

# Prevenção da formação de biofilmes em marcapassos artificiais: é viável?

Prevention of biofilm formation on artificial pacemakers: is it feasible?

Álvaro Francisco Lopes de Sousa<sup>1</sup>

Daniella Maia Marques<sup>1</sup>

Rachel Maciel Monteiro<sup>1</sup>

Artur Acelino Francisco Luz Queiroz<sup>1</sup>

Denise Andrade<sup>1</sup>

Evandro Watanabe<sup>1</sup>

## Descritores

Biofilme; Controle de infecção; Marcapasso artificial; Dispositivo cardíaco implantável; Infecção

## Keywords

Biofilms; Infection control; Artificial pacemaker; Cardiac implantable device; Infection

## Submetido

13 de setembro de 2017

## Aceito

8 de dezembro de 2017

## Autor correspondente

Álvaro Francisco Lopes de Sousa  
Av. dos Bandeirantes, 3900,  
14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil.  
alvarosousa@usp.br

## DOI

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201700085>

## Resumo

**Objetivo:** Identificar os agentes antimicrobianos utilizados na prevenção da formação de biofilme em marcapassos artificiais.

**Métodos:** Revisão da literatura para responder a seguinte questão: "Quais agentes antimicrobianos são usados para prevenir a formação de biofilmes em marcapassos artificiais?" As bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science Direct*, *Cochrane*, *CINAHL*, *Embase* e *LILACS* foram consultadas em todos os idiomas sem restrição de tempo.

**Resultados:** A amostra final apresentou cinco estudos primários, sendo a maioria experimental. As investigações identificaram agentes com potencial para a redução ou inibição da formação de biofilmes em marcapassos. Destacou-se a associação de agentes físico-químicos e farmacológicos aos agentes antimicrobianos.

**Conclusão:** A prevenção da formação de biofilmes em marcapassos é viável. Os agentes mais promissores para obter este efeito foram a rifampicina, AIGIS®, a formulação aquosa neobactrim e a cobertura com trimetilsilano e oxigênio em superfícies tratadas com plasma.

## Abstract

**Objective:** To identify the antimicrobial agents used in the prevention of biofilm formation on artificial pacemakers.

**Methods:** Literature review, in order to answer the following question: "What antimicrobial agents are applied to prevent biofilm formation on artificial pacemakers?" The databases *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science Direct*, *Cochrane*, *CINAHL*, *Embase*, and *LILACS* were used in all languages and without time restriction.

**Results:** The final sample consisted of five primary studies, mostly experimental laboratory ones. The investigations identified agents with promising potential for reduction or inhibition of biofilm formation on pacemakers. An association between physical-chemical agents and pharmacological antimicrobials was highlighted.

**Conclusion:** Prevention of biofilm formation on pacemakers is feasible. Among the agents that stood out were rifampicin, AIGIS®, aqueous neobactrim formulation, and a plasma coating using a combination of trimethylsilane and oxygen for coating deposition.



<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, SP, Brasil.  
Conflitos de interesse: nada a declarar.

## Introdução

Biofilmes são definidos como uma comunidade/consórcio/cadeia alimentar de microrganismos aderidos à uma superfície sólida e embutidos em uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares (SPE) que contém carboidratos, proteínas e ácidos nucleicos em um ambiente com líquidos.<sup>(1)</sup>

A matriz de substâncias poliméricas extracelulares é produzida pelos próprios microrganismos e organizada em estruturas complexas similares a favos de mel,<sup>(1)</sup> o que lhes confere resistência mecânica e antimicrobiana. Dessa forma, os biofilmes são uma fonte contínua de contaminação e infecção e suas propriedades (a presença da matriz de SPE, o metabolismo reduzido das células microbianas, a existência de genes de transferência de resistência entre a microbiota, o reconhecimento e ataque pelo sistema imunológico do hospedeiro prejudicados) representam obstáculos ao seu controle.<sup>(2,3)</sup>

O impacto dos biofilmes em infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) tem sido objeto de pesquisas ao longo dos anos. Estes estudos destacam sua presença em superfícies poliméricas e hidrofóbicas, tais como implantes dentários e médicos, principalmente em dispositivos de uso prolongado.<sup>(2,4-6)</sup> Além disso, a maioria dos aparelhos médicos pode ser extensivamente colonizada por biofilmes, considerando-se que cateteres intravenosos, próteses vasculares, válvulas cardíacas prostéticas, instrumentos ortopédicos e marcapassos são importantes causas de infecções severas.<sup>(7)</sup>

Nas últimas décadas, o número crescente de aplicações terapêuticas de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) resultou no aumento do uso de implantes e, conseqüentemente, da taxa de infecção. No caso de marcapassos artificiais, embora sua implantação seja considerada um procedimento de baixa complexidade e tenha uma baixa taxa de complicações, infecções são uma das causas mais comuns de problemas, com incidência variando de 1% a 5%. Estas infecções geralmente ocorrem no local onde o marcapasso é armazenado (bolsa do marcapasso) e sua evolução apresenta alta morbidade e mortalidade, uma vez que o único tratamento disponível é a remoção mecânica do biofilme e a substituição do dispositivo antigo por um novo.<sup>(8,9)</sup>

A agressividade do tratamento reforça a necessidade de adotar medidas de prevenção da formação de

biofilmes, tais como a impregnação ou a cobertura de marcapassos com substâncias antimicrobianas. Neste caso, os agentes antimicrobianos agem no estágio inicial da aderência dos microrganismos ao substrato, antes de estes produzirem a matriz de SPE e o biofilme se tornar irreversível.<sup>(8,10)</sup> No entanto, não há padronização destas práticas, o que prejudica sua aplicação clínica e reforça a relevância do presente estudo.

Assim, o objetivo da presente investigação foi identificar quais agentes antimicrobianos podem ser usados na prevenção da formação de biofilmes em marcapassos artificiais.

## Métodos

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura, fundamentado na prática baseada em evidências, que resume a literatura científica e proporciona uma compreensão abrangente sobre um fenômeno específico.

A elaboração do estudo incluiu as seguintes etapas: estabelecimento do objetivo, definição dos critérios de inclusão e exclusão para a seleção da amostra, definição da informação que seria extraída dos artigos selecionados nas bases de dados, análise das publicações e discussão dos resultados. Usou-se a estratégia PICO para elaborar a questão norteadora da pesquisa; neste contexto, P se referiu aos pacientes que usam marcapasso, I ao agente antimicrobiano, C, que simboliza controle ou comparação, não foi objeto da pesquisa e O expressou a prevenção da formação do filme. Portanto, obteve-se a seguinte questão norteadora: Quais agentes antimicrobianos são utilizados na prevenção da formação de biofilmes em marcapassos artificiais?

Os estudos primários foram pesquisados nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science Direct*, *Cochrane*, *CINAHL*, *Embase* e *Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information* (LILACS). Descritores controlados (termos obtidos no *Medical Subject Headings* ou *MeSH* e títulos extraídos do *CINAHL* ou da biblioteca Descritores em Ciências da Saúde ou DeCS) e palavras-chave usadas em cada base de dados foram agrupados da seguinte forma:

- *PubMed e Web of Science: Implantable and Instrumentation or Devices or Equipment and Supplies and Pacemaker and Artificial and Biofilms or Biofilm and Infection and Prevention and Control or Prevention or Control and Anti-infective Agents.*
- *Cochrane, CINAHL e Embase: Biofilms or Biofilm and Anti-infective Agents or Agents, Anti-Infective or Anti-infective Agents or Anti-infective Agents or Agents, Anti-infective or Microbicides or Antimicrobial Agents or Agents, Antimicrobial or Anti-Microbial Agents and Pacemaker, Artificial or Artificial Pacemaker or Artificial Pacemakers or Pacemakers, Artificial or Cardiac Pacemaker, Artificial or Artificial Cardiac Pacemaker or Artificial Cardiac Pacemakers or Cardiac Pacemakers, Artificial.*
- *LILACS (em português, inglês e espanhol): Biofilme and Anti-infeciosos and Marca-Passo Artificial.*
- *Scopus e Science Direct: Biofilms or Biofilm and Anti-infective Agents or Agents, Anti-Infective or Anti-infective Agents or Anti-infective Agents or Agents, Anti-infective or Microbicides or Antimicrobial Agents or Agents, Antimicrobial or Anti-Microbial Agents or Agents, Anti-Microbial or Anti-Microbial Agents and Pacemaker, Artificial or Artificial Pacemaker or Artificial Pacemakers or Pacemakers, Artificial or Cardiac Pacemaker, Artificial or Artificial Cardiac Pacemaker or Artificial Cardiac Pacemakers or Cardiac Pacema-*

*kers, Artificial or Pacemaker, Artificial Cardiac or Pacemakers, Artificial Cardiac.*

Definiram-se como critérios de inclusão: estudos primários sobre o tema, publicados até junho de 2017, em qualquer idioma. Pesquisas de revisão, respostas a artigos e editoriais foram excluídos. As buscas foram efetuadas em novembro de 2017 por dois pesquisadores simultaneamente. A análise para a seleção de material foi feita em três etapas:

1. Os manuscritos identificados nas bases de dados foram submetidos a uma pré-seleção de acordo com os critérios de inclusão e analisados através da leitura dos títulos e resumos. Após a exclusão dos artigos duplicados, 20 estudos encontrados na base de dados *PubMed*, 21 na *Scopus*, 2 na *Embase* e 6 na *Science Direct* foram selecionados, totalizando 49 estudos primários. Nenhuma publicação foi encontrada em outras bases de dados.

2. Os estudos escolhidos foram analisados quanto ao potencial de inclusão na presente revisão, avaliando-se a sua capacidade de responder à pergunta norteadora, o tipo de pesquisa desenvolvido, objetivos, materiais e métodos, resultados principais e conclusões. Nesta etapa, a amostra foi reduzida a 16 artigos.

3. A fase final consistiu em ler na íntegra as 16 publicações com o objetivo de coletar informações específicas para a presente revisão. Ao final do processo, a amostra definitiva tinha cinco artigos (Figura 1).

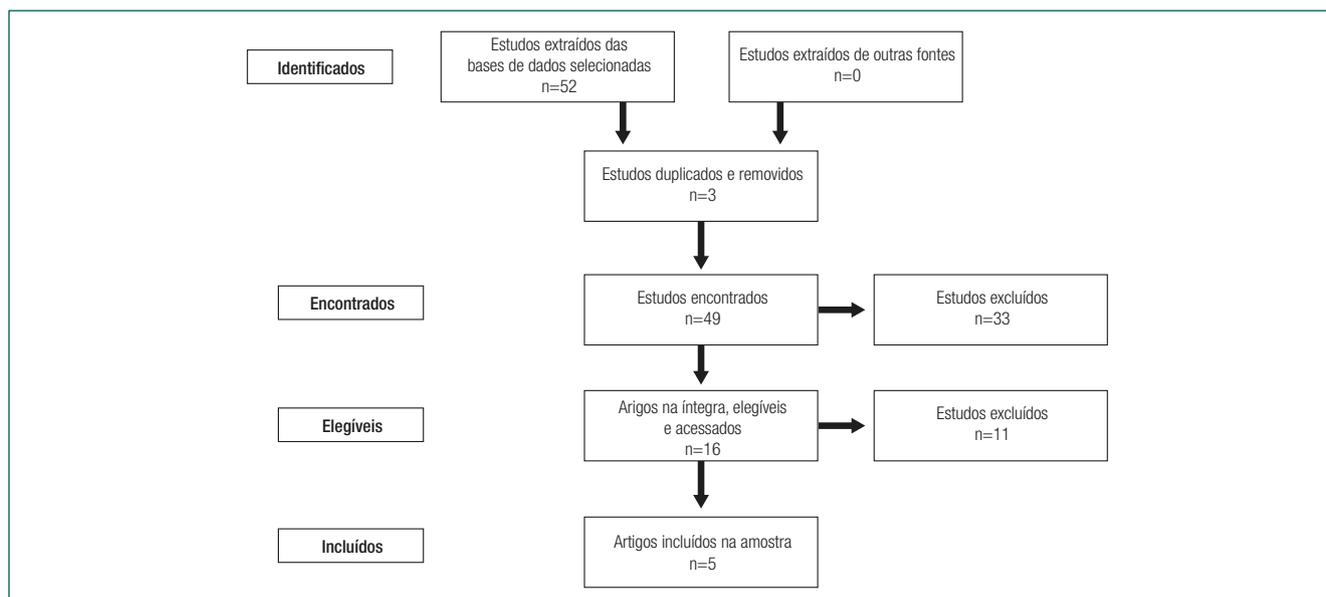


Figura 1. Fluxograma exibindo a seleção dos estudos encontrados nas bases de dados

**Quadro 1.** Distribuição das justificativas para a exclusão de artigos e o número correspondente de publicações excluídas

Justificativas	Excluídos (n = 44)
Os estudos envolviam bactérias apenas na forma planctônica	10
Os estudos envolviam dispositivos artificiais que não eram marcapassos	12
Os estudos envolviam biofilmes em marcapassos artificiais, mas focavam no tratamento e não na prevenção da formação de biofilmes	13
Estudos de revisão	6
Estudos de caso clínico	2
Protocolos	1

Os critérios que levaram à exclusão de 44 estudos primários são apresentados no quadro 1.

## Resultados

Os cinco artigos incluídos na presente revisão foram denominados de A1 a A5 para propósitos didáticos. Todas as publicações foram escritas em inglês e publicadas entre 2010 e 2015. Houve uma concentração de artigos na base de dados *PubMed* (75%). Em geral os estudos tinham como objetivo avaliar o potencial de agentes antimicrobianos, farmacológicos, químicos e/ou físicos para evitar ou minimizar a formação de biofilmes em marcapassos artificiais (Quadro 2).

Houve uma prevalência de estudos laboratoriais *in vitro* (80%). As pesquisas identificaram agentes com potencial promissor para reduzir ou inibir a formação de biofilmes.

### Associação de agentes físico-químicos

Xu<sup>(12)</sup> apresentou um novo modelo de material que consiste em trimetilsilano (TMS) associado a oxigênio reativo para a cobertura de superfícies de silicose com a finalidade de evitar a formação de biofilmes. O modelo de TMS mostrou atividade antimicrobiana significativa na literatura e o oxigênio na superfície de silicone foi eficiente na redução da aderência microbiana. Assim, a associação das duas substâncias resultou numa formação de biofilme reduzida na superfície estudada.

### Associação farmacológica de substâncias antimicrobianas

Para determinar a capacidade do envelope antibacteriano feito com AIGIS<sup>®</sup> de reduzir a formação de biofilmes, um estudo<sup>(13)</sup> usando coelhos com marcapassos foi elaborado. Os dispositivos tinham bolsas

bilaterais, uma com AIGIS<sup>®</sup> e outra sem (controle). Em cada bolsa, inocularam-se diferentes bactérias, e após sete dias os marcapassos foram removidos e analisados através de microscopia eletrônica de varredura e microscopia confocal. Os resultados mostraram que as superfícies dos dispositivos que foram recobertas com o envelope antibacteriano tinham uma população de bactérias menor em comparação com o experimento controle.

Bloom<sup>(14)</sup> usou o mesmo envelope para avaliar o potencial de prevenção de infecções associadas a dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis em humanos. O estudo relatou uma alta taxa de sucesso, dado que apenas três casos de infecção foram registrados.

Gattringer<sup>(13)</sup> investigou a relação entre tempo e efeito da rifampicina em biofilmes de *S. epidermidis*. A incubação dos biofilmes com rifampicina provocou uma redução significativa na razão de densidade óptica após 1 minuto. Depois de 5, 15, 30 e 60 minutos, não foi observada redução da densidade óptica. Os resultados mostraram que o uso da rifampicina em uma concentração de 1,2 mg/mL em solução fisiológica diminuiu a formação de biofilme de *S. epidermidis*, embora nenhuma atividade bactericida tenha sido relatada.

Outro estudo<sup>(8)</sup> teve como objetivo avaliar a biocompatibilidade e eficácia de vários agentes antimicrobianos na prevenção da aderência de bactérias em biofilmes em dispositivos cardíacos. Os objetos foram impregnados com sete diferentes soluções de agentes antimicrobianos, sendo cinco antibióticos e dois antissépticos. Em seguida, eles foram contaminados com quatro cepas de bactérias (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. coli*) e incubados por 24 horas. Os resultados revelaram que, em comparação com outros agentes antimicrobianos avaliados, a formulação aquosa de neobactrim apresentou uma melhor relação entre eficácia e toxicidade e foi eficiente contra bactérias gram-positivas e gram-nega-

**Quadro 2.** Distribuição das publicações incluídas na revisão de acordo com o título, base de dados em que foram encontradas, ano de publicação, objetivo principal, tipo de pesquisa, tamanho da amostra e principais resultados

Artigo				
A1	A2	A3	A4	A5
<b>Ano</b>				
2010	2015	2010	2014	2011
<b>Base de dados</b>				
<i>PubMed</i>	<i>PubMed</i>	<i>PubMed</i>	<i>Scopus</i>	<i>PubMed</i>
<b>Título</b>				
Time-dependent effects of rifampicin on <i>Staphylococcal</i> biofilms <sup>1</sup>	Nanoscale plasma coating inhibits formation of <i>Staphylococcus aureus</i> biofilm. <sup>12</sup>	Efficacy of local rifampin/minocycline delivery (AIGIS(RX) <sup>®</sup> ) to eliminate biofilm formation on implanted pacing devices in a rabbit model. <sup>13</sup>	Prevention of pacemaker infections with perioperative antimicrobial treatment: an <i>in vitro</i> study. <sup>8</sup>	Implantation success and infection in CIED procedures utilizing an antibacterial envelope. <sup>14</sup>
<b>Objetivo</b>				
Avaliar a relação entre tempo e efeito da rifampicina (1,2 mg/mL) em biofilmes de <i>Staphylococcus epidermidis</i> de pacientes com dispositivos cardiovasculares contaminados.	Demonstrar o efeito da cobertura de superfícies com trimetilsilano monomérico (TMS) com oxigênio e tratamento com plasma na escala nanométrica para inibição de biofilmes de <i>S. aureus</i> .	Determinar o potencial da substância AIGIS® (malha de propileno com polímero bioreabsorvível contendo rifampicina e minociclina) em reduzir a formação de biofilmes em marcapassos.	Avaliar <i>in vitro</i> um pré-tratamento com agentes antissépticos (povidona iodada e octenidina + fenoxietanol) e antibióticos (vancomicina, daptomicina, cefuroxima, piperacilina + tazobactam e neomicina) como medida profilática para infecção perioperatória em dispositivos cardíacos implantados (marcapassos artificiais).	Determinar o potencial de um envelope antibacteriano (malha de polipropileno) para a liberação de minociclina e rifampicina na bolsa do gerador após a implantação para prevenir infecções.
<b>Tipo de pesquisa</b>				
Experimental/laboratorial.	Experimental/laboratorial.	Experimental/laboratorial.	Experimental/laboratorial.	Estudo de coorte retrospectivo.
<b>Tamanho da amostra</b>				
30 pacientes isolados.	Não especificado.	Não especificado.	96	624 pacientes
<b>Bactéria no biofilme</b>				
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus capitis</i> e <i>Escherichia coli</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Não é aplicável.
<b>Técnicas de análise usadas</b>				
Eletroforese em gel de campo pulsado.	Espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X.	Microscopia eletrônica de varredura e microscopia confocal.	Microscopia eletrônica de varredura e microscopia confocal.	Presença de sinais de infecção.
<b>Principais resultados</b>				
1,2 mg/mL de rifampicina reduz a formação de biofilme de <i>S. epidermidis</i> , embora a substância não apresente atividade bactericida.	A cobertura inibiu a formação de biofilmes de <i>S. aureus</i> nas superfícies de marcapassos, feitas de aço inoxidável e titânio. A técnica mostrou que a absorção de proteína resultante da adesão de bactérias foi significativamente reduzida, prejudicando a formação do biofilme. Os resultados revelaram que trimetilsilano coberto com oxigênio é um agente promissor na prevenção da formação de biofilmes em marcapassos artificiais.	O estudo mostrou evidências de que o uso de AIGIS® pode prevenir a formação de biofilmes e reduzir a população microbiana em dispositivos cardíacos implantáveis.	Mostrou-se que um pré-tratamento de marcapassos artificiais consistindo em mergulhos em soluções aquosas de agentes antimicrobianos reduz significativamente a adesão de bactérias na superfície do material. A nebacetina foi o agente mais eficiente no controle do crescimento bacteriano e apresentou os melhores resultados de citotoxicidade.	A implantação de DCEI usando um envelope antibacteriano apresentou uma alta taxa de sucesso (>99%), com apenas três infecções associadas ao dispositivo relatadas.

tivas sem prejudicar a viabilidade celular. Portanto, a substância pode ser considerada uma opção segura e eficaz para impregnação de dispositivos cardíacos na prevenção da formação de biofilmes.

## Discussão

O número de procedimentos para o implante de DCEI tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. Embora novas tecnologias facilitem

os procedimentos relacionados ao implante, o número de infecções associadas aos dispositivos dobrou nas últimas duas décadas. Alguns especialistas afirmam que a taxa de infecções relacionadas aos implantes aumentou mais rapidamente do que o número destes dispositivos, resultando num acréscimo da morbidade, mortalidade e custos para o sistema de saúde.<sup>(8)</sup>

Além das consequências de uma infecção, o tratamento disponível atualmente é drástico, principalmente para os pacientes, dado que a remoção

completa do dispositivo associada ao tratamento com antibióticos ainda é a única terapia viável.<sup>(8,15)</sup> Se a retirada do implante contaminado não for possível, o paciente dependerá exclusivamente da terapia medicamentosa com antibióticos.<sup>(16)</sup>

Os estafilococos são os patógenos isolados mais frequentes em infecções relacionadas aos DCEI e 50% a 70% dos casos são causados por *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativo.<sup>(8,11,14)</sup> Estafilococos representam uma das causas de infecção mais frequente em ambientes de cuidados médicos. Trata-se de uma bactéria oportunista com uma alta capacidade de se disseminar rapidamente entre pessoas e ambientes e de causar infecção em indivíduos imunocomprometidos, aumentando assim as taxas de morbidade e mortalidade exponencialmente. Além disso, estes microrganismos apresentam uma elevada capacidade de formar biofilmes.<sup>(17)</sup>

A rifampicina é considerada o agente antimicrobiano de escolha para o tratamento de infecções associadas a DCEI, dado que estudos demonstraram que, quando combinada a outras substâncias antimicrobianas, em geral linezolida ou teicoplanina, consegue evitar infecções vasculares causadas por *S. aureus* resistente a metilicina e *S. epidermidis*.<sup>(11,13,18)</sup>

Também usando a rifampicina, o produto AIGIS (RX)<sup>®</sup> foi desenvolvido para proporcionar uma nova abordagem na prevenção da formação de biofilmes. O produto é uma malha antibiótica na qual uma série de dispositivos pode ser impregnada para reduzir o desenvolvimento de infecções em implantes cardíacos. Este produto combina rifampicina com minociclina e tem sido eficaz na prevenção de colonização de dispositivos cardíacos e consequentemente a infecção clínica do paciente por *S. aureus*.<sup>(13)</sup> O diferencial do produto é o fato de já ter sido testado em seres humanos e exibido uma taxa de sucesso de 99%.<sup>(14)</sup>

Embora alguns estudos<sup>(11,12,19)</sup> sugiram que a combinação de vários agentes antimicrobianos seja eficaz na profilaxia de infecções por patógenos comuns, o uso frequente deste tipo de terapia pode aumentar as taxas de resistência dos microrganismos às substâncias antimicrobianas mais comumente

empregadas. Portanto, apesar de a rifampicina ser eficiente na redução dos biofilmes de *Staphylococcus* spp., é necessário desenvolver e repensar medidas sem o uso de antibióticos para combater e/ou prevenir a resistência, principalmente à rifampicina.

Levando-se em conta esta limitação, a formulação aquosa de neobactrim pode ser apontada como uma alternativa, dado que um rápido processo de impregnação com este agente teve um efeito duradouro e resultados adequados de citotoxicidade. Entretanto, seu uso ainda depende da aplicação de antibióticos, o que pode contribuir para um aumento da resistência em longo prazo.<sup>(8)</sup>

Novas abordagens para prevenir infecções relacionadas a dispositivos implantáveis que não sejam dependentes de antibióticos têm sido avaliadas. A modificação da superfície dos biomateriais parece ser uma possibilidade para contornar o problema, visto que ela não altera as propriedades gerais do biomaterial,<sup>(20)</sup> a exemplo dos resultados do estudo com a cobertura de TMS associado a oxigênio, que mostrou inibir o crescimento de biofilmes de *S. epidermidis* em superfícies de aço inoxidável e titânio, materiais usados na maioria dos DCEI.<sup>(12)</sup> O diferencial dessa estratégia é o não-uso de antibióticos para cobrir os biomateriais, que contribuem para uma degradação mais rápida destes. Consequentemente, esta tecnologia oferece uma alternativa econômica e eficaz para prevenir o crescimento de biofilmes de *S. aureus*.

A presente revisão é pioneira ao abordar a prevenção da formação de biofilmes especificamente em marcapassos artificiais. Embora haja uma gama de estudos de revisão sobre o problema das infecções relacionadas a DCEI na literatura, nenhum é focado em marcapassos e biofilmes.

O presente estudo traz importantes contribuições à área de saúde pública ao sintetizar os principais resultados e recomendações de pesquisas sobre as intervenções para prevenir a formação de biofilmes em marcapassos artificiais. A compilação destas investigações permite a elaboração de estudos que explorem as possibilidades de novas formas de prevenção e serve como base para a criação de protocolos institucionais para evitar o crescimento de biofilmes. Os resultados relatados no presente ar-

tigo podem ser extrapolados a outros materiais comumente usados em próteses e órteses, expandindo assim a sua aplicação na prática clínica.

A principal limitação do presente estudo é a metodologia adotada. Como se trata de uma revisão integrativa, os resultados refletem apenas um retrato da realidade relatada nos estudos primários. Mesmo que o intuito fosse comparar intervenções, o número limitado de estudos clínicos randomizados publicados nas bases de dados consultadas impossibilitaria o procedimento.<sup>(21)</sup> Deve-se levar em consideração também o fato de que nem todos os estudos relataram o cálculo ou randomização da amostra utilizada.

## Conclusão

A análise da literatura indica que há uma concentração de estudos visando à prevenção da formação de biofilmes em marcapassos artificiais implantáveis de mediante a inibição das etapas iniciais de aderência bacteriana. Alguns agentes antimicrobianos farmacológicos, químicos e físicos foram avaliados quanto à eficácia na prevenção da formação de biofilmes em marcapassos artificiais, com ênfase a rifampicina, AIGIS® (combinação de rifampicina e minociclina), formulação aquosa de neobactrim e cobertura da superfície do dispositivo com trimetilsilano associado a oxigênio reativo.

## Referências

- Souza PR, Andrade D, Cabral DB, Watanabe E. Endotracheal tube biofilm and ventilator-associated pneumonia with mechanical ventilation. *Microsc Res Tech*. 2014;77(4):305-12.
- Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2017; 41(3):276-301
- Trentin DS, Giordani RB, Macedo AJ. Biofilmes bacterianos patogênicos: aspectos gerais, importância clínica e estratégias de combate. *Rev Liberato*. 2013; 14(22):113-238.
- Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(5):877-86.
- Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R. Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; (414):69-88.
- Gowrishankar S, Kamaladevi A, Balamurugan K, Pandian SK. In vitro and in vivo biofilm characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from patients associated with pharyngitis infection. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:1289157.
- Wu H, Moser C, Wang Hz, Høiby N, Song Zj. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int J Oral Sci*. 2015; 7(1):1-7.
- Marsch G, Mashaqi B, Burgwitz K, Bisdas T, Knigina L, Stiesch M, et al. Prevention of pacemaker infections with perioperative antimicrobial treatment: an in vitro study. *Europace*. 2014; 16(4):604-11.
- Korantzopoulos P, Sideris S, Dilaveris P, Gatzoulis K, Goudevenos JA. Infection control in implantation of cardiac implantable electronic devices: current evidence, controversial points, and unresolved issues. *Europace*. 2016; 18(4):473-8.
- Santos AP, Watanabe E, Andrade D. Biofilm on artificial pacemaker: fiction or reality? *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(5):e113-20.
- Gattringer KB1, Suchomel M, Eder M, Lassnigg AM, Graninger W, Presterl E. Time-dependent effects of rifampicin on staphylococcal biofilms. *Int J Artif Organs*. 2010;33(9):621-6.
- Xu Y, Jones JE, Yu H, Yu Q, Christensen GD, et al. Nanoscale Plasma Coating Inhibits Formation of *Staphylococcus aureus* Biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(12):7308-15.
- Hansen LK, Berg K, Johnson D, Sanders M, Citron M. Efficacy of local rifampin/minocycline delivery (AIGIS(RX)®) to eliminate biofilm formation on implanted pacing devices in a rabbit model. *Int J Artif Organs*. 2010; 33(9):627-35.
- Bloom HL, Constantin L, Dan D, Lurgio DB, El-Chami M, Ganz LI, et al. Implantation success and infection in cardiovascular implantable electronic device procedures utilizing an antibacterial envelope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011; 34(2):133-42.
- Margey R, McCann H, Blake G, Keelan E, Galvin J, Lynch M, et al. Contemporary management of and outcomes from cardiac device related infections. *Europace*. 2010; 12(1):64-70.
- Bongiorni MG, Marinskis G, Lip GY, Svendsen JH, Dobreanu D, Blomström-Lundqvist C, et al. How European centres diagnose, treat, and prevent CIED infections: results of an European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2012; 14(11):1666-9.
- Carvalho MS, Andrade DF, Sousa AFL, Valle AR, Freitas DR, Nascimento GC, et al. Nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in nursing students: ground for monitoring. *Rev Bras Enferm*. 2016; 69(6):1046-51.
- Hellmark B, Unemo M, Nilsdotter-Augustinsson A, Soderquist B. Antibiotic susceptibility among *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections with special focus on rifampicin and variability of the rpoB gene. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(3):238-44.
- Wang X, Dong Y, Qi XQ, Li YM, Huang CG, Hou LJ. Clinical review: efficacy of antimicrobial-impregnated catheters in external ventricular drainage - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013; 17(4):234.
- Ma Y, Chen M, Jones JE, Ritts AC, Yu Q, Sun H. Inhibition of *Staphylococcus epidermidis* biofilm by trimethylsilane plasma coating. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(11):5923-5937.
- Webb C, Roe B, editors. Reviewing research evidence for nursing practice: Systematic reviews. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008.