

Infecção e Resistência Microbiana Peri-Operatória

Nilton do Vale*

O Universo Microbiano é Essencial à Vida e à Morte

O universo microbiano está em contínua evolução na sua adaptação à face da Terra (2,5 bilhões de anos), ao corpo do hominídeo *Australopythecus* (6 milhões de anos) e do humano *Homo sapiens* (1 milhão de anos) apesar dos obstáculos contra sua invasão: barreiras físicas orgânicas e respostas imunológicas passiva ou ativa. Na história da Humanidade na superfície do planeta é notória a exposição contínua e nem sempre inofensiva do nosso corpo a uma multidão de organismos unicelulares microscópicos que também vivem na terra e nos oceanos, reciclando toda a matéria orgânica da superfície terrestre. Desde a antiguidade em que o Homem abandonou a vida nômade e iniciou a agricultura à margem dos rios Tigre e Eufrates há 10.000 anos, persistem fatores exógenos e endógenos que enfraquecem as defesas imunológicas na condição de hospedeiro bacteriano. Uma vez alterado o equilíbrio em favor do microorganismo, facilita-se a invasão do corpo humano por agentes microbianos com conseqüências prejudiciais e potencialmente letais: as doenças infecciosas. A interação entre procariontes e eucariontes microscópicos com o ser humano depende de variáveis simples e complexas em função da saúde do hospedeiro ao lado da virulência e carga microbiana.¹⁻³ O conhecimento fisiopatogênico da infecção é pois indispensável à instituição da terapia antiinfecciosa apropriada, minimizando numerais estatísticos e metanálises de morbimortalidade infecciosa em todo o mundo. Além da *vacinação* preventiva vitoriosa iniciada por Jenner (1796) contra a varíola, as infecções passaram a ser controladas no hospital por assepsia, antisepsia, intervenções cirúrgicas e agentes quimioterápicos, desde que os microorganismos não tenham alterado a sua composição antigênica para resistir aos efeitos do antimicrobiano. O antibi-

* Prof. de Farmacologia e anestesiologia da UFRN
Doutor em farmacologia pela EPE
Conselheiro da Revista Brasileira de Anestesiologia

ótico é atualmente o 2º grupo de medicamentos mais utilizados nos hospitais. Se na enfermaria a taxa de infecção oscila de 5 a 15%, na UTI é bem mais elevada (17 a 32%), de mais grave prognóstico e exige uma terapêutica anti-infecciosa mais agressiva. No hospital é de grande importância a atitude do cirurgião, do anesthesiologista e pessoal paramédico na adoção de uma atitude educativa na fase de prevenção infecciosa (higiene pessoal, lavar as mãos, vestuário esterilizado, etc) e na atuação curativa (conhecimento farmacêutico, farmacocinético, farmacodinâmico do anti-biótico e quimioterápico antimicrobiano).^{1,4-10}

Os Agentes das Infecções não são visíveis ao Olho Humano

Prions são as menores partículas protéicas sem genoma com capacidade de replicar e provocar doenças nos seres humanos (*kuru*, *doença da vaca louca*)

Vírus consistem de RNA ou DNA circundado por camada proteica com ou sem envoltório lipídico. Necessitam de células hospedeiras para se replicar e mais de 40 gêneros estão implicados em doenças humanas. A vacina seria o melhor tratamento.

Riquétsias e Clamídias são patógenos intracelulares (como os vírus), mas com parede rígida de peptidoglicano (como as bactérias), sendo a sua reprodução assexuada (RNA-DNA).

Fungos são eucarióticos com reprodução assexuada (levedura) ou sexuada (bolor). São responsáveis por micoses superficiais (pele e mucosa) ou sistêmicas em tecidos profundos.

Bactérias são unicelulares (procarióticos) de reprodução assexuada. As bactérias saprófitas de vida livre crescem em material orgânico deteriorado ou morto, sendo indispensáveis para reciclar ecologicamente a matéria orgânica, fazendo-a retornar ao estado líquido e ao pó, incorporando seus átomos principais aos ciclos energéticos da natureza, como os do carbono, do nitrogênio, Cori e fotossíntese. O espaço em que vivemos, o ar que respiramos, a comida que comemos e a água que bebemos estão impregnados de bactérias. Na verdade, o *Homo sapiens* não pode viver sem elas desde o seu nascimento no parto ou cesariana... Além das bactérias patogênicas, o corpo humano é habitado por milhões de bactérias numa relação de parasitismo, comensalismo e mutualismo permanentes, como no trato intestinal (microflora) onde auxiliam a digestão e a produção de vitamina K, essencial à síntese hepática de protrombina. O cromossomo bacteriano consiste em um único círculo de filamento duplo de DNA, mas os plasmídios constituídos de DNA extracromossômico conferem aos micróbios gram-negativos a vantagem seletiva para uma temida *resistência bacteriana*. As bactérias *gram-negativas* têm uma fina parede de peptidoglicano e outra membrana externa exclusiva (bicamada lipídica) com porinas, além do espaço periplasmático com enzimas (â-lactamase, acetilase, catalase). Diferentemente, aquelas de coloração *gram-positivas* apresentam uma espessa parede celular de peptidoglicano (mureína) em torno da membrana. Até o final dos tempos, a batalha entre micróbio patogênico e o hospedeiro continuará e, possivelmente, sem que nenhuma das partes possa jamais proclamar a vitória.¹⁻³

A Infecção Perioperatória

É mister da equipe anestésico-cirúrgica conhecer a *epidemiologia* da doença infecto-contagiosa, bem como os *fatores facilitadores* para exercer a prevenção e instituir o tratamento já na fase peri-operatória. A doença somente ocorre por desequilíbrio na convivência (simbiose ou parasitismo) da bactéria patogênica com o hospedeiro (*Homo sapiens*). O aumento da virulência da cepa patogênica aliada à queda nas defesas imunológicas do hospedeiro fecha o **ciclo epidemiológico**: nicho → bactéria → hospedeiro → cronificação ou cura ou morte. A **fonte**

contaminante pode ser endógena (pele e mucosas; flora intestinal e/ou oro-naso-faringe) ou exógena, se adquirida no hospital ou na comunidade. A **porta de entrada** permite a penetração ou invasão seja por contato, digestão, inalação ou manobras médicas: punção, intubação, sondagem, sutura, entre outras. O **hospedeiro** é receptor final em função de sua demografia, “*status*” imunológico, localização (endemia ou epidemia) e a virulência da carga bacteriana (toxinas, aderência, evasão ou invasão).^{1,2}

Decálogo dos Fatores de Risco Infecioso Anestésico-Cirúrgico

A terapia da infecção sempre leva em conta o trio: bactéria ? hospedeiro ? antimicrobiano ou antibiótico. De uso profilático ou curativo, de amplo ou pequeno espectro de ação, os *antibióticos* podem ser bactericidas e bacteriostáticos, mas sempre dependem da integridade das defesas imunológicas do paciente séptico, sobretudo na infecção por *bactérias* gram negativas. Abaixo relacionamos 10 pontos de interrelação na validação do processo infeccioso:

- 1 . **Virulência Intrínseca** da cepa *pari passu* a capacidade imunológica do paciente
- 2 . **Carga Bacteriana** crítica: 10^5 de bactérias são necessárias à infecção
- 3 . **Perfusão Tissular:** O bom suprimento de O_2 melhora a performance das células de defesa, fagócitos e anticorpos. Hipovolemia e hipoxemia atentam contra integridade de todas mucosas (intestinal, urinária, brônquica) e favorecem o processo séptico.
- 4 . **Resposta do Hospedeiro** depende do estado imunológico específico e não específico.
 - a) *Imunidade específica* é a memória humoral (anticorpo) e celular (linfócito T) resultante da exposição prévia. A maioria dos anestésicos diminuem a fagocitose e quimiotaxia dos polimorfonucleares, mas não afetam a produção de anticorpos.
 - b) *Imunidade não específica* é individual e depende do polimorfonuclear e das defesas pulmonares: reflexos glóticos, células ciliadas e muco(IgA, IgG, surfactante, fibronectina)
- 5 . **Estado Físico:** A classificação ASA também assessora quanto ao risco de infecção.
- 6 . **Extremos Etários:** A infecção (pneumonia) é uma das maiores causas de morte do idoso por involução do timo, redução de fagocitose e hematopoiese. O recém-nato apresenta pobreza imunológica e o prematuro é de baixo peso e hipogamaglobinêmico.
- 7 . **Diabetes Mellitus:** O diabético apresenta uma maior susceptibilidade à infecção. Microangiopatia e aterosclerose reduzem a perfusão tissular que predispõem à infecção mista, aeróbica e anaeróbica
- 8 . **Fumo e Alcool crônico:** maior risco de contaminação por falha na função imunológica
- 9 . **Duração da Hospitalização** eleva o risco de infecção hospitalar e de patologias da imobilidade (escaras de contato e atelectasia pulmonar).
- 10 . **Monitorização e Terapia Invasiva** forçam a antibioticoterapia profilática. A cateterização vesical favorece invasão por gram negativos, a IOT favorece atelectasia e pneumonia (20%) e a ponta dos cateteres intravasculares ou espinhais (50%) apresentam colonização séptica célere, especialmente por estafilococos.^{1-3,11}

Mecanismo de Resistência Bacteriana a um Antibiótico

Resistência é o mecanismo através do qual a bactéria pode diminuir ou inativar a ação dos agentes antimicrobianos. A resistência serve de guia para instituição da antibioticoterapia e tem forçado a síntese de novos antimicrobianos cuja eficácia depende de fatores extramicrobianos e do hospedeiro.

- D) A resistência bacteriana pode ser *natural ou intrínseca*: propriedade de algumas bactérias anterior ao uso de antibióticos ou são produtoras de substâncias antimicrobianas; o *Helicobacter pylori* converte uréia em NH_3 para reduzir pH estômago, tornando o ambiente menos ácido, mas pode provocar úlcera péptica no hospedeiro.
- II) Resistência *adquirida por mutação e seleção*: um grave problema clínico-cirúrgico ao adquirir resistência ao antibiótico injetado, sobretudo com germes *gram negativos* que adquirem a vantagem seletiva de resistência a um ou mais antibióticos: por mutação cromossômica *vertical* intra-espécie (geração-mãe x geração-filha) de baixa virulência ou resistência por transferência *horizontal* (doador e receptor de espécie diferente), seja por aquisição de um plasmídeos (fragmento de DNA extracromossômico portador de gens) ou material genético móvel (*integrons e transposons*) que garantem vantagem seletiva...Na resistência adquirida horizontalmente inter-espécie, o gene pode ser captado por 3 métodos: *transdução* - fragmento de DNA vem de um vírus (fago), comum a cepas de *S. aureus*; *transformação* -comum a pneumococo resistente à penicilina ao incorporar PBPs (*penicillin-binding protein*) de baixa afinidade ao antibiótico; *conjugação* - “fascinante” transferência direta de plasmídeos por *pilus* sexual entre germes patogênicos ou não. Exemplo: na década de 90, enterococos resistentes à vancomicina que “ensinaram” ao *S. aureus* pelo gene *vanA-type* a se defender dos antibióticos β -lactâmicos...¹⁰⁻¹⁴ Já na década de 40, Abraham e Chain relataram a 1ª resistência clínica do *Staphylococcus aureus* à penicilina.¹⁵

A resistência ao antimicrobiano por mutação genética pode ser atribuída a 3 mecanismos:

1. Não atinge o alvo séptico:

a) **Menor permeabilidade** ao antibiótico - Modificação nos poros (*porinas*) da membrana sobretudo em gram negativos, impedem o aminoglicosídeo bactericida atingir os ribossomos; perda da porina OprD do *P. aeruginosa* produzindo alto nível de resistência ao imipenem e menor susceptibilidade ao meropenem;

b) **Bombas de efluxo** de antibióticos e de quinolonas antes que eles possam agir. *P. aeruginosa* usa sistema de bomba citoplasmática *MexB*; as bombas *OprM* e *MexA* contribuem no aparecimento de resistência a penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, tetraciclina e cloranfenicol.¹⁶⁻¹⁸⁾

2. Inativação

O antibiótico não está ativo, pois produção de enzimas bacterianas inativam o antibiótico: a β -lactamase destrói penicilinas e análogos bactericidas (exceto meticilina, nafcilina, ácido clavulânico e tazobactam); cefalosporinase que inibe cefalosporinas e acetiltransferase, o cloranfenicol; *catalase-peroxidase* que reduz metabólito ativo da isoniazida (tuberculostática); topoisomerase IV (*código grI Agen*) comanda resistência a quinolonas; a nova via enantiomérica da vancomicina x enterococos (*D-alanina, D-lactato*)^{19,20}

3. Mudança do alvo natural

A mutação causa menor afinidade ou uma via alternativa: proteção ribossomal contra tetraciclina e eritromicina; aquisição em outra espécie de PBP de baixa afinidade, no caso de *S aureus* resistentes à meticilina (*SAMRs*); modificação no gene que codifica subunidade A, inibindo quinolonas.

Algumas bactérias gram negativas podem utilizar vários mecanismos de resistência, em particular o *S. aureus* e *P. aeruginosa* que podem diminuir a permeabilidade celular em várias porinas, acionando bombas de efluxo, elaborando enzimas (*transferase*, *lactase*) ou incorporando PBP de baixa afinidade.²¹⁻²³

Figura I - Sessenta e dois Anos de Evolução da Resistência de Estafilococo (conjugação) em se proteger da Penicilina (*â-lactamase* em 1941) e da Vancomicina (*transposon TN 1546* em 1990), obrigando o Infectologista a buscar. Novos Tratamentos: *Anticorpos Monoclonais* ou Daptomicina ou *Vancomicina + Rifampicina* contra o Superestafilococo.

<i>Staphylococcus aureus</i> → <i>Penicillium notatum</i>	1928
<i>Staphylococcus aureus</i> (plasmídeo ↔ MRSA ↔ <i>â-lactamase</i>) Penicilina	1941
<i>Enterococcus faecalis</i> (Gene <i>mecA</i> → PBP2') Vancomicina	1980
<i>S. aureus</i> x <i>E. faecalis</i> (conjugação: Gene <i>mecA</i> + <i>transposon TN 1546</i>)	
<i>S. aureus</i> superresistente (infecção mista)	1990

Segundo vários autores: 1,2,23-27

Decálogo na Prevenção da Resistência Bacteriana

Algumas estratégias podem minimizar o aparecimento de mutantes resistentes aos antibióticos. Além disso, há necessidade de controlar os fatores clínicos e ambientais facilitadores junto ao **hospedeiro** contaminado ou susceptível à contaminação na fase peri-operatória. É imprescindível buscar sempre a concentração inibitória mínima (CIM) do *antimicrobiano* antigo ou novo, preferencialmente bactericida.^{1-3,27-37} Atenção especial deve ser dada ao *S. aureus*, germes gram negativos como o *Pseudomonas*, sobretudo em pacientes cirúrgicos imunodeprimidos nos extremos etários nas UTI.^{6-10, 41-42}

I) Estabelecer *terapêutica antimicrobiana*, minimiza aparecimento de *resistência*:

1. Cumprimento das medidas de prevenção da Comissão de Controle da Infecção hospitalar
2. Uso racional do antimicrobiano por campanhas educativas e incremento dos planos de pós-graduação no estudo baseado em vidências (BEM) de enfermidades infecciosas.
3. Programas de vigilância para detectar aparecimento de cepas resistentes e melhoramento da qualidade dos métodos isolamento, cultura e sensibilidade (antibiograma)
4. Não deixar de usar os de espectro reduzido, como na doença reumática (*S. pyogenes* & penicilina)
5. Otimizar a rotatividade de antibióticos para minimizar a resistência hospitalar na infecção mista: combinações de amplo espectro e bactericida com duração adequada
6. Racionalização do uso de antibióticos em veterinária para produção de alimento animal
7. Emprego crescente de vacinação na população de risco (idosos, imunodeprimidos, criança), especialmente contra *Pneumococcus* e *Influenzae*

8. Obstetrícia: Somente injetar a cefalotina após o clampeamento do cordão umbilical na cesariana

9. Antibióticoterapia cirúrgica profilática: injeção 30 min antes da incisão; repetir após 3 h para conseguir “curar” a patologia infecciosa.

10. Evitar hemostasia exagerada por bisturi elétrico, pois pode provocar necrose e facilitar infecção na sutura cirúrgica, sobretudo no obeso.

II) Controle clínico do hospedeiro contaminado ou suscetível à contaminação é essencial ao reequilíbrio imunológico e ao retardamento da resistência bacteriana

1. Sepses, Falência Múltipla de Órgãos, AIDS
2. Diabetes, doença de Cushing, artrite, desnutrição
3. Uso crônico de fumo, álcool, corticosteróides e imunossupressores
5. Anemia, desnutrição, obesidade mórbida, caquexia
6. Hipoxemia, anemia, Ht < 23 e Hb < 9
7. Tosse Excessiva, distensão abdominal, imobilidade prolongada
8. Hipotermia ou hipertermia
9. Ruptura de anastomoses, politraumatismo
10. Extremos etários

Quadro I - Mecanismo de Ação dos Antimicrobianos

1. *Inibição da síntese da parede celular* – β -lactâmicos (penicilina, cefalosporinas, carbapenem), vancomicina, bacitracina, cicloserina
2. *Ação detergente da membrana celular* – polimixina, colistina, nistatina, anfotericina B
3. *Bloqueio da síntese proteica (ribossoma 30S e 50S)* – tetraciclina, cloranfenicol, macrolídeos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), clindamicina, estreptogramina, linezolide, cetolídio
4. *Bloqueio de incorporação de ácidos nucléicos:*
 - a) *inibe RNAPolimerase* – rifampicina, rifabutina;
 - b) *inibe topoisomerase e DNAGirase* – quinolonas: ciprofloxa., moxifloxa. e gatifloxacina
5. *Bloqueio do código genético (ribossoma 30S)*- aminoglicosídeos (gentamicina, amicacina)
6. *Antimetabólico* (menor síntese de ácido fólico): sulfonamidas, trimetoprim

Tratamento Anti-Infeccioso

Antes de se prescrever antibioticoterapia anti-infecciosa no tratamento da doença infecto-contagiosa, pode-se lançar mão da *imunoterapia*: Vacinas e Imunoglobulina hiperimune. Nos casos de abscessos, gangrenas ou outros processos infecciosos fechados (derrame pleural, pericardite, etc), faz-se necessária a *intervenção cirúrgica* (debridamento, drenagem, curetagem, ablação, remoção) seguida de uma *terapia antimicrobiana* curativa (antibacterianos, antibióticos, antiviróticos, antifúngicos).¹⁻³

No diagnóstico pré-anestésico de uma infecção grave, inicia-se uma antibioticoterapia profilática cirúrgica para melhorar o prognóstico do paciente séptico. As cefalosporinas de 1ª geração são a opção mais atraente por serem de amplo espectro, bactericidas, não induzem facilmente resistência e de baixo custo. Administra-se no pré-operatório, 30 min a 60 min antes da incisão ou

na indução (nos casos de urgência) 1-2g de cefalotina ou cefazolina IV. Argüir previamente, se há relato de alergia prévia ao grupo β -lactâmico... Se a cirurgia se prolongar por mais de uma hora, repetir a dose para manter bons níveis de antibióticos no sangue e tecidos durante o período de risco cirúrgico. Repetir o antibiótico, se cirurgia se prolongar por mais de 3 horas. O antibacteriano atinge o foco infeccioso excisado e drenado antes da formação da fibrina na vogência do processo inflamatório reparador no local operado, mas obstará a chegada de nova dose de antibiótico ao sítio cirúrgico.^{1,2,27,44,45} Nas cesarianas de urgência, a administração da cefalosporina à mãe somente poderá ser feita após a ligadura do cordão, para evitar aparecimento de resistência no recém-nato.³⁷

Quadro II - Recomendações para Uso Adequado de Antibióticos

1. Sempre que possível utilizar apenas um antibiótico.
2. Não usar simultaneamente antibióticos da mesma família.
3. Em casos de sepse grave ou na infecção secundária da AIDS: apenas bactericidas.
4. Prescrever em consonância com a Microbiologia - cultura e antibiograma
5. Não utilizar antibióticos sem conhecer sua toxicidade.
6. Não utilizar antibióticos de elevada toxicidade em pacientes ambulatoriais.
7. Se a sensibilidade na cultura coincide com a melhor resposta clínica, manter o mesmo antibiótico.
8. Não tratar febre desconhecida com antibiótico
9. Nos abscessos, a drenagem cirúrgica deve preceder sempre o mais caro antibiótico
10. O último antibiótico lançado no mercado não é necessariamente o melhor.
11. Somente administrar antibiótico na cesárea após ligadura do cordão umbilical
12. Antiobiotico profilático 2 h antes da incisão e repetir após 6h em período de 24 h

Segundo vários autores:1,2,3,8,10,33,37,45,46

Anestesia Equilibrada para evitar Tendência à Infecção Peri e Pós-Operatória

Os anestésicos gerais em particular podem interferir na resposta imunológica e provocar modificações hemodinâmicas, térmicas e ácido-básicas que podem influenciar na resposta inflamatória e na hemostasia pós-operatória. O efetivo controle do fenômeno doloroso também é relevante na velocidade de restauração da ferida cirúrgica, facilitando a ação dos antibacterianos por aumento da fagocitose e aumento de anticorpos, dificultando o aparecimento de resistência bacteriana.. Principais metas a serem atingidas no trans e pós-operatório.⁴⁶⁻⁴⁹

1 . Manter Normotermia (36.6–37.0°C), evitar Hipotermia e precaver-se da Hipertermia

Como a anestesia altera a termoregulação hipotalâmica no sentido de maior termólise, manter a normotermia (sobretudo no idoso) contribui para minimizar o balanço nitrogenado negativo no pós-operatório. A hipotermia é mais acentuada na combinada (anestesia geral + espinal), aumentando a susceptibilidade à infecção devido à vasoconstrição, redução do P_{O_2} , aumento dos radicais livres, inibição da fagocitose e da produção de anticorpos. Na cirurgia colônica, a infecção cirúrgica pós-operatória tende a estar mais presente nos pacientes hipotérmicos (19%) em relação aos mantidos normotérmicos (6%) sob aquecimento externo, inclusive com aumento do seu tempo



de hospitalização (2,6 dias). Evitar anestesia espinal em pacientes sépticos com hipertermia (> 40o C), pois a solução de continuidade dorsal com a passagem traumática da agulha pode provocar início de meningite devido à septicemia.⁴⁹⁻⁵²

2 . Evitar Sangue e Derivados, na medida do possível

Somente no século passado, iniciou-se a reposição de sangue autólogo nas perdas sanguíneas transoperatórias com a descoberta dos grupos sanguíneos (ABO e Rh) pelo Landsteiner (Nobel de 1930), mesmo com a oposição ferrenha dos adeptos “Testemunhas de Jeová”. Além de doenças genéticas (hemofilia, Von Willebrand), uso de medicamentos anticoagulantes (heparina, cumarina) e antiagregantes (AAS), a hipotermia perioperatória pode aumentar a susceptibilidade a sangramentos e a consequentes transfusões. Apesar de não haver diretrizes definitivas, transfusão de sangue e derivados é cogitada no transoperatório, quando o Ht cai abaixo de 23 e a Hb abaixo de 9, ao lado de importante desequilíbrio hemodinâmico. A mudança imunológica decorrente da transfusão explica incremento da infecção na ferida operatória (11%) nos pacientes transfundidos em relação aos não transfundidos (4%), isto é, um aumento do risco de contaminação em torno de 7%.^{49,53}

3 . O₂ Suplementar Perioperatório

A atividade de fagocitose dos polimorfonucleares depende do teor de O₂ nos tecidos. Adequadas concentrações de O₂ devem ser fornecidas ao paciente séptico no trans e no pós-operatório imediato, pois pode influir na redução de incidência de infecção cirúrgica, especialmente por bactérias anaeróbicas. O₂ administrado em câmara hiperbárica tem se mostrado eficaz como adjuvante no tratamento de infecção por germes anaeróbicos.^{49,54-57}

4 . Otimizar a Analgesia Operatória

O estresse cirúrgico e a dor estimulam o simpático na liberação de catecolaminas capazes de exercer vasoconstrição arteriolar, redução de P_{O₂} tissular e diminuição da atividade fagocitária dos neutrófilos. Dose e concentração adequada de anestésico inalatório e venoso, além de minimizar o risco de memorização explícita ou implícita transoperatória, reduz indiretamente o risco de contaminação da ferida operatória por melhoria na fagocitose. Anestesia espinal com anestésico local afeta menos a resposta imunológica pós-operatória.^{49,58}

5 . Atenuar a Resposta ao Estresse Cirúrgico

Embora o estresse promova perda de proteína corporal com balanço nitrogenado negativo, ainda não há evidência direta definitiva de que a atenuação do estresse acelere a cicatrização da ferida operatória. A anestesia peridural tem se mostrado mais eficaz do que a anestesia geral em impedir a proteólise muscular pós-operatória. Também na anestesia combinada geral + peridural não houve diminuição na síntese protéica, o que valoriza esta tática anestésica na preservação da síntese de colágeno para acelerar a cura da ferida operatória.⁴⁹

6 . Evitar Hipovolemia

A PaO₂ depende da volemia e do débito cardíaco para garantir a perfusão dos tecidos. Perdas sanguíneas ou de líquido para o 3º espaço podem estar associadas com menor perfusão e aumento da incidência de infecção cirúrgica. A reposição hidro-eletrolítica transoperatória deve ser correta para manter a homeostase, a não ser na presença doença concomitante descompensada a nível cardíaco e/ou renal (ASA > III).^{49,59,60}

7. Reduzir Concentração de Anestésico Inalatório, mas sem prejudicar Analgesia

O anestésico geral pode afetar o sistema imunológico ao reduzir a fagocitose. Na medida do possível, deve-se reduzir as concentrações de gases inalados, seja por combinação com opióides e, principalmente, pela combinação com anestesia peridural. Considerar a possibilidade de realizar analgesia pré-emptiva com opióides e AINES ou anestésico local.^{48,49,61-64}

8. Antibioticoprofilaxia

Injetar antibióticos visa reduzir risco de infecção perioperatória da ferida cirúrgica. Dose venosa única profilática é prévia (30 min) a não ser que a cirurgia exceda 2 h. Opção por cefalosporinas de 1ª geração contra germes aeróbicos; na infecção mista com presença de anaeróbicos (bacteróides) associar o β -lactâmico à infusão de metronidazol.^{1-3,49}

9. Analgesia Adequada no Pós-Operatório

Preferência atual no uso de anestésico local e opióides via espinhal ou opióides, AINES via IV em dose intermitente, infusão contínua ou PCA. A dor provoca alterações a nível autonômico, comportamental, imunológico e hemostático interferindo na alta do paciente. Considerar a possibilidade de analgesia multimodal em função de múltiplos mecanismos de ação sinérgicos. A infusão de anestésico local epidural durante a cirurgia e deve continuar na SRPA por 48 h, pois atenua a diminuição de síntese protéica muscular, além de reduzir o estresse do paciente. Injeção intra-articular de lidocaína em cirurgia ortopédica também reduz o grau de dor e aumenta o P_{O_2} tissular com menor risco de contaminação no pós-operatório.^{47,49,65,66}

10. Assepsia, Antissepsia, Esterilização Peri-Operatória

Antimicrobianos estão entre os medicamentos mais bem usados e pior empregados na prática médica. Do ponto de vista da ANVISA, a tarja vermelha indicaria a venda exclusiva sob prescrição médica, o que não tem impedido a automedicação que leva à resistência bacteriana. Outras medidas físicas, químicas e farmacológicas são indispensáveis para reduzir o risco de contaminação cirúrgica. Lavar mãos; luvas, capotes, campos esterilizados; material de uso parenteral estéril e descartável; uso de antissépticos (povidine, clorhexidina, gluteraldeído); esterilização em autoclave e a seco do material anestésico-cirúrgico. Todas estas medidas de assepsia e antissepsia preventivas contribuem para o não agravamento séptico pelo maior risco de contaminação no paciente adrede infectado.^{1,49,67}

Conclusão

Germes habitam a face da Terra desde tempos imemoriais. Diversos nichos de vida terrestre, marítima e oceânica abrigam microorganismos paulatinamente resistentes a antimicrobianos pela produção de enzimas antagonistas (exemplo, β -lactamase), mas convivendo em equilíbrio ecológico com micróbios sensíveis a estas mesmas substâncias, o que vem garantindo preservação e reprodução da espécie. As geniais descobertas européias de Jenner(1796), Pasteur(1877), Sarmelweiss(1846), Lister(1865), Koch(1882, Ehrlich(1903), Fleming(1928) e Dogmack(1933) abriram para a medicina moderna efetivas possibilidades de prevenir, tratar e curar doenças infecto-contagiosas. A infecção foi a maior causa de morbimortalidade hospitalar até 1942, quando Chain e Florey ensejaram a produção em série da penicilina a partir do fungo *Penicillium notatum*, como também o 1º relato de resistência bacteriana (*Staphylococcus aureus*).¹⁵ Há mais de 70 anos, os antibióticos foram utilizados em benefício da humanidade por diminuírem ocorrência, complica-



ções e letalidade das doenças infecciosas, apesar do próprio homem abusar desta conquista farmacológica em prol da saúde pelo uso irracional dos antibióticos e quimioterápicos. No entanto, na 1ª década do século XXI permanecem evidências da capacidade evolutiva e adaptativa dos microrganismos em continuar a superar os antissépticos e antibióticos. Particularmente nos hospitais, microrganismos resistentes ou multirresistentes continuam a ameaçar a vida humana com novo recrudescimento de doenças que pareciam sob controle epidemiológico, ao lado do aumento das viroses apesar do incremento das campanhas de vacinação.¹⁻⁶

A disseminação de microrganismos resistentes a antimicrobianos são o resultado da pressão seletora imposta pelo homem: prescrição curativa e profilática por médicos, dentistas e veterinários para situações clínicas infecto-contagiosas; uso desnecessário sem diagnóstico estabelecido; automedicação; mistura na produção de alimentos para animais; propaganda na mídia apenas visando lucro, sem a preocupação com aspectos éticos. Antibióticos em rações para animais podem causar resistência cruzada com aqueles de uso humano: a *avoparcina* causando resistência à teicoplanina e à vancomicina; *virginiamicina* levando resistência à quinupristina/dalfopristina, entre os enterococos. Pacientes cirúrgicos contaminados ou portadores de pneumonia com pós-operatório prolongado em UTI, particularmente os prematuros e idosos, são os mais suscetíveis a infecções nosocomiais e podem apresentar resistência a antibióticos convencionais. A *resistência* ocorre pela transferência de elementos genéticos móveis que provocam tolerância cruzada inclusive até com antibióticos não relacionados estruturalmente. A resistência natural ou adquirida impõe limites na escolha de antibiótico para reduzir a infecção hospitalar, forçando cada vez mais o emprego de novos e mais potentes quimioterápicos. O aumento da resistência bacteriana e a gravidade crescente de pacientes internados com patologias infecciosas não favorecem o controle de infecções hospitalares, o que tem impacto negativo sobre os índices e a meta-análise da morbidade e mortalidade nosocomiais. Já foram isolados estafilococos resistentes à oxacilina, aos glicopeptídeos, mas também à vancomicina em determinadas cepas hospitalares. O fenômeno da resistência bacteriana na gênese de *infecções hospitalares* está centrado nos bacilos gram-negativos, enterococos resistentes não só à ampicilina, mas também aos glicopeptídeos. A atual ascensão na resistência de gram-positivos decorre da maior facilidade de comunicação entre as diferentes regiões do planeta e uso maciço de substâncias antimicrobianas com as mais diversas finalidades, ao lado da maior gravidade das lesões corporais nos traumas urbanos (carros & armas), o que contribui no surgimento de microrganismos resistentes. (1,29,49,68)

Cabe uma reflexão sobre os caminhos do moderno hedonismo da humanidade ainda envolvida com problemas primários de saneamento, desnutrição, mortalidade infantil, analfabetismo, má distribuição de renda, violência urbana, drogas, guerras e agressão ambiental. É necessário a sociedade refletir sobre a importância da disseminação hospitalar e domiciliar de microrganismos resistentes pelo mau uso de antimicrobianos. É dever da humanidade continuar a educação dos profissionais da saúde para que não permitam que as substâncias antimicrobianas tradicionais percam em breve sua eficácia e que sejam sintetizados novos antibióticos, haja vista o episódio da resistência dos enterococos à vancomicina na década de 90. Segundo Woodford (2005), a resistência é um estado evolutivo inevitável na sua adaptação a um meio adverso, cabendo a indústria a síntese de novos quimioterápicos: *Quinupristin/dalfopristin* oxazolidinonas (linezolid), lipopeptídeos (daptomicina), estreptograminas, cetolídeos, gliciliclinas (tigeciclina), 2ª geração de glicopeptídeos, novas fluoroquinolonas e os mais novos antibióticos em fase de lançamento: dalbavancina, telavancina, ceftobiprole e doripenem.^{27,68,69} Há necessidade de novas diretrizes, sobretudo no uso empírico do antibiótico sem antibiograma nas urgências sépticas. É necessária uma política de saúde com um sistema de vigilância epidemiológica atuante capaz de

acompanhar a criação e funcionamento das comissões de controle de infecção hospitalar, como também fomentar laboratórios de microbiologia e imunologia de qualidade.

Nunca esqueçamos que o Mundo tal como o conhecemos pertence às bactérias! Há milhões de anos, grupo de procariontes e eucariontes unicelulares se lançaram na aventura da complexidade multicelular para garantir sua sobrevivência via parasitismo ou simbiose: falharam com os dinossauros há 65 milhões de anos, mas continuaram a insistir com a imaginação do *Homo sapiens* há um milhão de anos: a matéria orgânica é reciclada após a morte de cada um (apoptose pré-programada em 120 anos) ou quando houver um cataclisma nuclear com extinção da complexidade dos humanos e que somente elas vão sobreviver. Está escrito no livro de Jó: **“Lembras-te, ó Homem, que és pó e ao pó hás de retornar.”**

Referências Bibliográficas

1. Chambers HF – General Principles of Antimicrobial Therapy, em: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL – Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill 11th ed, 2005, N York, p 1095
2. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS et al – Microbiologia Médica. Ed Guanabara Koogan 3^a ed, RJ 2000 pág 1
3. Porth CM, Kunert MP – Fisiopatologia. Ed Guanabara Koogan 6^a ed RJ 2004 pág 297
4. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA - . Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. Chest 1999; 115: 34S–41S.
5. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L et al - The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1999; 159: 1249–56.
6. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, et al - The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1999; 160: 976–81.
7. Eggimann P, Pittet D - Infection Control in the ICU, Chest. 2001;120:2059-2093
8. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Medicine 2002; 28: 108–21.
9. Blot S, Vandewoude K, Hoste E et al - Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Hospital Infection 2003; 53: 18–24.
10. Lim S-M, Webb S AR - Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance Anaesthesia 2005;60: 887–902
11. Jean M, Paugam-Burtz C - Hypothermia, sepsis, and the granulocytes: Lessons to learn beyond the cytokines, Critical Care Medicine. 2004; 32:1974-1975
12. Woodford N; Sundsfjord A - Molecular detection of antibiotic resistance: when and where? J Antimicrob Chemoth, 2005; 56:259-261
13. Fluit AC, van der Bruggen JT, Aarestrup FM et al - Priorities for antibiotic resistance surveillance in Europe. Clin Microbiol & Infect, 2006; 12:410-417 pacientes internados
14. Tenson T, Mankin A - Antibiotics and the ribosome. Mol Microbiol, 2006; 59:1664-1677
15. Abraham EP, Chain E. A enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Nature 1940; 146:837
16. Henwood CJ, Livermore DM, James D et al - *Pseudomonas* Study Group. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: results of a UK survey and evaluation of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy disc susceptibility test. J Antimicrob Chemoth 2001; 47: 789–99
17. Elliott TS, Lambert PA. - Antibacterial resistance in the intensive care unit: mechanisms and management. Brit Med Bulletin 1999; 55: 259–76.
18. Livermore DM. - of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. J Antimicrobial Chemoth 2001; 47: 247–50.

19. Howe RA, Brown NM, Spencer RC - The new threats of Gram positive pathogens: re-emergence of things past. *J Clin Pathol* 1996; 49: 444–9.
20. Bradford PA -. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933–51.
21. Hiramatsu K -. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 147–55.
22. Chambers HF -. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 781–91.
23. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG -. Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13: 686–707.
24. Richet HM, Mohammed J, McDonald LC et al - INSPEAR. Building communication networks: International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 319–322.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* - Pennsylvania, 2002. *MMWR* 2002; 51: 902-907
26. Brisse S, Fussing V, Ridwan B et al - Automated ribotyping of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1977-1984.
27. Woodford N - Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. *Clin Microbiol Infect*, 2005; 11:2-21 Suppl 3
28. Gold SH, Moellering RC – Drug resistance: Antimicrobial-drug resistance. *New Eng J Med*, 1996; 335: 1445-1453
29. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, et al - Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrobiol Chemother.* 57:1197-1204, 2006
30. Dunbar, L M.- Current Issues in the Management of Bacterial Respiratory Tract Disease:: The Challenge of Antibacterial Resistance. *Am J Medic Sci*,2003; 326:360-368
31. Jones RN - Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med* 1996;100(Suppl 6A):3S-12S.
32. Jones RN - Can antimicrobial activity be sustained? An appraisal of orally administered drugs used for respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27:21-28.
33. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV et al - Bacterial pathogens isolated from patients with blood stream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42: 1762-1770.
34. Peterson LR - Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect*, 2005; 11:4-16, Suppl 5
35. Aarestrup, F M. - Veterinary Drug Usage and Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin. *Basic & Clin Pharmacol & Toxicol*, 2005; 96:271-281
36. Emma LS, Louise A K, Helen C D et al - Antimicrobial resistance: a microbial risk assessment perspective *J Antimicrob Chemother*,2004; 53, 906-917
37. Huskins WC, Ba-Thike K, Festin MR et al - An international survey of practice variation in the use of antibiotic prophylaxis in cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000; 73: 141-5.
38. Navia MM, Gascon J, Vila J - Analysis of the mechanisms of resistance to several antimicrobial agents in *Shigella* spp. causing travellers' diarrhoea. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:1044-1047
39. Choi S-H, Woo JH, Lee JE et al - Increasing incidence of quinolone resistance in human non-typhoid *Salmonella enterica* isolates in Korea and mechanisms involved in quinolone resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56:1111-1114,
40. Horii T, Muramatsu H - Mechanisms of resistance to fluoroquinolones and carbapenems in *Pseudomonas putida*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:643-647
41. Georges B, Conil J-M, Dubouix A et al –Risk of emergence of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to [beta]-lactam antibiotics in intensive care units. *Crit Care Medic.* 2006 34:1636-1641

42. Trouillet, J-L Chastre, J - Multiresistant Pseudomonal Respiratory Infection in Intensive Care Unit Patients. *Clin Pulmon Med*. 2005;12:7-15
43. Ayala J, Quesada A, Vadillo S et al -, Penicillin-binding proteins of *Bacteroides fragilis* and their role in the resistance to imipenem of clinical isolates. *J Medic Microbiol*. 2005; 54:1055-1064
44. Savage PB- Multidrug-resistant bacteria: overcoming antibiotic permeability barriers of Gram-negative bacteria. *Annals Medicine*. 2001; 33:167-171,
45. Oliphant CM, Scheetz MH - Current Issues in Gram-Negative Resistance: Mechanisms and Treatment of Resistant Gram-Negative Pathogens. *Adv Pharmacy*. 2005;3:119-130,.
46. Tenson T, Mankin A- Antibiotics and the ribosome. *Molecular Microbiology*. 2006;59:1664-1677
47. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E et al - The Effects of Postoperative Pain Management on Immune Response to Surgery. *Anesth Analg*, 2003; 97:822-827
48. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H - The Effects of Continuous Epidural Anesthesia and Analgesia on Stress Response and Immune Function in Patients Undergoing Radical Esophagectomy. *Anesth Analg*, 2005; 101:1521-1527
49. Nortcliffe S-A, Buggy D J - Implications of Anesthesia for Infection and Wound Healing *Int Anesthesiol Clin* 2003;41: 31-64
50. Sheffield CW, Sessler DI, Hunt TK.- Mild hypothermia during isoflurane anesthesia decreases resistance to *E. coli* dermal infection in guinea pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:199-200.
51. Aitkenhead AR - Injuries associated with anaesthesia. A global perspective. *Brit J Anaesth*, 2005; 95:95-109
52. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 1996; 334:1209–1215
53. Vamvakas EC, Carven JH -. Transfusion of white-cell containing allogeneic blood components and postoperative wound infection: effect of confounding factors. *Transfus Med* 1998; 8:29–36
54. Robert G, Ozan A, Ernst-Peter H et al - Supplemental Perioperative Oxygen to Reduce the Incidence of Surgical-Wound Infection *NE J Medicine* , 2000;342:161-167
55. Jonsson K, Hunt TK, Mathes SJ -. Oxygen as an isolated variable influences resistance to infection. *Ann Surg* 1988; 208:783–787
56. Greif R, Akca O, Horne P, et al. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 2000; 342:161–167
57. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, et al. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 1980; 142:915–922
58. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83:757–765
59. Jonsson K, Jensen JA, Goodson III WH et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg* 1991; 214:605–613
60. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996; 347:289–292
61. Carli F, Emery PW, Freemantle CA. Effect of perioperative normothermia on postoperative protein metabolism in elderly patients undergoing hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 1989; 63:276–282
62. Brandt MR, Fernandez A, Mordhorst R et al- Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balance. *Br Med J* 1978; 1:1106–1108
63. Carli F, Halliday D -. Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients. *Anesthesiology* 1997; 86:1033–1040
64. *Liu S, Carpenter RL, Neal JM - Epidural Anesthesia and Analgesia: Their Role in Postoperative Outcome. Anesthesiology*. 1995; 82:1474-1506
65. Akca O, Melischek M, Scheck T, et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet* 1999; 354:41–42
66. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83:757–765



67. Evron S, Glezerman M, Harow E et al - Human Immunodeficiency Virus: Anesthetic and Obstetric Considerations. *Anesth & Analg*, 2004; 98:503-511
68. Finch RG, Eliopoulos GM. - Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemoth.* Dalbavancin, a novel second-generation lipoglycopeptide agent for the treatment of serious Gram-positive infections. 2005;55: ii5-ii13. Suppl 2
69. Paterson DL - Clinical experience with recently approved antibiotics. *Curr Opin Pharmacol.*, 2006; (aceito para impressão em agosto)