

***RELAÇÃO ENTRE TEMPO DE PROFILAXIA
ANTIBIÓTICA E TAXA DE INFEÇÃO PÓS-
OPERATÓRIA NA ARTROPLASTIA TOTAL DO
JOELHO E DA ANCA***

— ARTIGO CIENTÍFICO —

Eduardo Filipe Ramalho Silva

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

E-mail: eduardo_filipe6@hotmail.com

Orientador: **Prof. Doutor Fernando Fonseca**

Co-orientador: **Mestre Dr. João Pedro Oliveira**

Área Científica de **Ortopedia**

Serviço de Ortopedia do Centro Hospital Universitário de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-059 Coimbra

Coimbra, março de 2016

SUMÁRIO

Resumo	3
Abstract	5
Lista de Abreviaturas	7
Introdução	8
Objetivos	9
Materiais e Métodos	10
Seleção da amostra.....	10
Análise estatística.....	10
Resultados	12
Discussão	15
Limitações do estudo e perspectivas futuras	18
Conclusão	19
Agradecimentos	20
Referências Bibliográficas	21

RESUMO

Introdução: A infecção periprotésica (IPP) é uma das complicações mais devastadoras em artroplastia da anca e do joelho, com taxas de morbidade e mortalidade importantes nos doentes submetidos a esta intervenção. Torna-se assim essencial definir as condicionantes envolvidas, nomeadamente para adoção de medidas preventivas eficazes.

Objetivos: Primariamente, pretendeu-se determinar a influência do tempo de profilaxia antibiótica (TPA) na ocorrência de IPP e, secundariamente, do tempo de duração da cirurgia (TDC), da idade, do sexo e da antibioterapia usada pré-operatoriamente.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo com dados de 100 indivíduos submetidos a artroplastia total da anca (ATA) e 100 indivíduos submetidos a artroplastia total do joelho (ATJ). Para a leitura e interpretação da informação obtida recorreu-se a análise estatística.

Resultados: Na amostra total, a taxa de IPP foi de 2,5 %, variando consoante o tipo de artroplastia, isto é, 1,0 % na ATA e 4,0 % na ATJ. De todos os fatores avaliados quanto à influência na ocorrência de IPP, apenas a idade jovem se relaciona com maior taxa de IPP, com significância estatística no grupo submetido a ATA ($p=0,020$). Por outro lado, o prolongamento do TDC é sugestivo de se relacionar com IPP, registando um nível de significância estatística na amostra total de $p=0,068$, com uma duração cirúrgica média de $137,60 \pm 33,523$ minutos nos indivíduos infetados e de $112,55 \pm 41,332$ minutos nos indivíduos não infetados. Quanto ao TPA, não se verificou diferença estatisticamente significativa.

Conclusão: Dos fatores estudados, concluiu-se que a idade jovem é o único que tem influência estatisticamente significativa na ocorrência de infecção, enquanto o TDC prolongado apenas parece influenciar a ocorrência de IPP. Relativamente ao TPA, concluiu-se que não influencia a ocorrência de IPP.

Palavras-chave: Infecção periprotésica; artroplastia; profilaxia antibiótica; duração da cirurgia; idade.

ABSTRACT

Introduction: Periprosthetic joint infection is one of the most devastating complications in hip and knee arthroplasty, leading to extended morbidity and mortality to patients undergone surgery. Then, it is essential to define which factors are involved, in order to adopt preventive effective measures.

Objectives: Primarily, we sought to determine the influence of the antibiotic prophylaxis time on periprosthetic joint infection and secondarily of surgery duration time, age, sex and preoperative antibiotherapy.

Methods: We did a retrospective study using the data of 100 subjects undergone hip arthroplasty and 100 subjects undergone knee arthroplasty. Statistic analysis was used for data processing.

Results: On the total sample, the rate of periprosthetic joint infection was 2,5 %, ranging according with the type of arthroplasty, 1,0 % for hip arthroplasty and 4,0 % for knee arthroplasty. Younger age was related with higher prevalence of infection, specifically on hip arthroplasty, with statistical significance of $p=0,020$. On the other hand, relationship with surgery duration time was also found, although without reaching statistical significance ($p=0,068$), with a mean surgery duration time of $137,60 \pm 33,523$ minutes on the infected subjects and of $112,55 \pm 41,332$ minutes on the subjects not infected. Concerning antibiotic prophylaxis time, it was not found statistical significance.

Conclusion: Younger age was the only factor statistical significant found to increase the rate of periprosthetic joint infection in arthroplasty. Higher surgery duration time was also suggestive of increased infection, warranting further studies. Regarding antibiotic prophylaxis time, there seems to be no relationship with occurrence of infection.

Key-words: Periprosthetic infection; arthroplasty; antibiotic prophylaxis; surgery duration; age.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOS	American Association of Orthopaedic Surgeons
ATA	Artroplastia Total da Anca
ATJ	Artroplastia Total do Joelho
CDC	U.S. Centers for Disease Control and Prevention
CMS	Centers for Medicare & Medicaid Services
IPP	Infeção Periprotésica
SCIP	Surgical Care Infection Prevention Project
SIGN	Scottish Intercollegiate Network Guidelines
SIP	Surgical Infection Prevention Project
TDC	Tempo de Duração da Cirurgia
TPA	Tempo de Profilaxia Antibiótica

INTRODUÇÃO

A Infecção Periprotésica (IPP) representa uma das complicações mais devastadoras em Ortopedia, no que concerne a morbidade e mortalidade. Além desta componente diretamente relacionada com o bem-estar do indivíduo, o encargo económico subjacente à artroplastia é elevado, com tendência futura crescente, nomeadamente um aumento de 566 milhões de dólares para um valor esperado superior a 1,6 biliões de dólares em 2020 nos Estados Unidos da América.⁽¹⁾ Por estas razões, compreende-se a importância deste tema para a comunidade médica e para a sociedade.

Partindo deste ponto, torna-se fundamental o estudo dos diferentes fatores que possam influenciar e afetar a ocorrência de IPP. Segundo Benjamin F. Ricciardi et al., destaca-se o tempo de profilaxia antibiótica (TPA), esquema de antibiótico usado pré-operatoriamente, assepsia da equipa cirúrgica, controle glicémico e preparação antisséptica da pele, sendo que o primeiro é dos que assume maior importância.⁽²⁾ Por outro lado, segundo Marjo E. E. van Kasteren et al., verifica-se que o tempo de duração da cirurgia (TDC) é o fator que mais influencia a ocorrência de IPP.⁽³⁾

A definição de IPP usada foi definida com base no Consenso Internacional de 2013:⁽⁴⁾ ter um de dois critérios “major”, incluindo (A) duas culturas periprotésicas com organismos fenotipicamente idênticos ou (B) fistula contactando a articulação; ou (C) três de cinco critérios “minor”, incluindo (1) elevação da proteína C-reativa e velocidade de sedimentação eritrocitária, (2) leucocitose no líquido sinovial ou marcação ++ na fita de teste de esterase de leucócitos, (3) elevação da percentagem de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) no líquido sinovial, (4) resultado histológico positivo de tecido periprotésico, ou (5) cultura positiva única. Clinicamente, IPP pode estar presente sem preencher os critérios enumerados, especialmente no caso de organismos menos virulentos (p.e. *P. acnes*).

OBJETIVOS

Este trabalho procura esclarecer a inconsistência nos dados existentes na literatura relativamente aos fatores potencialmente determinantes na ocorrência de IPP, estabelecendo-se como objetivo primário a influência do TPA na ocorrência de IPP. Como objetivos secundários, pretende-se avaliar a influência da idade, sexo, antibioterapia pré-operatória e TDC na ocorrência de IPP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção da amostra

Foi realizada uma seleção aleatória de 200 indivíduos sujeitos a artroplastia entre 1 de dezembro de 2012 e 31 de dezembro de 2014 no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra: 100 submetidos a artroplastia total do joelho e 100 a artroplastia total da anca. Desta amostra foram obtidos individualmente dados dos processos clínicos, especificamente o sexo, a idade, a antibioterapia pré-operatória, o tempo de profilaxia antibiótica, o tempo de duração da cirurgia e a ocorrência de IPP. O TPA foi calculado com base na diferença entre o momento da administração do antibiótico e a incisão cirúrgica. O TDC foi calculado com base na diferença entre o momento da incisão cirúrgica e o encerramento da mesma.

Especificamente para a análise do TDC, foi criado um subgrupo com 165 indivíduos, uma vez que foram excluídos 35 indivíduos da amostra total por falta de informação relativa a esta variável.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa IBM SPSS Statistics®.

Realizou-se uma análise descritiva das diferentes variáveis. As variáveis quantitativas contínuas (idade, TPA, TDC) são apresentadas como média \pm desvio-padrão, enquanto as variáveis qualitativas (sexo, IPP, antibioterapia pré-operatória) são apresentadas como frequência absoluta e relativa.

A normalidade das variáveis contínuas foi testada com o teste Kolmogorov-Smirnov e o teste Shapiro-Wilk. Para avaliar a associação entre cada uma destas variáveis e a ocorrência de IPP foi usado o teste de Mann-Whitney, uma vez que a distribuição não era normal.

Na comparação entre as variáveis qualitativas sexo e antibioterapia pré-operatória e a variável qualitativa IPP foi usado o teste de Fisher.

A análise dos dados foi feita ao nível de significância de 0,05.

Na avaliação da potência do teste de Mann-Whitney foi usado o Gpower.

RESULTADOS

Dos 200 indivíduos estudados submetidos a ATA ou ATJ, a taxa de IPP é de 1,0 % e 4,0 %, respetivamente, sendo que no total da amostra a taxa de IPP é de 2,5 %. No subgrupo criado de 165 indivíduos, a taxa de IPP total é de 3,0 %, enquanto nos indivíduos submetidos a ATA e ATJ é de 1,2 % e 5,0 %, respetivamente.

A caracterização da amostra e resultados relativos a todos os casos de artroplastia é apresentada na **Tabela 1**, expondo-se separadamente para a ATJ e ATA na **Tabela 2** e na **Tabela 3**, respetivamente. Nestas tabelas, as variáveis qualitativas são expressas em número absoluto e percentagem (%), enquanto as variáveis quantitativas são expressas em média \pm desvio-padrão.

Relativamente à variável qualitativa antibioterapia pré-operatória, constatou-se o uso de nove esquemas antibióticos na amostra total, como exposto na **Figura 1**. Para a comparação desta variável com a ocorrência de IPP, dado que o uso de cefazolina em monoterapia representava a maioria dos casos, os restantes oito esquemas foram agrupados num grupo designado por “não cefazolina”.

A potência do Teste de Mann-Whitney quando utilizado na comparação entre o TDC e a ocorrência de IPP é de 30 %.

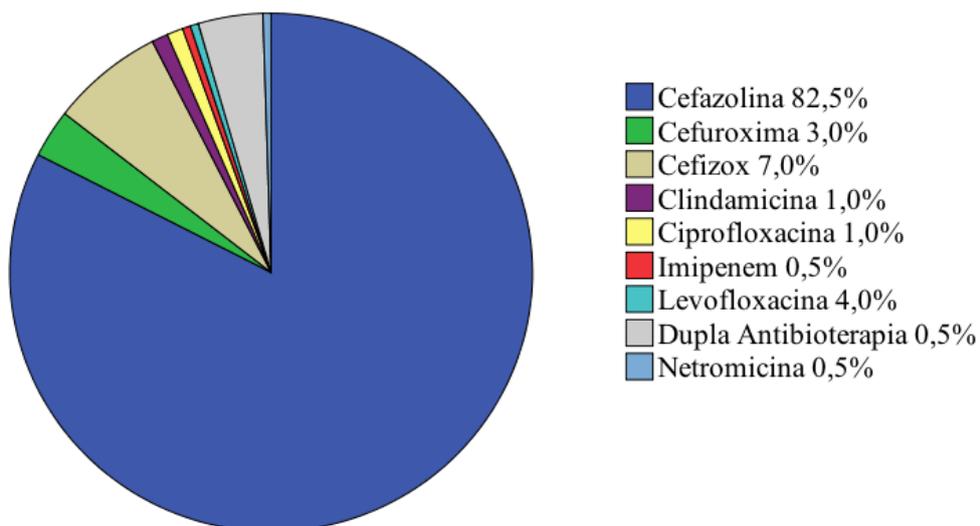


Figura 1 - Antibioterapia pré-operatória usada na artroplastia (amostra total).

Variáveis		Infetados	Não infetados	Total	<i>p</i>
Sexo	Masculino	1 (1,2 %)	80 (98,8 %)	81 (40,5%)	0,650
	Feminino	4 (3,4 %)	115 (96,6 %)	119 (59,5%)	
Idade		5 (63,80 ± 23,210)	195 (65,83 ± 12,093)	200 (65,78 ± 12,389)	0,653
TPA		5 (18,40 ± 8,678)	195 (18,25 ± 13,322)	200 (18,25 ± 13,211)	0,749
TDC		5 (137,60 ± 33,523)	160 (112,55 ± 41,332)	165 (113,31 ± 41,257)	0,068
Antibio- terapia	Cefazolina	4 (2,4 %)	161 (97,6 %)	165 (82,5 %)	1,000
	Não Cefazolina	1 (2,9 %)	34 (97,1 %)	35 (17,5 %)	

Tabela 1 – Relação entre as variáveis estudadas e IPP na artroplastia (amostra total).

Variáveis		Infetados	Não infetados	Total	<i>p</i>
Sexo	Masculino	26 (100%)	0 (0%)	26 (26%)	0,570
	Feminino	70 (94,6 %)	4 (5,4%)	74 (74%)	
Idade		4 (73,75 ± 7,632)	96 (70,01 ± 7,919)	100 (70,16 ± 7,904)	0,438
TPA		4 (20,50 ± 8,426)	96 (21,30 ± 14,247)	100 (21,27 ± 14,034)	0,819
TDC		4 (145,75 ± 32,490)	76 (124,45 ± 47,437)	80 (125,33 ± 46,890)	0,160
Antibio- terapia	Cefazolina	76 (96,2 %)	3 (3,8 %)	79 (79 %)	1,00
	Não Cefazolina	20 (95,2 %)	1 (4,8 %)	21 (21 %)	

Tabela 2 – Relação entre as variáveis estudadas e IPP na ATJ.

Variáveis		Infetados	Não infetados	Total	<i>p</i>
Sexo	Masculino	54 (98,2 %)	1 (1,8 %)	55 (55%)	1,00
	Feminino	45 (100 %)	0 (0 %)	45 (45%)	
Idade		1 (24,00 ± 0,000)	99 (61,78 ± 13,965)	100 (61,40 ± 14,398)	0,020
TPA		1 (10,00 ± 0,000)	99 (15,28 ± 11,685)	100 (15,23 ± 11,638)	0,680
TDC		1 (105,00 ± 0,000)	84 (101,96 ± 31,629)	85 (102,00 ± 31,422)	0,729
Antibio- terapia	Cefazolina	85 (98,8 %)	1 (1,2 %)	86 (86 %)	1,00
	Não Cefazolina	14 (100 %)	0 (0 %)	14 (14 %)	

Tabela 3 – Relação entre as variáveis estudadas e IPP na ATA.

DISCUSSÃO

Relativamente ao risco de IPP, a AAOS (American Association of Orthopaedic Surgeons) estima que seja cerca de 1%⁽⁵⁾, compatível também com risco de 1,1% demonstrado em estudo abrangente de 29 hospitais nos EUA.⁽⁶⁾ Estes valores são inferiores aos demonstrados por Lazaros A. Poultsides et al. no *The Journal of Arthropasty*, nomeadamente 0,36% e 0,31% para ATA e ATJ, respetivamente.⁽⁷⁾ Foram também registados valores superiores por Marjo E. van Kasteren et al. e S. Ridgeway et al., apenas referentes a ATA: 2.6%⁽³⁾ e 2.23%⁽⁸⁾, respetivamente. Analisando os resultados deste trabalho, os valores obtidos são coincidentes com os verificados nos estudos supracitados, uma vez que se obteve um risco de IPP na amostra total de 2,5 % e na ATA de 1,0 %, embora na ATJ o valor tenha sido ligeiramente superior (4,0%).

Perante dados não consensuais na literatura relativamente ao TPA, o Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), em associação com o U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) desenvolveu o Surgical Infection Prevention Project (SIP), que por sua vez criou o Surgical Care Infection Prevention Project (SCIP) em 2002. No SCIP foi estabelecido que o tempo ideal de administração antibiótica deve compreender os 60 minutos que antecedem a cirurgia, sendo que este tempo é alargado aos 120 minutos no caso de administração de fluoroquinolona ou vancomicina⁽⁹⁾, sem particularização do tipo de cirurgia. Esta evidência contou com a participação ativa da AAOS.⁽⁵⁾ Por outro lado, de acordo com a Scottish Intercollegiate Network Guidelines (SIGN), a Profilaxia Antibiótica pré-cirúrgica está indicada nos 60 minutos que antecedem a cirurgia, inclusive o mais próximo possível da incisão.⁽¹⁰⁾ Segundo Marjo E. E. van Kasteren et al. num estudo apenas relativo à ATA, concluiu-se que a ocorrência de IPP era maior quando a administração antibiótica se realizava após a incisão cirúrgica.⁽³⁾ Neste trabalho não se verificou haver influência do TPA na

ocorrência de IPP, uma vez que não se obteve significância estatística na amostra total, na ATJ e na ATA ($p=0,749$; $p=0,819$; $p=0,680$, respectivamente). Como observado na **Figura 2**, o TPA na amostra total usado nos indivíduos infetados e não infetados é bastante sobreponível.

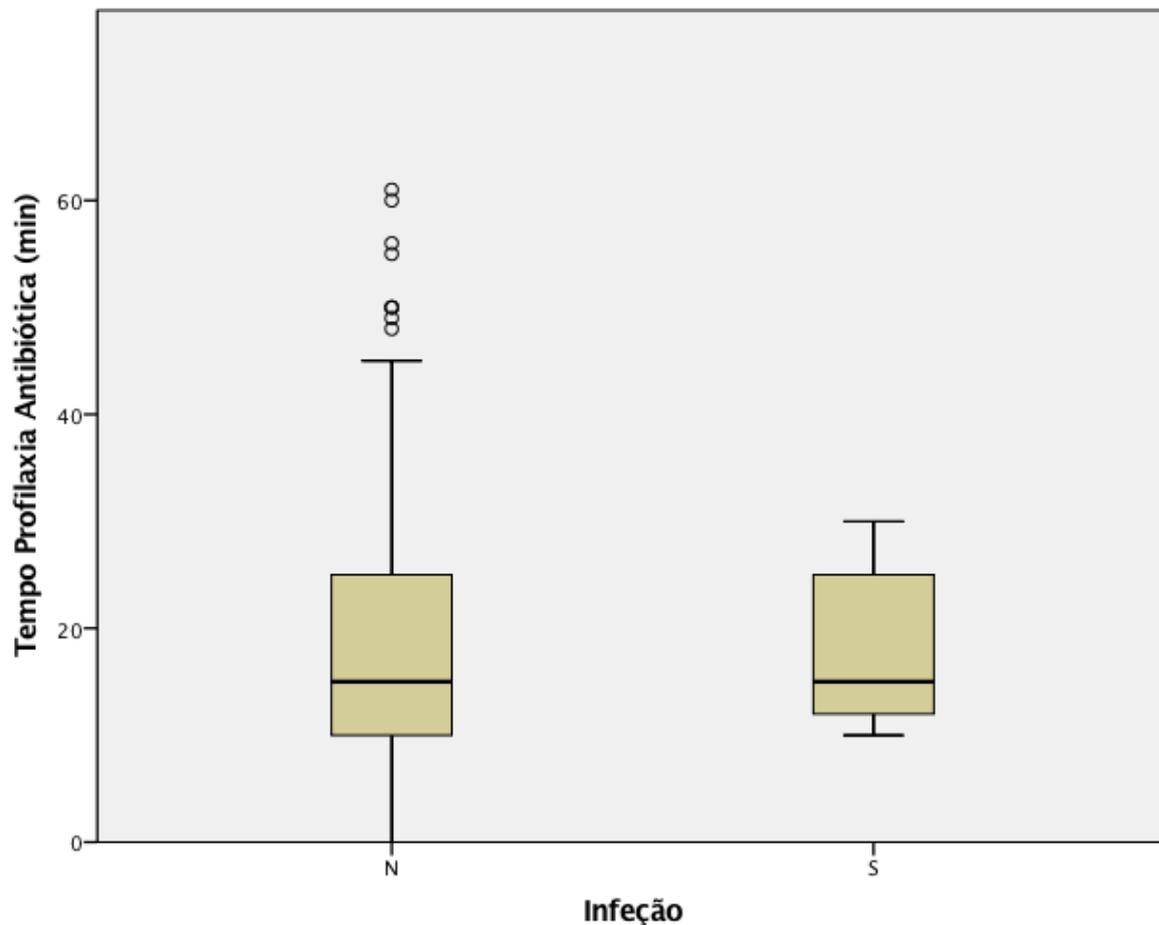


Figura 2 - Tempo de Profilaxia Antibiótica (em minutos) e Infecção periprotésica em Artroplastia.

Relativamente ao TDC, neste trabalho verificou-se não haver significância estatística na amostra total, ATJ e ATA ($p=0,068$; $p=0,160$; $p=0,729$, respectivamente), no entanto o resultado na amostra total vai de encontro ao estudo de Marjo E. E. van Kasteren⁽³⁾, ou seja, este fator parece ser um dos mais importantes na ocorrência de IPP. Perante este resultado, calculou-se a potência do teste, que se verificou ser de 30 %, ou seja, seriam necessários cerca de 20 indivíduos infetados para que a potência do teste fosse de 80 % (valor comumente usado). Tal

como evidenciado na **Figura 3**, os indivíduos infetados foram submetidos a cirurgias de maior duração que os não infetados.

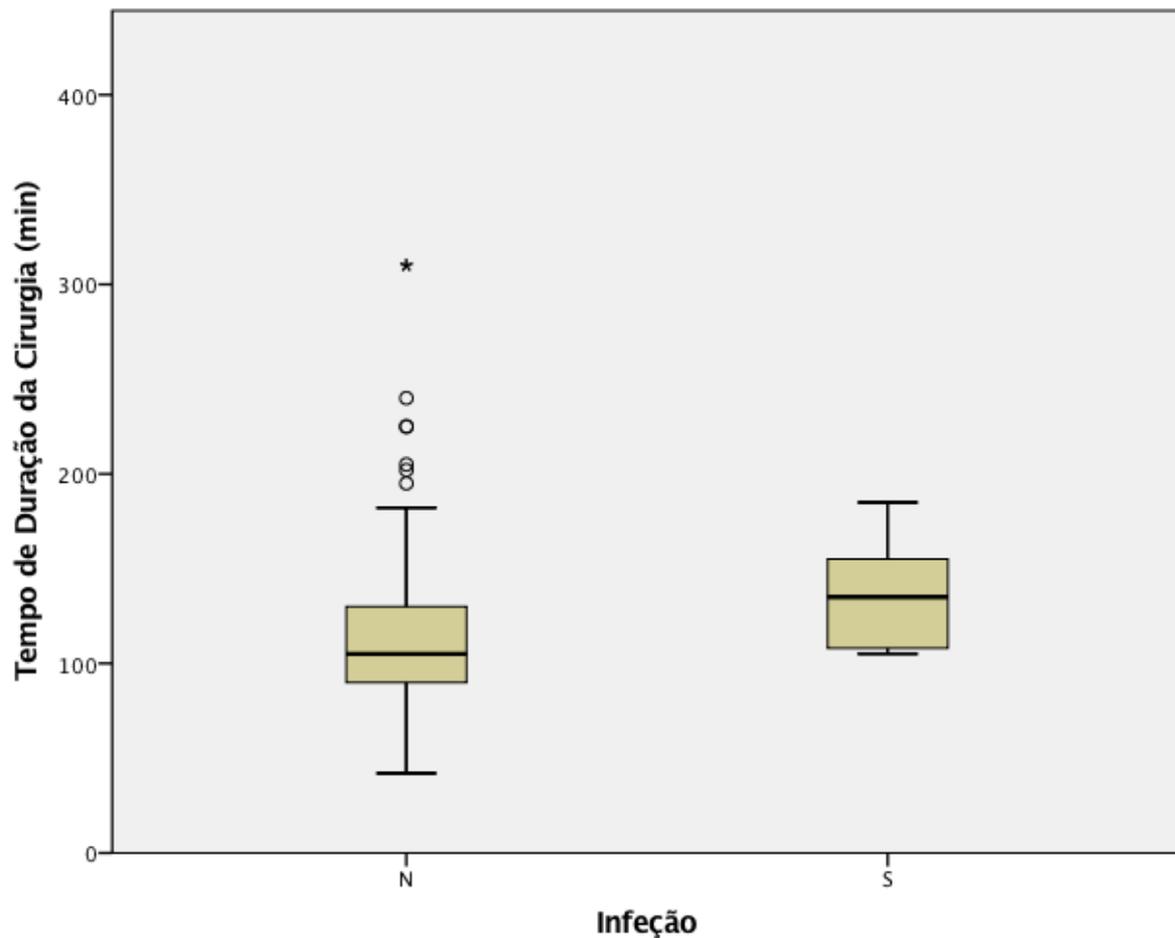


Figura 3 - Tempo de duração da cirurgia (em minutos) e Infecção periprotésica em Artroplastia.

Quanto à escolha da antibioterapia pré-operatória, o Consenso Internacional de IPP em 2013 recomenda o uso de uma cefalosporina de primeira ou segunda geração⁽⁴⁾, o que coincide com a antibioterapia pré-operatória adotada (cefazolina) na maioria dos casos da amostra estudada. Neste estudo, este fator não parece ter influência na ocorrência de IPP, uma vez que não se obteve significância estatística nas três situações estudadas ($p=1,00$). O facto do esquema adotado não correspondente a cefazolina (grupo “não cefazolina”) representar apenas uma pequena parte da amostra dificulta a interpretação destes dados.

Ao contrário de um estudo publicado por Lazaros A. Poultsides no *The Journal of Arthropasty*⁽⁷⁾ em que se conclui que o género masculino influencia a ocorrência de IPP, neste estudo, o mesmo não se verificou (nível de significância $p=0,650$, $p=0,570$ e $p=1,00$, respetivamente para a amostra total, ATJ e ATA).

No estudo previamente referido⁽⁷⁾ encontrou-se influência na ocorrência de infeção nos casos de idade inferior a 44 anos, o que poderá ir de encontro ao resultado obtido neste estudo para a ATA, em que a média de idades foi significativamente mais baixa no caso em que se verificou infeção ($24\pm 0,000$ vs. $61,78\pm 13,965$) com $p=0,020$, ou seja, em indivíduos mais jovens parece haver maior tendência à ocorrência de infeção. A interpretação deste resultado deve ter em conta que este se deve a apenas um indivíduo isolado, o que poderá não ser representativo. Por outro lado, na amostra total e na ATJ não se encontrou influência da idade na ocorrência de IPP ($p=0,653$; $p=0,438$, respetivamente), não reforçando o referido anteriormente.

Limitações do estudo e perspetivas futuras

Este estudo expõe os dados e conclusões obtidos de uma amostra relativa a um centro de referência nacional em artroplastia, pelo que pretende constituir um ponto de partida na avaliação da IPP. O estudo foi realizado retrospectivamente, motivo pelo qual se admite a existência de viés.

Perante os dois pontos apresentados, sugere-se como perspetiva futura a realização de estudos prospetivos e multicêntricos, nomeadamente com a colaboração de diferentes centros cirúrgicos. Isto possibilitará aumentar a dimensão da amostra, permitindo maior validade para os testes estatísticos utilizados e, assim, as conclusões poderem ser melhor adaptadas à população portuguesa.

CONCLUSÃO

A recomendação da AAOS relativamente ao TPA na ATA e na ATJ consiste na administração profilática antibiótica nos 60 minutos que antecedem a cirurgia. Neste trabalho verificou-se que o TPA não influencia a ocorrência de IPP, no entanto devemos ter em conta que os dados obtidos do TPA nos infetados e não infetados são muito sobreponíveis.

Relativamente ao sexo e à antibioterapia pré-operatória, não se verificou influência na ocorrência de IPP.

Conclui-se ainda que de todos os fatores avaliados no decorrer deste estudo, o único que obteve significância estatística foi a idade, realçando-se ainda que o TDC também parece influenciar a ocorrência de IPP. Provavelmente com um aumento da amostra, o resultado quanto a estes fatores poderia ser mais consistente.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho necessitou de muito esforço e dedicação e a sua conclusão não teria sido possível sem o apoio de um conjunto de pessoas que, de uma forma direta ou indireta, contribuíram para a sua realização, nomeadamente:

Ao Excelentíssimo Prof. Doutor Fernando Fonseca, pela oportunidade que me concedeu de realizar a Tese de Mestrado no Serviço de Ortopedia dos CHUC, por todo o interesse e disponibilidade ao longo deste percurso.

Ao Mestre Dr. João Pedro Oliveira pelo apoio, orientação, partilha do seu saber e imprescindíveis sugestões.

Ao Laboratório de Bioestatística, particularmente à Dra. Margarida Marques, pela disponibilidade e ajuda no tratamento estatístico.

À Sra. Susana Gomes, secretária do Gabinete de Gestão de Lista de Espera do Serviço de Ortopedia dos CHUC, pela disponibilidade e ajuda na recolha dos dados.

À minha família e amigos pelo apoio incondicional que demonstraram constantemente.

À Cristiana por todo o apoio, incentivo, atenção e compreensão, sem os quais não seria possível concluir esta tarefa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;27(8 Suppl 1):61–5.e1.
2. Ricciardi BF, Bostrom MP, Lidgren L, Ranstam J, Merollini KMD, W-Dahl A. Prevention of Surgical Site Infection in Total Joint Arthroplasty: An International Tertiary Care Center Survey. *Hosp Spec Surg*. 2014;10:45–51.
3. van Kasteren MEE, Mannien J, Ott A, Kullberg BJ, de Boer AS, Gyssens IC. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clin Infect Dis*. 2007;44:921–7.
4. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013;95-B(11):1450–2.
5. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Recommendations for the Use of Intravenous Antibiotic Prophylaxis in Primary Total Joint Arthroplasty [document on the Internet]. 2004 [revised March 2014]. Available from: <http://www.aaos.org/CustomTemplates/Content.aspx?id=5590&ssopc=1>.
6. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, et al. Timing of Antimicrobial Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections. *Ann Surg*. 2009;250(1):10–6.
7. Poultsides LA, Ma Y, Della Valle AG, Chiu Y-L, Sculco TP, Memtsoudis SG. In-Hospital Surgical Site Infections after Primary Hip and Knee Arthroplasty - Incidence and Risk Factors. *J Arthroplasty*. 2013;28:385–9.

8. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Jt Surg.* 2005;87-B:844–50.
9. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1706–15.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antibiotic prophylaxis in surgery [document on the Internet]. Edinburgh: SIGN; 2008 [updated April 2014]. Available from: <http://www.sign.ac.uk>.