabetes foi considerada a informação do paciente. A categorização dos potenciais fatores de risco está listada na tabela

Tabela1. Categorização dos potenciais fatores de risco para infecção do sítio cirúrgico em pacientes submetidos a artroplastias, no período de 2008 a 2011 na cidade do Recife/PE-Brasil.

	Fator	Categorização
<u>Pré – operatório</u>	Idade	Adulto (<60anos) e Idoso(>60anos)
	Sexo	Fem / Masc
	Álcool	Sim / Nao
	Diabetes	Sim / Não
	Obesidade	IMC > 30 ou IMC <30
	Insuficiência Renal	Sim / Não
	Fumo	Sim / Não
	Corticoide	Sim / Nao
	Insulina	Uso regular de insulina
	Hemoglobina	Anemia (<12g/dl) e Normal (>12g/dl)
	Bronquite	Sim / Não
<u>Per- operatório</u>	ASA**	Escore >2 ou Escore <2
	Tipo de cirurgia	Primária/secundária
	Tempo cirúrgico	Duração >2 horas /ou Duração <2horas
<u>Pós-operatório</u>	Hematoma	Presença ou ausência na ferida operatória
	Transfusão sanguínea	Uso de concentrado de hemácias após cirurgia
	Anticoagulação	Uso de Heparina de baixo peso molecular no período pré-operatório

* National Diabetes data group, ** American society of anesthesiologists pre-operative assessment score

Dados coletados e análises estatísticas

Foi utilizado um questionário padronizado para coleta de informações sociodemográficas e informações sobre os potenciais fatores de risco pré, per e pós-operatórios para o surgimento das ISC. A análise estatística consistiu em duas etapas: na primeira etapa, realizou-se a análise univariada, com a estimativa dos odds ratios, intervalos de confiança de 95% e valor de p (teste de χ^2 de Person ou teste exato de Fischer, quando apropriado). Aquelas variáveis que apresentaram um valor de $P < 0.25$ na associação com o desfecho foram introduzidas em um modelo multivariado (regressão logística múltipla) permanecendo no modelo aquelas que apresentaram um valor de $p < 0.05$. O risco atribuível populacional percentual para os fatores que permaneceram no modelo multivariado, foram calculados segundo o artigo de Bruzzi *et al.* (1985). O banco de dados e as análises foram realizadas com o Epiinfo 3.5.1(CDC, Atlanta-USA) e o software SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc.,Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

População da amostra

Entre março de 2008 e março de 2011, foram selecionados 606 pacientes que se submeteram à artroplastia do quadril, joelho ou ombro. Do total de pacientes selecionados, tivemos uma perda de seguimento de 16 pacientes (2,6%) nos 02 meses de acompanhamento. Do total final de 590 pacientes, 68 (11,5%) desenvolveram ISC superficial ou profunda. A idade dos pacientes variou de 52 a 98 anos, com média de $72,36 \pm 8,86$ anos. A razão mulher /homem foi de 3,27 no grupo Não infeccioso e de 3,25 no grupo Infeccioso. A articulação mais acometida foi a do quadril (81,2%) e a principal causa da artroplastia, nos dois grupos, foi a fratura do

sociodemográficas dos casos e dos controles são demonstradas na tabela 2.

Tabela 2 - Características sociodemográficas e agravos da amostra dos pacientes com e sem infecções pós-operatória submetidos à artroplastia entre 2008 e 2011

		GRUPO					
		NAO INFECCIOSO			INFECCIOSO		
		Média (±DP)	N	%	Média (±DP)	N	%
Idade		72,99(±8,67)			67,56(±8,88)		
Sexo	Feminino		400	76,6%		52	76,5%
	Masculino		122	23,4%		16	23,5%
Sítio cirúrgico	Joelho		38	7,3%		9	13,2%
	Ombro		58	11,1%		6	8,8%
	Quadril		426	81,6%		53	77,9%
Agravos	Artrite reumatoide		18	3,4%		2	2,9%
	Artrose		45	8,6%		11	16,2%
	Fratura		459	87,9%		53	77,9%
	Outras		0	0,0%		2	2,9%

A análise univariada da associação entre ISC e os potenciais fatores de risco está sumarizada na tabela 3. Os potenciais fatores de risco identificados no pré-operatório que tiveram uma associação, estatisticamente significativa, com o surgimento das ISC foram: idade ≥ 60 anos (OR= 0.20 95%CI 0.10-0.40), bronquite (OR= 2.14 95%CI 1.09-3.17), fumante (OR= 2.02 95%CI 1.15-3.56), uso de corticoide (OR= 5.3 95%CI 1.99-14.26) e dosagem de hemoglobina menor 12g/dl (OR= 2.55 95%CI 1.44-4.54). Do grupo de fatores identificados no per-operatório, aquele que teve uma associação, estatisticamente significativa, com a ISC foi a duração da cirurgia (tempo de cirurgia) > 2 horas (OR= 2.08 95%CI 1.13-2.85). O fator identificado no pós-operatório associado à ISC foi a presença de hematoma na ferida operatória (OR= 13.26 95%CI 7.43-26.64). Permaneceram no modelo multivariado final: no grupo de fatores identificados no pré-operatório, uso de corticoide diário (OR= 6.43 95%CI 1,38-29.90), bronquite (OR= 5.55 95%CI 2.15-14.36) e hemoglobina < 12 g/dl (OR= 3,99 95%CI 1.94-8.19); no grupo de fatores identificados no per-operatório: ASA > 2 (OR= 5.03 95%CI 2.41-10.50); e no grupo de fatores identificados no pós-operatório: hematoma (OR= 20,42 95%CI 10.38-

40.15). Tabela 4. Os PAF% também estão demonstrados na tabela 4.

TABELA 3. Análise univariada dos fatores de risco para infecções do sítio cirúrgico em pacientes submetidos à artroplastia, no período de 2008 a 2011, na cidade do Recife/PE- Brasil.

FATORES DE RISCO		CASO (n=68)	CONTROLE (n=522)	OR•;(IC95%•)	Valor-P
PRÉ-OPERATÓRIO					
Idade:	Adulto	15	28	0.20(0.10-0.39)	p<0.0001
Sexo:	Feminino	52	400	0.99(0.55-1.80)	p<0.997
Uso de álcool		18	129	1.10(0.62-1.95)	p<0.753
Bronquite		13	52	2.14(1.09-4.17)	p<0,023
Diabetes		23	176	1,05(0,59-1,71)	p<0.986
Uso de insulín		11	134	0,56(0,29-1,1)	p<0,087
Obesidade		51	393	0,91(0,51-1,62)	p<0,753
Insuficiência Renal		3	41	0,54(0,16-1,80)	p<0,309
Fumante		50	302	2.02(1.15-3.56)	p<0.013
Uso de Corticoide		7	11	5.33(2.00-14.33)	p<0,0001
Hemoglobina<12g/dl		51	282	2.55(1.44-4.54)	p<0,0001
PER-OPERATÓRIO					
Tempo cirúrgico>2h		54	339	2.07(1.12-3,83)	p<0,018
ASA°		46	312	1.41(0,82-2,41)	p<0,211
Tipo de cirurgia					
Primária		66	513	0.58(0.12-2.74)	p<0,485
Secundária					
POS-OPERATORIO					
Hematoma		49	85	13.26(7,44-23,64)	p<0.0001
Anticoagulação		67	501	2,80(0,37-21,21)	p<0,296
Transfusao sanguine		32	82	0.52(0.29-0.93)	p<0,29

•OR - odds ratio, •IC-intervalo de confiança, °ASA- anesthesiologists pre-operative assessment score

TABELA 4. - Análise multivariada dos fatores de risco para infecções do sítio cirúrgico em pacientes submetidos à artroplastia

FATOR DE RISCO	OR [‡] (IC 95%)	Valor –p	PAF% [•]
Bronquite	5.551 (2.14-14.36)	0.000	10.7
Uso de corticoide	6.433 (1.38-29.90)	0.018	8.7
Hemoglobina<12g/dl	3.986 (1.94-8.19)	0.000	56.2
ASA>2	5.032 (2.41-10.49)	0.000	54.2
Hematoma	20.417 (10.38-40.15)	0.000	26.6

‡ Odds ratio • Risco atribuível populacional percentual

DISCUSSÃO

O estudo analisou os potenciais fatores de risco para ISC relatados pela literatura (Antonios et al,2006) através de um estudo de caso-controle. A incidência de infecções superficiais e profundas que ocorreram em artroplastias do quadril, ombro e joelho, nos dois meses subsequentes à realização do ato cirurgico, foi de 11,5%.

Os fatores que apresentaram uma associação independente com ISC foram: uso de corticoide diário, bronquite e hemoglobina<12g/dl, relacionados ao período pré-operatório; O ASA >2 ao per-operatório; e o hematoma em ferida operatória, relacionado ao pós-operatório.

O uso de corticoide sistêmico contínuo é um fator que, em nosso estudo, esteve associado a uma maior chance de desenvolver ISC, achado esse que foi corroborado pelos resultados encontrados por Hasselgren et al, 1982 e por Ismael et al, 2011. Ismael utilizou o banco de dados público do National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), entre 2005 e 2008, e analisou o uso pré-operatório de corticoide e a possível associação ao aumento de complicações pós-operatória em cirurgias em geral. Encontrou um odds ratio de 1,72 para infecções de ferida superficiais; um odds ratio de 2,35 para infecções profundas; e 2,46 para infecção de espaço ou órgão. O mecanismo para explicar esse efeito estaria relacionado ao fato de a ação dos esteroides retardarem a chegada de vários tipos de células responsáveis pelo início de processo de cicatrização. Isso ocorre pela diminuição da permeabilidade capilar, alterando o desenvolvimento da matriz tissular (Hishaamet al, 2011) e causando, dessa forma, alterações na evolução da cicatrização da ferida operatória.

Outro fator associado ao surgimento da ISC no período pre-operatório foi a presença de bronquite pré-operatória. Acreditamos que isso ocorra em virtude de a bronquite funcionar como foco de infecção, a distância, da ferida operatória, ideia esta também corroborada por Saleh et al em 2002, o qual encontrou um odds ratio de 5,47. Em oposição aos nossos achados, Antonios et al (2006) não encontrou relação entre a presença de focos infecciosos a distância da ferida operatória e o um aumento do risco de ISC. Entretanto, o objeto do seu estudo não focou o tecido osteoarticular, mas implantes protéticos em cirurgias vasculares.

Dunne et al, 2002 observou que pacientes com quadro de anemia pré-operatória tinham uma incidência maior de complicações per e pós-operatórias do que os pacientes com níveis de hemoglobina normais. O nível de hemoglobina abaixo de 10g/dl, no período pós-operatório precoce, está associado à diminuição da mobilidade funcional do paciente e, conseqüentemente, maior permanência hospitalar e um aumento nas taxas de complicações, dentre elas, a ISC (FOOS et al, 2008). Em nosso estudo, encontramos uma maior chance de ISC em pacientes que

apresentaram a taxa de hemoglobina abaixo de 12g/dl. Entendemos, assim, que se faz necessária a correção dos níveis de hemoglobina ainda no período pré-operatório, com uso de ferro oral ou com uso de eritropoietina, conforme os estudos de Mayers et al, 2004 e Saleh et al, 2007. A transfusão sanguínea, como recurso para correção da anemia pré-operatória, é um tema bastante controverso, porquanto esta relacionada a algumas complicações, dentre elas: infecções, incompatibilidades e imunossupressão do paciente.

Fator implicado no surgimento das ISC, relacionado ao período per-operatório, foi o escore ASA>2, sendo maior a chance de ISC do que em pacientes com ASA $\leq$ 2. Esse resultado também foi observado por Rao, 2011, em um estudo retrospectivo, no qual analisou os fatores de risco para ISC em pacientes submetidos à cirurgia para fusão espinhal, encontrando uma chance duas vezes maior para um ASA>2. Como o escore ASA avalia a susceptibilidade intrínseca do hospedeiro, concluímos que as taxas de infecção estão relacionadas com o quadro geral do paciente e que estes, a partir do escore 3, apresentam, no mínimo, doença sistêmica grave, interferindo na imunocompetência dos pacientes operados.

A presença do hematoma está relacionado com o aumento da morbidade do paciente (Abudu et al, 2002), predispondo o surgimento de ISC superficiais e profundas. A formação do hematoma, após uma artroplastia, pode demandar uma nova intervenção cirúrgica, ou seja, um desbridamento com a finalidade de realizar uma limpeza da cavidade articular ou evitar a drenagem persistente de secreção através da ferida operatória. Cheung et al, 2008 avaliaram a relação entre o hematoma e o aumento do risco de ISC, concluindo que a presença de um hematoma ou de drenagem persistente no pós-operatório aumenta o risco de ISC superficial e, conseqüentemente, de ISC profunda. Em nosso estudo, observamos que a presença de hematoma eleva a chance de aparecimento de ISC, corroborada por outros estudos (Goksan et al, 1992). Em consonância com esses achados, sugerimos uma maior atenção dos cirurgiões quanto aos cuidados com hemostasia e um melhor monitoramento pós-operatório dos pacientes que apresentem hematoma ou drenagem persistente, com a finalidade de intervirem o mais precocemente possível.

Com base nos resultados encontrados, concluímos que a formação do hematoma pós-operatório, no local da ferida, apresentou um risco atribuível de 26% na incidência das infecções do sítio cirúrgico. Além disso, constatamos que esse fator pode ser controlado pelo cirurgião, desde que ele esteja atento à realização adequada da técnica cirúrgica e à hemostasia cuidadosa da ferida operatória. Os outros fatores de risco identificados podem ser minimizados por meio de procedimentos adequados. Assim é que a hemoglobina <12g/dl pré-operatória (PAF% ≈56%) e a bronquite (PAF%≈11%) podem ser gerenciadas no tocante à investigação, ao diagnóstico e ao tratamento antes da realização da artroplastia. O escore ASA (PAF%≈54%) do paciente é algo inerente ao doente, cabendo a nós melhorar seu quadro clínico geral. Quanto ao uso de corticoide sistêmico (PAF%≈9%), há controvérsia em relação a sua suspensão ou a sua utilização em pulsos, ao invés de corticoterapia contínua, devendo cada caso ser avaliado isoladamente.

Nosso estudo tem algumas limitações. Os fatores estudados não representam a totalidade dos fatores referidos na literatura e a inclusão de outras variáveis poderia talvez alterar nossos resultados. Embora o tamanho da amostra não tenha sido pequeno, o número de indivíduos identificados como infectado foi relativamente reduzido, quando comparado a outros estudos. No entanto, diferentemente da maioria dos mesmos, o nosso estudo teve um caráter prospectivo. Utilizamos o critério ASEPSIS para definição da ISC, que limita o seguimento dos pacientes a um período de 02 meses pós-cirurgia. Se ocorreram casos de infecção após este período os mesmos não foram detectados. Um critério alternativo seria o critério do CDC segundo o qual os pacientes são acompanhados por 01 ano, porém tem a desvantagem de ser observador – dependente.

10. CONCLUSÕES DA TESE

A análise dos fatores relacionados com a gênese das infecções do sítio cirúrgico em artroplastias apontou que os seguintes fatores apresentam uma associação independente com ISC: uso de corticoide diário, bronquite e hemoglobina <12g/dl, relacionados ao período pré-operatório; O ASA >2 ao per-operatório, e o hematoma em ferida operatória, relacionado ao pós-operatório.

Todos esses fatores são passíveis de intervenção por parte do médico assistente podendo levar a uma diminuição na taxa de infecção. O hematoma pode ser controlado pelo cirurgião, desde que ele esteja atento à realização adequada da técnica cirúrgica e à hemostasia cuidadosa da ferida operatória. Os demais fatores identificados também podem ser minimizados por meio de procedimentos adequados. Desse modo, a anemia pré-operatória e a bronquite demandam um efetivo gerenciamento no que diz respeito à investigação, ao diagnóstico e ao tratamento antes da realização da artroplastia. O escore ASA do paciente é algo inerente ao doente e, em virtude disso, nos cabe criar as condições para melhorar seu quadro clínico geral. No tocante ao uso de corticoide sistêmico, existe controvérsia em relação a sua suspensão ou a sua utilização em pulsos, ao invés de corticoterapia contínua, devendo cada caso ser avaliado de modo isolado.

Apoiados nos dados do nosso estudo, concluímos que o valor da PCT pós-operatória, acima de 0,065ng/ml, pode ajudar a distinguir, moderada e nas primeiras 24 horas do pós-operatório, um processo infeccioso de um processo não infeccioso em uma ferida operatória pós-artroplastia, contribuindo para em um diagnóstico precoce das ISC e, Isso, conseqüentemente, propicia a adoção de medidas

apropriadas e instituição de uma antibioticoterapia adequada, ainda na fase inicial da doença, condição fundamental para uma boa resposta ao tratamento.

E ainda, caso o resultado do teste esteja acima do ponto de corte determinado, deve-se pensar em iniciar antibioticoterapia, principalmente quando este vier acompanhado de algum fator de risco associado a ISC (bronquite, uso de corticóide contínuo, anemia, ASA $\geq$ 2 ou Hematoma).

11. RECOMENDAÇÕES E/OU CONSIDERAÇÕES DA TESE

Recomendamos que os achados do nosso estudo devam ser, ulteriormente, reavaliados em um outro estudo cuja amostra seja maior, com os intervalos de confiança mais estreitados.

Os fatores de risco independentes identificados em nosso podem ser minimizados com procedimentos adequados, tanto a nível da técnica cirúrgica por parte do cirurgião, bem como medidas profiláticas no pré e pós-operatório. Ainda que as recomendações acima sejam seguidas, as ISC estarão presentes em uma parcela dos pacientes.

Há de se relevar, ainda, que um seguimento com maior número de dosagens da PCT, ao longo do período pós-operatório, oportuniza compararmos não só as razões entre as médias da PCT pós-operatória e da PCT basal, mas também ensejando as condições para verificarmos a severidade da evolução das infecções.

Como padrão-ouro para os critérios de infecção do sítio cirúrgico, sugere-se adotar tanto o escore ASEPSIS como os critérios do CDC, a fim de que as diferenças existentes entre esses métodos sejam analisadas.

12. REFERÊNCIAS

1. ABUDU, A.; SIVARDEEN, K.A.; GRIMER, R.J.; PYNSENT, P.B.; NOY, M. The outcome of the perioperative wound infection after total hip and knee arthroplasty. *Int Orthop*. v.26(1), p.40-3,2002.
2. AGRAVAL, S.L. Study of postoperative wound infection. *Indian J Surg*; v.34, p.314-20, 1972.
3. ANDRIOLO, A.; COSTA, R.P.; NOVO, N.F. Pro-calcitonina e proteína C reativa em processo infecciosos graves. *J Bras Patol med Lab*. v.40(3), p.169-174. 2004.
4. ANKIVAR, A.R.; DESHMUKH, A.B.; KARYAKARTE, R.P.; DAMALE, A.S.; Et Al. A one year prospective study of 3280 surgical wounds. *Indian J Med Microbiol*, V.17, p.129-32,1999.
5. ANTONIOS, V.S.; NOEL, A.A.; STECKELBERG, J.M.; WILSON, W.R.; MANDREKAR, J.N.; HARMSSEN, W.S.; BADDOUR, L.M. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect*. v.53(1), p.49-55, 2006.
6. BARBER, G.R.; MIRANSKY, J.; BROWN, A.E.; COIT, D.G.; LEWIS, F.M.; THALER, H.T; ET AL. Direct observations of surgical wound infections at a comprehensive cancer center. *Arh Surg*; v.130, p.1042-7,1995
7. BEIER, W.; Procalcitonin(Proct): Ein innovativer inflammationsparameter mit prognostischen eigenschaften. *Anäsh Intensivmed*. v.36, p.XVIII.1994.

8. BERARD, F.; GANDON, J.; Postoperative wound infections: The influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg*; v.160, p.1-132.1964.
9. BLIJLEVENS, N.M.A.; DONNELLY, J.P.; MEIS, J.F.G.M.; KEIZER, M.H.; PAUW, B.E.; *Clin Diag Laborato immunology*. v.889-892. 2000.
10. BONE, R.C. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. v. 115(6), p.457-69. 1991.
11. CALDERONE, R.R.; GARLAND, D.E.; CAPEN, D.A.; OSTER, H. Cost of medical care for postoperative spinal infections. *Orthop Clin North Am*. v.27(1), p.171-82. 1996.
12. CHEUNG, E.V.; SPERLING, J.W.; COFIELD, R.H. Infection associated with hematoma formation after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. v.466(6), p.1363-7. 2008.
13. CHIELSA, C.; PANERO, A.; ROSSI, N.; ET AL. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. v. 26, p.664-72. 1998
14. COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. v.16(1), p.31-41.1976.
15. CULVER, D.H.; HORAN, T.C.; GAYNES, R.P.; MARTONE, W.J.; JARVIS, W.R.; et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure and patient risk index. *Am J Med*. v.91: suppl 3B, p.152S -7S. 1991.

16. DANDONA, P.; NIX, M.F.; WILSON, ALJADA; et al. Procalcitonin increase alter endotoxin injection in normal subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab.; v.79, p.1605-8. 1994.

17. DEVELAUX, I.; ANDRÉ, M.; COLOMBIER, M.; ALBUISSON, E.; MEYLHEUC, F.; BÉGUE, R-J.; PIETTE, J.C. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? Ann Rheum Dis. v.62, p.337-40. 2003.

18. DUNNE, J.R.; MALONE, D.; TRACY, J.K.; GANNON, C.; NAPOLITANO, L.M. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. Blood. v.1;99(1), p.336-41.2002.

19. FAESCH, S.; COJOCARU, B.; HENNEQUIN, C.; PANNIER, S.; GLORION, C.; et al. Can procalcitonin measurement help the diagnosis of osteomyelitis and septic arthritis? A prospective trial. Ita jour pedia. v.35,p33 2009.

20. FALCOZ, P-H.; LALUC, F.; TOUBIN, M-M.; PUYRAVEAU, M.; CLEMENT, F.; et al. Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. Eur Jour Cardio.v.27,p.1074-1078.2005.

21. FISMAN, T.D. Wound assessment and evaluation. Dermatol Nurs. v. 13(01).p.59-60.2001.

22. FLAHERTY J.; CHANNON, R.; DAVIS, J. In: Lange Aa, editor. DSM-111R .Diagnostic criteria for psychoactive substance abuse in large psychiatry: diagnosis and therapy 88189, Norfolk, p.166-181. 1988.

23. FOOS, N.B.; KRISTENSEN M.T.; KEHLET, H. Anaemia Impedes Functional Mobility After Hip Fracture Surgery. Age and Ageing. v.37,p.173-178. 2000.

24. FREDERICK, R.W.; CAREY, J.M.; LEACH, G.E. Osseous complications after transvaginal bone anchor fixation in female pelvic reconstructive surgery: report from single largest prospective series and literature review. *Urology*. v.64(4).p669-74.2004
25. GARCÍA-ALVAREZ, F.; AL-GHANEM, R.; GARCÍA-ALVAREZ, I.; LÓPEZ-BAISSON, A.; BERNAL, M. Risk factors for postoperative infections in patients with hip fracture treated by means of Thompson arthroplasty. *Arch Gerontol Geriatr*. v.50(1),p.51-55.2010.
26. GOSKAN, S.B.; FREEMAN, M.A. One stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. v. 74, p.780-782. 1992.
27. GRISTINA, A.G.; COSTERTON, J.W. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am*. v.67(2).p264-73.1985.
28. HALEY, R.W.; MORGAN, W.M.; CULVER, D.H.; WHITE, J.W.; EMORI, T.G.; MOSSER, J.; HUGHES, J.M. Update from the SENIC project. Hospital infection control: recent progress and opportunities under prospective payment. *Am J Infect Control*. v.13(3),p.97-108. 1985.
29. HASSELGREN, P.O.; SÄLJÖ, A.; FORNANDER, J.; LUNDSTAM, S.; SEEMAN, T. Postoperative wound infections in patients with long preoperative hospital stay. *Acta Chir Scand*. v.148(6),p.473-7. 1982.
30. HATHERILL, M.; TIBBY, S.M.; SYKES, K.; TUNER, C.; MURDOCH, I.A. Diagnostic markers of infection: comparasion of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*.v.81,p.417-21. 1999

31. HORAN, T.C.; GAYNES, R.P.; MARTONE, W.J.; JARVIS, W.R.; CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J infect Control*.v.20,p.271-4. 1992.

32. HUNZIKER, S.; HÜGLE, T.; SCHUCHARDT, K.; GROESCHL, I.; SCHUETZ, P.; MUELLER, B.; DICK, W.; ERIKSSON, U.; TRAMPUZ, A. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. v.92(1),p.138-48. 2010.

33. ISMAEL, H.; HORST, M.; FAROOQ, M.; JORDON, J.; PATTON, J.H.; RUBINFELD, I.S. Adverse effects of preoperative steroid use on surgical outcomes. *Am J Surg*. v.201(3):305-8. 2011.

34. JAESCHKE, R.; GUYATT, G.H.; SACKETT, DL. *JAMA*. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group.v.2;271(9),p.703-707. 1994.

35. LAPILLONE, A.; BASSON, E.; MONNERET, G.; BIENVENU, J.; SALLE, B.L. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis in premature infants. *Lancet*. v.351,p.1211-2. 1998.

36. LEE, J.; SINGLETARY, R.; SCHMADER, K.; ANDERSON, D.J.; BOLOGNESI, M.; KAYE, K.S. Surgical site infection in the elderly following orthopaedic surgery. *JBJS Am*.v.88:8,p.1705-12. 2006.

37. LILANI, S.P.; JANGALE, N.; CHOWDHARY, A.; DAVER, G.B. Surgical site infection in clean and clean-contaminated cases. *Indian J Med Microbio.* v.23(4),p.249-52. 2005.
38. LUSSENHOP, C.P.; HIGGINS, L.D.; BRAUSE, B.D.; RANAWAT, C.S. Multiple prosthetic infections after total joint arthroplasty. Risk factor analysis. *J Arthroplasty.* v.11(7)p.862-868. 1996.
39. MAKSIMOVIĆ, J.; MARKOVIĆ-DENIĆ, L.; BUMBASIREVIĆ, M.; MARINKOVIĆ, J.; VLAJINAC, H. Surgical site infections in orthopedic patients: prospective cohort study. *Croat Med J.* v.49(1),p.58-65.2008.
40. MANGRAM, A.J.; HORAN, T.C.; PEARSON, M.L.; SILVER, L.C.; JARVIS, W.R. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* v.20(4),p.250-78.1999
41. MARUNA, P.; GURLICH R.; FRASKO, R.; CHACHKHIANI, I.; MARUNOVA, M.; OWEN, K.; PESKOVA, M. Procalcitonin in the diagnosis of postoperative complications. *Sb Lek.* v.103(2),p.283-95. Czech. 2002.
42. MAYERS, E.; GRADY, P.O.; DOLAN A.M.; The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg.* v.124,p.699-701. 2004.
43. MCGRAW, J.M.; LIM, E.V. Treatment of open tibial-shaft fractures: external fixation and secondary intramedullary nailing. *JBJS Am.* v.70,p.900-911.1988.
44. MEISNER, M.; TSCHAIKOWSKY, K.; HUTZLER, A.; et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types surgery. *Intensive Care Med.* v.24,p.680-684.1998.

45. MORTAZAVI, S.M.; SCHWARTZENBERGER, J.; AUSTIN, M.S.; PURTILL, J.J.; PARVIZI, J. Revision total knee arthroplasty infection: incidence and predictors. *Clin Orthop Relat Res.* v.468(8).p-2052-2059. 2010.

46. NARONG, N.M.; THONPIYAPOON, S.; THALKUL, N.; JAMULITRAT, S.; KASATPIAL, N. Surgical site infections in patients undergoing major operations in the university hospital: using standardized infection ratio as a benchmarking tool. *Am J infect Control.* v.31,p.274-279. 2003.

47. NIE, H.; JIANG, D.; OU, Y.; QUAN, Z.; HAO, J.; BAI, C.; HUANG, X.; AN, H. Procalcitonin as an early predictor of postoperative infectious complications in patients with acute traumatic spinal cord injury. v.49(6),p.715-720. 20

48. OBERHOFFER, M.; RUSSWURM, S.; BREEDLE, D.; et al. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome(SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive care Med;* v.26:S, p.170-S174.2000

49. PARREN, S.M. Evolution of the internal fixation of long bone fractures: the scientific basis of biological internal fixation:choosing a new balance between stability and biology. *JBJS Br.* v.84, p.1093-1110.2002.

50. PULIDO, L.F.; BABIS, G.C.; TROUSDALE, R.T. Rate and risk factors for blood transfusion in patients undergoing periacetabular osteotomy. *J Surg Orthop AdvFall.* v.17(3).p.185-7. 2008.

51. RAO, S.B.; VASQUEZ, G.; HARROP, J.; MALTENFORT, M.; STEIN, N.; KALIYADAN, G.; KLIBERT, F.; EPSTEIN, R.; SHARAN, A.]; VACCARO, A.; FLOMENBERG, P. Risk factors for surgical site infections following spinal fusion procedures: a case-control study. Clin Infect Dis. v. 53(7),p.686-692. 2011

52. RAYNARD, B.; LECLERCQ, B.; TROALEN, F.; ASSICOT, M.; NITENBERG, G. Is serum procalcitonin concentration a good maker of sepsis in onco-haematologic patients hospitalized in ICU? Intensive Care Med.v.23(suppl), p.s62. 1997

53. REITH, H.B.; MITTELKÖTTER, U.; DEBUS, E.S.; KÜSSENER, C.; THEIDE, A. Procalcitonin in Early detection of postoperative complications. Dig Surg.v.15,p.260-265.1998.

54. SACKETT, D.L.; HAYNES, R.B. The architecture of diagnostic research. BMJ. v.2.p.324(7336):539-41.2002.

55. SCHIMMEL, J.J.; HORSTING, P.P.; DE KLEUVER, M.; WONDERS, G.; VAN LIMBEEK, J. Risk factors for deep surgical site infections after spinal fusion. Eu Spine J. v.19(10),p.1711-1719. 2010.

56. SHERLAW-JOHNSON, C.; WILSON, A.P.; KEOGH, B.; GALLIVAN, S. Monitoring the occurrence of wound infections after cardiac surgery. J Hosp Infect.v.65(4),p.307-13.2007.

57. SIASSI, M.; REISSE, J.; STEFFENSEN, R.; MEISNER, M.; THIEL, S.; HOHENBERGER, W.; SCHIMDT, Mannan-binding lectin and procalcitonin measurement for prediction of postoperative infection. J.Critical Care. v.9: p.483-R489.2005.

58. SALEH, K.J.; KASSIM, R.; YOON, P.; VORLICKY, LN. Complications of total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. v.31(8),p.485-8. Review. 2002.
59. SONNEBER, F.A.; ONNENBERG, F.A.; GREGORY,P.; YOMTOVIAN, R.; RUSSELL, L.B.; et al. The cost-effectiveness of autologous transfusion revisited: implications of an increased risk of bacterial infection with allogeneic transfusion. *Transfusion*. v.39(8),p.808-17. 1999.
60. TOIKKA, P.; IRJALA, K.; JUVÉN, T.; VIRKKI, R.; MERTSOLA, J.; LEINONEN, M.; RUUSKANEN, O. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis*.v.19(7),p.598-602. 2000.
61. TSANGARIS, I.; PLACHOURAS, D.; KAVATHA, D.; GOURGOULIS, G.M.; TSANTES, A.; KOPTERIDES, P.; TSAKNIS, G.; et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis*. v.22,p.9:213. 2009.
62. URQUHART, D.M.; HANNA, F.S.; BRENNAN, S.L.; WLUKA, A.E.; LEDER, K.; CAMERON, P.A.; GRAVES, S.E.; CICUTTINI, F.M. Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty*. v.25(8),p.1216-1222. 2010
63. UZZAN, B.; CHOEN, R.; NICOLAS, P.; CUCHERAT, M.; PERRET, G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. v.34p.1996-2003. 2006

64. WEIGTH, J.A.; DRYER, D.; HALEY, R.W. The necessity and efficiency of wound surveillance after discharge. Arch Surg.v.127p.77-82. 1992.
65. WEBER, W.P.; ZWAHLEN, M.; RECK, S.; MISTELI, H.; ROSENTHAL, R.; BUSER, A.S.; KAUFMANN, M.; OERTLI, D.; WIDMER, A.F.; MARTI, W.R. The association of preoperative anemia and perioperative allogeneic blood transfusion with the risk of surgical site infection. Transfusion. v.49(9),p.1964-70. 2009.
66. WILSON, A.P.; TREASURE, T.; STURRIDGE, M.F.; GRÜNEBERG, R.N. A scoring method (ASEPSIS) for postoperative wound infections for use in clinical trials of antibiotic prophylaxis. Lancet. v.8;1(8476),p.311-313.1986.
67. WHITEHOUSE, J.D.; FRIEDMAN, N.D.; KIRKLAND, K.B.; SEXTON, D.J. 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.v.23:4,p. 183-9. 2002
68. YONATAN, B-A.; KOREN, A.; HALVEY, R.; SAKRAN, W. Procalcitonin as a diagnostic aid osteomyelitis and septic arthritis. Pediatric Emerg Care.v.21,p.828-32. 2005.
69. ZIMMERTI, W.; TRAMPUZ, A.; OCHSNER, PE. Current concepts: Prosthetic-Joint Infections. N Engl J Med. v. 351(16),p.1645-54. 2004.

APÊNDICES:

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nome: _____ Idade: _____

RG: _____

Projeto: VALIDAÇÃO DA PROCALCITONINA COMO MARCADOR PRECOCE NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE UM PROCESSO INFECCIOSO E UM PROCESSO NÃO INFECCIOSO DO SÍTIO CIRÚRGICO.

Pesquisador responsável: Paulo Rogério Gomes de Lima (CRM 10817 - PE)

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Departamento de Medicina Tropical – Centro de Ciências da Saúde – Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco.

Eu, _____,
abaixo-assinado, declaro entender e aceitar o que se segue:

- 1) Finalidade da pesquisa:** determinar o melhor exame para o diagnóstico rápido da infecção, após a cirurgia em pacientes com problemas ortopédicos.
- 2) Como será feito:** o paciente portador de doença ortopédica que necessite de operação será submetido a dois exames para tentar descobrir a doença: sendo o primeiro um exame de sangue para medir a PCT, um dia após a operação; o segundo será um exame de sangue para medir a PCR, um dia após a operação.
- 3) Como será a pesquisa:** alguns procedimentos deverão ser respeitados para garantir a qualidade do estudo: será “pega uma veia” (punção venosa) do paciente um dia após a operação, e os pacientes serão acompanhados, para verificação do padrão-ouro, por 02 meses.

4) Desconfortos ou riscos: os pacientes serão submetidos a exame de sangue de rotina para o diagnóstico da infecção, acrescentando apenas a dosagem da PCT, que é um exame mais novo e, teoricamente, melhor para diagnóstico mais rápido das infecções nas operações. Os riscos advindos são aqueles naturais à operação, não aumentando os riscos pela realização destes exames.

5) Benefícios: com a realização destes exames de sangue - PCT e PCR - acredita-se conseguir um diagnóstico mais rápido da infecção e, portanto, maiores chances de cura ainda em estágio inicial e sem complicações, empregando o antibiótico mais adequado para o tratamento.

Recife, _____ de _____ de 20XX.

Voluntário

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO SUBSTITUÍDO**TERMO DE CONSENTIMENTO SUBSTITUÍDO (TCS)**

Nome: _____ Idade: _____

RG: _____

Projeto: VALIDAÇÃO DA PROCALCITONINA COMO MARCADOR PRECOCE NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE UM PROCESSO INFECCIOSO E UM PROCESSO NÃO INFECCIOSO DO SÍTIO CIRÚRGICO.

Pesquisador responsável: Paulo Rogério Gomes de Lima (CRM 10817- PE)

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Departamento de Medicina Tropical – Centro de Ciências da Saúde – Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco.

Eu, _____, abaixo-assinado, declaro entender e aceitar o que se segue e ser o responsável pelo paciente acima citado.

- 1) Finalidade da pesquisa:** determinar o melhor exame para o diagnóstico rápido da infecção, após a cirurgia em pacientes com problemas ortopédicos.
- 2) Como será feito:** o paciente portador de doença ortopédica que necessite de operação será submetido a dois exames para tentar descobrir a doença: sendo o primeiro um exame de sangue para medir a PCT, um dia após a operação. O segundo será um exame de sangue para medir a PCR, um dia após a operação.
- 3) Como será a pesquisa:** alguns procedimentos deverão ser respeitados para garantir a qualidade do estudo: será “pega uma veia” (punção venosa) do paciente um dia após a operação, e os pacientes serão acompanhados, para verificação do padrão-ouro, por 02 meses.
- 4) Desconfortos ou riscos:** os pacientes serão submetidos a exame de sangue de rotina para o diagnóstico da infecção, acrescentando apenas a dosagem da PCT, que é um exame mais novo e, teoricamente, melhor para diagnóstico mais rápido

das infecções nas operações. Os riscos advindos são aqueles naturais à operação, não aumentando os riscos pela realização destes exames.

5) **Benefícios:** com a realização destes exames de sangue - PCT e PCR - acredita-se conseguir um diagnóstico mais rápido da infecção e, portanto, maiores chances de cura ainda em estágio inicial e sem complicações, empregando o antibiótico mais adequado para o tratamento.

Recife, _____ de _____ de 20XX

Responsável pelo paciente acima citado.

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DA PESQUISA

VALIDAÇÃO DA PROCALCTONINA (PCT) COMO MARCADOR PRECOCE NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENT

1. Nome do Hospital

2. Data da coleta

18/10/18

3. Número de identificação na pesquisa

17P

4. Sexo

☒ Masculino
☐ Feminino

5. Data de nascimento

18/4/1955

6. Idade

DADOS PESSOAIS

7. A operação foi em qual parte do corpo?

☐ Direto
☐ Joelho
☒ Quilha

8. A operação é a primeira cirurgia da prótese (primária) ou não (secundária)?

☒ Primária
☐ Secundária

DADOS DA DOENÇA DE BASE

9. Qual doença levou a cirurgia?

☒ Fratura
☐ Osteoporose
☐ Artrite Reumatóide
☐ Idiopática (desconhecida)
☐ Tumor
☐ Artrose
☐ Outras

ESTADO NUTRICIONAL

10. Qual o peso do paciente

177

11. Qual a altura do paciente

1,58

12. IMC

[]

13. O paciente é considerado pelo IMC

- ☐ Abaixo do peso (<18,5)
☐ Normal (18,5-24,9)
☐ Sobrepeso (25-29,9)
☐ Obesidade (>30)

FATORES DE RISCO PAF-OP

14. Idade

[]

15. Uso de álcool

[N]

16. Bronquite crônica ou Emfisema

[N]

17. Diabetes

[S]

18. Uso de insulina

[N]

19. Obesidade

[S]

20. Insuficiência Renal

[N]

21. Funções

[N]

22. Uso de corticosteróides

[N]

23. Anticoagulação

[S]

16724

23. Qual escora ASA o paciente apresentou antes da cirurgia

- ☐ ASA1 (Saudável)
☒ ASA2D (cerca estampa leve)
☐ ASA3 (Doença sistêmica severa)
☐ ASA4 (Doença sistêmica severa, que ameaça a vida)
☐ ASA5 (Indivíduo que não se espera que sobreviva com ou sem cirurgia)
☐ E (Morte cerebral)

24. Hemofilia

☒ S

25. Transfusão sanguínea

☒ N

26. Vozes tem alguma outra doença

☒ S

DOENÇAS ASSOCIADAS

27. Aneur no sangue (diabete)

☒ S

28. Psoríase (artrite)

☒ N

29. Hemofilia
(nefrociência renal)

☒ N

30. Fato de calor nos ossos (oste)

☒ N

31. Hemofilia

☒ N

32. Câncer (tumor maligno)

☒ N

33. Sífilis

☒ N

34. Vírus HIV

32. Fez uso de algum remédio, semana passada

☒ S

33. Quanto tempo fez uso desse remédio (em meses)

☒ 27

Uso de corticoide

34. Prescreveu ou dispensou corticoide

☒ N

35. De quanto tempo

☒ N

Uso de insulina

36. Uso de insulina

☒ N

37. Quanto tempo

☒ N

Tratamento AIDS

38. Medicou para não/AIDS

☒ N

40. Quanto tempo

☒ N

Tratamento Câncer

41. Medicou para não/câncer

☒ N

42. Quanto tempo

☒ N

TABAGISMO

43. Você fuma cigarro

☐ Sim☒ Nunca fumei☐ Fumou mas parou☐ Não fumado

44. Quantos cigarros por dia

☐ 01 a 10 dia☐ 11 a 20 dia☐ >20 dia☐ 01 a 10 semana☐ Não sei

45. Com que idade começou a fumar (anos)

☐

46. Quanto tempo deixou de fumar (meses)

☐

47. Você fumou alguns derivados do tabaco

☒ N

48. Qual delas você usou

- ☐ Cachimbo
- ☐ Chaulito
- ☐ Fumo de rolo
- ☐ Cigarro de palha
- ☐ Cigarros
- ☐ Focete

49. Você já experimentou drogas ilícitas

☒ N

USO DE DROGAS ILÍCITAS

49. Maconha

- ☐ Nunca usei
- ☐ Fumei algumas vezes
- ☐ Não fumei nos últimos anos
- ☐ Fumei no último ano

50. Cocaína

- ☐ Nunca usei
- ☐ Usei algumas vezes
- ☐ Não usei no último ano
- ☐ Usei no último ano

51. Crack

- ☐ Nunca Usei
- ☐ Usei alguma vez
- ☐ Não usei no último ano
- ☐ Usei no último ano

INQUESTÃO FEITA

52. Quantas vezes por dia você costuma tomar bebida alcoólica?

- ☒ 3x ou mais/dia (1)
- ☐ 2x/dia (2)
- ☐ 1x/dia (3)
- ☐ quase todos os dias (4)
- ☐ 1 a 2 x/semana (5)
- ☐ 2 a 3x/semana (6)
- ☐ 1 x/mes (7)
- ☐ menos 1x ao mês, mais ou menos 1 x ao ano (8)
- ☒ Não toma bebida alcoólica (9)

Tipo Resposta

50. Quantas vezes por dia costuma tomar

50.1 Cerveja

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4
- ☐ 5
- ☐ 6
- ☐ 7
- ☐ 8

52.2 Vinho

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4
- ☐ 5
- ☐ 6
- ☐ 7
- ☐ 8

52.3 Destil

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4
- ☐ 5
- ☐ 6
- ☐ 7
- ☐ 8

Hematológico

54 Hematócrito

47

55 Hemoglobina

105

56 Hematócrito

40

Glicemia

57 Glicemia de jejum

150

58 Resultado de Glicemia

105

Coagulograma

59 Tempo de protrombina e atividade enzimática

14.3

60 Tempo de protrombina

1

61 Atividade Enzimática

75

64 Outro Observação

Imagens

62 Realizou algum exame de imagem (Rx, Tomografia, RMN, Ultrassom)

N

63 Qual dos exames

- ☐ Radiografia
☐ Ultrassonografia
☐ TC
☐ RMN

SI - VALIDAÇÃO DA PROCALCTONINA (PCT) COMO MARCADOR PRECOCE NO DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE UM PROCESSO N

1 Consulta

17

17/10/18

2 Data

10/10/18

Identificação

3 Número de pesquisa

17

5 Data de realização do

18/1/55

6 Assinatura

17

VARIÁVEIS LABORATORIAIS

Dosagem PCT (ELFA)

7 Dosagem PCT

0,05

8 Dosagem PCT

0,05

Dosagem PCT (Nefelometria)

9 Dosagem PCT

17

10 Dosagem PCT

17

EXAME CLINICO

SINTOMAS

1. FEBRE (x30)	5	2. TRINCHA NA CORDEA	N	3. TONTURA	5	4. EMBU NA M	
5. DOR DE CABEÇA (CEFALEIA)	5	6. FALTA DE AR (DOR NA M)	N	7. DOR NA JOELHO (TRATAMENTO)	N	8. OUTRO	

SINAIS

9. FORTÍDUAL	5	10. TUBO-CO (TUBO NA M)	5	11. VERMELHIDÃO NA M (RUPTURA)	5	12. CALOR NA M	5	13. JOELHO NA M	N
14. OUTRO SINAL									

ESCORE ASEPSIS

APARENCIA DA FERIDA

1. TETENÇA

5

15. EXUDATO SÉRIO

4

16. EXUDATO SÉRIO

2

17. SEM ALMOÇOS DE TENDOS

2

18. APARENCIA DA FERIDA (TOTAL)

17

ESCORE DE 02 MESES

19. INTERRUPÇÃO DE POLIDINGALIN (0-10 DAS) 15 PONTOS

5

20. DESEMPENHO COM ANESTESIA LOCAL 10 PONTOS

14

21. CULTURA POSITIVA

0

22. ANTIBIÓTICO

10

23. DESEMPENHO COM ANESTESIA LOCAL 15 PONTOS

0

24. ESCORE (02 MESES) (TOTAL)

25

RESULTADO ESCORE ASEPSIS

RESULTADO

- ☐ NORMAL 0-10
☐ NÃO INFECCIOSO 11-19
☐ INFECCIONOSO 20-30
☒ INFECC. MODERADA 31-40
☐ INFECC. GRAVE >40

APÊNDICE D – VERSÃO DO ARTIGO 1 EM INGLÊS

SUBMETIDA À REVISTA: *The Journal of Infection*

TITLE: PROCALCITONIN: EARLY MARKER FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INFECTIOUS AND NONINFECTIOUS CONDITIONS ON ARTHROPLASTY.

Running title: Procalcitonin as an early maker ...

Authors:

1. Paulo Rogerio Gomes de Lima.¹
2. Jairo de Andrade Lima²
3. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho³
4. Dilenia de Oliveira Cipriano Torres⁴
5. Jefferson Luiz Almeida da Silva⁵
6. Georgea Gertrudes de Oliveira Mendes Cahu⁵
7. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes⁵

1. Department of Orthopaedics – Hosp.Otavio de Freitas- Recife/Brazil
2. Department of Orthopaedics – Universidade Federal de PE- Recife/Brazil
3. Department of physiology and pharmacology- CCB/UFPE –Recife/Brazil
4. Department of Tropical Medicine - Universidade Federal de PE- Recife/Brazil
5. Department clinical analysis- Hosp.Universitário Oswaldo Cruz /UPE- Recife/Brazil

Author to correspondence:

Paulo Rogerio Gomes de Lima

Rua Jonathas de Vasconcelos 427/1803 Boa Viagem

Recife- PE Brazil ZIP (CEP) 51021-140.

Telephone: +55 81 33612091

E-mail: parogoli@ig.com.br / parogoli@hotmail.com

Summary:

Objectives: To assess the diagnostic value of procalcitonin (PCT) as an early marker for distinguishing an infectious from a noninfectious process at the surgical site, in individuals submitted to arthroplasty.

Methods: A phase III validation study, in which patients were placed into 03 groups: infected, noninfected and normal, according to the ASEPSIS score. PCT means, pre and postoperative, and the parameters related to the test accuracy were estimated.

Results: The sample consisted of 300 patients. The cutoff point by ROC curve, for the comparison between the infectious and noninfectious groups, was 0.065 ng/ml, corresponding to an AUC of 0.76, sensitivity of 60.3%, specificity of 85.1%, LR+4.04, LR-0.47. In comparison of the infected group with the noninfected and normal considered jointly, the AUC was 0.78, sensitivity of 60.3% and a specificity of 90.5%. The LR+ was 6.36 and the LR- was 0.44. Pos-test probability and post-test odds for the positive test were, respectively, 65% and 1.9 and, for the negative test, 11% and 0.1.

Conclusions: The value of postoperative PCT above 0.065 ng/ml in the first 24 hours after the surgical procedure may help to distinguish reasonably an infectious process from a noninfectious process on a post-arthroplasty surgical wound.

Keywords: Validation, surgical site infection, procalcitonin, sensitivity, specificity and ASEPSIS.

Introduction

Surgical site infection (SSI) occurs in 6-15% of surgical patients, depending on both the type of surgery and the hospital. There is a higher risk of morbidity and mortality amongst infected patients when compared to noninfected patients, which may also cause a 2-3-fold increase in hospital costs (Sherlaw-Johnson, 2007).

The definition of surgical site infection (SSI) is very variable, and an accurate, precise test is not yet available, thus making it a nosological entity, which is difficult to diagnose. Currently, there is a wide range of definitions for SSI, but the most commonly used are the ASEPSIS score – the quantitative method frequently employed in the UK (Wilson, 1986) – and the guidelines from the Center for Infectious Disease Control and Prevention (CDC) – more common in the US. The frequency of SSI in certain types of surgical procedures differs according to the definition used, ranging from 7% with the ASEPSIS score to 19% with the CDC guidelines. Many markers have been proposed for the early diagnosis of bacterial infections in general surgery, from leukocyte counts to interleukin levels (IL-1 and IL-6) and the anti-tumor necrosis factor (TNF). Although the latter has high sensibility and specificity, it is rarely used in clinical routine since it is extremely complex to carry out. Today, C-reactive protein (PCR) is the most commonly used infection marker. However, there is considerable controversy regarding its use, since a number of studies have estimated sensitivities of around 100% and specificities of 83.6% - for infections in orthopedic surgeries (Codine, 2004) – while there are those that have reported a sensitivity of no more than 31% and a specificity of 80%, such

as that by Toikka (2000).

The rate of SSI in orthopedic surgeries ranges from 0.7%, for low-risk surgeries – hip and shoulder arthroplasties – and somewhere in the region of 10% for high-risk surgeries - fusion, spinal and exposed fractures (CDC,1996). In arthroplasty, infection is a serious problem for both the surgeon and the patient. It may cause persistent pain – especially when resting and at night -, as well as edemas, which may impair ambulation. Infection may also destroy the bone tissue surrounding the prosthesis, which could in turn loosen it and consequently lead to septicemia, with high mortality rates of around 2.5% (Fisman, 2001). This aggravating factor makes diagnosis difficult, especially when it is either a late infection or weak activity bacterium, such as *Staphylococcus coagulase-negativa*. Besides the above-mentioned markers proposed for diagnosing SSI in orthopedic surgeries, Trampuz, in 2004, reported that a leukocyte count in the synovial fluid greater than 1700/mm or a neutrophil level higher than 65% could suggest the presence of an infectious process. This test presented a sensitivity of 94-97% and a specificity of 88-98%. These findings, however, were not confirmed by other studies.

Currently, the use of procalcitonin (PCT) is proposed as a marker for the early diagnosis of bacterial infections. Procalcitonin is characterized as a polypeptide composed of 116 amino acids, produced by thyroid and lung C-cells. In reality, the function of PCT within the infectious process remains unknown, and it is also not known whether it is a marker or mediator of infection. What is known however, is that PCT serum levels increase rapidly after bacterial endotoxins are administered intravenously into human volunteers, reaching a peak after 24 hours (Dandona,

1994).

The present study sets out to assess the diagnostic value of PCT as an early marker for distinguishing an infectious process from a noninfectious process at the surgical site, in relation to the results of the ASEPSIS score, in individuals submitted to arthroplasty.

PATIENTS AND METHODS

This was a Phase III validation study of a diagnostic test. The validity of PCT was analyzed in relation to a gold standard in order to distinguish the infectious process from the noninfectious process or normal development. The gold standard considered was the result of the development of the surgical wound, for a period of up to 2 months, for infectious, inflammatory or normal processes, consistent with clinical and/or laboratorial guidelines established by the ASEPSIS score.

The study was conducted at two tertiary hospitals in the city of Recife, Pernambuco, Brazil, which offer a total of 180 beds for orthopedic surgeries, and are regional referral centers for Orthopedics and Traumatology. The study population was composed of individuals submitted to surgical treatment of knee, hip and shoulder arthroplasties at the referral hospitals, during the period 3/2008 to 5/2011. During the initial assessment, patients were excluded from the study if they presented any pre-operative signs, symptoms or tests that suggested an infectious or inflammatory disease; had been taking long-term immunosuppressant drugs; or if

they suffered from malignant neoplasm. All sociodemographic variables were registered for each patient, together with the primary diagnosis on admission and all data related to the surgery (duration, type of incision, site), as well as any potential risk factors for SSI.

Patients underwent routine, pre-operative laboratory tests and thorough clinical examination searching for any signs of infection or inflammation prior to admission. During the 24 hours before surgery, blood was collected intravenously, using a hemovac system, with a dry test tube, which was subsequently centrifuged at 3000 rpm for 30 minutes and then frozen at a temperature of -28°C . Patients were submitted to the appropriate surgical treatment and, after a 24-hour post-operative period, blood samples were once again collected. Subsequently, these samples were used to determine the PCT.

Patients were monitored for a period of 2 months after the surgical procedures, as determined by the ASEPSIS score. Patients were no longer considered for the study after three unsuccessful attempts to contact them either by telephone or via the address provided by hospital records. During the 2-month period, patients were placed into 3 groups: the first with an ASEPSIS score of more than 20 points (Infected Group); the second with an ASEPSIS score of between 11 and 20 points (Noninfected Group); and a third group with an ASEPSIS score of between 0 and 10 points (Normal Group).

The sample size calculation was based on the area under the ROC curve,

estimating a sample of at least 64 patients for each group (Infected Group, Noninfected Group and Normal group). A subsample of 165 patients in the Normal Group was consecutively selected from the total sample of the 455 patients who developed an ASEPSIS score ≤ 10 points. To determine the PCT serum levels, a quantitative assay was used, with the enzyme-linked fluorescent assay method, and a functional detection limit of 0.05ng/ml, conducted with VIDAS B.R.A.H.M.S PCT-BioMérieux S.A - Paris, France. Measurements were taken according to the manufacturer's recommendations. The study was approved by the local Ethics Committee, and all participants included in the study signed the terms of informed consent.

STATISTICS

Data were presented as means and their respective standard deviation. The one-way ANOVA test was used with Duncan's post-hoc test, and the Levene test was used to compare the homogeneity of variances of the means in the study groups. The paired t-test was used to compare the intra-group mean values. The parameters of the study were calculated using the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve and its respective areas under the curve. The sensitivity, specificity, positive (LR+) and negative likelihood ratios (LR-). post-test probabilities odds were calculated. The significance level was set at $p < 0.05$. SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) and MEDCALC software 11.6.0 (Belgium) were employed for statistical analysis.

RESULTS

Characteristics of the study population

During the period of the study, 606 patients were included, all of whom were submitted to arthroplasty. Throughout the 2-month study period, there was a loss of follow-up of 16 patients (2.6%). Of the 590 remaining patients: 68 developed SSI, corresponding to 11.5%; 67 developed surgical wound healing disorders (Noninfectious), corresponding to 11.4%; and 455 patients presented no surgical site alterations (Normal). There was no statistically significant difference between the three groups in relation to sex (Pearson Chi-Square= 2.379; $p=0.304$) and surgical site (Pearson Chi-Square= 5.052; $p=0.282$). The three groups differed in relation to age-group (Pearson Chi-Square= 10.355; $p=.006$), but the mean values of the post-operative PCT serum level by age-group were similar ($p=0.680$).

The main reasons for performing the surgical procedures were: fractures, 86.8%, followed by arthrosis, 9.5%, and rheumatoid arthritis with 3.4%. The hip joint was the most affected, corresponding to 81.2% of the arthroplasties, followed by the shoulder with 10.8% and then the knee with 8% of the overall total. Table 1 indicates the general characteristics of the study population regarding sex, arthroplasty site, type of surgery, reason for surgery and the mean age for each grouping.

TABLE 1. Characteristics of the sample of patients submitted to arthroplasty in two tertiary hospitals in the city of Recife/PE Brazil from 2008-2011.

				PROBLEM							
				Rheumatoid							
				Arthritis		Arthrosis		Fracture		Others	
				Mean							
SEX	SITE	N	Age(±SD)	N	%	N	%	N	%	N	%
Female	Knee	12	65.00(±08.28)	0	.0%	11	91.7%	1	8.3%	0	.0%
	Shoulder	25	68.32(±07.79)	0	.0%	0	.0%	25	100.0%	0	.0%
	Hip	190	71.54(±08.90)	2	1.1%	5	2.6%	181	95.3%	2	1.1%
Male	Knee	16	66.56(±06.27)	0	.0%	16	100.0%	0	.0%	0	.0%
	Shoulder	4	71.75(±11.81)	0	.0%	0	.0%	4	100.0%	0	.0%
	Hip	53	75.51(±09.69)	8	15.1%	1	1.9%	44	83.0%	0	.0%

PCT serum levels

No statistically significant difference was observed between the means of the baseline PCT serum levels of the three groups, with 95.3% of the patients showing a value of 0.05ng/ml. The mean value of the post-operative PCT serum level in the Infected Group was 0.87 ± 1.56 ng/ml; in the Noninfected Group it was 0.15 ± 0.58 ng/ml; and in the Normal Group it was 0.06 ± 0.08 ng/ml, with a statistically significant difference between the mean value of the Infected Group and the two others. The one-way ANOVA test with the Duncan post-hoc test revealed a statistically significant difference between the mean values of the Infected Group compared to the Noninfected and Normal Groups ($p < 0.000$), and demonstrated no difference in relation to the means of the Noninfected and the Normal groups. The graph represents the means and confidence intervals of the baseline and post-operative PCT serum levels, in the Infected, Noninfected and Normal Groups.

Figure1

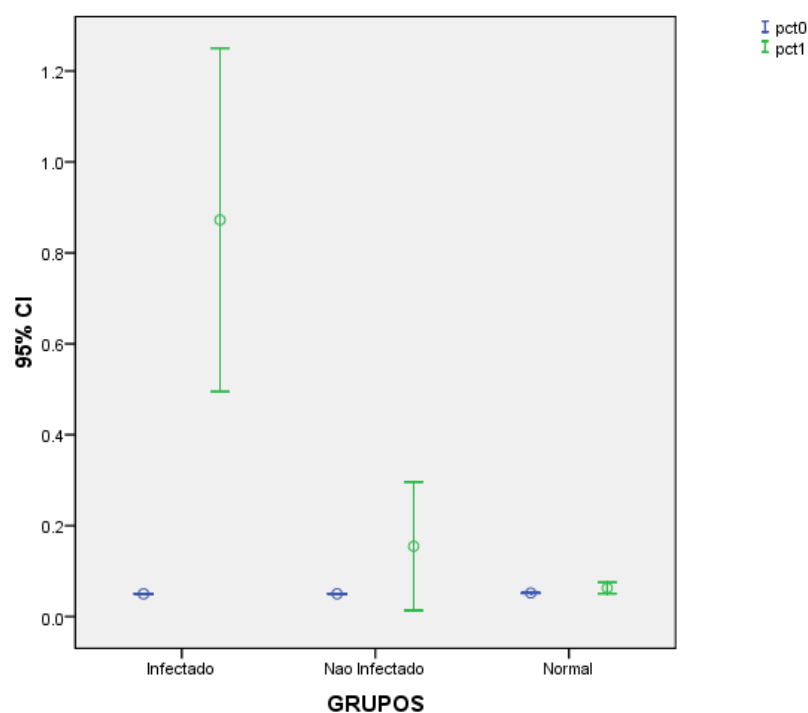


Figure1 – The means and confidence intervals of the baseline and post-operative PCT serum levels in the Infected, Noninfected and Normal Groups in patients submitted to arthroplasty from 2008 to 2011.

When comparing just the Infected and Noninfected Groups, an area of 0.764 (95% CI, 0.683-0.833) under the ROC curve was encountered. Figure 2. For a cutoff point of 0.065ng/ml, a sensitivity of 60.3% (95% CI, 47.0-72.0) and a specificity of 85.1% (95% CI, 74.3-92.6) were obtained, with a positive likelihood ratio (LR+) of 4.04 (95% CI, 3.3-5.0) and a negative likelihood ratio (LR-) of 0.47 (95% CI, 0.2-0.9).

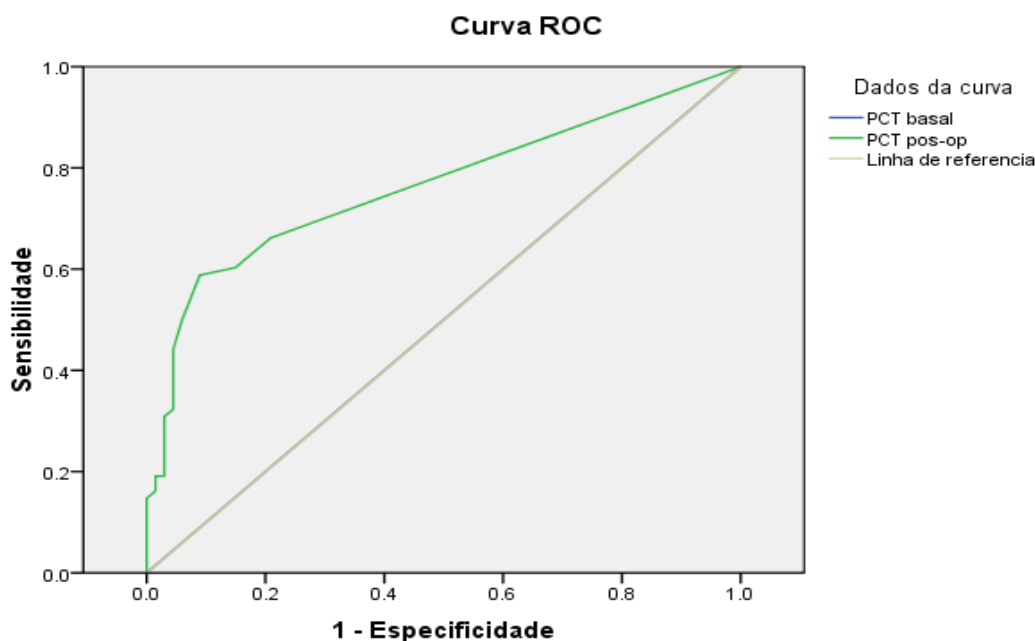


Figure 2 – The ROC curve of the procalcitonin in the diagnosis of SSI in arthroplasties. Comparing the Infected group and the Noninfected group, defined by the ASEPSIS guidelines, in patients submitted to arthroplasty from 2008 to 2011.

In a comparison of the Infected Group with the Noninfected and Normal considered jointly, the area under the ROC curve was 0.787 (95% CI, 0.737-0.832), Figure 3, with a cutoff point of 0.065ng/ml. A sensitivity of 60.3% (95%CI 4, 47.7-72.0) and a specificity of 90.5% (95% CI, 86.0-94.0) were obtained; with a positive likelihood ratio (LR+) of 6.36 (95% CI, 5.2-7.7) and a negative likelihood ratio (LR-) of 0.44 (95% CI, 0.3-0.7), respectively. For the positive test, the post-test probability was 65% and the post-test odds was 1.9 and for the negative test the post-test probability was 11% and the post-test odds was 0.1.

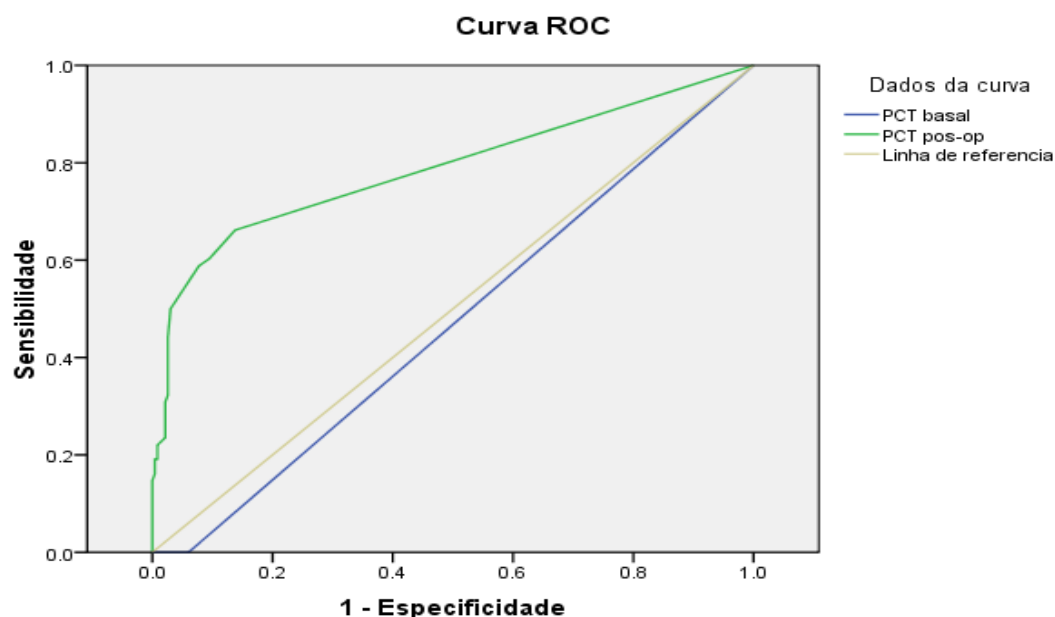


Figure 3 – The ROC curve of the procalcitonin in the diagnosis of SSI in arthroplasties. Comparing the infected group with the noninfected and normal groups considered jointly, defined by the ASEPSIS guidelines, in patients submitted to arthroplasty from 2008 to 2011

With regard to the baseline and post-operative PCT serum levels in each specific group, the mean value of baseline PCT encountered in the Infected Group was $0.05 \pm 0.00 \text{ ng/ml}$ and the mean value of the post-operative PCT was $0.87 \pm 1.56 \text{ ng/ml}$, with a statistically significant difference, through the paired t-test ($p < 0.0001$). In the Noninfected Group, the mean value of baseline PCT was $0.05 \pm 0.00 \text{ ng/ml}$ and the mean value of post-operative PCT was $0.15 \pm 0.58 \text{ ng/ml}$ with no statistically significant difference between them ($p < 0.144$). The Normal Group obtained a mean value of $0.052 \pm 0.062 \text{ ng/ml}$ for baseline PCT and a mean value of $0.06 \pm 0.08 \text{ ng/ml}$ for the post-operative PCT, with the paired t-test, thus indicating no statistically significant difference ($p < 0.080$). Table 2. In the joint analysis of the

Noninfected and Normal Group, the mean value of the baseline PCT was $0.051 \pm 0.35 \text{ ng/ml}$ and the post-operative PCT was $0.089 \pm 0.35 \text{ ng/ml}$ with the paired t-test, indicating that there was no statistically significant difference ($p < 0.071$).

The means ratio of the post-operative PCT to the baseline PCT was 17.45 (95% CI, 9.90-25.0) in the Infected Group; 3.09 (95% CI, 0.27-5.92) for the Noninfected Group; and 1.23 (95% CI, 0.98-1.48) for the Normal Group; and for the Noninfected Group associated to the Normal Group, the means ratio was 1.77 (95% CI, 0.94-2.59). Figure 4.

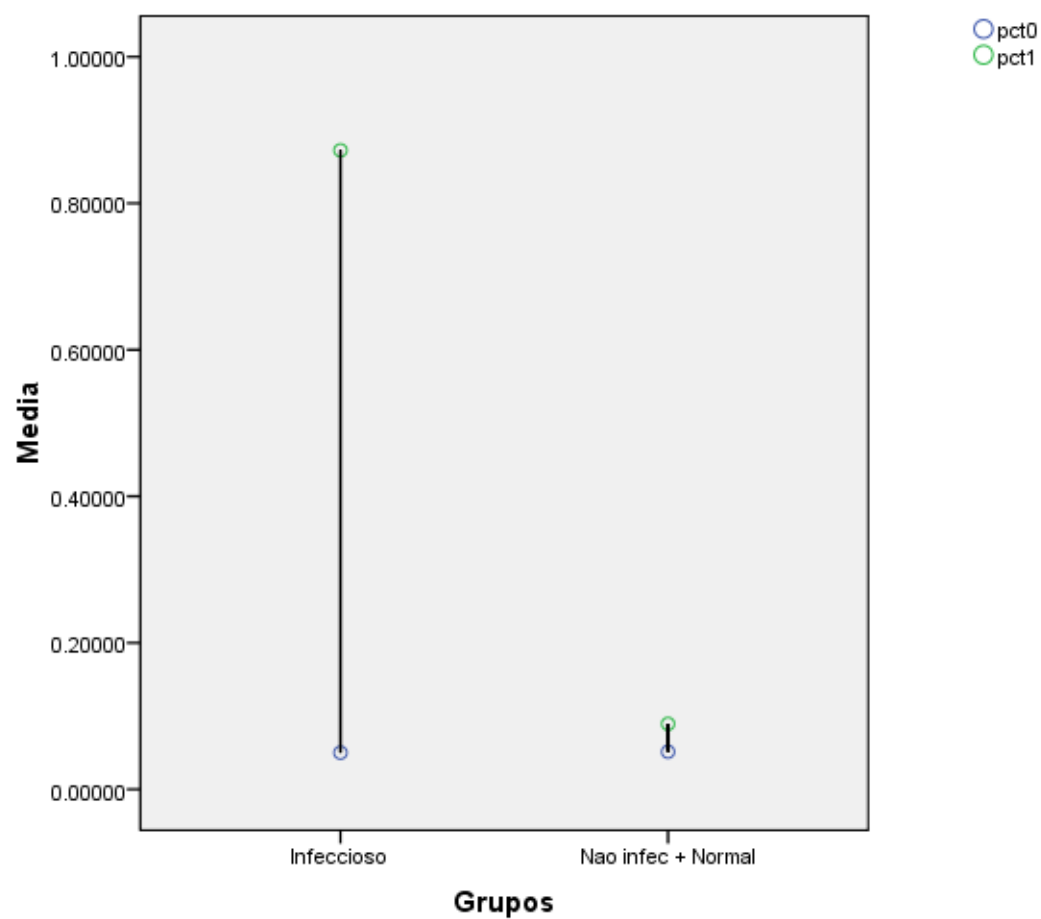


Figure 4. Variation between the intragroup mean values of baseline and post-operative PCT serum levels in the Infected group and in the Noninfected and Normal considered jointly, in patients submitted to arthroplasty from 2008 to 2011.

Table 2. Mean values of baseline and post-operative PCT serum levels in infected, noninfected and normal patients, defined by AESSIS guidelines, submitted to arthroplasty from 2008 to 2011.

DESCRIPTIVE ANALYSIS OF THE PCT MEAN VALUES

GROUP:		Baseline PCT	Post-operative PCT
INFECTED	N	68	68
	Mean ($\pm$ SD)	0.05($\pm$ 0.00)	0.87($\pm$ 1.56)
	Paired T-test	$p<0.0001$	$p<0.0001$
NONINFECTED	N	67	67
	Mean ($\pm$ SD)	0.05($\pm$ 0.00)	0.15($\pm$ 0.58)
	Paired t-test	$p<0.1440$	$p<0.1440$
NORMAL	N	165	165
	Mean	0.05($\pm$ 0.01)	0.063($\pm$ 0.08)
	Paired t-test	$p<0.0800$	$p<0.0800$

DISCUSSION

At the current moment, there are very few studies concerning the use of PCT as a marker for SSI in orthopedics, and even fewer concerning its use for diagnosing SSI in arthroplasties. This has provided the motivation to assess the validity of PCT in distinguishing an infectious process from a noninfectious process on a surgical wound in patients submitted to arthroplasty, in the form of a validation study, using the ASEPSIS score as gold standard. The rate of post-operative infection, both superficial and deep, encountered in the present study was 11.50%. This rate was considered similar to those reported in other studies, when taking superficial and deep infections into consideration; and is comparable to those encountered by Maksimovic (2008) for clean, elective orthopedic surgical procedures, and by Garcia-Alvarez (2010) with a rate of 16.89% for superficial infections in hemiarthroplasties. However, this is much higher than the rate of around 4% recommended by the National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) in the US. There are, however, probable explanations for this discrepancy, since comparing incidences with a standard presents certain limitations and includes evaluator-dependent diagnostic criteria (Platt, 2005). Moreover, hospital participation in the NNISS is voluntary, leading to a possible selection bias in the incidence rates. Thus, the NNISS rates may not correspond to a precise estimate of SSI incidence rates in arthroplasties. Furthermore, the NNISS also calculates the incidence rates of superficial and deep SSIs in arthroplasty separately.

The mean post-operative PCT serum levels were significantly higher in patients who presented SSI than in those who did not. Because of the similarity between the Noninfected and Normal Groups with regard to evolution, the mean

baseline and post-operative PCT serum levels and the areas under the ROC curve, these groups were considered jointly. The PCT performance, measured by the area under the ROC curve in order to distinguish between the Infectious process and the joint Noninfectious and Normal processes, was 0.79, approaching that presented by other studies, which in principle, were considered high. Nie (2011) encountered an area under the curve of 0.82; comparing the PCT serum levels to distinguish between the infectious process and the noninfectious process in patients submitted to surgical treatment, after acute spinal cord injury.

The PCT value of 0.065ng/ml was the best cutoff point for early differential diagnosis between infection and noninfection in surgical wounds, taking into account the characteristics of SSI. This cutoff point is similar to those reported by Nie (2011), Faesch (2009) and Uzan (2007). The sensitivity of the test encountered in the present study was 60.3% and, in view of the fact that SSI needs to be diagnosed as early as possible and has a false-negative rate of around 40%, in principle it is possible to consider it as low for the early diagnosis of SSI. This interpretation is consistent with that encountered by Hunziker (2010), although the sensitivity of 42% in his study was far lower than in the present study, in distinguishing between infectious and noninfectious fever in patients submitted to orthopedic surgical procedures. With regard to specificity, this gives a false-positive rate of just 8%, considered high for diagnosing SSI, especially when the result of the test was positive. Similar specificity findings were encountered by Hunziker (2010) and Uzun (2007). However, it is known that these parameters assess the quality of the test and not the probability of the occurrence of SSI. Therefore, with just these parameters available, it was not possible to infer the diagnostic validity of PCT in the present study.

The analysis, through likelihood ratio, indicated that the chances of encountering positive tests for patients with SSI was six and a half times greater, which would cause a moderate, although significant change in the post-test probability, according to the criteria of Jaeschke (1994). This leads us to believe that this is an important parameter in helping to distinguish infectious and noninfectious cases in surgical wounds. Calculating the post-test probability has shown that when the test is positive, there is a higher probability of having the disease and that the pre-test odds will change from 0.3 to post-test odds of 1.9, therefore permitting us to deduce that for each 1.5 positive test, 1 patient is really ill. When the test is negative, it is somewhat less likely that the disease is present, with a slight variation in the pre-test and post-test odds. The likelihood ratios encountered by Hunziker, in 2010 (LR+ 4.21 and LR- 0.69), are comparable to those of the present study likelihood ratios and post-test probabilities. Few studies have analyzed the likelihood ratio, not allowing us a broader comparison of our data.

Most studies take into account the absolute value of both baseline and post-operative PCT serum levels in order to distinguish the infectious and noninfectious processes (Falcoz, 2005; Uzun, 2007; Faesch, 2009; Hunziker, 2010). One fact, hitherto little explored in the reviewed articles, at least in the studies with surgical patients, was the ratio between the mean value of the post-operative PCT serum levels and that of the baseline PCT serum level in relation to each of the study groups, which showed an increase seventeen times greater, in the Infected Group, a three-fold increase in the Noninfected Group and an increase 1.2 times greater in the Normal Group. In the latter two groups, the difference was not statistically significant, as presented in Figure 1. We would suggest that the ratio between the mean post-operative PCT serum levels and the mean baseline PCT serum levels in patients submitted to

arthroplasty may bring further important data for the diagnostic interpretation of the development of an infection process on the surgical wound. In his study, Tsangaris (2009) assessed the contribution of PCT in the diagnosis and prognosis of severe infection in patients with fever and a prolonged stay in ICU. He estimated the variation between the initial PCT and the PCT collected on a daily basis, and concluded that PCT was an important parameter for the diagnosis and prognosis of the disease, which is consistent with the results of the present study. It should be highlighted however, that this is a study of patients with different mechanisms of production of the inflammatory processes and with different physiopathologies.

Thus, with the data from this study, it is possible to conclude that a post-operative PCT level above 0.065ng/ml may help to distinguish, reasonably and early, an infectious process from a noninfectious process on a post-arthroplasty surgical wound, thus contributing to an early diagnosis of SSI and, consequently, aiding the adoption of suitable measures, including the establishment of the appropriate antibiotic therapy in the beginning phases of the disease, a fundamental condition for a good response to treatment.

We would suggest, however, that these findings should be reassessed in further studies, using a larger sample and a monitoring period with a greater number of PCT serum levels, throughout the post-operative period. This would permit a greater understanding of the association between the mean post-operative and baseline PCT serum levels and the severity of developing infections. As a gold standard criteria for SSI at a surgical wound, either the ASEPSIS score or the CDC guidelines could be adopted, in order to analyze the differences between these two.

REFERENCES

1. Sherlaw-Johnson C, Wilson AP, Keogh B, Gallivan S. Monitoring the occurrence of wound infections after cardiac surgery. *J Hosp Infect.* 2007 Apr;65(4):307-13. Epub 2007 Feb 2.
2. Wilson AP, Treasure T, Sturridge MF, Grüneberg RN. A scoring method (ASEPSIS) for postoperative wound infections for use in clinical trials of antibiotic prophylaxis. *Lancet.* 1986 Feb 8;1(8476):311-3.
3. Codine P, Barbotte E, Denis-Laroque F, Lansac H, Dupetit T, Pradies F, et al. C-reactive protein, leukocyte count and D-dimer monitoring after orthopedic surgery: early diagnosis of infectious or thromboembolic complications. Part one: C-reactive protein and leukocyte count as an aid in diagnosing postoperative infection. *Ann Readapt Med Phys.* 2005;48:590–7
4. CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance(NNIS) system report: data summary from October 1986 to April 1996, issued May 1996. *Am J Infect Control* **1996**;24:380-388.
5. Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, Ruuskanen O. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jul;19(7):598-602.
6. Fisman,TD. Wound assessment and evolution. *Dermatolnurs.* 2001;13(01):59-60.
7. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec;79(6):1605-8.
8. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med.* 2004 Oct 15;117(8):556-62.

9. Maksimović J, Marković-Denić L, Bumbasirević M, Marinković J, Vlajinac H . Surgical site infections in orthopedic patients: prospective cohort study. *Croat Med J.* 2008 Feb;49(1):58-65

10. García-Alvarez F, Al-Ghanem R, García-Alvarez I, López-Baisson A, Bernal M. Risk factors for postoperative infections in patients with hip fracture treated by means of Thompson arthroplasty. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Jan-Feb;50(1):51-5

11. **Ercole FF**, Chianca TC, Duarte D, Starling CE, Carneiro M. Surgical site infection in patients submitted to orthopedic surgery: the NNIS risk index and risk prediction. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011 Nov-Dec;19(6):1362-8

12. Nie H, Jiang D, Ou Y, Quan Z, Hao J, Bai C, Huang X, An H. Procalcitonin as an early predictor of postoperative infectious complications in patients with acute traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2011 Jun;49(6):715-20

13. Faesch S, Cojocar B, Hennequin C, Pannier S, Glorion C, Lacour B, Chéron G. Can procalcitonin measurement help the diagnosis of osteomyelitis and septic arthritis? A prospective trial. *Ital J Pediatr.* 2009 Nov 4;35(1):33

14. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006 Jul;34(7):1996-2003.

15. Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, Groeschl I, Schuetz P, Mueller B, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Jan;92(1):138-48

16. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1994 Mar 2;271(9):703-7

17. Falcoz PE, Laluc F, Toubin MM, Puyraveau M, Clement F, Mercier M, et al. Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jun;27(6):1074-8
18. Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, Gourgoulis GM, Tsantes A, Kopterides P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis*. 2009 Dec 22;9:213

APÊNDICE E – VERSÃO DO ARTIGO 2 EM INGLÊS**SUBMETIDA À REVISTA: *Journal of Infection*****Title: Factors related to the development of surgical site infections in arthroplasties****Running title:** Factors related to the development of surgical...**Authors:****Authors:**Paulo Rogerio Gomes de Lima.¹Jairo de Andrade Lima²Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho³Dilenia de Oliveira Cipriano Torres⁴Jefferson Luiz Almeida da Silva⁵Georgea Gertrudes de Oliveira Mendes Cahu⁵Ricardo Arraes de Alencar Ximenes⁵

1.Department of Orthopaedics – Hosp.Otavio de Freitas- Recife/Brazil

2.Department of Orthopaedics – Universidade Federal de PE- Recife/Brazil

3.Department of physiology and pharmacology- CCB/UFPE –Recife/Brazil

4.Department of Tropical Medicine - Universidade Federal de PE- Recife/Brazil

5.Department Clinical Analysis- Hosp.Universitário Oswaldo Cruz /UPE- Recife/Brazil

Author to correspondence:

Paulo Rogerio Gomes de Lima

Rua Jonathas de Vasconcelos 427/1803 Boa Viagem

Recife- PE Brazil ZIP (CEP) 51021-140.

Telephone: +55 81 33612091

parogoli@ig.com.br/ parogoli@hotmail.com

Summary:

Objectives: To estimate the incidence of Surgical Site Infections (SSI) in patients submitted to arthroplasties and to identify the associated factors.

Methods: A case-control study was conducted from March/2008 to March/2011, in Recife, Brazil. The study population consisted of all patients submitted to arthroplasties during the study period, who presented no previous signs of infection. Infectious (cases) and noninfectious (controls) patients were identified using the ASEPSIS score. Potential risk factors were grouped into preoperative, intraoperative and postoperative. Univariate and multivariate analysis was carried out; odds ratios, 95% confidence intervals and p-values were calculated.

Results: Of the total 590 patients, 68 (11.5%) developed SSI. The mean age of the patients was 72.36 ± 8.86 years. Factors that were independently associated with SSI were: pre-operative - daily use of corticosteroids (OR=6.43, 95%-CI: 1.38-29.90), bronchitis (OR=5.55, 95%-CI: 2.15-14.36) and hemoglobin $<12\text{g / dl}$ (OR=3.99 95%-CI: 1.94-8.19); per-operative - ASA > 2 (OR=5.03, 95%-CI: 2.41-10.50) and post-operative - hematoma (OR = 20.42, 95%-CI: 10.38-40.15).

Conclusions: The risk factors identified are susceptible to intervention by the attending physician and, thus, the infection rate can be reduced if appropriate measures are established.

Keywords: surgical site infection, risk factor, arthroplasty, case-control study, ASEPSIS score.

Introduction

Defining surgical site infection (SSI) is complex and requires a post-operative monitoring period of 2-12 months, depending on whether the system used is the score ASEPSIS or CDC guidelines. Infection rates of SSI vary from 2.5% to 41.9%, in all types of surgery (Berard et al, 1964; Agrawal et al, 1972; Ankivar et al, 1999). In orthopedic surgeries, SSI rates, as demonstrated in a number of articles (MacGraw et al, 1988; Perren et al, 2002) are directly related to the type of surgery performed, closed or open; primary or secondary; and also if implants were used or not. Infection rates in closed elective orthopedic surgery vary from 0.5% to 4%, and may reach 30% in open surgeries at referral centers (MacGraw et al, 1988; Perren et al, 2002). Infections in orthopedic surgeries remains an uncommon complication. However, when they occur, their effects may be devastating, with the loss of function and an increase in patient morbidity and mortality, and bringing about high hospital costs (Luessenhop et al, 1996).

It is possible that SSI rates are underestimated, since 13% to 61% of SSIs only become apparent when the patient has already been discharged from hospital, thus rendering patient monitoring more difficult and increasing the chances of loss (Weigett et al, 1992).

The relevance of this theme has motivated several researchers to investigate the factors that predispose patients to SSI. No consensus however, is encountered in the literature regarding either the incidence rate or factors associated to SSI.

Systematic diseases (diabetes mellitus, rheumatoid arthritis and peripheral atherosclerotic vascular disease) and factors related to the lifestyles of patients

(smoking, alcoholism and obesity) have been cited as being associated to inflammatory or infectious surgical wound alterations (Mortazavi et al, 2010, Schimmel et al, 2010, Shuman et al, 2011). However, many studies have reported no association between these factors and the risk of SSI (Urquhart et al, 2010; Gracia-Alvarez et al, 2010; Maksimovic et al, 2008).

Several factors are associated to the surgical process itself and have been cited as being possible risk factors, amongst them are the quality of material sterilization and the implants employed, the American Society of Anesthesiology score (ASA) >2 (Saleh,2002), the presence of laminar flow in the operating theatre and the duration of the surgical procedure.

Related to post-operative surgical sites, hematomas (Cheung et al, 2008), blood transfusions (Sonnenber et al,1999) and the use of anticoagulants are described as risk factors for SSI. However, K Saleh et al (2002) encountered no association between blood transfusions and anticoagulation and SSI, only observing an association with post-operative hematomas and SSI.

The existence of a great variety of factors in different contexts, the scarcity of studies in the local context and the retrospective nature of most studies, provided the motivation to conduct the present study. The methodology proposed permits the description of the incidence of SSI in arthroplasties, taking into account both superficial and deep infections, and using a definition of SSI based on quantitative criteria.

The aim of the present study was to estimate the incidence of SSI in general (superficial and deep), defined in accordance with the ASEPSIS score and to identify the associated factors

Methods

Patients and Setting

This was a case-control study, conducted during the period March 2008 to March 2011, in two tertiary hospitals in the city of Recife, Pernambuco, Brazil. The two hospitals are regional referral centers in the area of Orthopedics and Traumatology. The study population was limited to all patients submitted to hip, knee and shoulder arthroplasties during the study period, who presented no previous signs of infection. A total of 590 patients were enrolled on the study. The cases and controls were identified as infected or noninfected, by means of the ASEPSIS score which therefore implied a two-month period of outpatient treatment. The study was approved by the Ethics Committee of the above-mentioned hospitals, and all patients who agreed to take part in the study signed the Informed Consent Forms (ICF).

Cases and controls

Cases were defined as those patients with an ASEPSIS score of more than 20 points, corresponding to the presence of infection. The criteria for defining the controls was an ASEPSIS score less than or equal to 20 points, interpreted as noninfected.

Potential risk factors for SSI

Information concerning the potential risk factors for SSI was collected for the cases and controls. With the aim of studying these factors, they were divided in the following manner: pre-operative factors, per-operative factors and post-operative factors according to the phase of their potential development. This division is justified by the possibility of intervening at different moments during patient monitoring. Alcohol abuse was defined as a mean value of 3 or more drinks per day (Flaherty et al,1988) during the 6-month period prior to the surgery. The criteria for defining a smoker was smoking before and during the period of the surgery. The use of corticosteroids was defined as continuous use until the date of the surgical procedure. Renal failure was defined as clearance less than 30ml/min (Cockcroft et al,1976). Anemia was considered as a hemoglobin level of less than 12g/dl, before the surgery, according to the studies of Weber et al,2009 and Pulido et al, 2008. Bronchitis and diabetes were considered as per patient information. The potential risk factors are categorized below in Table1

Table1. Categorization of potential risk factors for surgical site infection in patients submitted to arthroplasties, from 2008 to 2011 in the city of Recife, Pernambuco, Brazil.

	Factor	Categorization
<u>Pre – operative</u>	Age	Adult(<60anos) and Elderly (>60anos)
	Sex	Female / Male
	Alcohol	Yes / No
	Diabetes	Yes / No
	Obesity	BMI > 30 or BMI <30
	Renal failure	Yes / No
	Smoker	Yes / No
	Corticosteroids	Yes / No
	Insulin	Regular use of insulin/No use
	Hemoglobin	Anemia(<12g/dl) and Normal(>12g/dl)
	Bronchitis	Yes / No
<u>Per- operative</u>	ASA**	Score >2 or Score <2
	Type of surgery	Primary/secondary
	Duration of surgery	Duration >2 hours /or Duration <2horas
<u>Post-operative</u>	Hematoma	Presence or absence on surgical wound
	Blood transfusion	Use or no use of concentrated erythrocytes after the surgery
	Anticoagulation	Use or no use of low weight molecular Heparin during the pre-operative period

** American society of anesthesiologists pre-operative assessment score

Collected data and statistical analyses

A standardized questionnaire was used to collect sociodemographic data and information concerning the potential pre-, per- and post-operative risk factors for developing SSIs. The statistic analysis was undertaken in two stages: in the first, a univariate analysis was conducted, with an estimation of the odds ratios, confidence intervals of 95% and *p*-value (*Pearson's* chi-squared *test* (χ^2) or the Fisher's exact test were employed when appropriate). Those variables which presented a *p*-value<0.25 in association with the outcome were introduced into a multivariate model (multiple logistic regression) where those that presented a *p*-value<0.05 remained in the model. The database and analyses were completed with Epiinfo 3.5.1(CDC, Atlanta-USA) and SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc.,Chicago, IL, USA). Adjusted attributable risks were calculated according to Bruzzi *et al.* (1985).

RESULTS

Study population

Between March 2008 and March 2011, 606 patients were submitted to hip, knee and shoulder arthroplasty. From the total of the selected patients, 16 (2.6%) patients dropped out during the 2-month monitoring period. From the final 590 patients, 68 (11.5%) developed superficial or deep SSI. The ages of the patients varied from 52 to 98 years, with a mean age of 72.36 ± 8.86 years. The female/male ratio was 3.27 in the Noninfected Group and 3.25 in the Infected Group. The most affected joint was the hip (81.2%) and the main reason for conducting arthroplasty, in both groups, was proximal femur fracture. The sociodemographic data of the cases and controls are shown below in Table 2.

Table 2 - Characteristics of patients, with and without post-operative infections according to the ASEPSIS criteria, submitted to arthroplasty from 2008 to 2011.

		GROUP					
		NONINFECTED			INFECTED		
		Mean ($\pm$ SD)	N	%	Mean ($\pm$ SD)	N	%
Age		72.99($\pm$ 8.67)			67.56($\pm$ 8.88)		
Sex	Female		400	76.6%		52	76.5%
	Male		122	23.4%		16	23.5%
Surgical site	Knee		38	7.3%		9	13.2%
	Shoulder		58	11.1%		6	8.8%
	Hip		426	81.6%		53	77.9%
Disease	Rheumatoid arthritis		18	3.4%		2	2.9%
	Arthrosis		45	8.6%		11	16.2%
	Fracture		459	87.9%		53	77.9%
	Others		0	0.0%		2	2.9%

The univariate analysis of the association between SSI and the potential risk factors are summarized in Table 3. The potential risk factors identified during the pre-operative period, which presented a statistically significant association with the development of SSI were: age $\geq$ 60years (OR= 0.20 95%CI 0.10-0.40), bronchitis (OR= 2.14 95%CI 1.09-3.17), smoker (OR= 2.02 95%CI 1.15-3.56), use of corticosteroids (OR= 5.3 95%CI 1.99-14.26) and hemoglobin levels less than 12g/dl (OR= 2.55 95%CI 1.44-4.54). From the group of factors identified during the per-operative period, that which revealed a statistically significant association with SSI was the duration of the surgery $>$ 2hours (OR= 2.08 95%CI 1.13-2.85). The factor identified during the post-operative period associated to SSI was the presence of a surgical wound hematoma (OR= 13.26 95%CI 7.43-26.64). Variables that remained

in the final multivariate model were: in the pre-operative group of factors: the daily use of corticosteroids (OR= 6.43 95%CI 1,38-29.90), bronchitis (OR= 5.55 95%CI 2.15-14.36) and hemoglobin<12g/dl (OR=3,99 95%CI 1.94-8.19); in the per-operative group of factors: ASA >2 (OR= 5.03 95%CI 2.41-10.50); and in the post-operative group of factors: hematoma (OR= 20,42 95%CI 10.38-40.15). Table 4. Adjusted attributable risks are shown in table 4.

TABLE 3. Univariate analysis of risk factors for surgical site infections in patients submitted to arthroplasty from 2008 to 2011, in the city of Recife, Pernambuco, Brazil.

RISK FACTORS		CASE	CONTROL	OR•;(IC95%ow)	p-value
		(n=68)	(n=522)		
PRE-OPERATIVE					
Age:	Adult	15	28	0.20(0.10-0.39)	p<0.0001
Sex:	Female	52	400	0.99(0.55-1.80)	p<0.997
Use of alcohol		18	129	1.10(0.62-1.95)	p<0.753
Bronchitis		13	52	2.14(1.09-4.17)	p<0.023
Diabetes		23	176	1.05(0.59-1.71)	p<0.986
Use of insulin		11	134	0.56(0.29-1.1)	p<0.087
Obesity		51	393	0.91(0.51-1.62)	p<0.753
Renal failure		3	41	0.54(0.16-1.80)	p<0.309
Smoker		50	302	2.02(1.15-3.56)	p<0.013
Use of Corticosteroids		7	11	5.33(2.00-14.33)	p<0.0001
Hemoglobina<12g/dl		51	282	2,55(1.44-4.54)	p<0.0001
PER-OPERATIVE					
Duration surgery>2h		54	339	2.07(1.12-3.83)	p<0.018
ASA°		46	312	1.41(0.82-2.41)	p<0.211
Type of surgery	Secondary	02	73	0.58(0.12-2.74)	p<0.485
POST-OPERATIVE					
Hematoma		49	85	13.26(7.44-23.64)	p<0.0001
Anticoagulation		67	501	2,80(0.37-21.21)	p<0,296
Blood transfusion		32	82	0.52(0.29-0.93)	p<0,290

□OR - odds ratio, □IC – confidence interval, °ASA- American society of anesthesiologists pre-operative assessment score

TABLE 4. - Multivariate analysis of the risk factors for surgical site infections in patients submitted to arthroplasty

RISK FACTOR	OR‡ (IC 95%)	p-value	PAF%♦
Bronchitis	5.551 (2.14-14.36)	0.000	10.7
Use of corticosteroids	6.433 (1.38-29.90)	0.018	8.7
Hemoglobin<12g/dl	3.986 (1.94-8.19)	0.000	56.2
ASA>2	5.032 (2.41-10.49)	0.000	54.2
Hematoma	20.417 (10.38-40.15)	0.000	26.6

‡ Odds ratio ♦ Adjusted attributable risks

DISCUSSION

The present study set out to assess the potential risk factors as reported in the literature (Antonios et al,2005) by means of a case-control study. The incidence of superficial and deep infections that occurred in hip, shoulder and knee arthroplasties during the two-month period immediately after surgery, was 11.5%.

Factors that presented an independent association with SSI were: in the pre-operative period, the daily use of corticosteroids, bronchitis and hemoglobin<12g/dl; in the per-operative an ASA score>2; and in the post-operative period, a surgical wound hematoma.

In the present study, the use of continuous systemic corticosteroids is a factor that was associated to a greater chance of developing SSI, a finding, which was corroborated by the results of Hasselgren et al, 1982 and Ismael et al, 2011. Ismael used the public database of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), between 2005 and 2008, and assessed the pre-operative use of corticosteroids and the possible association to increased post-operative complications in general surgeries. An odds ratio of 1.72 was encountered for superficial infections; an odds ratio of 2.35 for deep infections; and 2.46 for space or organ infections. The mechanism for explaining this effect would be related to the fact that the action of steroids delays the arrival of various types of cells responsible for initiating the healing process. This occurs because of decreased capillary permeability, altering the development of matrix tissue (Ismael et al, 2011) and therefore causing alterations in the progression of wound healing.

One further factor associated to the development of SSI in the pre-operative period was the presence of bronchitis. It is our belief that this occurred since bronchitis functions as an infection focus at a distance from the surgical wound, an idea also corroborated by Saleh et al in 2002, who encountered an odds ratio of 5.47. Unlike the findings of the present study, Antonios et al (2005) encountered no relation between the presence of infectious foci at a distance from the surgical wound and increased risk of SSI. However, the object of his study did not focus on osteoarticular tissue, but prosthetic implants in vascular surgeries.

Dunne et al, in 2002, observed that patients with pre-operative anemia presented a higher incidence of per- and post-operative complications than in

patients with normal levels of hemoglobin. Levels of hemoglobin lower than 10g/dl, in the early stages of the post-operative period are associated to decreased functional mobility and, as a consequence, longer stays in hospital and therefore higher rates of complications, amongst which is SSI (FOOS et al, 2008). The present study encountered a greater chance of SSI in patients who presented levels of hemoglobin lower than 12g/dl. Thus, it may be understood that it is necessary to adjust hemoglobin levels still in the pre-operative period with the oral intake of iron and erythropoietin, as mentioned in the studies by Mayers et al, 2004 and Saleh et al, 2002. Blood transfusions, as a resource for adjusting pre-operative anemia is considerably controversial, since it is related to a number of complications, amongst which are: infections, incompatibilities and immunosuppression of the patient.

One factor implicated in the development of SSI, related to the per-operative period is the ASA score >2 , where the chances of SSI are greater than in patients with $ASA \leq 2$. This result was also observed by Rao et al, 2011, in a retrospective study, which analyzed the risk factors for SSI in patients submitted to spinal fusion surgery, and discovered that those with an ASA score >2 were twice as likely to develop SSI. As the ASA score assesses the intrinsic susceptibility of the host, it may be concluded that infection rates are related to the general state of the patient who, from a score of 3, present at least a severe systemic disease, interfering in the immunocompetence of the operated patients.

The presence of a hematoma is related to an increase in the morbidity of the patient (Abudu et al, 2002), predisposing the development of superficial and deep SSIs. The formation of a hematoma after arthroplasty may demand further surgical intervention, i.e., a debridement, with the aim of cleaning the articular cavity or

avoiding persistent surgical wound drainage. Cheung et al, 2008 assessed the relation between a hematoma and the increased risk of SSI, and concluded that the presence of a hematoma or persistent surgical wound drainage during the post-operative period increases the risk of superficial SSI and, consequently, deep SSI. The present study observed that the presence of a hematoma increases the chances of developing SSI, as corroborated by other study (Goksan et al,1992). In line with these findings, we would suggest that surgeons should pay greater attention towards the care taken with hemostasia and with improved post-operative monitoring of patients who present hematomas or persistent wound drainage, with the aim of intervening as soon as possible.

Based on the results encountered here in, it may be concluded that the formation of post-operative surgical wound hematomas presented an attributable risk of 26% in the incidence of surgical site infections. We would also further state that this factor could be controlled by the surgeon, as long as he/she remains attentive to the appropriate surgical techniques and to the careful hemostasia of the surgical wound. The other identified risk factors may be minimized through the employment of appropriate procedures. Thus, pre-operative hemoglobin<12g/dl (PAF% ≈56%) and bronchitis (PAF% ≈11%) may be managed with regard to investigation, diagnosis and treatment before performing the arthroplasty. The ASA score (PAF%≈54%) is something inherent to the patient, and it is therefore up to the health professional to ensure the improvement of the patient's general clinical state. There is a certain controversy with regard to the systemic use of corticosteroids (PAF% ≈9%) as to whether they should actually be suspended or used for short periods, instead of continuously, and each case should be assessed on an individual basis.

The present study presents a number of limitations. The investigated factors do not represent the totality of factors referred to in the literature and the inclusion of other variables may have altered some of the results. Although the sample size was not exactly small, the number of individuals identified as infected was relatively low, when compared to other studies. However, unlike most other studies, the present study was conducted with a prospective character. The ASEPSIS criteria were used to define SSI, which limits patient monitoring to a 2-month post-operative period. If cases of infection occur after this period, they remain undetected. An alternative criteria would be the CDC guidelines, according to which patients need to be monitored for a period of 12 months, although the disadvantage of this is that it is observer-dependent.

References

1. Berard F, Gandon J. Postoperative Wound Infections: The Influence Of Ultraviolet Irradiation Of The Operating Room And Of Various Other Factors. *Ann Surg.* 1964 Aug;160(Suppl 2):1-192
2. Agraval SL. Study of postoperative wound infection. *Indian J Surg.* 1972 34:314-20.
3. Ankivar AR, Deshmukh AB, Karyakarte RP, Damale AS, et al. A one year prospective study of 3280 surgical wounds. *Indian J Med Microbiol.* 1999.17:129-32.
4. McGraw JM, Lim EV. Treatment of open tibial-shaft fractures. External fixation and secondary intramedullary nailing. *J Bone Joint Surg Am.* 1988 Jul;70(6):900-11.
5. Perren SM. Evolution Of The Internal Fixation Of Long Bone Fractures: The Scientific Basis Of Biological Internal Fixation: Choosing A New Balance Between Stability And Biology. *J Bone Joint Surg Br* November 2002 84-B:1093-1110
6. Luessenhop CP, Higgins LD, Brause BD, Ranawat CS. Multiple prosthetic infections after total joint arthroplasty. Risk factor analysis. *J Arthroplasty.* 1996 Oct;11(7):862-8
7. Weigelt JA, Dryer D, Haley RW. The necessity and efficiency of wound surveillance after discharge. *Arch Surg.* 1992 Jan;127(1):77-81; discussion 81-2.

8. Mortazavi SM, Swartzberger J, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Revision total knee arthroplasty infection: incidence and predictors. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Aug;468(8):2052-9
9. Schimmel JJ, Horsting PP, de Kleuver M, Wonders G, van Limbeek J. Risk factors for deep surgical site infections after spinal fusion. *Eur Spine J*. 2010 Oct;19(10):1711-9. Epub 2010 May 6
10. Shuman EK, Malani PN. Prevention and management of prosthetic joint infection in older adults. *Drugs Aging*. 2011 Jan 1;28(1):13-26. doi: 10.2165/11586530-000000000-00000. Review.
11. Urquhart DM, Hanna FS, Brennan SL, Wluka AE, Leder K, Cameron PA, et al. Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty*. 2010 Dec;25(8):1216-22.e1-3. Epub 2009 Oct 30. Review
12. García-Alvarez F, Al-Ghanem R, García-Alvarez I, López-Baïsson A, Bernal M. Risk factors for postoperative infections in patients with hip fracture treated by means of Thompson arthroplasty. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Jan-Feb;50(1):51-5.
13. Maksimović J, Marković-Denić L, Bumbasirević M, Marinković J, Vlajinac H . Surgical site infections in orthopedic patients: prospective cohort study. *Croat Med J*. 2008 Feb;49(1):58-65
14. Saleh KJ, Kassim R, Yoon P, Vorlicky LN. Complications of total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2002 Aug;31(8):485-8. Review.

15. Cheung EV, Sperling JW, Cofield RH. Infection associated with hematoma formation after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Jun;466(6):1363-7. Epub 2008 Apr 18.
16. Sonnenberg FA, Gregory P, Yomtovian R, Russell LB, Tierney W, Kosmin M, et al. The cost-effectiveness of autologous transfusion revisited: implications of an increased risk of bacterial infection with allogeneic transfusion. *Transfusion*. 1999 Aug;39(8):808-17
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.. *Nephron*. 1976;16(1):31-41
18. Weber WP, Zwahlen M, Reck S, Misteli H, Rosenthal R, Buser AS, et al. The association of preoperative anemia and perioperative allogeneic blood transfusion with the risk of surgical site infection. *Transfusion*. 2009 Sep;49(9):1964-70. Epub 2009 May 11
19. Pulido LF, Babis GC, Trousdale RT. Rate and risk factors for blood transfusion in patients undergoing periacetabular osteotomy. *J Surg Orthop Adv*. 2008 Fall;17(3):185-7
20. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol*. 1985 Nov;122(5):904-14
21. Antonios VS, Noel AA, Steckelberg JM, Wilson WR, Mandrekar JN, Harmsen WS, et al. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect*. 2006 Jul;53(1):49-55. Epub 2005 Nov 28
22. Hasselgren PO, Säljö A, Fornander J, Lundstam S, Seeman T. Postoperative

- wound infections in patients with long preoperative hospital stay. *Acta Chir Scand.* 1982;148(6):473-7
23. Ismael H, Horst M, Farooq M, Jordon J, Patton JH, Rubinfeld IS. Adverse effects of preoperative steroid use on surgical outcomes. *Am J Surg.* 2011 Mar;201(3):305-8; discussion 308-9
 24. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res.* 2002 Feb;102(2):237-44
 25. Foos NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age and Ageing.* 2008. 37:173-78.
 26. Mayers E, Grady PO, Dolan AM. The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement. *ArchOrtop. Trauma Surg.* 2004.124:699-701.
 27. Rao SB, Vasquez G, Harrop J, Maltenfort M, Stein N, Kaliyadan G. Risk factors for surgical site infections following spinal fusion procedures: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(7):686-92
 28. Abudu A, Sivardeen KA, Grimer RJ, Pynsent PB, Noy M. The outcome of perioperative wound infection after total hip and knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2002;26(1):40
 29. Göksan SB, Freeman MA. One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1992 Jan;74(1):78-82

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
HOSPITAL OTÁVIO DE FREITAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER

Após avaliação no projeto de pesquisa intitulado: **Validação da procalcitonina como marcador precoce no diagnóstico diferencial entre um processo infeccioso e um processo não infeccioso em pacientes submetidos a artroplastia**, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Otávio de Freitas emite parecer favorável para início da pesquisa.
CAAE nº 0037.0.344.000-08. Protocolo: 01/2008

PESQUISADORES: Paulo Rogério Gomes de Lima, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.

Dr. Fernando Lundgren
Coordenador do CEP/HOF

Av. Américo Guimarães s/n Tejipió - Recife - PE - CNPJ 10.572.648/0004-70
CEPo 50.920-640 - Fone: (081)3182-85781 Fax: 3182-8632
E-mail: cephof@yahoo.com.br

