



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

WILLIAN CIRILLO

**Determinants and prognostic value of in-hospital infection in patients
waiting for permanent pacemaker implantation**

**Fatores de risco para infecção hospitalar antes do implante de
marcapasso cardíaco permanente**

CAMPINAS
2023
WILLIAN CIRILLO

**Fatores de risco para infecção hospitalar antes do implante de
marcapasso cardíaco permanente**

**Determinants and prognostic value of in-hospital infection in patients
waiting for permanent pacemaker implantation**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências, na
área de Clínica Médica

ORIENTADOR: PROF. DR WILSON NADRUZ JUNIOR

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO WILLIAN CIRILLO, ORIENTADO PELO
PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR

CAMPINAS

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C496f Cirillo, Willian, 1963-
Fatores de risco para infecção hospitalar antes do implante de marcapasso cardíaco permanente / Willian Cirillo. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Wilson Nadruz Junior.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Marca-passo artificial. 2. Infecção hospitalar. 3. Hospitalização. I. Nadruz Junior, Wilson, 1973-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Determinants and prognostic value of in-hospital infection in patients waiting for permanent pacemaker implantation

Palavras-chave em inglês:

Pacemaker

Cross infection

Hospitalization

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Wilson Nadruz Junior [Orientador]

Otávio Rizzi Coelho

Manoel Barros Bertolo

Marcos Ferreira Minicucci

Aloisio Marchi da Rocha

Data de defesa: 29-11-2023

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-8483-1738>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3126913440014118>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

WILLIAN CIRILLO

ORIENTADOR: PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR**
- 2. PROF. DR. MANOEL BARROS BERTOLO**
- 3. PROF. DR. OTAVIO RIZZI COELHO**
- 4. PROF. DR. MARCOS FERREIRA MINICUCCI**
- 5. PROF. DR. ALOÍSIO MARCHI DA ROCHA**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa:
29/11/2023

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela nossa existência e pelo sentido da vida!

Aos meus Pais Oscar e Alzira, por toda a dedicação para a nossa formação Humanística e Educação.

A minha família, Mônica, Igor, Thaís, Rafael e Larissa, pelo apoio, carinho e parceria nesta jornada em que aprendemos juntos.

Aos Mestres que, tão fraternalmente, me ensinaram a arte da Medicina, o respeito ao paciente, a ética e a vida do médico.

Um agradecimento especial ao Prof.Dr.Otavio Rizzi Coelho, minha referência de Médico e de Cardiologista.

E, por fim, ao Prof.Dr.Wilson Nadruz, meu genial orientador, amigo e grande incentivador da minha carreira.

RESUMO

Objetivo: pacientes internados que necessitam do implante de marcapasso cardíaco permanente (MCP) frequentemente têm um atraso na realização desse procedimento, aumentando a possibilidade de infecções intra-hospitalares enquanto o aguardam (IH-pré-MCP). Este estudo analisou os fatores de risco e o prognóstico desses eventos.

Métodos: avaliamos retrospectivamente 905 pacientes consecutivos (68,2±16,0 anos; 54% homens) que implantaram o MCP. As características clínicas, as IH-pré-MCP e a mortalidade até 30 dias foram analisadas e um escore de risco para o desenvolvimento de IH-pré-MCP foi criado a partir de coeficientes gerados por regressão logística multivariada.

Resultados: a IH-pré-MCP acometeu oitenta e nove pacientes (10% da amostra). A análise de regressão logística multivariada identificou o uso de cateter urinário (sonda vesical de demora), bloqueio atrioventricular completo, o uso de marcapasso cardíaco temporário e diabetes mellitus como fatores independentes para IH-pré-MCP. O escore de risco gerado se mostrou um melhor preditor para IH-pré-MCP do que cada fator de risco avaliado isoladamente, com uma área sob a curva (ROC-[95%IC]) de 0,754 [0,705-0,803]. Pacientes com escore ≥ 7.5 apresentaram 18 vezes mais chances de desenvolverem IH-pré-MCP que aqueles com escore < 2.5 . Além disso, a análise da regressão de Cox multivariada evidenciou que os pacientes que desenvolveram IH-pré-MCP apresentaram uma mortalidade maior após o implante do MCP do que aqueles que não desenvolveram IH-pré-MCP e implantaram o MCP (razão de risco [95%IC] = 2,90 [1,18-7,16], $p=0,021$).

Conclusões: IH-pré-MCP é um fator de risco independente para a mortalidade precoce (até 30 dias) após o implante de MCP. Adicionalmente, um escore clínico desenvolvido a partir de variáveis clínicas identificou com acurácia os pacientes de maior risco para IH-pré-MCP. Assim, nos hospitais de referência, com alta demanda e superlotados, situação na qual o atraso para o implante do MCP seja inevitável, o uso desta ferramenta potencialmente identificará os pacientes de maior risco e que devam ser priorizados, possibilitando redução do risco de eventos adversos.

Palavras-chave: marcapasso; infecção hospitalar; marcapasso temporário; internação hospitalar.

ABSTRACT

Background: In-hospital delays in permanent cardiac pacemaker (PPM) implantation are common and may result in in-hospital infection among patients waiting for PPM implantation (pre-PPM-HI). This study investigated the predictors and prognostic impact of these events.

Methods: We retrospectively evaluated 905 consecutive patients (68.2±16.0 years; 54% males) who underwent PPM implantation. Clinical characteristics, pre-PPM-HI and 30-day mortality were recorded and a risk score for pre-PPM-HI was generated using multivariable logistic regression coefficients.

Results: Eighty-nine patients (10% of the sample) developed pre-PPM-HI. Multivariable logistic regression analysis identified urinary catheter use, complete atrioventricular block, implantation of temporary pacemaker and diabetes mellitus as independent predictors of pre-PPM-HI. The generated score (range 0-10.1) played a better role in predicting pre-PPM-HI than individual factors, yielding an area under the curve [95%CI] of 0.754 [0.705- 0.803]. Patients with score≥7.5 had 18-fold greater risk of developing pre-PPM-HI than those with score<2.5. Furthermore, multivariable Cox-regression analysis showed that patients who developed pre-PPM-HI had greater 30-day mortality after PPM implantation (hazard ratio [95%CI] = 2.90 [1.18– 7.16], p=0.021) compared with their counterparts.

Conclusions: This study reveals that pre-PPM-HI is an independent predictor of early mortality after PPM implantation. In addition, a clinical score developed from simple clinical variables accurately identified patients at high risk of pre-PPM-HI. In scenarios where delays in PPM implantation are unavoidable, such as reference hospitals with high demand, the use of this tool can potentially help in the hierarchy of patients and in the reduction of this adverse event.

Keywords: Pacemaker; nosocomial infection; temporary pacing; hospitalization.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Characteristics of the participants.
Tabela 2	Incidence and relative risk of pre-PPM-HI according to score arbitrary
Tabela 3	Accuracy of studied variables to predict pre-PPM-HI
Tabela 1 Suplementar	Types of pre-PPM-HI among patients who used or not urinary catheter
Tabela 2 Suplementar	Causes of death among patients who died up to 30 days after permanent pacemaker implantation

LISTA DE ABREVIATURAS

AVCi	Acidente Vascular Isquêmico
BAV	Bloqueio Atrioventricular
DIC	Doença Isquêmica Cardíaca
DCV	Doença Cardiovascular
DNS	Doença do Nó Sinusal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-UNICAMP	Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas
IC	Insuficiência Cardíaca
IH-pré-MCP	Infecção Hospitalar Prévia ao Marcapasso Permanente
MCP	Marcapasso Cardíaco Permanente
MCT	Marcapasso Cardíaco Temporário
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1. Introdução	11
1.1 Bradiarritmias	11
1.2 Marcapasso cardíaco	13
2. Hipóteses	17
3. Objetivos	18
4. Materiais e Métodos	19
4.1 População estudada	19
4.2 Variáveis analisadas	19
4.3 Desfechos.....	20
4.4 Método estatístico	20
5. Resultados	22
6. Discussão	49
7. Conclusão	52
8. Referências	53
9. Anexos	56
9.1 Política da editora: Direito autoral.....	56

1. INTRODUÇÃO

1.1. Bradiarritmias

As bradiarritmias são arbitrariamente definidas como qualquer ritmo cardíaco cuja frequência cardíaca seja inferior a 60 batimentos por minuto. Contudo, nem sempre correspondem a uma condição patológica, pois podem ser decorrentes de uma adaptação fisiológica, como ocorre em atletas, por exemplo. (1) As duas maiores categorias de bradiarritmias com relevância clínica são a doença do nó sinusal (DNS) e os bloqueios atrioventriculares (BAVs). Também merece consideração a fibrilação atrial (FA) com baixa resposta ventricular. (1)

A DNS compreende uma variedade de distúrbios que afetam a geração e a transmissão do impulso elétrico gerado no nó sinusal determinando bradicardia e eventualmente até taquicardia e incluem: bradicardia sinusal, pausa ou parada sinusal, bloqueio sino-atrial, taquiarritmias atriais (incluindo fibrilação atrial e flutter atrial) e síndrome bradi-taqui. (1) Os sintomas mais comuns da DNS são: palpitação, cansaço e dispneia, tontura ou síncope. A DNS é uma patologia progressiva, que em geral acomete a população idosa com maior pico de incidência na sétima e oitava década de vida. (2)

Os BAVs são definidos como um distúrbio na condução elétrica dos átrios para os ventrículos. O estímulo elétrico gerado no nó sinusal deve ser conduzido até a musculatura ventricular em tempo adequado para a correta contração e ejeção ventricular. Os BAVs ocorrem por ausência ou lentificação da condução do estímulo elétrico, sendo classificado em graus conforme a gravidade. Os BAVs de 1º grau constituem um atraso na condução do estímulo elétrico; nos BAVs de 2º grau nem todos os estímulos gerados no nó sinusal irão determinar uma contração ventricular, e nos BAVs de 3º grau ou total nenhum impulso gerado no nó sinusal irá progredir até os ventrículos. No BAV de 2º grau podemos ter duas apresentações eletrocardiográficas: o tipo I (Mobitz I), no qual o bloqueio ocorre após prolongamento gradual dos intervalos PR (fenômeno de Wenckebach), com uma onda P bloqueada ao final e o

BAV de 2º grau tipo II (Mobitz II), em que a onda P é subitamente bloqueada, ou seja, sem o alargamento progressivo do intervalo PR. O BAV avançado refere-se ao bloqueio de duas ou mais ondas P consecutivas com alguns batimentos conduzidos, mas que usualmente geram baixo débito cardíaco. Nos BAVs de 3º grau necessariamente um ritmo suplente ídioventricular assume para manter a contração ventricular, mas sempre com uma frequência reduzida em relação ao ritmo sinusal. (1,2)

O BAV de 1º grau geralmente é assintomático, mas naqueles pacientes com intervalo PR longo, sobretudo maior que 300 ms, os pacientes podem referir fadiga ou intolerância ao esforço, devido à perda do sincronismo atrioventricular. Da mesma forma, o BAV de 2º grau tipo I é frequentemente assintomático e observado em pacientes ativos e saudáveis com ou sem histórico de doença cardíaca, mas podem ser sintomáticos durante o esforço referindo fadiga precoce ou tontura. No BAV de 3º grau ou BAV total não ocorre a condução do estímulo atrial ao ventrículo resultando numa dissociação atrioventricular completa. Nessa situação, a frequência atrial supera a frequência ventricular. O BAV 3º grau pode ser adquirido ou congênito: se tiver frequência de pulso entre 40 e 60 bpm e o ritmo de escape (que substitui o nó sinusal) tiver QRS estreito sugere a etiologia congênita; por outro lado, uma frequência de pulso entre 20 e 40 com ritmo de escape apresentando um QRS largo sugere uma causa adquirida. (1)

Pacientes que são portadores de BAV 3º grau adquiridos e com histórico de síncope têm péssimo prognóstico, com sobrevida de 1 ano entre 50% a 70%, se comparados a indivíduos de mesmo sexo e idade que não apresentam BAV 3º grau. Já os BAV 3º grau congênitos assintomáticos, mas com doença estrutural cardíaca ou frequência de pulso baixa e arritmia ventricular também apresentam pior prognóstico. (1)

1.2. Marcapasso cardíaco

O marcapasso cardíaco é um dispositivo eletrônico que estimula artificialmente o miocárdio através de pulsos elétricos que geram a contração da musculatura cardíaca e está indicado para o tratamento das bradiarritmias. A história do desenvolvimento do marcapasso cardíaco se imiscui com o desenvolvimento da eletroterapia e até mesmo precede o conhecimento fisiopatológico das arritmias cardíacas. (3)

Os créditos para a criação do primeiro marcapasso externo cardíaco são divididos pelo anestesista australiano Mark Lidwell e o fisiologista americano Albert Hyman. Lidwell, em 1928, utilizou estimulação elétrica intermitente para reanimar um recém-nascido em parada cardiorrespiratória. O dispositivo criado por ele utilizava corrente alternada em uma agulha puncionada no ventrículo. Hyman, em 1932, criou um equipamento que consistia num motor movido a molas que, acionado manualmente, gerava uma corrente direta. Os impulsos elétricos eram direcionados ao átrio direito do paciente por um eletrodo bipolar introduzido por uma punção no espaço intercostal. Hyman chamou seu equipamento de marcapasso artificial, o mesmo termo que utilizamos atualmente. (3) Esses aparelhos, à época, eram utilizados na tentativa de restabelecer o ritmo cardíaco após uma parada cardíaca, pois não se conhecia a correlação entre os BAVs e o ritmo cardíaco como causa de síncope. Os marcapassos cardíacos tal como conhecemos hoje tiveram o seu desenvolvimento implementado no final dos anos 50 e na década de 60. Em 1957, tivemos o primeiro marcapasso externo operado por baterias; em 1958, o primeiro marcapasso totalmente implantável e, em 1960, o primeiro marcapasso autônomo implantável de uso crônico para a correção de um bloqueio cardíaco. Os marcapassos cardíacos tiveram, a partir de então, uma constante e rápida evolução, com melhora de materiais, eletrodos e circuitos microprocessados, e assim, tornaram-se menores, mais flexíveis e confiáveis. Operam fisiologicamente conforme necessidade da demanda e são facilmente monitorados e ajustados à distância. Se

começaram a ser implantados na década de 60 com o objetivo de reduzir os sintomas e melhorar o prognóstico de pacientes com bloqueio BAV avançados, hoje ampliaram a sua aplicação para o tratamento de insuficiência cardíaca e reversão de taquiarritmias e fibrilação ventricular.(4-8) Sua tecnologia permitiu o desenvolvimento de equipamentos para uso além das cardiopatias como, por exemplo, para o tratamento da doença de Parkinson, o marcapasso diafragmático e os dispositivos implantáveis para liberação de drogas.

Conforme já mencionado os resultados positivos e o avanço tecnológico aumentaram a área de aplicação dos marcapassos e, atualmente, esses dispositivos são utilizados em outras bradiarritmias como a DNS e fibrilação atrial de baixa resposta ventricular, tendo aplicação também nas cardiopatias hipertróficas, dilatadas e em taquicardias. (4-8). Isso faz com que eles apresentem, portanto, importante papel no tratamento das doenças cardiovasculares (DCV) e, conseqüentemente, uma alta prevalência de implantes. Além disso, visto que as DCV apresentam curva de incidência crescente no Brasil devido à transição demográfica da população, o número de MP no país tende a aumentar. (9)

A estimulação elétrica cardíaca por marcapasso cardíaco temporário (MCT) ou marcapasso cardíaco permanente (MCP) é tratamento de escolha para os pacientes sintomáticos que apresentem BAV ou bradicardias, pois corrige os sintomas de baixo débito cardíaco e reduzem a mortalidade. (4-6).

O MCT está indicado nos casos nos quais há a possibilidade de reversão dos BAV ou das bradiarritmias como ocorre nas intoxicações por medicamentos, isquemia miocárdica ou distúrbios hidroeletrólíticos. O MCT é também utilizado na emergência como ponte para o MCP, situação na qual o paciente desenvolve instabilidade hemodinâmica ou síncope. (10) Deve ser utilizado o menor tempo possível para o implante do MCP quando indicado ou até que o ritmo cardíaco normal seja restabelecido naquelas situações reversíveis. Há uma estimativa que cerca de 1.250.000 MCP sejam implantados anualmente em todo o mundo. (6)

A elevada demanda pelo implante de MCP impacta os hospitais terciários que são referência para estes procedimentos levando a uma sobrecarga na demanda assistencial. Isso resulta em retardos no implante devido a questões logísticas: escassez de leitos, limitação de horários disponíveis nos laboratórios de hemodinâmica e até mesmo a falta do próprio marcapasso (7,11)

O retardo no implante do MCP frequentemente resulta no uso prolongado do MCT, com maior tempo de repouso no leito e protelando a alta hospitalar (8,11,12,13) Nesse cenário, ocorre um aumento de complicações e mortalidade decorrentes do maior período de internação e o uso prolongado do MCT, incluindo as infecções, síncope, arritmias malignas e morte. (8,11)

A Infecção sempre foi uma complicação presente e temida no implante dos marcapassos. Nos primeiros marcapassos externos, era evidente que, para a estimulação de longo prazo, um dispositivo totalmente implantado teria de ser concebido, uma vez que a infecção ascendente através dos eletrodos de estimulação ocorria com frequência. (3)

A respeito dessa complicação, o cirurgião Lillehei publicou, em 1960, que a possibilidade de infecção ascendente ao longo do fio existia, mas poderia ser minimizada com a “tuneilização” do mesmo, antes de emergir na pele. Ou seja, um trajeto pelo subcutâneo antes do cabo emergir da pele para a conexão com o gerador externo. (14)

As infecções nos MCP ou MCT podem ser exclusivamente intravascular ou acometer a loja do implante do marcapasso. A maior prevalência é de infecção da loja do marcapasso, seja por contaminação durante o implante ou manipulação subsequente, usualmente com erosão da pele e presença de empiema e que se não controlada poderá resultar em infecção sistêmica. Já o acometimento intravascular é decorrente de infecção sanguínea decorrente de bacteremia de foco infeccioso como pneumonias, infecções urinárias, tromboflebites, cateteres entre outros. (2)

Processos infecciosos que envolvem os MCP se manifestam de duas formas principais: envolvimento da loja do gerador de pulsos ou

exclusivamente intravascular. O acometimento exclusivo da loja é mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 60% dos casos (geralmente por contaminação durante a cirurgia ou manipulação subsequente). (2) A erosão da pele tardiamente pode ocorrer devido a infecção da loja ou causar a sua infecção; em ambos os casos, a infecção pode progredir para infecção sistêmica. O acometimento da loja associado à infecção intravascular ocorre em aproximadamente 20% das infecções e habitualmente é secundário à demora ou a condutas inadequadas. O acometimento intravascular exclusivo também ocorre em cerca de 20% dos casos, por contaminação sanguínea na maior parte das vezes. Essa contaminação pode ocorrer durante bacteremia causada por foco infeccioso distante, como tromboflebite séptica, osteomielite, pneumonia, infecção do sítio cirúrgico, cateteres vasculares contaminados ou infecção bacteriana originada da pele, boca, trato gastrointestinal ou urinário. (2)

A Infecção é uma grave complicação, pois implica num aumento de morbidade, mortalidade e custo financeiro. (15) Encontramos vasto material na literatura sobre os fatores determinantes e o prognóstico de infecções que ocorrem após o implante do MCP. (16-20). Entretanto, pouco se sabe sobre as infecções hospitalares que ocorrem antes do implante do MCP. (8) Essa condição tem relevância clínica pois prolonga o tempo de internação e pode elevar a morbimortalidade dos pacientes aguardando implante do MCP. (8) Além disto, não existem estudos disponíveis que forneçam uma ferramenta ou escore que estime o risco de infecção hospitalar antes do implante do MCP e que seria útil para priorizar os pacientes de maior risco, entre aqueles que aguardam o implante do aparelho.

Este estudo avaliou a frequência, fatores preditivos e o prognóstico de pacientes hospitalizados que desenvolverem infecções intra-hospitalares previamente ao implante do MCP. Também desenvolvemos um escore de risco a partir de variáveis clínicas para estimar a probabilidade da incidência de infecção hospitalar antes do implante do MCP.

2. HIPÓTESES

- Há fatores de risco clínico que predispõem ao desenvolvimento de IH-pré-MCP em pacientes aguardando implante de MCP.
- O desenvolvimento de um escore de risco poderá auxiliar na identificação de pacientes sob maior risco de desenvolver IH-pré-MCP.
- A IH-pré-MCP aumenta a mortalidade e o tempo de internação de pacientes que colocaram MCP.

3. OBJETIVOS

- 1) Avaliar a frequência, fatores preditivos e o prognóstico de pacientes hospitalizados que desenvolverem IH-pré-MCP.
- 2) Desenvolver um escore de risco a partir de variáveis clínicas para estimar a probabilidade do desenvolvimento de IH-pré-MCP.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 População estudada

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, que avaliou todos os pacientes admitidos no Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas (HC-UNICAMP) e que implantaram o MCP entre janeiro de 1986 até dezembro de 2020, totalizando 905 internações consecutivas. O HC-UNICAMP é um hospital terciário, referência para o implante de MCP para uma população de aproximadamente 4 milhões de habitantes. Durante esse período foram analisados todos os prontuários desses pacientes nos quais foram obtidas todas as informações para o presente estudo, que foi realizado de acordo com os padrões éticos descritos pela Declaração de Helsinki de 1975 e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas (CAAE 10865319.6.0000.5404), o qual dispensou a necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2 Variáveis analisadas:

O presente estudo compreendeu a análise de dados clínicos e laboratoriais no momento do implante do MCP a partir dos prontuários dos pacientes. Foram avaliados os seguintes dados: sexo, idade, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca na admissão. Também foram compilados os dados de: história de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, tabagismo, doença isquêmica cardíaca (DIC), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), doença de Chagas, níveis séricos de potássio e creatinina bem como o uso de medicamentos que possam causar bradicardia (betabloqueadores, antagonistas de cálcio, digitálicos, amiodarona, ivabradina e agonistas alfa2-adrenérgicos). Também foram obtidos dados sobre o uso de MCT ou de cateter urinário (sonda vesical) antes do implante do MCP.

A HAS foi atribuída aos pacientes que referiam o diagnóstico ou utilizavam medicamentos anti-hipertensivos. Da mesma forma diabetes foi atribuída quando o diagnóstico de diabetes foi reportado pelo

paciente ou este utilizava medicamentos para o seu tratamento. A DIC foi considerada se havia história prévia de infarto agudo do miocárdio ou síndrome coronária aguda ou exames que validassem o diagnóstico seja por coronariografia ou exames não invasivos: teste ergométrico, cintilografia do miocárdio, ecocardiograma de estresse ou ressonância nuclear magnética. IC foi considerada quando o diagnóstico estava consolidado no prontuário. Foi atribuído o diagnóstico da Doença de Chagas se o paciente apresentasse o teste sorológico positivo para o *Trypanossoma Cruzi* ou o diagnóstico consistentemente descrito no prontuário. As informações sobre o implante do MCP foram extraídas do prontuário e incluíam: indicação do implante (DNS, fibrilação atrial com baixa frequência ventricular, BAV de segundo grau ou completo), se o implante foi de urgência (pacientes com bradiarritmias, sintomáticos requerendo internação dentro dos primeiros 7 dias) ou eletivo. (21)

O diagnóstico de infecção hospitalar prévia ao implante do MCP (IH-pré-MCP) foi definida como qualquer infecção com sintomas se iniciaram 48h após a internação necessitando de antibioticoterapia prévia ao implante do MCP (22).

4.3 Desfechos:

O principal desfecho avaliado foi a mortalidade total até 30 dias após o implante do MCP. A situação clínica do paciente até 30 dias foi apurada pelo prontuário médico ou por dados armazenados pelo DATASUS, conforme a matrícula do paciente, se este teve alta hospitalar antes dos 30 dias.

Outros desfechos considerados para análise foram: mortalidade hospitalar após o implante do MCP, o intervalo de tempo entre a internação e o implante do MCP e o tempo total de internação hospitalar.

4.4 Método Estatístico:

As variáveis contínuas com distribuição normal e não normal foram apresentadas como média±desvio padrão ou mediana (percentis 25 e 75), enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas como proporções. As diferenças nas variáveis categóricas foram avaliadas

pelo teste qui-quadrado (χ^2). O teste t não pareado e o teste Mann-Whitney foram utilizados para avaliar diferenças nas variáveis contínuas com distribuição normal e não normal, respectivamente. A análise de regressão logística “stepwise” multivariada ajustada por idade, sexo, tempo de calendário e variáveis que mostraram uma correlação significativa com IH-pré-MCP na análise univariada e foi utilizada para determinar um modelo final de regressão logística que permitiu a elaboração de uma equação que gerou um escore para a predição do risco do desenvolvimento de IH-pré-MCP. A regressão logística univariada foi utilizada para avaliar a associação da IH-pré-MCP com o escore desenvolvido. A área sob a curva (ROC) estimou a precisão das variáveis clínicas e a pontuação gerada pelo escore para predizer o risco de IH-pré-MCP. A ferramenta utilizada para comparar as áreas sob a curva ROC foi o comando *roccomp* do pacote estatístico Stata. (<https://www.stata.com/manuals/rrocomp.pdf>).

O teste de Hosmer-Lemeshow foi aplicado para avaliar a calibração do modelo do escore. O método de Kaplan-Meier foi empregado para calcular a taxa cumulativa de mortalidade até 30 dias após o implante do MCP e as curvas foram comparadas pelo teste de log-rank. A análise da regressão de Cox “stepwise” multivariada incluindo todas as variáveis estudadas, tempo de calendário e IH-pré-MCP foi utilizada para identificar os preditores independentes de mortalidade até 30 dias após o implante do MCP. O valor de P foi considerado estatisticamente significativo quando inferior a 0.05. Toda a análise estatística foi feita por meio do programa Stata 14.2 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA).

5. RESULTADOS

Os resultados desta tese encontram-se no artigo apresentado a seguir:

Barbosa MC*, Cirillo W*, Piza F, Figueiredo MJO, Silvestre OM, Fernandes-Silva MM, Schreiber R, Oliveira MFRA, Oliveira PPM, Silveira-Filho LM, Petrucci O Jr, Coelho-Filho OR, Matos-Souza JR, Sposito AC, Nadruz W Jr. Determinants and prognostic value of in-hospital infection in patients waiting for permanent pacemaker implantation. *Int J Cardiol.* 2023 Jan 1;370:204-208. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.140.

* Ambos os autores contribuíram igualmente

Determinants and prognostic value of in-hospital infection in patients waiting for permanent pacemaker implantation

Barbosa et al: Permanent pacemaker and in-hospital infection

Matheus C. Barbosa^{1*}; Willian Cirillo, MD, MSc^{1*}; Fernando Piza, MD¹; Marcio J.O. Figueiredo, MD, PhD¹; Odilson M. Silvestre, MD, PhD²; Miguel M. Fernandes-Silva, MD, PhD³; Roberto Schreiber, PhD¹; Matheus F.R.A. Oliveira, MD¹; Pedro P.M. Oliveira, MD, PhD⁴; Lindemberg M. Silveira-Filho, MD, PhD⁴; Orlando Petrucci Jr., MD, PhD⁴; Otavio R. Coelho-Filho, MD, PhD¹; José R. Matos-Souza, MD, PhD¹; Andrei C. Sposito, MD, PhD¹; Wilson Nadruz Jr., MD, PhD¹.

1) Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, São Paulo, Brazil.

2) Federal University of Acre, Rio Branco, Brazil

3) Federal University of Parana, Curitiba, Brazil

4) Department of Surgery, School of Medical Sciences, State University of Campinas, São Paulo, Brazil.

* Both authors contributed equally to this work

Address for correspondence:

Wilson Nadruz Junior, MD, Ph.D.
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas
Cidade Universitária “Zeferino Vaz”
13081-970 Campinas, SP. Brasil.
Phone/FAX: (55) (19) 3521 7836
E-Mail: wilnj@fcm.unicamp.br

Declarations of Interest: None

ABSTRACT

Background. In-hospital delays in permanent cardiac pacemaker (PPM) implantation are common and may result in in-hospital infection among patients waiting for PPM implantation (pre-PPM-HI). This study investigated the predictors and prognostic impact of these events.

Methods. We retrospectively evaluated 905 consecutive patients (68.2±16.0 years; 54% males) who underwent PPM implantation. Clinical characteristics, pre-PPM-HI and 30-day mortality were recorded and a risk score for pre-PPM-HI was generated using multivariable logistic regression coefficients.

Results. Eighty-nine patients (10% of the sample) developed pre-PPM-HI. Multivariable logistic regression analysis identified urinary catheter use, complete atrioventricular block, implantation of temporary pacemaker and diabetes mellitus as independent predictors of pre-PPM-HI. The generated score (range 0-10.1) played a better role in predicting pre-PPM-HI than individual factors, yielding an area under the curve [95%CI] of 0.754 [0.705- 0.803]. Patients with score ≥ 7.5 had 18-fold greater risk of developing pre-PPM-HI than those with score < 2.5 .

Furthermore, multivariable Cox-regression analysis showed that patients who developed pre-PPM-HI had greater 30-day mortality after PPM implantation (hazard ratio [95%CI] = 2.90 [1.18–7.16], $p=0.021$) compared with their counterparts.

Conclusions. This study reveals that pre-PPM-HI is an independent predictor of early mortality after PPM implantation. In addition, a clinical score developed from simple clinical variables accurately identified patients at high risk of pre-PPM-HI. In scenarios where delays in PPM implantation are unavoidable, such as reference hospitals with high demand, the use of this tool can potentially help in the hierarchy of patients and in the reduction of this adverse event.

ABBREVIATIONS

AUC – under the curve

AV – atrioventricular

PPM – permanent pacemakers

pre-PPM-HI – in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation

Keywords: Pacemaker; nosocomial infection; temporary pacing; hospitalization.

1. INTRODUCTION

Cardiac stimulation is commonly used to treat symptomatic high-grade atrioventricular (AV) block or bradycardia.^{1,2} It is estimated that approximately 1.25 million permanent pacemakers (PPM) are implanted every year worldwide.³ The high demand for PPM implantation is especially evident in tertiary or reference hospitals where clinical cases with indication for this procedure are concentrated. In this scenario, PPM is often delayed because of logistic issues,

including lack of available operating rooms or catheterization laboratories and PPM devices.^{4,5}

Delays in PPM are naturally associated with prolonged use of temporary transvenous pacemaker, extended bed rest, and increased length of hospital stay.^{4,5,6,7} As it might be expected, this latency may lead to a substantial increase in complications, including the development of in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation (pre-PPM-HI).^{4,5} Although much attention has been devoted to the determinants and prognosis of infection of PPM after its implantation,^{8,9,10,11,12} there is still a lack of an effective tool for predicting the risk of pre-PPM-HI, which could eventually help in the ranking of priority patients for PPM implantation. This study evaluated the prevalence, predictors and prognostic value of pre-PPM-HI among patients who hospitalized and underwent PPM implantation. In addition, we developed a risk score constructed from clinical variables to predict the development of pre-PPM-HI.

2. METHODS

2.1. Study Population

This study retrospectively evaluated 905 consecutive patients who were admitted to a tertiary hospital (Clinics Hospital of the University of Campinas) and implanted PPM from 1986 to 2020. This hospital is a regional reference center located in the Southeast region of Brazil where patients are referred for PPM implantation. The study protocol was approved by The Ethics committee of the University of Campinas, which waived the requirement for informed consent. The authors had full access to all the data in the study and take responsibility for its integrity and the data analysis.

2.2. Clinical Variables

Information regarding clinical and laboratory variables at the time of PPM implantation was thoroughly obtained from medical charts and comprised the following data: sex, age, body mass index, systolic and diastolic blood pressure and heart rate at admission, history of hypertension, diabetes mellitus, ever smoking, coronary heart disease, heart failure, previous stroke, Chagas disease, use of medications that might cause bradycardia (beta-blockers, calcium channel blockers, digoxin, amiodarone, central alpha2-agonists and ivabradine) and serum levels of potassium and creatinine. Data regarding use of urinary catheter or temporary transvenous pacemaker before PPM implantation among patients who did not have pre-PPM-HI and before pre-PPM-HI among patients who had pre-PPM-HI were also gathered. Patients with self-reported diagnosis of hypertension or use of antihypertensive medications were defined as having hypertension, while those with self-reported diagnosis of diabetes mellitus or use of anti-diabetic medications were defined as having diabetes. Coronary heart disease was defined as a history of former myocardial infarction or acute coronary syndrome or documentation of cardiac ischemia by coronary angiography or noninvasive tests (myocardial perfusion scintigraphy, stress echocardiography or exercise test). Heart failure was considered when this diagnosis was consistently reported in medical charts. Chagas Disease was considered when there were positive serologic tests for *T. cruzi* or this diagnosis was consistently reported in medical charts. Information on pacemaker characteristics was also gathered from the charts and included data on: pacemaker indication (due to sinus node disease, atrial fibrillation with low ventricular response, second degree AV block or

complete AV block), and whether pacemaker implantation had urgent (defined as the presence of symptomatic AV conduction disturbance or sinus dysfunction requiring hospital admission within seven days of the diagnosis)¹³ or elective indication. The diagnosis of pre-PPM-HI was defined as any infection which symptom started after 48 hours of hospitalization, was followed by antibiotic treatment and occurred before PPM implantation.¹⁴ Patients who developed infections within the first 48 hours of hospitalization were included in the analysis, but were considered as part of the patients who did not develop pre-PPM-HI.

2.3. Outcomes

The main outcome was all-cause death up to 30 days post-PPM implantation. The clinical status up to the 30th day was assessed by medical recordings or by vital status according to the national social security number database for those patients who had hospital discharge. The causes of death were ascertained by medical chart review or death certificates. Additional outcomes included: in-hospital mortality post-PPM implantation, the period between hospital admission and implantation of PPM, and total in-hospital length of stay.

2.4. Statistical analysis

Categorical variables and continuous variables with normal and non-normal distribution are presented as numbers (proportions), mean±standard deviation and median [25th, 75th percentiles]. Differences in studied variables were evaluated by χ^2 test for categorical variables, unpaired t-test for normally distributed variables, and Mann-Whitney test for non-normally distributed

variables. Multivariable forward stepwise logistic regression analysis including age, sex, calendar time and the variables that showed significant relationship with pre-PPM-HI in univariate analysis were used to determine the final model of the regression and to build an equation that generated a score to predict pre-PPM-HI. Univariate logistic regression analysis was performed to evaluate the association of pre-PPM-HI with the generated score. The area under the curve (AUC) resulting from receiver operator characteristics analysis estimated the accuracy of clinical variables and the generated score to predict pre-PPM-HI. The Stata *roccomp* command was used to compare the AUCs (<https://www.stata.com/manuals/rroccomp.pdf>). The calibration of the score model was assessed by the Hosmer-Lemeshow test. Cumulative death rate up to 30 days after PPM implantation was calculated by the Kaplan–Meier method, and the curves were compared by log-rank test. Multivariable forward stepwise Cox-regression analysis including all studied characteristics, calendar time and pre-PPM-HI was used to identify the independent predictors of 30-day mortality after PPM implantation. Statistical analysis was performed using Stata software V.14.2 (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA). P-values <0.05 were considered statistically significant.

3. RESULTS

3.1. Prevalence and determinants of pre-PPM-HI

The studied sample comprised 905 participants (68.2±16.0 years; 54% males; 91% with urgent PPM implantation) who were admitted to the hospital and implanted PPM. Of these, 89 (10%) developed pre-PPM-HI. Most pre-PPM-HI events were due to urinary tract infection (34%) and pneumonia (34%), but

alternative etiologies, including bloodstream (18%), catheter-related (7%), and skin (4%) infections, as well as sepsis of unknown origin or endocarditis (3%) also occurred. Conversely, only one patient developed in-hospital infection (aspiration pneumonia) within 48 hours since hospital admission.

The characteristics of the sample according to those who developed or not pre-PPM-HI are shown in Table 1. Patients who had pre-PPM-HI had greater prevalence of hypertension, diabetes, heart failure and were more likely to have complete AV block and to have used urinary catheter and implanted a temporary transvenous pacemaker than those who did not have pre-PPM-HI. The median time [25th, 75th percentiles] between hospital admission and the diagnosis of pre-PPM-HI was 6 [3, 8] days.

Multivariable stepwise logistic regression analysis including age, sex and the variables that showed significant relationship with pre-PPM-HI in univariate analysis demonstrated that urinary catheter use [odds ratio (95% CI) = 4.51 (2.78–7.32); $p < 0.001$], complete AV block [odds ratio (95% CI) = 1.95 (1.05–3.63); $p = 0.035$], implantation of temporary pacemaker [odds ratio (95% CI) = 1.88 (1.04–3.42); $p = 0.037$] and diabetes mellitus [odds ratio (95% CI) = 1.66 (1.03–2.68); $p = 0.038$] were independently associated with pre-PPM-HI, while hypertension, heart failure, age and sex were not (Supplemental Figure 1). Furthermore, pre-PPM-HI patients who used urinary catheter had similar type of infections than those who did not used urinary catheter (Supplemental Table 1).

Based on the regression coefficients derived from the multivariable model, we built the following equation to generate a score for predicting the development of pre-PPM-HI:

Score = [urinary catheter use (Yes=1/No=0) * 4.5] + [complete AV block (Yes=1/No=0) * 2.0] + [Temporary pacemaker (Yes=1/No=0) * 1.9] + [diabetes (Yes=1/No=0) * 1.7]

The generated score yielded median [25th, 75th percentiles] values of 3.9 [1.9, 5.5] (range = 0 to 10.1) and showed a direct association with pre-PPM-HI (Supplemental Figure 2). We then divided the sample into four groups based on arbitrary score cutoffs (<2.5; ≥2.5 and <5.0; ≥5.0 and <7.5; ≥7.5) and found that the group with greatest score (≥7.5) had a 18-fold greater risk of developing pre-PPM-HI than the group with lowest score (<2.5) (Table 2). Individual risk factors had limited discriminatory ability to predict pre-PPM-HI, yielding AUC values ranging from 0.576 to 0.668, while the generated score presented as continuous variable or split into arbitrary groups had the greatest accuracy (AUC = 0.754 and 0.750, respectively; p<0.001 compared with individual risk factors) (Table 3). Furthermore, the Hosmer-Lemeshow test resulted in a p value of 0.17, indicating good score model calibration.

3.2. Outcomes

Regarding the whole sample, the median [25th, 75th percentiles] and mean±standard deviation in-hospital waiting period for PPM implantation and total in-hospital length of stay were 5 [2, 9] and 7.5±8.9 days, and 7 [3, 12] and 9.9±12.0 days, respectively. Conversely, the patients who developed pre-PPM-HI had greater in-hospital waiting period for PPM implantation (median [25th, 75th percentiles] = 17 [13, 24] vs. 4 [2, 8] days; p<0.001) and greater total in-hospital length of stay (median [25th, 75th percentiles] = 21 [14, 31] vs. 6 [3, 10] days; p<0.001) than those who did not develop pre-PPM-HI.

Chi-squared analysis showed that patients who developed pre-PPM-HI had greater in-hospital mortality after PPM implantation compared with those who did not develop pre-PPM-HI (5.6% vs. 1.6%, $p=0.010$). During a median [25th, 75th percentiles] follow-up of 30 [30, 30] days after PPM implantation, there were 7 (7.9%) and 17 (2.1%) deaths among participants who developed and did not develop pre-PPM-HI, respectively. Kaplan–Meier analysis showed that pre-PPM-HI was associated with greater mortality (Log-rank test, $p=0.001$) (Figure 1), while multivariable forward stepwise Cox-regression analysis including all studied characteristics, calendar time and pre-PPM-HI as independent variables showed that 30-day mortality was associated with heart failure (hazard ratio [95%CI] = 4.35 [1.87–10.12], $p=0.001$), age (hazard ratio [95%CI] = 1.06 [1.02–1.11], $p=0.003$) and pre-PPM-HI (hazard ratio [95%CI] = 2.90 [1.18–7.16], $p=0.021$). The causes of 30-day death in patients who developed or not pre-PPM-HI were statistically similar, and were mostly related to sudden death/cardiogenic shock and sepsis (Supplemental Table 2).

4. DISCUSSION

The present study evaluating the predictors and prognostic value of pre-PPM-HI generated three major results. First, use of urinary catheter, complete AV block, temporary pacing and diabetes mellitus were independently associated with pre-PPM-HI incidence. Second, a combined risk score built from these variables had a fair ability to predict the development of pre-PPM-HI. Third, pre-PPM-HI was independently associated with greater 30-day mortality after PPM implantation. These data indicate that pre-PPM-HI is a predictor of early mortality following

PPM implantation. Furthermore, the novel score proposed herein could be a potential tool to identify patients at higher risk of developing pre-PPM-HI.

One major aim of our investigation was to identify predictors of pre-PPM-HI. It is noteworthy that this outcome differs from that usually assessed in most available studies, which have focused on the infection of cardiac implantable electronic devices, including PPM, after their implantation.^{10,11,12} Consistent with the findings in PPM implant site infections,^{10,11,12} diabetes mellitus and temporary pacing were found to be independent predictors of pre-PPM-HI, suggesting a common pathophysiological background. In contrast with implant site infections, complete AV block and use of urinary catheter were also identified as predictors of pre-PPM-HI. Notably, use of urinary catheter emerged as the strongest predictor of pre-PPM-HI and was associated with all types of pre-PPM-HI and not only with urinary tract infection, suggesting that this variable might capture and cluster clinical conditions that would be associated with higher susceptibility to develop pre-PPM-HI. Finally, we observed that the use of a risk score based on this set of predictors has a good accuracy in identifying the risk of pre-PPM-HI. In clinical scenarios where delays in PPM implantation are unavoidable, such as reference hospitals with high demand, the use of this score can potentially help in the ranking of priority patients for PPM implantation and in the reduction of this adverse event.

Although pre-PPM-HI is assumed to increase the morbidity of affected patients,⁴ it is not established whether it may also influence mortality among patients who implanted PPM. In our analysis, pre-PPM-HI was related to greater in-hospital mortality and was independently associated with higher mortality after 30 days of PPM implantation. The reasons for the greater mortality among

patients who had pre-PPM-HI is not clear in our analysis, since the causes of death between patients who developed or not pre-PPM-HI tended to be similar. Importantly, the rate of death due to sepsis was similar between patients who developed or not pre-PPM-HI, suggesting that pre-PPM-HI might have been adequately treated prior to PPM implantation. Conversely, it can be argued that the greater rate of comorbidities among patients who developed pre-PPM-HI and the excessive expenditure of functional reserve to overcome the in-hospital infection prior to PPM implantation might have contributed to the greater mortality in these patients. Regardless of the underlying mechanisms, our data indicate that pre-PPM-HI may be used as marker of adverse prognosis among patients who implanted PPM, although further studies are necessary to evaluate whether implementing strategies focused on abrogating the development of pre-PPM-HI would reduce the early mortality rate after PPM implantation.

Additional results of this report deserve further comments. First, 10% of our sample developed pre-PPM-HI, which was mostly accounted for urinary tract infection and pneumonia. These findings are very similar to those reported by a previous retrospective Danish study, which reported that 11% of patients referred for PPM implantation developed pre-PPM-HI, mostly due to urinary tract infection and pneumonia,⁴ and strengthen the notion that the incidence of pre-PPM-HI might be substantial in the real world. Second, the median time between hospital admission and PPM implantation is reported to be around 8 days in several centers worldwide,^{4,5,15} which is similar to that observed in our studied population. Third, our patients who developed pre-PPM-HI implanted PPM after a median of 13 days compared with those who did not develop pre-PPM-HI. Likewise, Irfan et al. showed that pre-PPM-HI delayed the implantation of PPM

in average by 7.2 days,⁵ confirming that pre-PPM-HI is associated with greater in-hospital length of stay, which may generate higher hospital costs and limit the availability of hospital beds to alternative patients.^{16,17}

This report has some limitations. First, this was an observational and retrospective study. Therefore, unmeasured confounding factors may have influenced the observed associations. Second, our study population only included patients who effectively implanted PPM, while those who required PPM implantation but died before the procedure were not included in the analysis. Thus, the present findings cannot be generalized to all hospitalized patients with indication for PPM implantation.

In conclusion, the current analysis demonstrated that pre-PPM-HI is an independent predictor of early mortality following PPM implantation. Furthermore, the present report disclosed several risk factors associated with the development of pre-PPM-HI and provided a novel risk score based on these factors. This novel score might be useful to identify in-hospital patients at higher risk of developing pre-PPM-HI that could be targets for earlier PPM implantation, closer clinical surveillance and more aggressive prophylaxis of in-hospital infections.

Acknowledgements: None

Funding: The study was supported by a grant from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; grant 310869/2021-8) and São Paulo Research Foundation (FAPESP 2013/07607-8) for Dr. Nadruz.

Role of the funding source: None

REFERENCES

- 1) Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140:e333-e381.
- 2) Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42:3427-3520.
- 3) Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2017;19:ii1-ii90.
- 4) Risgaard B, Elming H, Jensen GV, Johansen JB, Toft JC. Waiting for a pacemaker: is it dangerous? *Europace*. 2012;14:975-80.
- 5) Irfan M, Khan I, Ullah Bacha K. Delays in Temporary and Permanent Pacemakers: Causes and In-Hospital Outcomes. *Cureus*. 2020;12:e6953.

- 6) Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, Rauscha F, Losert H, Thalmann M, et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. *Resuscitation*. 2007;73:96-102.
- 7) Cunnington MS, Plummer CJ, McComb JM. Delays and adverse clinical outcomes associated with unrecognized pacing indications. *QJM* 2009;102:485–90.
- 8) Mittal S, Shaw RE, Michel K, Palekar R, Arshad A, Musat D, et al. Cardiac implantable electronic device infections: incidence, risk factors, and the effect of the AegisRx antibacterial envelope. *Heart Rhythm*. 2014;11:595-601
- 9) Shariff N, Eby E, Adelstein E, Jain S, Shalaby A, Saba S, et al. Health and Economic Outcomes Associated with Use of an Antimicrobial Envelope as a Standard of Care for Cardiac Implantable Electronic Device Implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:783-9.
- 10) Nielsen JC, Gerdes JC, Varma N. Infected cardiac-implantable electronic devices: prevention, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2484-90.
- 11) Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nielsen JC. Management of Cardiac Electronic Device Infections: Challenges and Outcomes. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2016;5:183-187.

12) Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;41:2012-2032.

13) Migliore F, Zorzi A, Gregori D, Del Monte A, Falzone PV, Verlato R, et al. Urgent Pacemaker Implantation Rates in the Veneto Region of Italy After the COVID-19 Outbreak. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008722.

14) Arefian H, Hagel S, Fischer D, Scherag A, Brunkhorst FM, Maschmann J, et al. Estimating extra length of stay due to healthcare-associated infections before and after implementation of a hospital-wide infection control program. *PLoS One*. 2019;14:e0217159.

15) Hama T, Morita N, Ushijima A, Ueno A, Iida T, Ikari Y, et al. Impact of bedrest on cardiovascular events and complications associated with temporary pacemakers in patients waiting for permanent pacemaker implantation. *J Arrhythm*. 2021;37:669-675.

16) Stone PW. Economic burden of healthcare-associated infections: an American perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009;9:417-422.

17) Osman F, Krishnamoorthy S, Nadir A, Mullin P, Morley-Davies A, Creamer J. Safety and cost-effectiveness of same day permanent pacemaker implantation. *Am J Cardiol.* 2010;106:383-5.

Figure Legends

Figure 1. Kaplan Meier curves for 30-day mortality after permanent pacemaker implantation. pre-PPM-HI – in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation with symptoms starting after 48 hours of hospitalization.

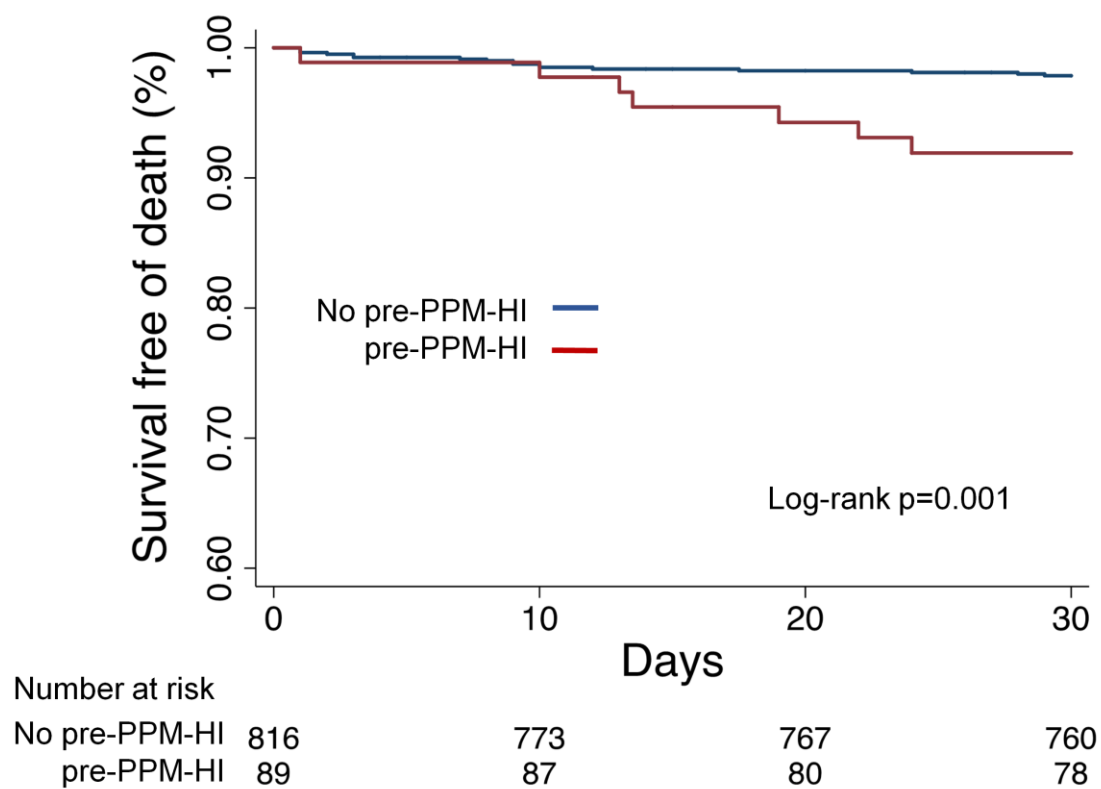


Table 1. Characteristics of the participants

Variables	No pre-PPM- HI (n = 816)	pre-PPM- HI (n = 89)	P- value
<i>Baseline clinical characteristics</i>			
Age, years	68.0 ± 15.8	70.4 ± 17.1	0.18
Female sex, %	45	55	0.07
Body mass index, kg/m ²	25.6 ± 5.4	25.5 ± 5.6	0.95
Systolic blood pressure, mmHg	141 ± 35	138 ± 34	0.37
Diastolic blood pressure, mmHg	79 ± 17	76 ± 17	0.13
Heart rate, bpm	51 ± 20	49 ± 20	0.39
Hypertension, %	64	78	0.009
Diabetes mellitus, %	23	39	<0.001
Heart failure, %	24	36	0.010
Ever smoking, %	32	40	0.12
Coronary artery disease, %	14	19	0.16
Previous stroke, %	9	12	0.29
Chagas Disease, %	22	18	0.43
Urinary catheter use*, %	14	47	<0.001
Beta-blockers, %	15	17	0.73
Calcium channel blockers	11	17	0.10
Digoxin	6.7	6.7	1.00
Amiodarone	6.5	4.5	0.46
Central alpha2-agonists	3.3	3.4	0.98

Ivabradine	0.1	0	0.74
------------	-----	---	------

Biochemical profile

Potassium, mEq/L	4.3 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.82
Creatinine, mg/dL	1.08 [0.87, 1.37]	1.06 [0.80, 1.38]	0.45

Pacemaker characteristics

Urgent / Elective, %	90 / 10	94 / 6	0.21
Pacemaker indication, %			0.020
Sinus Node Disease	8	2	
AF with low ventricular response	4	3	
Second degree AV block	18	10	
Complete AV block	69	84	
Temporary pacemaker*, %	58	82	<0.001

AF – atrial fibrillation; AV – atrioventricular; PPM – permanent pacemaker; pre-PPM-HI – in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation with symptoms starting after 48 hours of hospitalization.

* Before PPM implantation among patients who did not have pre-PPM-HI and before pre-PPM-HI among patients who had pre-PPM-HI.

Table 2. Incidence and relative risk of pre-PPM-HI according to score arbitrary groups

Score	N	pre-PPM-HI cases	Incidence of pre-PPM-HI (%)	Odds Ratio (95% CI)	p-value
<2.5	345	8	2.3	Ref	
≥2.5 and <5.0	323	27	8.4	3.84 (1.72–8.59)	<0.001
≥5.0 and <7.5	118	19	16.1	8.08 (3.43–19.03)	<0.001
≥7.5	119	35	29.4	17.55 (7.85–39.2)	<0.001

CI – confidence interval; pre-PPM-HI – in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation with symptoms starting after 48 hours of hospitalization.

Table 3. Accuracy of studied variables to predict pre-PPM-HI

Variables	Area under the curve [95% CI]
Complete atrioventricular block	0.576 [0.535, 0.618] *
Diabetes mellitus	0.581 [0.528, 0.634] *
Temporary pacemaker	0.622 [0.579, 0.666] *
Urinary catheter use	0.668 [0.614, 0.721] *
Score (Arbitrary groups)	0.750 [0.701, 0.800]
Score (Continuous variable)	0.754 [0.705, 0.803]

* P<0.05 compared with score (split into arbitrary groups or as a continuous variable).

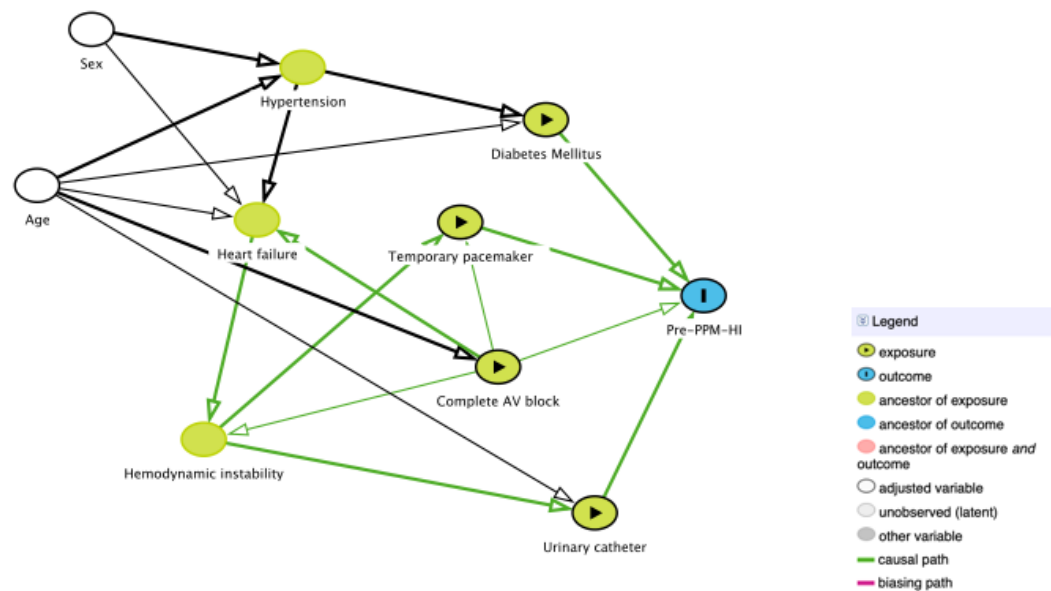
CI – confidence interval pre-PPM-HI – in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation with symptoms starting after 48 hours of hospitalization.

**Determinants and prognostic value of in-hospital infection in patients waiting
for permanent pacemaker implantation**

Barbosa M.C., Cirillo W. *et al*: Permanent pacemaker and in-hospital infection

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental Figure 1. Directed Acyclic Graph (DAG) showing the predictors of pre-PPM-HI



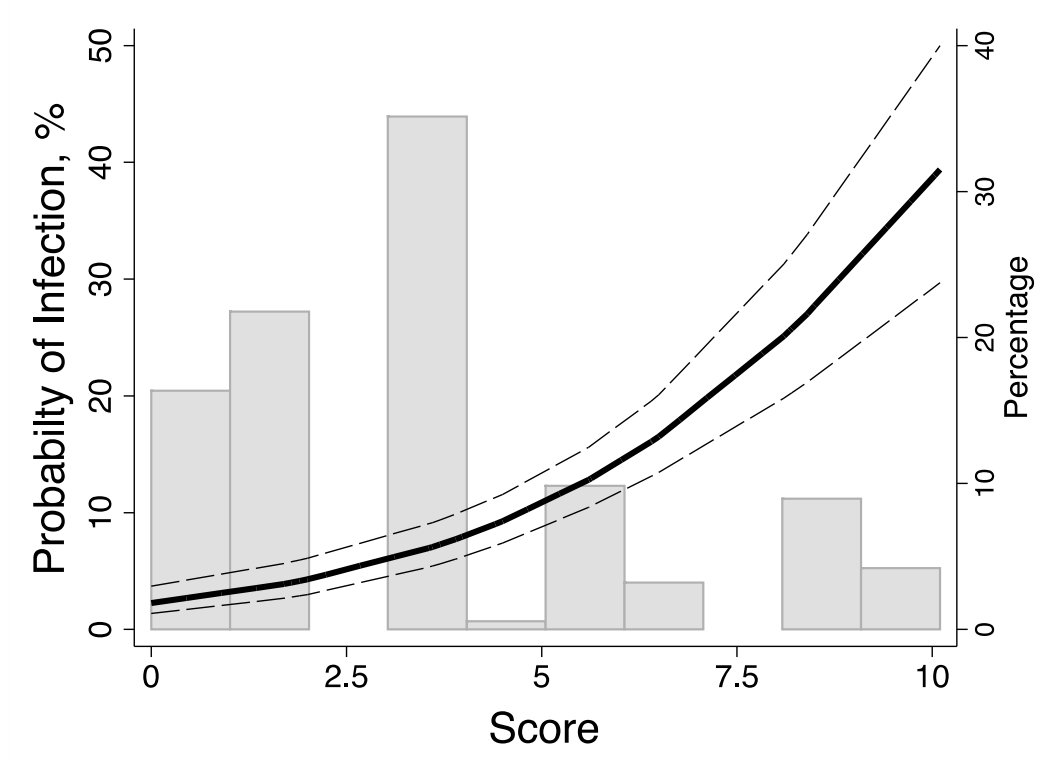
AV – atrioventricular; pre-PPM-HI – in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation with symptoms starting after 48 hours of hospitalization.

Supplemental Table 1. Types of pre-PPM-HI among patients who used or not urinary catheter

	Not used urinary catheter (n=47)	Used urinary catheter (n=42)	p- valu e
<i>Types of pre-PPM-HI</i>			0.51
Urinary tract infection	14 (30)	16 (38)	
Pneumonia	14 (30)	16 (38)	
Bloodstream infection	11 (23)	5 (12)	
Skin infection	3 (6)	1 (2)	
Catheter-related infection	4 (9)	2 (5)	
Sepsis of unknown origin/Endocarditis	1 (2)	2 (5)	

pre-PPM-HI – in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation with symptoms starting after 48 hours of hospitalization.

Supplemental Figure 2. Logistic regression analysis between the generated score and pre-PPM-HI.



The dashed lines indicate the 95% confidence intervals. The gray bars are histograms of the distribution (in percentage) of the score.

pre-PPM-HI – in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation with symptoms starting after 48 hours of hospitalization.

Supplemental Table 2. Causes of death among patients who died up to 30 days after permanent pacemaker implantation

	No pre- PPM-HI n=17	pre-PPM-HI n=7	p- valu e
<i>Causes of death, n (%)</i>			0.51
Sudden death/cardiogenic shock	8 (47)	3 (43)	
Sepsis	8 (47)	3 (43)	
Cancer	1 (6)	0 (0)	
Duoden perforation	0 (0)	1 (14)	

pre-PPM-HI – in-hospital infection during the waiting period prior to PPM implantation with symptoms starting after 48 hours of hospitalization.

6. DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos os fatores preditores e o prognóstico da IH-pré-MCP. Emergiram três principais evidências: a primeira foi que o uso do cateter urinário, bloqueio AV completo, implante de marcapasso temporário e a presença de diabetes mellitus foram fatores preditores independentes associados a maior incidência de IH-pré-MCP. A segunda foi que a construção de um escore de risco a partir dessas variáveis foi eficaz na previsão do risco de IH-pré-MCP. A terceira que a IH-pré-MCP é independentemente associada ao aumento da mortalidade nos primeiros 30 dias após o implante do MCP. Esses dados indicam que a IH-pré-MCP é um preditor de mortalidade precoce após o implante de MCP e sugerem que o novo escore proposto neste estudo possa ser uma ferramenta útil na identificação de pacientes sob maior risco de desenvolver IH-pré-MCP.

Uma das maiores contribuições do nosso estudo foi identificar os fatores preditores da IH-pré-MCP. Devemos ressaltar que os nossos desfechos diferem da maioria dos estudos na literatura, cujo foco está na infecção após o implante de dispositivos cardíacos, incluindo os MCP. (18-20) Em comum com estes estudos que avaliaram a infecção nos sítios de implante dos MCP, (18-20) a presença de diabetes e o uso de MCT também foram preditores independente de IH-pré-MCP, o que sugere uma fisiopatologia comum no desenvolvimento da infecção. Diferentemente das conclusões dos estudos que avaliaram a infecção do MCP após o implante (18-20), nós identificamos o uso de cateter urinário e o bloqueio AV completo como preditores independentes da IH-pré-MCP.

Notavelmente, o uso do cateter urinário foi o maior preditor independente da IH-pré-MCP, surpreendendo o fato de que o uso do cateter urinário estava associado a qualquer tipo de infecção e não apenas as infecções do trato urinário. Possivelmente, essa variável pode identificar um grupo de pacientes mais frágeis e com maior predisposição a IH-pré-MCP.

Constatamos, ainda, uma boa acurácia do escore elaborado com os fatores de risco independentes para HI-pré-MCP. Em uma situação na qual os pacientes tenham retardo para o implante do MCP, seja por alta

demanda nos hospitais de referência com superlotação ou carência de recursos materiais, o escore poderá ser utilizado para priorizar os pacientes que deveriam implantar o MCP. Nesse cenário, é possível estimar que o uso do escore de risco provavelmente proporcionará uma redução no risco de complicações e mortalidade.

Na literatura já é consolidado o fato de que a IH-pré-MCP eleva a morbidade dos pacientes (8). Entretanto, não está bem estabelecido que ocorra um aumento da mortalidade. A nossa análise demonstrou que a IH-pré-MCP está independentemente associada ao aumento da mortalidade, nos primeiros 30 dias após o implante do MCP. Não conseguimos estabelecer os motivos pelos quais os pacientes com IH-pré-MCP apresentam uma maior mortalidade, já que as causas de óbito entre os pacientes que desenvolveram e não desenvolveram IH-pré-MCP foram similares. Observamos também que a taxa de mortalidade por septicemia foi muito próxima entre os pacientes que não tiveram e os que tiveram IH-pré-MCP. Possivelmente, esse é um indicativo que os pacientes com IH-pré-MCP tiveram sua infecção adequadamente tratada antes do implante do MCP.

Por outro lado, é possível inferir que o aumento da mortalidade dos pacientes que desenvolveram IH-pré-MCP seja decorrente da presença de mais comorbidades e menor reserva fisiológica. Independentemente da causa subjacente, nosso estudo aponta que a IH-pré-MCP é um marcador de pior prognóstico nos pacientes que implantaram o MCP. Nesse contexto, novos estudos serão necessários para avaliar se estratégias que reduzam a incidência de IH-pré-MCP diminuirão a mortalidade precoce após o implante do MCP.

Outros resultados que emergiram do nosso estudo merecem destaque. Em primeiro lugar, a incidência de pré-PPM-HI foi de 10% e foi muito próxima à encontrada em um estudo prévio retrospectivo dinamarquês que apontou uma incidência de 11% nos pacientes que aguardavam o implante de MCP. (8) Naquele estudo, assim como no nosso, as principais causas de infecção hospitalar foram a infecção do trato urinário e a pneumonia. (8) Esse dado reforça a hipótese de que a incidência de IH-pré-MCP seja substancial no mundo real. Em Segundo

lugar, o tempo médio entre a hospitalização e o implante do MCP, em vários serviços ao redor do mundo é de cerca de 8 dias. (8,11,23) Esse fato foi muito similar ao encontrado no nosso estudo, cujo tempo médio foi de 7,5 dias com uma mediana de 5 dias. Em terceiro lugar, nossos pacientes que desenvolveram IH-pré-MCP tiveram um acréscimo médio de 13 dias de internação até a colocação do MCP quando comparados aos pacientes que não tiveram IH-pré-MCP. Da mesma forma, Irfan e colaboradores demonstraram um retardo adicional médio de 7,2 dias para os pacientes que desenvolveram IH-pré-MCP,(11) confirmando a ideia de que a IH-pré-MCP aumenta o tempo de hospitalização, com elevação de custos e redução de oferta de leitos para novos pacientes.(24,25)

Na literatura também existem dados mostrando que o retardo no implante do MCP aumenta o número de eventos adversos. Um estudo canadense, publicado em 1998, comparou esses eventos em dois hospitais com perfis similares de atendimento e as mesmas taxas de implante do MCP. A diferença consistia em que um hospital tinha uma sala cirúrgica dedicada ao procedimento com um período médio de espera de 1,9 dias para o MCP e o outro hospital, que implantava o MCP dentro da rotina, apresentava um tempo médio para o implante de 4,5 dias. (26) No hospital com menor período de espera, a incidência de efeitos adversos foi de 8% comparada a 33% no hospital com maior retardo. Além disso, em um subgrupo com retardo maior que 6 dias a taxa de eventos adversos de 58%. (26)

Nosso estudo apresenta algumas limitações, pois foi observacional e retrospectivo. Portanto, podem existir fatores confundidos não identificados e que eventualmente possam ter interferido nos resultados observados. Também ressaltamos que a população estudada incluiu apenas os pacientes que efetivamente implantaram o MCP. Ou seja, os pacientes com indicação do implante de MCP e que morreram antes não foram incluídos na análise. Assim, os achados do presente estudo podem não ser generalizados a todos os pacientes hospitalizados com indicação do implante de MCP.

7. CONCLUSÃO

Nosso estudo identificou diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento de IH-pré-MCP como: o uso de cateter urinário, a presença de bloqueio AV completo, o implante de MCT e diabetes mellitus.

Com base nestes fatores de risco desenvolveu-se um escore, com boa acurácia para predizer pacientes com maior chance de IH-pré-MCP. Esse novo escore de risco poderá ser útil para apontar os pacientes hospitalizados com maior risco de desenvolverem IH-pré-MCP identificando, assim, aqueles que necessitam de acompanhamento clínico mais rigoroso, profilaxia para infecções hospitalares e prioridade para o implante do MCP.

Além disto nos permite concluir que a IH-pré-MCP é um preditor independente de mortalidade após o implante do marcapasso.

8.REFERÊNCIAS

1. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradiarritmias y bloqueos de la conduccion. Rev Esp Cardiol.2012;65(7):656-667.
2. Teixeira RA, Fagundes AA, Baggio-Junior JM, Oliveira JC, Medeiros PTJ, Valdigem BP, et al. Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis – 2023. Arq Bras Cardiol. 2023; 120(1):e20220892
3. Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. Images Pediatr Cardiol.2006;8(2):17-81
4. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2019;140:e333-e381.
5. Groeneveld PW and Dixit S. Cardiac Pacing and Defibrillation Devices: Cost and Effectiveness.Annu.Rev.Med 2017;68:1-13.
6. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2021;42:3427-3520.
7. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. Europace. 2017;19:ii1-ii90.
8. Risgaard B, Elming H, Jensen GV, Johansen JB, Toft JC. Waiting for a pacemaker: is it dangerous? Europace. 2012;14:975-80.
9. Massa KHC, Duarte YAO,Chiavegatto Filho ADP. Análise da prevalência de doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos,2000-2019. Ciência & Saúde Coletiva. 2019;14(1): 105-114.

- 10.** Sullivan BL, Bartels K, Hamilton N. Insertion and management of temporary pacemakers. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;20:52–62
- 11.** Irfan M, Khan I, Ullah Bacha K. Delays in Temporary and Permanent Pacemakers: Causes and In-Hospital Outcomes. *Cureus.* 2020;12:e6953.
- 12.** Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, Rauscha F, Losert H, Thalmann M, et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. *Resuscitation.* 2007;73:96-102.
- 13.** Cunnington MS, Plummer CJ, McComb JM. Delays and adverse clinical outcomes associated with unrecognized pacing indications. *QJM.* 2009;102:485–90.
- 14.** Lillihei CW, Gott VL, Hodges PC, et al. Transistor Pacemaker for treatment of Complete Atrioventricular Dissociation. *Jama.* 1960;172(18):2006-2010.
- 15.** Sohail MR, Henrikson CA, Braid-Forbes MJ, Forbes KF, Lerner DJ. Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections. *Arch Intern Med* 2011;171:1821 – 1828.
- 16.** Mittal S, Shaw RE, Michel K, Palekar R, Arshad A, Musat D, et al. Cardiac implantable electronic device infections: incidence, risk factors, and the effect of the AigisRx antibacterial envelope. *Heart Rhythm.* 2014;11:595-601
- 17.** Shariff N, Eby E, Adelstein E, Jain S, Shalaby A, Saba S, et al. Health and Economic Outcomes Associated with Use of an Antimicrobial Envelope as a Standard of Care for Cardiac Implantable Electronic Device Implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:783-9.
- 18.** Nielsen JC, Gerdes JC, Varma N. Infected cardiac-implantable electronic devices: prevention, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2484-90.
- 19.** Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nielsen JC. Management of Cardiac Electronic Device Infections: Challenges and Outcomes. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016;5:183-187.

20. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;41:2012-2032.
21. Migliore F, Zorzi A, Gregori D, Del Monte A, Falzone PV, Verlato R, et al. Urgent Pacemaker Implantation Rates in the Veneto Region of Italy After the COVID-19 Outbreak. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008722.
22. Arefian H, Hagel S, Fischer D, Scherag A, Brunkhorst FM, Maschmann J, et al. Estimating extra length of stay due to healthcare-associated infections before and after implementation of a hospital-wide infection control program. *PLoS One*. 2019;14:e0217159.
23. Hama T, Morita N, Ushijima A, Ueno A, Iida T, Ikari Y, et al. Impact of bedrest on cardiovascular events and complications associated with temporary pacemakers in patients waiting for permanent pacemaker implantation. *J Arrhythm*. 2021;37:669-675.
24. Stone PW. Economic burden of healthcare-associated infections: an American perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009;9:417-422.
25. Osman F, Krishnamoorthy S, Nadir A, Mullin P, Morley-Davies A, Creamer J. Safety and cost-effectiveness of same day permanent pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2010;106:383-5.
26. Simpson CS, Fisher MA, Curtis MJ, Krahm AD, Abdollah H, Raj SR et al. Correlation of waiting time with adverse events in patients admitted for non-elective permanent pacemaker implantation. *Can J Cardiol* 1998;14:817-21

9.ANEXOS

9.1 Política da editora: Direito autoral

Elsevier Policies Copyright

Overview

In order for Elsevier to publish and disseminate research articles, we need certain publishing rights from authors, which are determined by a publishing agreement between the author and Elsevier.

For articles published open access, the authors license exclusive rights in their article to Elsevier where a CC BY-NC-ND end user license is selected, and license non-exclusive rights where a CC BY end user license is selected.

For articles published under the subscription model, the authors typically transfer copyright to Elsevier. In some circumstances, authors may instead grant us (or the learned society for whom we publish) an exclusive license to publish and disseminate their work.

Regardless of whether they choose to publish open access or subscription with Elsevier, authors have many of the same rights under our publishing agreement, which support their need to share, disseminate and maximize the impact of their research.

For open access articles, authors will also have additional rights, depending on the Creative Commons end user license that they select. This Creative Commons license sets out the rights that readers (as well as the authors) have to re-use and share the article. Learn how articles can be re-used and shared under these licenses.

This page aims to summarize authors' rights when publishing with Elsevier; these are explained in more detail in the publishing agreement between the author and Elsevier.

Irrespective of how an article is published, Elsevier is committed to protect and defend authors' works and their reputation. We take allegations of infringement, plagiarism, ethical disputes, and fraud very seriously.

Author rights

The below table explains the rights that authors have when they publish with Elsevier, for authors who choose to publish either open access or subscription. These apply to the corresponding author and all co-authors.

Author rights in Elsevier's proprietary journals	Published open access	Published subscription
Retain patent and trademark rights	√	√
Retain the rights to use their research data freely without any restriction	√	√
Receive proper attribution and credit for their published work	√	√
Re-use their own material in new works without permission or payment (with full acknowledgement of the original article): 1. Extend an article to book length 2. Include	√	√

Author rights in Elsevier's proprietary journals	Published open access	Published subscription
an article in a subsequent compilation of their own work 3. Re-use portions, excerpts, and their own figures or tables in other works.		
Use and share their works for scholarly purposes (with full acknowledgement of the original article): 1. In their own classroom teaching. Electronic and physical distribution of copies is permitted 2. If an author is speaking at a conference, they can present the article and distribute copies to the attendees 3. Distribute the article, including by email, to their students and to research colleagues who they know for their personal use 4. Share and publicize the article via Share Links, which offers 50 days' free access for anyone, without signup or registration 5. Include in a thesis or dissertation (provided this is not published commercially) 6. Share copies of their article privately as part of an invitation-only work group on commercial sites with which the publisher has a hosting agreement	√	√
Publicly share the preprint on any website or repository at any time.	√	√
Publicly share the accepted manuscript on non-commercial sites	√	√ using a CC BY-NC-ND license and usually only after an embargo period (see Sharing Policy for more information)
Publicly share the final published article	√ in line with the author's choice of end user license	x
Retain copyright	√	x