

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

CAROLINA SALUME XAVIER

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES COM
OSTEOMIELITES EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO
ESPÍRITO SANTO ENTRE 2017 E 2019**

VITÓRIA, 2022

CAROLINA SALUME XAVIER

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES COM
OSTEOMIELITES EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO
ESPÍRITO SANTO ENTRE 2017 E 2019**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente

VITÓRIA, 2022

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

S181p Salume Xavier, Carolina, 1980-
Perfil epidemiológico e microbiológico de pacientes com osteomielites em um serviço de referência no estado do Espírito Santo entre 2017 e 2019 / Carolina Salume Xavier. - 2022.
54 f. : il.

Orientadora: Creuza Rachel Vicente.
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. osteomielite. 2. diagnóstico bacteriológico. 3. epidemiologia.
I. Vicente, Creuza Rachel. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da técnica cirúrgica como fator relacionado à remissão das osteomielites ao final de 12 meses de tratamento

Pesquisador: Creuza Rachel Vicente

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44737321.0.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.719.541

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle qual serão avaliados e comparados pacientes com e sem remissão de osteomielite em um período de 12 meses após o início do tratamento, por meio da avaliação de prontuários de pacientes atendidos entre os anos de 2017 e 2019, em hospital público estadual. As osteomielites, cada vez mais comuns no Brasil devido ao aumento progressivo de traumas de alta energia e consequentes fraturas graves geram impactos negativos para qualidade de vida do paciente, sociais e de custos ao sistema de saúde.

Várias são as técnicas cirúrgicas aplicadas, entretanto ainda não há um consenso. Desta forma este estudo visa a esclarecer se a escolha da técnica cirúrgica está relacionada à maior chance de remissão das osteomielites, propondo melhorias no manejo dos pacientes para incremento da remissão da doença.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Determinar se a técnica cirúrgica realizada está relacionada à remissão das osteomielites, em um período de 12 meses após o término do tratamento, nos pacientes atendidos no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

Continuação do Parecer: 4.719.541

Objetivo Secundário:

Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes selecionados; Analisar a associação entre a remissão da osteomielite e a técnica cirúrgica utilizada no tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo aos pesquisadores

Quanto aos Riscos:

Por se tratar de um estudo com base em dados secundários, nenhum procedimento será realizado nos pacientes, não incorrendo riscos adicionais a estes. Os riscos relacionados ao acesso à dados privados serão minimizados por meio de técnicas de anonimização no banco de dados empregado nas análises. O acesso aos dados será restrito aos pesquisadores, que assinam o “Termo de Compromisso na Utilização dos Dados, Divulgação e Publicação dos Resultados da Pesquisa”. Desta forma, serão resguardados os preceitos éticos contidos na resolução CNS n° 466/12 e suas complementares, sendo resguardada a privacidade do paciente e a confidencialidade dos seus dados.

Os riscos atendem a Res CNS 466/12.

Quanto aos Benefícios:

Este estudo visa a esclarecer se a escolha da técnica cirúrgica está relacionada à maior chance de remissão das osteomielites, propondo melhorias no manejo dos pacientes para incremento da remissão da doença. Desta forma, os resultados poderão contribuir para a melhora na qualidade de vida dos afetados por osteomielites, tanto participantes da pesquisa quanto terceiros.

Os benefícios atendem a Res CNS 466/12.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE por se tratar de dados retrospectivos que serão consultados em prontuário médico.

Segundo a Res 466/12 (IV 8) a solicitação de dispensa do TCLE pode ser solicitada quando "

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

Continuação do Parecer: 4.719.541

Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No projeto Avaliação da técnica cirúrgica como fator relacionado à remissão das osteomielites ao final de 12 meses de tratamento do pesquisador Creuza Rachel Vicente constam os seguintes documentos:

Folha de rosto: apresentada e adequada

Projeto detalhado: apresentado e necessitando adequações

TCLE: dispensado

Termo de Sigilo e Confidencialidade: apresentado e adequado

Termo de anuência da instituição onde a pesquisa será realizada: apresentada e adequada

Cronograma: apresentado e adequado

Orçamento: apresentado e adequado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1721749.pdf	22/03/2021 09:03:19		Aceito

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 4.719.541

Folha de Rosto	Folha_rosto_osteomieliteassinada.pdf	22/03/2021 09:02:11	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Declaração de concordância	Termo_anuencia_ICEPI_osteomielite.pdf	21/03/2021 15:48:22	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Compromisso_Osteomielite.pdf	21/03/2021 15:46:40	Creuza Rachel Vicente	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_Dispenza_TCLE_Osteomieli te.pdf	21/03/2021 15:46:23	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Osteomielite_com_anexos.pdf	21/03/2021 15:46:03	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Orçamento	Orcamento_Osteomielite.pdf	21/03/2021 15:45:10	Creuza Rachel Vicente	Aceito
Cronograma	Cronograma_Osteomielite.pdf	21/03/2021 15:45:01	Creuza Rachel Vicente	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 18 de Maio de 2021

Assinado por:

**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

DEDICATÓRIA

Ao meu grande amigo Alceuleir Cardoso de Souza, que despertou em mim a paixão pelas infecções osteoarticulares, e que divide comigo angústias e alegrias de trabalhar com uma doença tão desafiadora.

Aos meus pacientes do Hospital Dório Silva que me inspiraram a desenvolver este trabalho e dos quais guardo grandes memórias.

À minha mãe, Maria Gisele Salume, por compartilhar comigo uma jornada inteira de vida.

Ao meu filho querido Benjamin, a quem dedico todo o meu ser.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Creuza Rachel Vicente, por sua delicadeza, paciência e disponibilidade durante a execução deste trabalho.

À Carolina Luiza de Mattos e Bianca Bianchini por me auxiliarem grandemente na coleta dos dados.

Ao estimado amigo Alexandre Rodrigues da Silva pela parceria de tantos anos no Hospital Dório Silva.

Aos professores que tive a honra de conhecer e aprender durante o período de cumprimento das disciplinas, qualificação e defesa.

Aos queridos colegas de mestrado, Letícia Pedrini, Franco Salume e Lino Neves, sempre generosos quando precisei de auxílio.

RESUMO

Carolina Salume Xavier. **Perfil epidemiológico e microbiológico de pacientes com osteomielites em um serviço de referência no estado do Espírito Santo entre 2017 e 2019, 2022.** Dissertação para obtenção de título de mestrado em doenças infecciosas – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2022.

Resumo

Introdução: Uma das complicações mais desafiadoras da cirurgia do trauma é a infecção após fixação de fratura (IAFF), cujo diagnóstico precoce e manejo adequado é essencial para a prevenção da osteomielite crônica, que vem aumentando globalmente ao longo dos anos. A crescente ocorrência de acidentes de trânsito com traumas de alta energia, aliado a ocorrência de fraturas expostas de manejo complexo são possíveis fatores que contribuem para este aumento. A maior frequência de microorganismos multirresistentes tem tornado o tratamento cada vez mais desafiador e uma equipe multidisciplinar incluindo ortopedistas e infectologistas se faz necessária para conduzir adequadamente os casos. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico e microbiológico dos pacientes com osteomielites atendidos no Hospital Dório Silva (HDS) entre 2017 e 2019, e seu progresso após tratamento cirúrgico em 12 meses. **Métodos:** Foi conduzido um estudo de série de casos de pacientes com diagnóstico de osteomielites acompanhados no HDS, com avaliação de variáveis clínico-demográficas, microorganismos identificados em culturas de fragmentos ósseos e desfecho clínico após 12 meses do tratamento concluído. **Resultados:** Cento e setenta e nove pacientes foram incluídos no estudo. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (n = 128; 71,5%) e foram diagnosticados com osteomielite crônica (n = 169; 94,4%). Cento e trinta e sete das osteomielites foram causadas por apenas um agente bacteriano (76,6%), e 42 (26,47%) foram polimicrobianas. Do total de pacientes estudados, 140 (78,2%) apresentaram recorrência osteomielite. Foram isolados 278 patógenos, sendo os mais prevalentes os cocos gram-positivos, *Staphylococcus aureus* (n = 104; 37,4%) e *Staphylococcus coagulase negativa* (n = 52; 18,7%) seguidos das bactérias gram-negativas (n = 109; 39,2%). **Conclusão:** O perfil epidemiológico e microbiológico encontrado é semelhante à literatura vigente, sendo a maior prevalência de osteomielite crônica pós traumática de membros inferiores entre homens com idade acima de 50 anos, e infecções por cocos gram-positivos, porém com uma proporção maior de recorrências. Este estudo aponta para a importância de elucidar os fatores de risco que levam à recorrência da infecção, bem como de estruturar serviços de saúde formados por equipe multidisciplinar integrada para atendimento dos pacientes vítimas de fraturas ortopédicas.

Palavras-chave: Infecção após fixação de fratura, osteomielite, microbiologia, recorrência.

ABSTRACT

Carolina Salume Xavier. **Epidemiological and microbiological profile of patients with osteomyelitis at a reference center in Espírito Santo between 2017 and 2019**, 2022. Dissertation for obtaining a master's degree in infectious diseases – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2022.

Abstract

Introduction: One of the most challenging complications of trauma surgery is infection after fracture fixation (IAFF), whose early diagnosis and proper management is essential for the prevention of chronic osteomyelitis, which has increased globally over the years. The increasing occurrence of traffic accidents which lead to high-energy traumas and complex open fractures, is a factors that contributes to the this rising number. The higher frequency of multidrug-resistant microorganisms makes treatment even more challenging and a multidisciplinary team including orthopedic surgeons and infectious disease specialists is necessary to manage the cases properly. **Objective:** Describe the epidemiological and microbiological profile of patients with osteomyelitis assisted at Hospital Dório Silva (HDS) between 2017 and 2019, and their clinical outcome evaluated 12 months after surgical treatment. **Methods:** A case series study of patients diagnosed with osteomyelitis assisted at HDS was conducted, evaluating clinical-demographic variables, microorganisms identified in cultures of bone fragments and clinical outcome 12 months after treatment was completed. **Results:** One hundred and seventy-nine patients were included in the study. Most patients were male (n = 128; 71.5%) and diagnosed with chronic osteomyelitis (n = 169; 94.4%). One hundred and thirty-seven of the osteomyelitis cases were caused by a single bacterial agent (76.6%), and 42 (26.47%) were polymicrobial. One hundred and forty patients (78.2%) presented with recurrence of osteomyelitis. The most prevalent pathogens identified were gram-positive cocci, *Staphylococcus aureus* (n = 104; 37.4%) and coagulase-negative *Staphylococcus* (n = 52; 18.7%) followed by gram-negative bacteria (n = 109; 39.2%). **Conclusion:** The epidemiological and microbiological profile found in this study is similar to the current literature, and have shown a highest prevalence of chronic post-traumatic osteomyelitis of the lower limb among men over 50 years old, and infections by gram-positive cocci, but with a higher proportion of recurrences. It points out to the importance of elucidating the risk factors that lead to recurrence of the infection, as well as structuring health centers compound by an integrated multidisciplinary team to assist patients with orthopedic fractures and consequent bone infections.

Keywords: Infection after fracture fixation, osteomyelitis, microbiology, recurrence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fisiopatologia, classificação e algoritmo de tratamento da IAFF.	13
Figura 2- Internações por osteomielites no ES.....	17
Figura 3- Fistulização e formação do sequestro ósseo nas osteomielites.....	19
Figura 4- Pacientes incluídos e excluídos do estudo	29
Figura 5- Microrganismos identificados em culturas de fragmentos ósseos, incluindo todas as abordagens cirúrgicas realizadas, em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019, por coloração de gram.	34
Figura 6- Distribuição das bactérias gram-negativas em culturas de fragmentos ósseos, incluindo todas as abordagens cirúrgicas realizadas, em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.	34
Figura 7- Percentual de resistência a metilina dos S. aureus identificados em culturas de fragmentos ósseos dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.....	36
Figura 8- Percentual de sensibilidade a carbapenêmicos dos Gram-negativos predominantes em culturas de fragmentos ósseos dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.	37
Figura 9- Percentual de recorrência das osteomielites avaliada em 12 meses após o término do tratamento com antimicrobianos , por microrganismo identificado em cultura de fragmento ósseo do 1º procedimento cirúrgico.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação das osteomielites segundo Waldvogel.	12
Tabela 2- Classificação das osteomielites segundo Cierny-Mader.	13
Tabela 3 - Classificação das osteomielites segundo Lima e Zumioti.....	14
Tabela 4- Características demográficas e clínicas dos pacientes com osteomielites atendidos no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.	31
Tabela 5- Características demográficas e clínicas dos pacientes com osteomielites atendidos no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019, de acordo com o progresso da infecção pós- tratamento cirúrgico.....	33
Tabela 6- Microrganismos identificados em culturas de fragmentos ósseos, incluindo todas as abordagens cirúrgicas realizadas, em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.	35
Tabela 7- Microrganismos identificados na primeira abordagem cirúrgica para o tratamento da osteomielite dos pacientes que evoluíram com recorrência ao longo do tratamento com antimicrobianos, no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.....	39
Tabela 8- Microrganismos identificados nas abordagens cirúrgicas subsequentes nos pacientes que evoluíram com recorrência da infecção ao longo do tratamento com antimicrobianos e que tiveram S.aureus identificado na cultura de fragmento ósseo coletada na primeira abordagem cirúrgica, no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.	40
Tabela 9- Microrganismos identificados nas abordagens cirúrgicas subsequentes nos pacientes que evoluíram com recorrência da infecção ao longo do tratamento com antimicrobianos e que tiveram Staphylococcus coagulase negativa (SNC) identificado na cultura de fragmento ósseo coletada na primeira abordagem cirúrgica, no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.....	40
Tabela 10- Microrganismos identificados nas abordagens cirúrgicas subsequentes nos pacientes que evoluíram com recorrência da infecção ao longo do tratamento com antimicrobianos e que tiveram bactérias gram-negativas identificadas nas culturas de fragmento ósseo coletadas na primeira abordagem cirúrgica, no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.....	41

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Definições.....	11
1.2 Fatores de risco para infecção	15
1.3 Fatores de risco para recorrência	15
1.4 Epidemiologia.....	16
1.5 Microbiologia	17
1.6 Fisiopatologia	18
1.7 Diagnóstico.....	19
1.8 Prevenção.....	20
1.9 Tratamento.....	21
1.10 Impacto socioeconômico	23
2 OBJETIVOS.....	25
Objetivo geral	25
Objetivos específicos	25
3 MÉTODOS.....	26
Local de Estudo	26
Variáveis de estudo.....	27
Análises estatísticas	28
Considerações éticas.....	28
5 RESULTADOS	29
Características clínico-demográficas	29
Características clínico-demográficas de acordo com o progresso da infecção pós- tratamento cirúrgico.....	31
Características microbiológicas	33
Características microbiológicas de acordo com o progresso da infecção pós- tratamento cirúrgico.....	37

6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

Uma das complicações mais desafiadoras da cirurgia do trauma é a infecção pós fixação de fratura (IAFF), cujo manejo inadequado pode levar à osteomielite crônica, uma infecção óssea persistente, de difícil tratamento e com alto risco de recorrência. O insucesso do tratamento das osteomielites pode resultar em perda funcional permanente ou mesmo amputação do membro afetado, representando alto impacto socioeconômico e na qualidade de vida dos pacientes (JIANG et al., 2019; METSEMAKERS et al., 2018b).

Os traumas de alta energia, causados por acidentes de trânsito ou lesões por armas de fogo, cursam com fraturas graves, muitas vezes expostas, que têm chance de infectar em até 30% dos casos (FOSTER et al., 2020; PAIVA et al., 2015). Dentre os países da América Latina, o Brasil é o líder em número de traumas causados por acidentes automobilísticos, em especial motocicletas (PADILLA ROJAS et al., 2019).

Além da inoculação direta no osso como resultado de trauma ou cirurgia, o desenvolvimento da osteomielite pode ocorrer como resultado da disseminação hematogênica de microorganismos ou de modo contíguo a partir dos tecidos moles e articulações adjacentes, como nos casos de pé diabético e infecções após artroplastias (DANIEL P LEW, 2004; SIA; BERBARI, 2006).

1.1 Definições

Waldvogel (1970) denominou as infecções ósseas como osteomielites e as classificou com base na duração, mecanismo de infecção e presença de insuficiência vascular (WALDVOGEL FA, 1970) (Tabela 1). A classificação de Cierny-Mader (1984) incorporou fatores prognósticos e sugeriu o tratamento para cada estágio clínico de acordo com o tipo anatômico e a classe fisiológica do hospedeiro (CIERNY; MADER, 1984) (Tabela 2).

Por mecanismo de infecção

Hematógena: disseminação da infecção para o osso através do sangue

Secundária a um foco contíguo de infecção (sem ou com vasculopatia generalizada): após um traumatismo, cirurgia ou inserção de uma prótese articular

Secundária à insuficiência vascular (habitualmente, nas infecções de pé diabético)

Por duração e complicações da infecção

Aguda: anterior à destruição óssea e capaz de responder apenas aos antibióticos

Crônica: associada à necrose avascular do osso e formação de sequestro (osso morto); o desbridamento cirúrgico geralmente é necessário para a cura

Tabela 1- Classificação das osteomielites segundo Waldvogel.

Traduzido de: BENJAMIN A LIPSKY; ANTHONY R. BERENDT, 2010

Tipo anatômico

Tipo	Características
I	Osteomielite medular
II	Osteomielite superficial
III	Osteomielite localizada
IV	Osteomielite difusa

Classe fisiológica

Tipo	Características
A	Bom sistema imunológico
B	Localmente (B1) ou sistemicamente comprometido (Bs)
C	Necessita de tratamento supressivo ou sem indicação de tratamento Deficiência mínima Tratamento pior que a doença Não candidato a cirurgia

Fatores que afetam a classe fisiológica

Fatores sistêmicos (s)	Fatores locais (l)
Desnutrição	Linfedema crônico
Insuficiência renal ou hepática	Estase venosa
Diabetes mellitus	Comprometimento de grandes vasos
Doença auto-imune	Arterite
Hipóxia crônica	Cicatrização extensiva
Extremos de idade	Fibrose por radiação
Imunossupressão	Doença de pequenos vasos
Imunodeficiência	Tabagismo

Tabagismo
 Etilismo
 Doença maligna

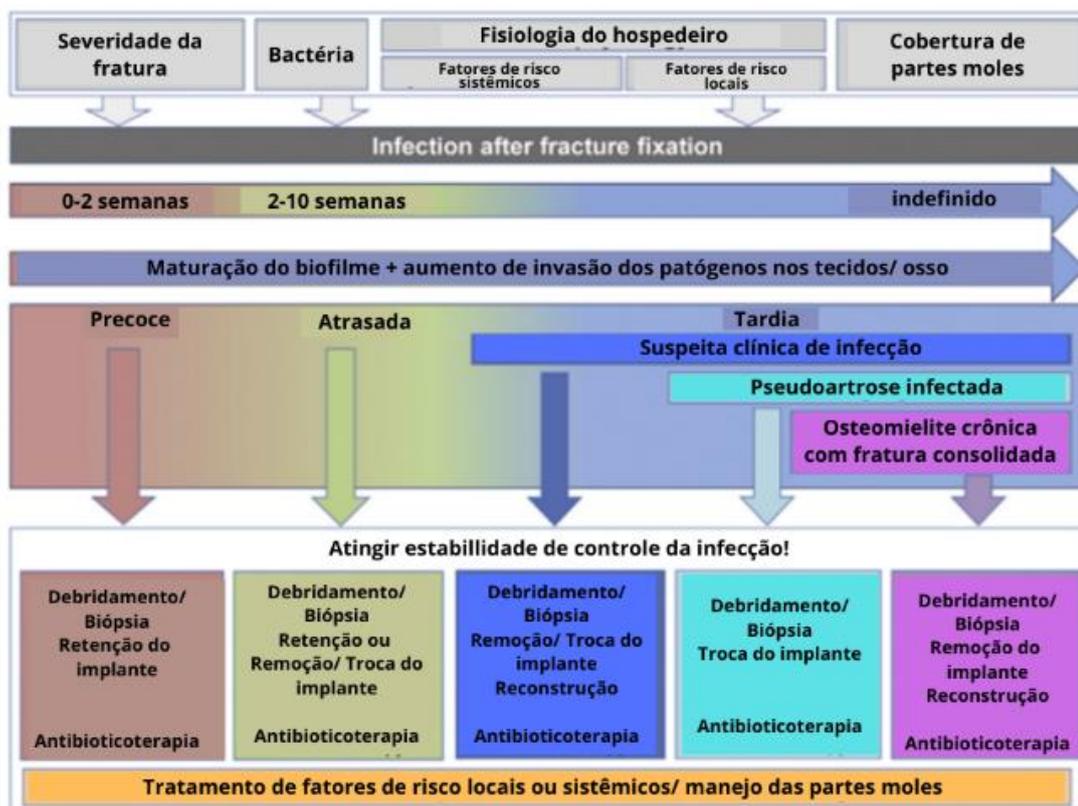
Neuropatia

Tabela 2- Classificação das osteomielites segundo Cierny-Mader.

Traduzido de: PANTELI, M.; GIANNOUDIS, P. V., 2016

Willenegger e Roth (1986) classificaram as IAFF de acordo com o momento do diagnóstico da infecção em relação à osteossíntese em precoce (menos de duas semanas), atrasada (duas a 10 semanas) e tardia (mais de 10 semanas) (WILLENEGGER; ROTH, 1986). Mais recentemente, METSEMAKERS et al (2018) dividiu a infecção tardia em suspeita clínica de infecção, pseudoartrose infectada, quando não há sinais e consolidação da fratura, ou osteomielite crônica, quando há sinais de consolidação da fratura, e recomendou estratégias terapêuticas por tipo de classificação das IAFF. Esses conceitos são essenciais para o planejamento cirúrgico, uma vez que a manutenção, troca ou remoção do implante dependerá do tempo de infecção e da consolidação ou não da fratura (Figura 1).

Figura 1- Fisiopatologia, classificação e algoritmo de tratamento da IAFF.



Traduzido de: METSEMAKERS et al., 2018

Lima e Zumiotti (1999) classificaram as osteomielites em hematogênica, por contiguidade e pós-traumáticas e as dividiram em agudas e crônicas de acordo com tempo de apresentação do quadro infeccioso (LIMA; ZUMIOTTI, 1999)(Tabela 3).

Mecanismo de Infecção Óssea	Características
Hematogênica	Secundária ao transporte bacteriano pelo sangue. Maiorias das infecções nas crianças.
Por contiguidade	Inoculação bacteriana secundária a uma infecção de partes moles adjacentes.
Pós-traumáticas	Inoculação bacteriana diretamente no foco de fratura. Inclui as osteomielites pós-fraturas expostas e pós-operatórias.
Osteomielite da coluna vertebral	Frequentemente por disseminação hematogênica. Disco vertebral pouco vascularizado dificulta o tratamento.
Tempo de Infecção	Características
Aguda	Episódios iniciais de osteomielite, com menos de quatro semanas de evolução
Crônica	Casos com mais de quatro semanas de evolução, em geral recidivas de casos agudos

Tabela 3 - Classificação das osteomielites segundo Lima e Zumiotti.

Ao contrário das infecções relacionadas às artroplastias (MCNALLY et al., 2021) não há uma padronização de critérios para definição de IAFF. A literatura sobre trauma frequentemente cita as Diretrizes do Centro de Controle de Doenças (CDC) para infecção de sítio cirúrgico (ISC), dividindo-a em superficiais, incisional profunda e órgão/espaco (MANGRAM et al., 1999) . A osteomielite por sua vez é classificada separadamente. O mesmo ocorre com as definições da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013). Uma revisão sistemática avaliou 100 ensaios clínicos randomizados controlados, publicados entre 1985 e 2015, quanto a definição de complicações infecciosas após a fixação de fraturas em cada estudo. Destes, dois estudos (2%) utilizaram uma definição validada de IAFF, em 28 (28%) foram utilizadas definições criadas pelos próprios autores e em

70 (70%) não havia uma descrição de definição de IAFF nos métodos (METSEMAKERS et al., 2018a).

Apesar da tendência atual em se usar na prática clínica os termos IAFF, neste estudo usaremos os termos osteomielite aguda e osteomielite crônica de acordo com a classificação de Lima e Zumiotti (LIMA; ZUMIOTTI, 1999), uma vez que os registros em prontuário seguiam tal classificação.

1.2 Fatores de risco para infecção

A incidência de osteomielite pode variar de aproximadamente 1% após a fixação cirúrgica de fraturas fechadas de baixa energia, a mais de 30% em fraturas complexas expostas da tíbia (METSEMAKERS et al., 2018b).

O risco de desenvolver uma osteomielite é multifatorial e depende das interações entre os fatores ambientais e fatores do hospedeiro. Fatores ambientais incluem características da lesão, localização e tipo de fratura, lesão de pele e tecidos moles, tipo de microrganismo envolvido, tempo de evolução e estratégia terapêutica (JIANG et al., 2015). Dentre os fatores de risco relacionados ao paciente estão o tabagismo, que pode retardar cicatrização de feridas e aumentar o risco de infecção, além de obesidade, extremos de idade, diabetes mellitus, uso de esteroides ou imunossupressores, e desnutrição (FOSTER et al., 2020; METSEMAKERS et al., 2018b).

1.3 Fatores de risco para recorrência

Fatores do hospedeiro e a virulência bacteriana podem levar à infecção persistente ou recorrência da osteomielite (KAVANAGH et al., 2018). Altas taxas de recorrência são descritas globalmente em diversas coortes (GARCIA DEL POZO et al., 2018; JORGE et al., 2017; LIN; VASUDEVAN; TAMBAYAH, 2016; WANG et al., 2020). Um estudo chinês analisou retrospectivamente 424 pacientes entre 2013 e 2017 e encontrou uma taxa de recorrência de 14,66% em osteomielites pós-traumáticas, e de 28% por infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, sendo fatores de risco para recorrência o número de reabordagens cirúrgicas maior ou igual a três, a fixação interna no primeiro estágio e as osteomielites pós traumáticas (WANG et al., 2020). No Brasil, Jorge *et al.* (2017) avaliaram 193 pacientes entre 2007 e 2012, em um hospital terciário de referência ortopédica em São Paulo, tendo encontrado uma taxa de

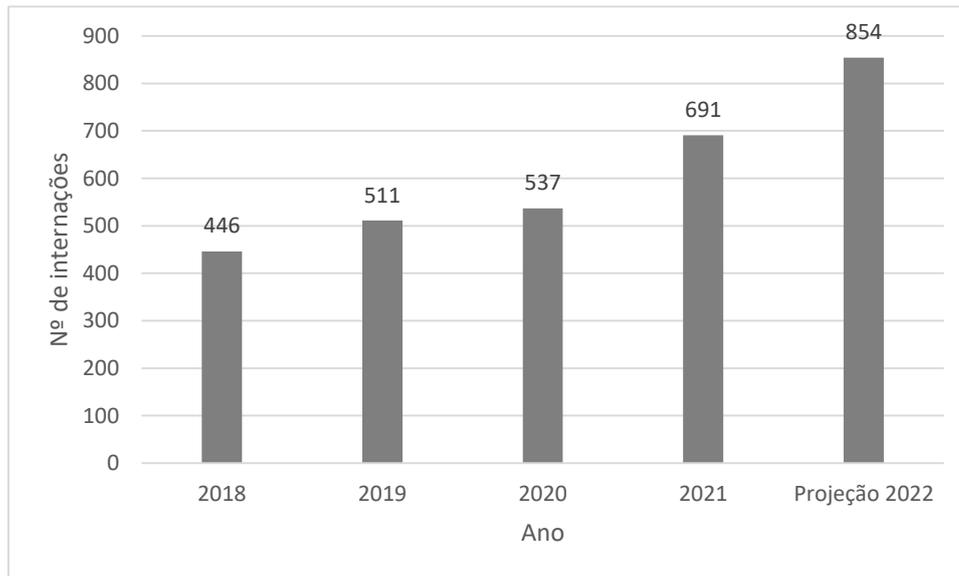
recorrência de 20%. Dentre os fatores de risco associados, estavam idade avançada e infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.

1.4 Epidemiologia

A incidência das osteomielites vem aumentando globalmente ao longo dos anos. Um estudo de coorte histórica de base populacional na Alemanha observou um aumento de 10,44% na incidência de osteomielites entre os anos de 2008 e 2018 no país, sendo maior a prevalência de osteomielites de membros inferiores e em homens acima de 60 anos (WALTER et al., 2021). Nos Estados Unidos, um estudo de desenho semelhante avaliou 760 casos de osteomielites em residentes de Olmsted County, Minnesota, e observou um aumento de 11,4 casos por 100.000 habitantes no período de 1969 a 1979 para 24,4 por 100.000 habitantes no período de 2000 a 2009, sendo a maior prevalência entre homens acima de 60 anos e em topografia de membros inferiores (KREMERS et al., 2014). Em ambas casuísticas, além dos avanços no diagnóstico, o aumento da expectativa de vida da população com diabetes mellitus levando a mais casos de neuropatia, insuficiência vascular e complicações infecciosas, são fatores que possivelmente justificam tal tendência. Uma coorte retrospectiva que avaliou 394 pacientes com osteomielite crônica de extremidades em um hospital no sul da China, entre 2010 e 2015, também observou um aumento de incidência da doença, porém entre adultos jovens, previamente saudáveis, envolvidos em acidentes de trânsito e violência interpessoal (JIANG et al., 2015).

No Brasil, há poucos estudos publicados quanto o perfil epidemiológico e microbiológico das osteomielites, sendo estes em sua maioria conduzidos em serviços de referência em traumatologia ortopedia em São Paulo. No Espírito Santo, até a presente data, não há estudos publicados acerca do tema. Dados do departamento de informática do Sistema Único de Saúde, DATASUS, mostram o nº de internações por Classificação Internacional das Doenças, CID-10 M86, referente às osteomielites. No ano de 2018, ocorreram 16.148 internações por osteomielites no Brasil, sendo 39,9% dos casos concentrados na região Sudeste. Em São Paulo foram 3460 (21,4%) casos, em Minas Gerais, 1890 (11,7%), no Rio de Janeiro, 641 (4%) e no Espírito Santo, 446 (2,8%) casos. No Espírito Santo observa-se um aumento progressivo de casos, sendo que a projeção 2022 representa quase o dobro de casos observados em 2018 (Figura 2).

Figura 2- Internações por osteomielites no ES



Fonte: SIH-SUS Brasil, 2022.

1.5 Microbiologia

Globalmente, os microrganismos mais prevalentes na etiologia das osteomielites são os cocos gram-positivos, representados pelos *Staphylococcus aureus*, seguidos pelos *Staphylococcus coagulase negativa* (SCN), e os bacilos gram-negativos, sendo suas incidências variáveis (GARCIA DEL POZO et al., 2018; HATZENBUEHLER; PULLING, 2011; KUEHL et al., 2019; MA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2016b; VLADIMIR CORDEIRO DE CARVALHO, 2012)

Nos países da América Latina, onde a etiologia das fraturas está relacionada aos traumas de alta energia, como acidentes motociclísticos e fraturas causadas por projéteis de arma de fogo, há aumento das taxas de osteomielites por bacilos gram-negativos (DA SILVA; SALLES, 2021; GUERRA et al., 2017; JORGE et al., 2017; RINCON-CARDOZO, 2016; YANO et al., 2014). Um estudo retrospectivo conduzido em um hospital terciário referência em ortopedia em São Paulo, mostrou, dentre pacientes com diagnóstico de IAFF entre 2005 e 2012, uma prevalência de *Staphylococcus aureus* de 23% em fraturas expostas, sendo 75% destes resistentes a meticilina (MRSA). Dentre as fraturas fechadas, em 33% foram isolados *Staphylococcus aureus*, sendo 66% MRSA. Os *Staphylococcus coagulase negativa* representaram o segundo grupo com maior prevalência na população estudada. Dentre os gram-negativos, *Acinetobacter baumannii* predominou dentre os pacientes com fraturas expostas e *Pseudomonas aeruginosa*

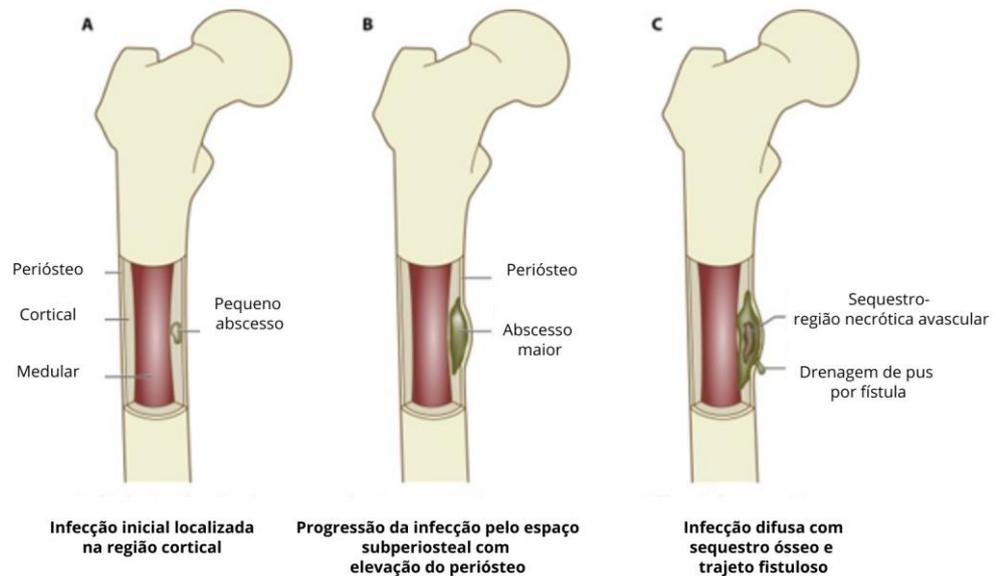
dentre os pacientes com fraturas fechadas, tendo ambos mostrado baixa sensibilidade a carbapenêmicos (57 e 47%, respectivamente)(OLIVEIRA et al., 2016b).

1.6 Fisiopatologia

A osteomielite é caracterizada como uma doença óssea inflamatória, causada por fungos ou bactérias, na qual ocorre uma inflamação local severa, comprometimento da vasculatura e perda e destruição óssea progressiva, com possibilidade de evoluir para um estágio crônico e persistente. Estruturas diferentes podem estar envolvidas, como medular óssea, córtex, periósteo e partes do tecido mole circundante (DANIEL P LEW, 2004; SIA; BERBARI, 2006). O hospedeiro responde à presença de microorganismos liberando fatores inflamatórios e enzimas degradativas das células imunes, que contribuem para a destruição da matriz óssea e das trabéculas ósseas (KAVANAGH et al., 2018).

Leucócitos mortos e outras células hospedeiras e bacterianas levam a formação de conteúdo purulento, que ao preencher os espaços intercelulares levam à formação de um abscesso. Na infecção crônica, os abscessos podem prejudicar o fluxo sanguíneo e remover o periósteo, criando uma área de osso avascularizado e necrótico chamado sequestro ósseo. O conteúdo purulento pode ser drenado ao meio externo através de uma fístula (Figura 3). O comprometimento vascular prejudica a penetração de antibióticos sistêmicos, contribuindo para a persistência e a dificuldade de erradicação da infecção (KAVANAGH et al., 2018).

Figura 3- Fistulização e formação do sequestro ósseo nas osteomielites



Traduzido de KAVANAGH et al., 2018.

Os mecanismos desenvolvidos pelo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativa contribuem para a persistência e aumenta as chances de recorrência da infecção. Na osteomielite crônica, isto é parcialmente atribuído à formação de biofilmes, que protegem o microorganismo da ação dos antibióticos e da resposta imune do hospedeiro, sendo a principal causa da quiescência clínica da infecção. Além do biofilme, as células persistentes e variantes de pequenas colônias (SCVs), capazes de sobreviver intracelularmente em um estado latente por muitos anos, também têm papel importante na recorrência das osteomielites (GIMZA; CASSAT, 2021; KAVANAGH et al., 2018).

1.7 Diagnóstico

A apresentação clínica das osteomielites é ampla e o diagnóstico preciso é essencial para o tratamento e obtenção de melhores resultados. Os princípios centrais do diagnóstico em infecção ortopédica giram em torno de dois princípios fundamentais: detecção do patógeno e detecção da resposta inflamatória do hospedeiro.(HIGGINS; SUH; TANDE, 2022).

A detecção do patógeno deve ser feita por meio da obtenção de amostras de fragmento ósseo. Em infecções pós artroplastias, a cultura de líquido sinovial e tecidos periprotéticos também deve ser realizada. A identificação dos microorganismos pode ser feita por técnicas de cultura ou por biologia molecular (HIGGINS; SUH; TANDE, 2022).

Os marcadores inflamatórios séricos, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), são exames acessíveis e muito utilizados. A sensibilidade e especificidade do VHS e do PCR isoladamente ou em combinação para o diagnóstico de osteomielite é geralmente superior a 90%, em especial quando combinado com a contagem de glóbulos brancos (LIN; VASUDEVAN; TAMBYAH, 2016). A análise histopatológica do espécime clínico mostra infiltrado inflamatório e pode ajudar no diagnóstico das infecções ósseas (HIGGINS; SUH; TANDE, 2022).

A radiografia simples é amplamente utilizada no diagnóstico de infecções ósseas, embora as alterações radiográficas relacionadas à osteomielite possam levar algumas semanas para surgir. Tais alterações se apresentam como osteopenia focal, periostite e, em estágios mais avançados de infecção, como nas osteomielites crônicas, desenvolvimento do sequestro ósseo (HIGGINS; SUH; TANDE, 2022).

A tomografia computadorizada é superior à radiografia convencional, porém menos sensível do que a ressonância nuclear magnética na avaliação das osteomielites. A ressonância nuclear magnética é o melhor exame de imagem atualmente disponível devido à sua alta sensibilidade em detectar osteomielite precoce, além da possibilidade de melhor avaliação das partes moles. A realização de ambos exames, no entanto, pode ser afetada por alterações artefactuais de implantes ortopédicos, quando existentes. (HIGGINS; SUH; TANDE, 2022; LEE et al., 2016).

1.8 Prevenção

Considerando o impacto socioeconômico relacionado às osteomielites, faz-se importante focar em medidas preventivas, que podem ser divididas em fases pré-operatórias, perioperatórias e pós-operatórias, de acordo com as diretrizes do Centro de Controle de Prevenção e Doenças (CDC) (MANGRAM et al., 1999) e Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2018).

A avaliação da colonização por *Staphylococcus aureus* seguida de descolonização e mudança na antibioticoprofilaxia, quando indicadas, higienização adequada das mãos, tricotomia com tricotomizador fora da sala cirúrgica, banho pré-operatório com clorexidina, antissepsia da pele com formulações alcoólicas são medidas de prevenção de infecção de sítio cirúrgico realizadas

na fase pré-operatória. No peri-operatório, a antibioticoprofilaxia, o ambiente da sala cirúrgica, incluindo roupas cirúrgicas, ventilação e controle de entrada e saída de pessoas, e a esterilização de instrumentais cirúrgicos, podem influenciar no risco de desenvolvimento de infecção. A hipotermia e a hiperglicemia durante o intra-operatório são fatores que elevam o risco de infecção, e devem ser bem controlados (MANGRAM et al., 1999; WHO, 2018).

No pós-operatório, a higienização das mãos e cuidados com a ferida são necessários para prevenir infecções (MANGRAM et al., 1999; WHO, 2018). Estudos abordando o banho precoce versus tardio dos pacientes com ferida cirúrgica não encontraram diferença no desenvolvimento de infecções (DAYTON; FEILMEIER; SEDBERRY, 2013; YU et al., 2016), bem como a troca precoce versus tardia do curativo após o fechamento primário realizado no centro cirúrgico (TOON et al., 2015).

Os cuidados multidisciplinares são fundamentais da prevenção das osteomielites e uma estreita cooperação entre os cirurgiões ortopedistas, anestesistas, infectologistas, enfermeiros, farmacêuticos e microbiologistas é necessária (METSEMAKERS et al., 2018b).

1.9 Tratamento

O tratamento das osteomielites requer uma abordagem interdisciplinar, incluindo cirurgiões ortopedistas, cirurgiões plásticos e infectologistas (FRITZ; MCDONALD, 2008) e deve envolver uma combinação de avaliação do paciente, intervenção cirúrgica, estabilização da fratura, manejo de espaço morto, e antibioticoterapia guiada por cultura (METSEMAKERS et al., 2020, 2018b; PARSONS; STRAUSS, 2004).

O desbridamento cirúrgico deve envolver a excisão de tecidos necróticos e infectados, avaliação da estabilidade da fratura, remoção de corpos estranhos (por exemplo, sequestros, parafusos quebrados, suturas) e coleta de múltiplas amostras de tecido moles e ósseos para cultura e histopatológico (SCHMIDT; SWIONTKOWSKI, 2000). O desbridamento radical não deve ser limitado pela preocupação de criar defeitos ósseos ou de tecidos moles. Neste caso, o manejo das falhas ósseas deve ser realizado. Enxertos ósseos, preenchimento com cimento, vidro bioativo, ressecção com alongamento ósseo por método Ilizarov são algumas das técnicas utilizadas no manejo das falhas ósseas (PANTELI; GIANNOUDIS, 2016). A cobertura adequada dos tecidos moles também é essencial, e algumas vezes requer o envolvimento de cirurgiões plásticos ou microcirurgiões no processo (WILLENEGGER; ROTH, 1986).

Aliado ao tratamento cirúrgico, a antibioticoterapia guiada por cultura é imprescindível para o sucesso terapêutico. A escolha e tempo de uso do antimicrobiano deve ser baseada nos microrganismos identificados, penetração tecidual óssea (CONTERNO; DA SILVA FILHO, 2009; LANDERSDORFER et al., 2009) tolerância e presença ou não de implante ortopédico (METSEMAKERS et al., 2018b; TRAMPUZ; ZIMMERLI, 2006). O uso de antibioticoterapia por via parenteral não é superior à via oral no tratamento das infecções osteoarticulares (LI et al., 2019). No entanto, o tratamento das osteomielites causadas por microorganismos multirresistentes em geral necessita de antibioticoterapia via parenteral, sendo o sistema de Terapia Antimicrobiana Parenteral Ambulatorial essencial para desospitalização e assistência adequada destes pacientes (BERNARD et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2016a; TICE, 2001).

Entende-se por Terapia Antimicrobiana Parenteral Ambulatorial (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy – OPAT) a administração de terapia antimicrobiana parenteral (intravenosa ou intramuscular) sem que ocorra pernoite no hospital, sendo reservada para pacientes nos quais a terapia antimicrobiana parenteral é necessária, porém quando não há indicação de internação hospitalar. Através da implementação de OPAT no sistema de saúde, é possível reduzir tempo de internação, custos assistenciais e o risco de desenvolvimento de infecções associadas aos serviços de saúde (CHAPMAN et al., 2009). Ademais, o tratamento via ambulatorial pode permitir a reinserção social e retorno do paciente às atividades laborativas (BERNARD et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2016a; TICE, 2001).

A antibioticoterapia local está disponível e tem ganhado atenção nos últimos anos. Cimento ósseo com antibióticos, biovidro, enxerto ósseo com antibióticos e grânulos de hidroxapatita e sulfato de cálcio são sistemas locais de liberação de drogas usando carreadores especiais e outros estão atualmente em estudo. Tais sistemas têm a vantagem de aumentar a penetração dos locais de antimicrobianos, proporcionando liberação sustentada dos antimicrobianos no tecido ósseo infectado. Ademais, a incorporação de materiais osteoindutores e osteocondutores nestes sistemas auxilia na proliferação e diferenciação óssea, contribuindo para a regeneração óssea. Nas falhas ósseas, alguns desses sistemas também fornecem suporte mecânico para os ossos longos durante o processo de cicatrização (WASSIF et al., 2021).

Dada à complexidade do manejo das osteomielites, um time multidisciplinar capacitado, engajado e com expertise em infecções osteoarticulares, é essencial para o sucesso do tratamento e desfecho favorável do paciente (LENTINO, 2003; SALVANA J, 2005; TRIMAILLE et al., 2020; VASOO et al., 2019). O diagnóstico correto e precoce, a intervenção cirúrgica assertiva, a escolha correta do antimicrobiano são fundamentais para evitar a

ocorrência da osteomielite crônica (METSEMAKERS et al., 2020, 2018b; PARSONS; STRAUSS, 2004).

1.10 Impacto socioeconômico

O impacto econômico, social e psicológico relacionado às osteomielites é extremamente relevante. Os custos do tratamento, considerando procedimentos cirúrgicos necessários, tempo de internação hospitalar, antibioticoterapia parenteral ou oral e próteses, órteses e materiais especiais (OPME) são elevados. Estudos em diversos países demonstram que os custos dobram ou triplicam dentre tais pacientes (EDWARDS et al., 2008; POLLARD et al., 2006; THAKORE et al., 2015; WHITEHOUSE et al., 2002) . Um recente estudo chinês avaliou o custo para tratamento de 278 pacientes com diagnóstico de osteomielites crônicas pós-traumáticas, tendo encontrado um custo médio por paciente internado de US\$ 10.504, um montante 4,8 vezes maior do que o encontrado no grupo controle. O maior custo foi relacionado a OPME, em especial fixador externo circular (60%), seguido de custos farmacêuticos (medicação, materiais, componentes hemoterápicos (12%) e custos com tratamento (taxas de centro cirúrgico e anestesia) (JIANG et al., 2020). Metsemakers et al.(2017) analisaram 358 pacientes com infecção pós fixação de fratura de tíbia e encontraram custos de tratamento aproximadamente 6,5 vezes maiores em comparação com pacientes não infectados (€ 44.468 [13.574 – 71.125] vs. € 6.855 [4.899 – 10.495]. O maior custo foi relacionado ao tempo de internação (62%), que foi de 54 dias em média nas fraturas de tíbia complicadas com osteomielites.

Um estudo de caso-controle realizado no Hospital da Universidade de Duke, na Carolina do Norte, Estados Unidos analisou custos, tempo médio permanência e impacto na qualidade de vida dos pacientes com infecção de sítio cirúrgico ortopédicas. Observou-se que as infecções ortopédicas prolongaram em duas semanas o tempo de internação do paciente, aumentaram em duas vezes a taxa de reinternação e incrementaram os custos de saúde em mais de 300% (WHITEHOUSE et al., 2002). Além disso, como as consequências de tais infecções podem mudar a vida do paciente devido à perda funcional permanente ou amputação do membro, a qualidade de vida do paciente e o seu estado funcional também podem ser afetadas. OLESEN et al.(2017) observaram um aumento de tempo de internação de 41 para 74 dias, e um aumento de custo hospitalar de 63% comparando as fraturas infectadas às fraturas não infectadas. Os custos indiretos relacionados aos dias de afastamento e custos com seguro desemprego também

foram calculados, sendo observado um aumento de 40% em custos e em 430 dias de afastamento laboral.

No Brasil observa-se grande escassez de estudos epidemiológicos sobre a incidência de infecções relacionadas a fraturas ortopédicas, com foco nos aspectos demográficos e microbiológicos, sendo os estudos publicados restritos ao estado de São Paulo. Além do mais, não há até a presente data estudos brasileiros que contemplem os custos do tratamento das infecções ósseas. Estudar a magnitude da questão no país, além de possibilitar uma assistência de maior qualidade a esse grupo de pacientes, permite nortear ações públicas de saúde como dimensionamento da atenção secundária e terciária, serviços de reabilitação, e serviços de antibioticoterapia parenteral ambulatorial.

Considerando a incidência crescente de osteomielites e a ausência de estudos com essa temática no estado do Espírito Santo, não sendo conhecidos portanto os aspectos clínico-demográficos e microbiológicos da doença na região até o momento, este estudo visa analisar o perfil epidemiológico e microbiológico dos pacientes com osteomielites no ES, e levantar hipóteses sobre os fatores de risco para recorrência destas infecções, dando base para futuros estudos sobre possíveis fatores relacionados ao prognóstico pós-cirúrgico de pacientes com osteomielites.

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

Descrever o perfil epidemiológico e microbiológico dos pacientes com osteomielites atendidos no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019, e seu progresso após tratamento cirúrgico em 12 meses.

Objetivos específicos

- Descrever as características demográficas e clínicas gerais e de acordo com o progresso da infecção pós- tratamento cirúrgico;
- Caracterizar os microrganismos isolados nas culturas de fragmentos ósseos de acordo com o progresso da infecção pós-tratamento cirúrgico;
- Dar base para futuros estudos epidemiológicos sobre possíveis fatores relacionados ao prognóstico pós-cirúrgico de pacientes com osteomielites.

3 MÉTODOS

Delineamento do estudo

Foi conduzido um estudo de série de casos de pacientes com diagnóstico de osteomielite acompanhados no Hospital Dório Silva entre os anos de 2017 e 2019. Os dados dos pacientes foram coletados retrospectivamente por meio dos registros em prontuário eletrônico.

Local de Estudo

O Hospital Dório Silva é um hospital estadual terciário localizado no município de Serra, estado do Espírito Santo, que na ocasião do início deste estudo, possuía serviço de ortopedia geral, com 35 leitos de enfermagem, em média 1.200 atendimentos ambulatoriais por mês, abrangendo o atendimento a toda rede estadual de saúde, por meio de referenciamento dos casos.

O hospital era referência em infecções osteoarticulares e possuía ambulatório de infectologia especializado em osteomielites para seguimento dos pacientes, com média de 80 atendimentos ambulatoriais por mês até março de 2020.

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou o surto pelo novo coronavírus uma Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Em 11 de março de 2020, foi declarada, pela OMS, a pandemia por Covid-19. A partir de então, o Hospital Dório Silva se tornou referência estadual para atendimento de casos de Covid-19 no Espírito Santo, tendo sido suspenso o serviço de ortopedia e infecto-ortopedia temporariamente e posteriormente transferido a outro hospital.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes cujo prontuário registrasse histórico de tratamento cirúrgico de osteomielite. Os critérios clínicos utilizados para diagnóstico de osteomielite foram: sinais de infecção pós fixação de fratura recente, como sinais flogísticos locais (edema, calor, hiperemia) distúrbios de cicatrização da ferida operatória, presença ou não de febre e/ou sinais sistêmicos; sinais de infecção tardia, como perda de funcionalidade do membro, dor e presença de trajeto fistuloso (METSEMAKERS et al., 2018b).

Os pacientes deveriam ter sido acompanhados por 12 meses após a suspensão da antibioticoterapia para avaliar o desfecho pós-alta. Foram considerados como critérios de exclusão: 1) pacientes submetidos a amputação no primeiro procedimento para tratamento da osteomielite; 2) pacientes que não realizaram o procedimento cirúrgico para tratamento da

osteomielite no Hospital Dório Silva; 3) pacientes que não compareceram regularmente às consultas médicas durante o tratamento e/ou não fizeram uso regular da antibioticoterapia prescrita; 4) pacientes que não compareceram às consultas de seguimento pós alta (até 12 meses após a suspensão da antibioticoterapia); 5) pacientes que evoluíram a óbito durante o tratamento ou antes de 12 meses de seguimento pós alta.

Variáveis de estudo

Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, diagnóstico (osteomielite crônica ou osteomielite aguda), mecanismo de trauma (fratura exposta ou não exposta), osso afetado (acetábulo, coluna, cotovelo crânio, fêmur, fíbula, joelho, pé, púbis, quadril, tíbia, tornozelo, ulna ou úmero) , técnica cirúrgica (desbridamento cirúrgico com saucerização e/ou sequestrectomia, haste cimentada com antibióticos ou ressecção óssea com transporte ou fixação pelo método ilizarov), número de abordagens cirúrgicas necessárias (desbridamento cirúrgico com saucerização e/ou sequestrectomia), remoção ou retenção do material de síntese, microorganismos identificados em cultura de fragmento ósseo (por espécie, Gram, perfil de resistência), e desfecho (remissão ou recorrência da infecção).

Foi considerado ter atingido a remissão da infecção o paciente que fora tratado com antibioticoterapia guiada por cultura e que, ao fim de 12 meses após o término da antibioticoterapia, apresentou valor de proteína C reativa (PCR) menor que seis mg/dL e de velocidade de hemossedimentação (VHS) menor que os valores de referência (homens com até 50 anos, < 15 mm/hora, e com 50 anos ou mais, < 20 mm/hora; para mulheres com até 50 anos, < 20 mm/hora, e com 50 anos ou mais, < 30 mm/hora), excluídas outras causas que justificassem seu aumento, ausência de alterações de imagem compatíveis com doença em atividade (radiografia simples, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética) e ausência de sinais clínicos compatíveis com doença em atividade (sinais flogísticos locais, distúrbios de cicatrização da ferida operatória, perda de funcionalidade do membro, dor e presença de trajeto fistuloso) (HIGGINS; SUH; TANDE, 2022; LIN; VASUDEVAN; TAMBYAH, 2016; METSEMAKERS et al., 2018b).

Considerou-se como recorrência da infecção o paciente que apresentou durante o tratamento com antimicrobianos ou ao fim de 12 meses após o término da antibioticoterapia: valores de PCR maior que seis mg/dL e de VHS acima dos valores de referência (para homens com até 50 anos, < 15 mm/hora, e com 50 anos ou mais, < 20 mm/hora; para mulheres com até 50 anos, <

20 mm/hora, e com 50 anos ou mais, < 30 mm/hora), exame de imagem que comprovasse doença em atividade e/ou sinais ou sintomas clínicos sugestivos de doença em atividade (sinais flogísticos locais, distúrbios de cicatrização da ferida operatória, perda de funcionalidade do membro, dor e presença de trajeto fistuloso). A presença isolada de provas inflamatórias elevadas não foi considerada diagnóstico de recidiva uma vez que estas podem alterar devido a outros fatores que não a osteomielite. (HIGGINS; SUH; TANDE, 2022; LIN; VASUDEVAN; TAMBYAH, 2016; METSEMAKERS et al., 2018b)..

Pacientes submetidos a uma primeira abordagem cirúrgica para tratamento da osteomielite, que durante o período de antibioticoterapia apresentaram sinais de recorrência (valores de PCR maior que seis mg/dL e de VHS acima dos valores de referência (para homens com até 50 anos, < 15 mm/hora, e com 50 anos ou mais, < 20 mm/hora; para mulheres com até 50 anos, < 20 mm/hora, e com 50 anos ou mais, < 30 mm/hora), exame de imagem que comprovasse doença em atividade e/ou sinais ou sintomas clínicos sugestivos de doença em atividade (sinais flogísticos locais, febre, fístula ativa)), foram submetidos a novas abordagens cirúrgicas para otimização do tratamento da osteomielite.

Análises estatísticas

As variáveis categóricas foram representadas pelas suas frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas contínuas foram representadas por mediana e distância interquartilica. Os dados foram analisados por meio do software SPSS® versão 20 (IBM®).

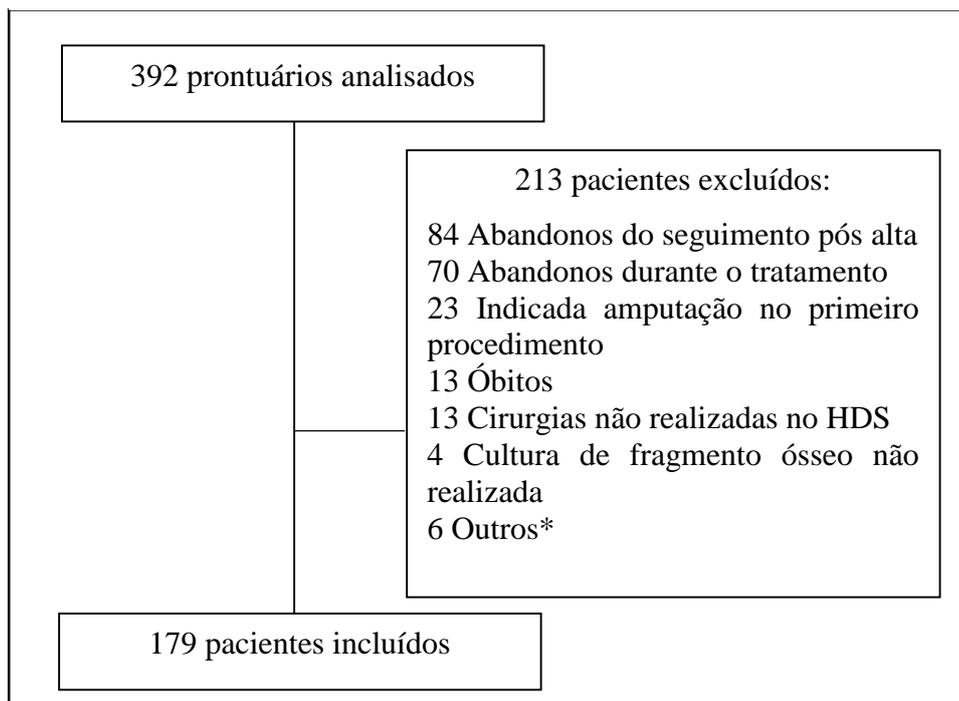
Considerações éticas

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (parecer 4.719.541) (Anexo I).

5 RESULTADOS

Dos 392 pacientes cujos prontuários foram analisados, 213 foram excluídos e 179 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 4).

Figura 4- Pacientes incluídos e excluídos do estudo



Abandonos de seguimento pós alta: pacientes que não retornaram para avaliação após 12 meses do término da antibioticoterapia; Abandonos durante o tratamento: pacientes que abandonaram o acompanhamento durante o tratamento com antimicrobianos; HDS: Hospital Dório Silva.
*Outros: 1 remoção do material de síntese não realizada no 1º procedimento cirúrgico, apesar de indicada; 2 ausência de infecção óssea; 2 cultura de fragmento ósseo negativa; 1 tratamento paliativo para osteomielite.

Vinte e sete (32,2%) dos 84 pacientes que abandonaram o seguimento durante o período de seguimento, e nove (12,9%) dos 70 pacientes que abandonaram o seguimento durante o período de tratamento com antimicrobianos, o fizeram por ocasião do encerramento das atividades do ambulatório de infectologia devido à pandemia da Covid-19.

Características clínico-demográficas

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (n = 128, 71,5%), com mediana de idade de 45 anos, e apresentaram osteomielite crônica (n = 169, 94,4%). A frequência de fraturas fechadas

(n = 84, 46,9%) foi ligeiramente superior à das expostas (n = 76, 42,5%). Fêmur e tíbia foram igualmente acometidos (n = 70, 39,1%), somando 78,2% dos casos, seguidos de pé, tornozelo, antebraço e outros (cotovelo, fíbula, joelho, ombro, púbis, quadril, ulna, úmero). Desbridamento cirúrgico com saucerização ou sequestrectomia foi a técnica cirúrgica mais utilizada (n = 144, 80,4%). (Tabela 4).

Total		
(N = 179)		
Variável	N	%
Idade		
até 20 anos	9	5,0
21- 30 anos	30	16,8
31- 40 anos	32	17,9
41- 50 anos	33	18,4
51- 60 anos	49	27,4
acima de 60 anos	26	14,5
Sexo		
Masculino	128	71,5
Feminino	51	28,5
Diagnóstico		
Osteomielite aguda	10	5,6
Osteomielite crônica	169	94,4
Tipo de Fratura		
Exposta	76	42,5
Fechada	84	46,9
Sem informação	19	10,6
Osso Afetado		
Acetábulo	1	0,6
Coluna	4	2,2
Cotovelo	2	1,1
Crânio	2	1,1
Fêmur	70	39,1

Fíbula	5	2,8
Joelho	1	0,6
Pé	11	6,1
Pubis	1	0,6
Quadril	2	1,1
Tíbia	70	39,1
Tornozelo	4	2,2
Ulna	4	2,2
Úmero	2	1,1
Técnica Cirúrgica		
Saucerização ou sequestrectomia	144	80,4
Ressecção óssea com fixação/ transporte com Ilizarov	34	19,0
Haste cimentada com antibióticos	1	0,6
Remoção de síntese		
Sim	59	33,0
Não	118	65,9
Não se aplica	2	1,1

Tabela 4- Características demográficas e clínicas dos pacientes com osteomielites atendidos no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.

Características clínico-demográficas de acordo com o progresso da infecção pós-tratamento cirúrgico

Do total de pacientes estudados, cento e quarenta (78,2%) apresentaram recorrência, enquanto 39 (21,8%) apresentaram remissão da osteomielite. A taxa de recorrência foi maior em homens (n = 101; 78,9%) com idade entre 51 e 60 anos (n = 41; 29,3%). A recorrência foi mais prevalente entre os pacientes com osteomielite crônica (n = 135; 79,9%) e que tiveram fraturas expostas (n = 63; 82,9%). As osteomielites em pé, tornozelo, joelho e acetábulo apresentaram as maiores taxas de recorrência, embora nas duas últimas topografias o número de pacientes fora igual a um. Dentre as técnicas cirúrgicas utilizadas, ressecção óssea com fixação/transporte com Ilizarov apresentou a maior taxa de recorrência (n = 28; 82,4%). Haste cimentada com antibióticos teve taxa de recorrência de 100%, porém apenas um paciente fora submetido a tal

técnica cirúrgica. A ocorrência de recorrência foi semelhante entre os pacientes submetidos a remoção de síntese no primeiro procedimento cirúrgico em comparação aos tiveram suas sínteses mantidas (n=46; 78% e n=92; 78%) (Tabela 5).

Variável	Remissão (N=39)		Recorrência (N=140)	
	N	%	N	%
Idade				
até 20 anos	3	7,7	6	4,3
21- 30 anos	9	23,1	21	15,0
31- 40 anos	6	15,4	26	18,6
41- 50 anos	7	17,9	26	18,6
51- 60 anos	8	20,5	41	29,3
acima de 60 anos	6	15,4	20	14,3
Sexo				
Masculino	27	21,1	101	78,9
Feminino	12	23,5	39	76,5
Diagnóstico				
Osteomielite aguda	5	50,0	5	50,0
Osteomielite crônica	34	20,1	135	79,9
Tipo de Fratura				
Exposta	13	17,1	63	82,9
Fechada	22	26,2	62	73,8
Sem informação	4	21,1	15	78,9
Osso Afetado				
Acetábulo	0	0,0	1	100,0
Coluna	0	0,0	2	50,0
Cotovelo	2	100,0	0	0,0
Crânio	2	100,0	0	0,0
Fêmur	15	21,4	55	78,6
Fíbula	2	40,0	3	60,0
Joelho	0	0,0	1	100,0

Pé	1	9,1	10	90,9
Pubis	1	100,0	0	0,0
Quadril	2	100,0	0	0,0
Tíbia	10	14,3	60	85,7
Tornozelo	0	0,0	4	100,0
Ulna	1	25,0	3	75,0
Úmero	1	50,0	1	50,0
Técnica Cirúrgica				
Saucerização ou sequestrectomia	33	22,9	111	77,1
Ressecção óssea com fixação/ transporte com Ilizarov	6	17,6	28	82,4
Haste cimentada com antibióticos	0	0,0	1	100,0
Remoção de síntese				
Sim	13	22,0	46	78,0
Não	26	22,0	92	78,0
Não se aplica	0	0,0	2	100,0

Tabela 5- Características demográficas e clínicas dos pacientes com osteomielites atendidos no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019, de acordo com o progresso da infecção pós- tratamento cirúrgico.

Após o primeiro tratamento cirúrgico, e durante o tratamento com antimicrobianos, 41 pacientes apresentaram sinais de recorrência da infecção e foram submetidos a uma nova abordagem cirúrgica para tratamento da osteomielite, enquanto que em quatro foram necessárias duas novas abordagens e em apenas um foram indicadas três novas abordagens cirúrgicas. Dentre estes 41 pacientes, 37 (90,2%) evoluíram com recorrência, enquanto apenas quatro (9,75%) apresentaram remissão da osteomielite.

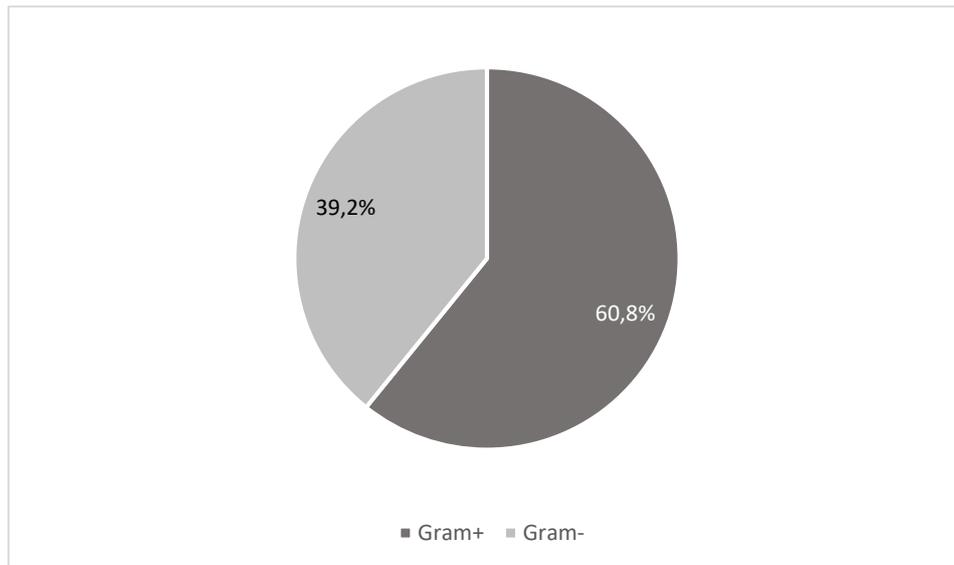
Características microbiológicas

Dos 179 pacientes incluídos no estudo, 137 tiveram infecção causada por apenas um agente bacteriano (76,5%), enquanto 42 (23,5%) tiveram infecção causada por mais de um agente. Dos pacientes com infecção polimicrobiana, 32 (76,2%) apresentaram recorrência e dez (23,8%) apresentaram remissão da osteomielite.

Dos agentes etiológicos identificados em culturas de fragmentos ósseos, incluindo todas as abordagens cirúrgicas, os microrganismos gram-positivos representaram 60,8% do total (n =

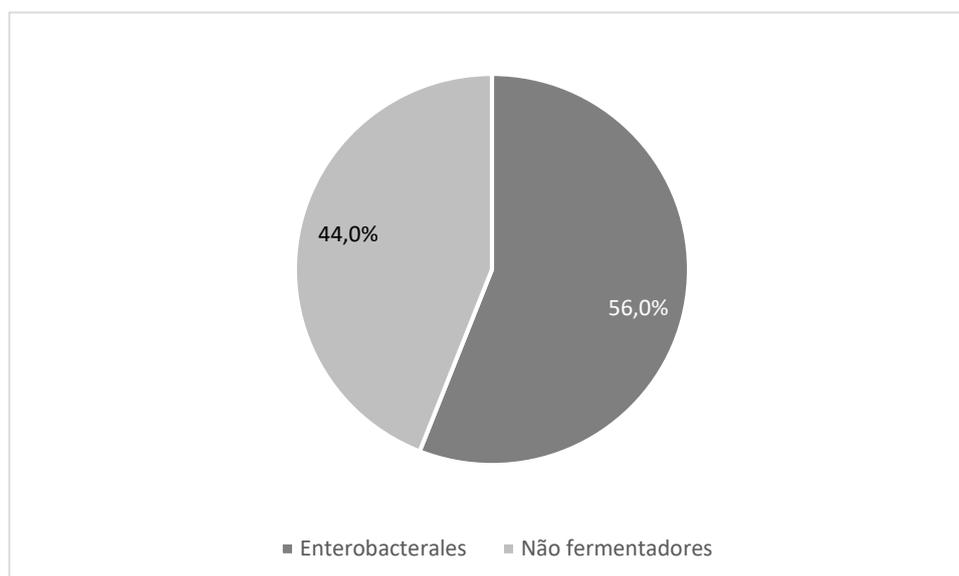
169), enquanto as bactérias gram-negativas representaram 39,2% do total de isolados (n = 109) (Figura 5).

Figura 5- Microrganismos identificados em culturas de fragmentos ósseos, incluindo todas as abordagens cirúrgicas realizadas, em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019, por coloração de gram.



Dentre os gram-negativos, as *Enterobacterales* representaram 56% (n = 61) dos isolados, seguidas pelas bactérias gram-negativas não fermentadoras (n = 48; 44%) (Figura 6).

Figura 6- Distribuição das bactérias gram-negativas em culturas de fragmentos ósseos, incluindo todas as abordagens cirúrgicas realizadas, em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.



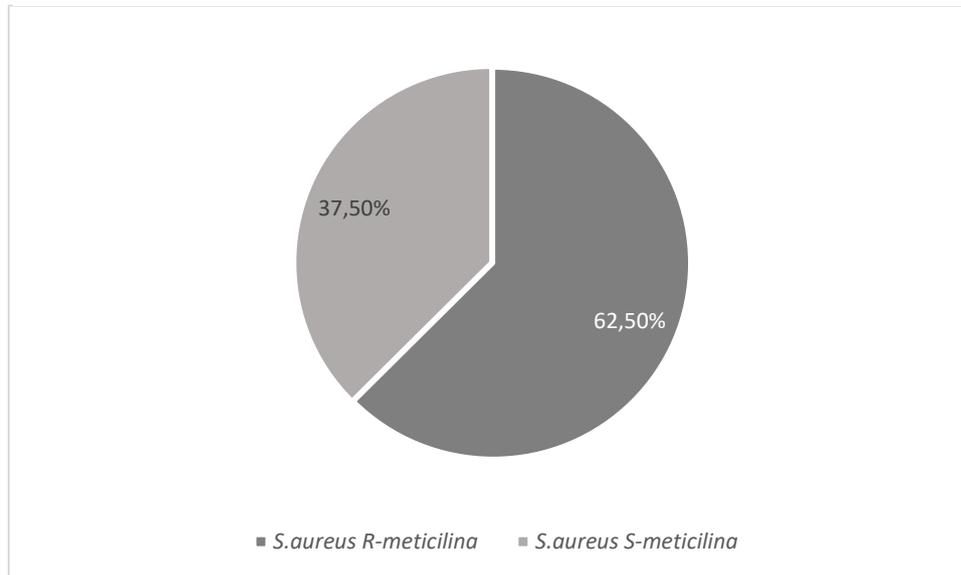
O *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo mais prevalente isolado nas culturas de fragmentos ósseos (n = 104; 37,4%), seguido pelos *Staphylococcus* coagulase negativa (n = 52; 18,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 31; 11,2%), *Klebsiella pneumoniae* (n = 18; 6,5%) e *Acinetobacter baumannii* (n = 16; 5%) (Tabela 6).

Microrganismos	Frequência
	(N = 278)
	N (%)
<i>S.aureus</i>	104 (37,4)
<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa	52 (18,7)
<i>P.aeruginosa</i>	31 (11,2)
<i>K.pneumoniae</i>	18 (6,5)
<i>A.baumannii</i>	16 (5,0)
<i>E.cloacae</i>	14 (4,3)
<i>P.mirabilis</i>	12 (5,8)
<i>E.faecalis</i>	10 (3,6)
<i>E.coli</i>	8 (1,1)
<i>S.marcescens</i>	3 (2,9)
<i>P.stuartii</i>	2 (0,7)
<i>M.morgannii</i>	2 (0,7)
<i>P.putida</i>	2 (0,7)
<i>E.faecium</i>	2 (0,7)
<i>A.denitrificans</i>	1 (0,4)
<i>S.agalactiae</i>	1 (0,4)

Tabela 6- Microrganismos identificados em culturas de fragmentos ósseos, incluindo todas as abordagens cirúrgicas realizadas, em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.

Os *Staphylococcus aureus* identificados foram em sua maioria resistentes a metilina (MRSA) (n = 65; 62,5%) (Figura 7), e mostraram sensibilidade completa a glicopeptídeos e linezolida. A totalidade das amostras foi sensível a antibióticos orais, sendo os pacientes desospitalizados com sulfametoxazol/trimetoprim ou doxiciclina, com eventual associação de rifampicina no caso de MRSA naqueles com implantes ortopédicos.

Figura 7- Percentual de resistência a meticilina dos *S. aureus* identificados em culturas de fragmentos ósseos dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.

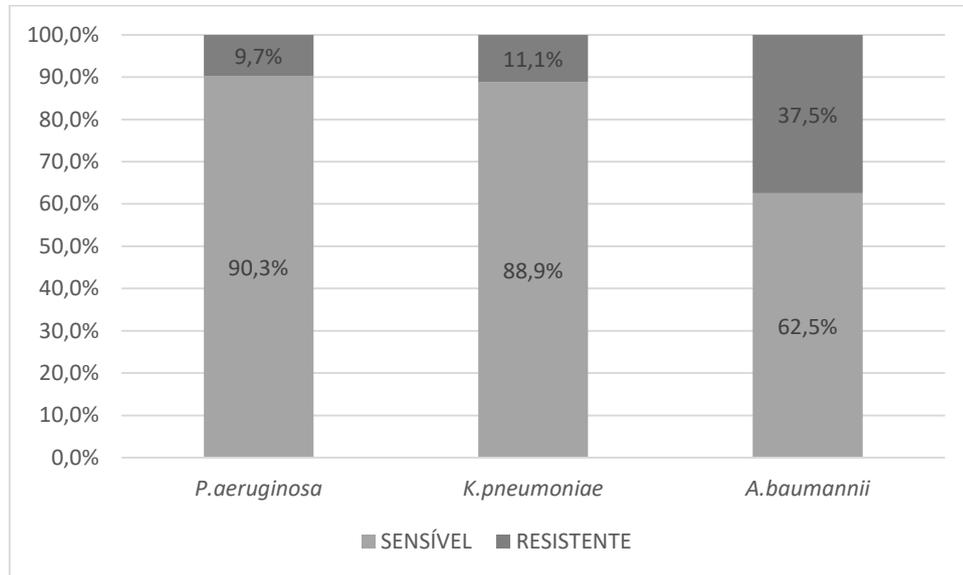


Dos *Acinetobacter baumannii*, seis (37,5%) foram resistentes aos carbapenêmicos, tendo sido o tratamento realizado em regime hospitalar por 12 semanas com esquemas compostos por tigeciclina, amicacina e polimixina B, ou associação de duas dessas drogas.

Dentre as *Pseudomonasaeruginosa*, três (9,7%) foram resistentes a carbapenêmicos. seis (19,4%) foram sensíveis a carbapenêmicos, porém resistentes a antibioticoterapia via oral, ex. ciprofloxacino, e nesses casos o tratamento também fora realizado em regime hospitalar por 12 semanas com polimixina B e/ou amicacina, e meropenem.

Das *Klebsiella pneumoniae*, apenas duas (11,1%) foram resistentes a carbapenêmicos, levando a tratamento em regime hospitalar por 12 semanas, porém dez foram resistentes a antibioticoterapia via oral, ex. ciprofloxacino ou sulfametoxazol/trimetoprim. Destes, dois pacientes fizeram uso de meropenem em regime hospitalar ou home care e oito foram desospitalizados com ertapenem intramuscular para uso domiciliar (Figura 8).

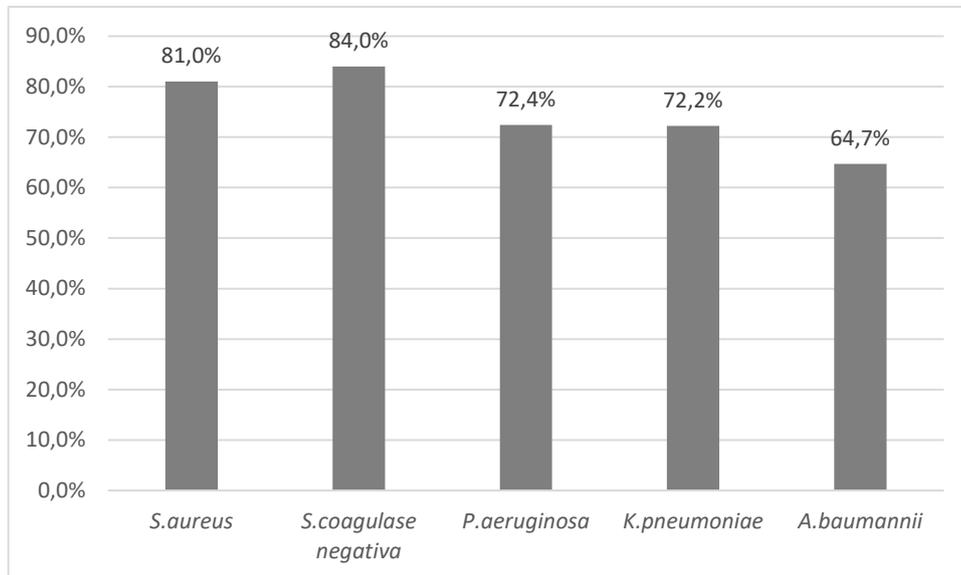
Figura 8- Percentual de sensibilidade a carbapenêmicos dos Gram-negativos predominantes em culturas de fragmentos ósseos dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de osteomielites no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.



Características microbiológicas de acordo com o progresso da infecção pós- tratamento cirúrgico

Quanto ao desfecho de acordo com o microrganismo identificado, observou-se que 81% dos pacientes com infecção por *Staphylococcus aureus* e 84% dos pacientes com infecção por *Staphylococcus* coagulase negativa tiveram como desfecho a recorrência da osteomielite. Dentre as bactérias gram-negativas mais prevalentes, 72,4% dos pacientes com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, 72,2% dos pacientes com infecção por *Klebsiella pneumoniae* e 64,7% dos pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* tiveram como desfecho a recorrência da osteomielite, avaliada em 12 meses após o término do tratamento com antimicrobianos (Figura 9).

Figura 9- Percentual de recorrência das osteomielites avaliada em 12 meses após o término do tratamento com antimicrobianos, por microrganismo identificado em cultura de fragmento ósseo do 1º procedimento cirúrgico.



Ao se analisar os microrganismos identificados nos pacientes que tiveram recorrência ao longo do tratamento com antimicrobianos, e que, portanto, foram submetidos a mais de uma abordagem cirúrgica (n = 41), observamos que em 19 casos (46,3%), as infecções eram causadas pelo *Staphylococcus aureus*, sendo 12 destes (66,7%) resistentes a metilina (MRSA). Em quatro casos (9,8%) as infecções foram causadas por *Staphylococcus coagulase negativa* e em quatro casos (9,8%) as infecções foram causadas por *Acinetobacter baumannii*. Quatro (9,8%) pacientes apresentaram infecções polimicrobianas (Tabela 7).

Microrganismo	Frequência (pacientes) (N=41) N(%)
<i>S.aureus</i>	19 (46,3%)
SCN	4 (9,8%)
<i>A.baumannii</i>	4 (9,8%)
<i>K.pneumoniae</i>	3 (7,3%)
<i>P.aeruginosa</i>	2 (4,9%)
<i>P.mirabilis</i>	2 (4,9%)
<i>S.aureus</i> + <i>P.aeruginosa</i>	1 (2,4%)
SCN + <i>P.aeruginosa</i>	1 (2,4%)
<i>P.aeruginosa</i> + <i>P.mirabilis</i>	1 (2,4%)
<i>P.aeruginosa</i> + <i>P.mirabilis</i> + <i>E.faecalis</i>	1 (2,4%)
<i>P.stuartii</i>	1 (2,4%)
<i>S.marcescens</i>	1 (2,4%)
<i>E.cloacae</i>	1 (2,4%)

Tabela 7- Microrganismos identificados na primeira abordagem cirúrgica para o tratamento da osteomielite dos pacientes que evoluíram com recorrência ao longo do tratamento com antimicrobianos, no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.

Quanto a evolução dos microrganismos isolados nos procedimentos cirúrgicos subsequentes, nos casos que evoluíram com recorrência da infecção ao longo do tratamento, dos 18 pacientes que tiveram *Staphylococcus aureus* identificado na cultura de fragmento ósseo na primeira abordagem cirúrgica, quando submetidos à segunda abordagem cirúrgica: em oito (42,1%) fora identificado *Staphylococcus* coagulase negativa, em quatro (21,0%) o *Staphylococcus aureus* permaneceu como agente etiológico, e em um (5,26%) o *Staphylococcus aureus* e os *Staphylococcus* coagulase negativa foram identificados na cultura de fragmento ósseo. Em 6 pacientes (31,58%), os agentes isolados na segunda abordagem foram microrganismos gram-negativos e enterococos, distribuídos conforme Tabela 5. Dos 2 pacientes que necessitaram de uma terceira abordagem cirúrgica, em ambos fora identificado *Staphylococcus aureus* na cultura de fragmento ósseo coletada em tal procedimento. No único paciente que necessitou de uma quarta abordagem cirúrgica, o *Staphylococcus aureus* manteve-se como agente etiológico identificado na cultura de fragmento ósseo (Tabela 8).

Primeira	Segunda	Terceira	Quarta	Frequência (pacientes) (N=19) N(%)
<i>S.aureus</i> *	SCN			8 (42,1%)
<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i>			3 (15,8%)
<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i>	1 (5,2%)
<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i> e SCN			1 (5,2%)
<i>S.aureus</i>	<i>A.baumannii</i>			1 (5,2%)
<i>S.aureus</i>	<i>A.baumannii</i>	<i>S.aureus</i>		1 (5,2%)
<i>S.aureus</i>	<i>P.aeruginosa</i>			1 (5,2%)
<i>S.aureus</i>	<i>K.pneumoniae</i> , <i>M.morganni</i> e <i>E.faecalis</i>			1 (5,2%)
<i>S.aureus</i>	<i>E.cloacae</i>			1 (5,2%)
<i>S.aureus</i>	<i>P.putida</i>			1 (5,2%)

Tabela 8- Microrganismos identificados nas abordagens cirúrgicas subsequentes nos pacientes que evoluíram com recorrência da infecção ao longo do tratamento com antimicrobianos e que tiveram *S.aureus* identificado na cultura de fragmento ósseo coletada na primeira abordagem cirúrgica, no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.

Dos seis pacientes que evoluíram com recorrência da infecção ao longo do tratamento com antimicrobianos e que tiveram *Staphylococcus* coagulase negativa identificado na cultura de fragmento ósseo na primeira abordagem cirúrgica, quando submetidos à segunda abordagem cirúrgica, três (50%) apresentaram infecção por *Staphylococcus aureus*, dois (33%) mantiveram o *Staphylococcus* coagulase negativa como agente etiológico e um (17%) apresentou *Escherichia coli* na cultura de fragmento ósseo da segunda abordagem cirúrgica (Tabela 9).

Primeira	Segunda	Frequência (pacientes) (N=5) N (%)
SCN	<i>S.aureus</i>	2 (40%)
SCN	SCN	2 (40%)
SCN*	<i>E.coli</i>	1 (20%)

Tabela 9- Microrganismos identificados nas abordagens cirúrgicas subsequentes nos pacientes que evoluíram com recorrência da infecção ao longo do tratamento com antimicrobianos e que tiveram *Staphylococcus* coagulase negativa (SNC) identificado na cultura de fragmento ósseo coletada na primeira abordagem cirúrgica, no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.

A distribuição dos microrganismos identificados nas culturas das abordagens cirúrgicas subsequentes dentre os 17 pacientes que evoluíram com recorrência da infecção ao longo do tratamento com antimicrobianos e que tiveram bactérias gram-negativas identificadas na cultura de fragmento ósseo na primeira abordagem cirúrgica estão na Tabela 10.

Primeira	Segunda	Terceira	Frequência (pacientes) (N=17)
<i>P.aeruginosa</i>	SCN*	SCN	2 (12%)
<i>K.pneumoniae</i>	SCN		2 (12%)
<i>A.baumannii</i>	<i>K.pneumoniae</i>		2 (12%)
<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.aureus</i>		1 (6%)
<i>P.aeruginosa</i> , <i>P.mirabilis</i> e <i>E.faecalis</i>	<i>A.baumannii</i>		1 (6%)
<i>P.aeruginosa</i> e SCN	<i>E.coli</i>		1 (6%)
<i>P.aeruginosa</i> <i>P.mirabilis</i>	e SCN		1 (6%)
<i>K.pneumoniae</i> e SCN	<i>S.aureus</i>		1 (6%)
<i>A.baumannii</i>	<i>K.pneumoniae</i> e SCN		1 (6%)
<i>A.baumannii</i>	SCN		1 (6%)
<i>E.cloacae</i>	<i>S.aureus</i>		1 (6%)
<i>S.marcescens</i>	<i>S.aureus</i>		1 (6%)
<i>P.stuartii</i>	<i>P.mirabilis</i> e <i>S.aureus</i>		1 (6%)
<i>P.mirabilis</i>	<i>S.aureus</i>		1 (6%)

Tabela 10- Microrganismos identificados nas abordagens cirúrgicas subsequentes nos pacientes que evoluíram com recorrência da infecção ao longo do tratamento com antimicrobianos e que tiveram bactérias gram-negativas identificadas nas culturas de fragmento ósseo coletadas na primeira abordagem cirúrgica, no Hospital Dório Silva entre 2017 e 2019.

6 DISCUSSÃO

Este primeiro estudo sobre osteomielites realizado no Espírito Santo foi capaz de determinar um perfil clínico-demográfico e microbiológico semelhante a outras casuísticas do Brasil (DA SILVA; SALLES, 2021; GUERRA et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2016b; VLADIMIR CORDEIRO DE CARVALHO, 2012) porém com uma proporção maior de recorrências.

A predominância do sexo masculino, idade maior que 50 anos, e o acometimento de membros inferiores, em especial tibia e fêmur, encontrada é semelhante ao observado em diversos países como Alemanha, Bélgica, Espanha, Estados Unidos da América e em centros de referência em ortopedia no Brasil (BEZSTAROSTI et al., 2019; GARCÍA DEL POZO et al., 2018; JORGE et al., 2018; KREMERS et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2016b; WALTER et al., 2021) e pode ser justificada pelo maior acometimento de homens jovens em acidentes automobilísticos, com traumas de alta energia, que levam a fraturas graves, em geral expostas e com lesões importantes de partes moles (JIANG et al., 2015; KUEHL et al., 2019; PADILLA ROJAS et al., 2019). A distribuição entre fraturas expostas e fechadas foi parecida (42,5% versus 46,9%), embora em 10,6% não houvesse informações em prontuário que permitisse a classificação.

A maior prevalência de osteomielite crônica encontrada neste estudo provavelmente está relacionada ao tipo de paciente encaminhado ao serviço. Por se tratar de referência no tratamento de infecções osteoarticulares, o Hospital Dório Silva na maior parte das vezes recebia pacientes complexos, submetidos a fixação de fraturas em outros serviços, que evoluíram com infecções ósseas inadequadamente manejadas, e que apresentavam grau de destruição óssea importante, histórico de múltiplas abordagens cirúrgicas e uso prévio de diversos ciclos de antibioticoterapia. A osteomielite crônica é uma complicação da infecção pós fixação de fraturas, cujo diagnóstico precoce e tratamento adequado têm papel fundamental nas taxas de cura, reduzindo a recorrência da infecção e o risco de incapacidade funcional, restaurando a função do membro e melhorando a qualidade de vida do paciente (JIANG et al., 2019). A predominância de osteomielite crônica entre os pacientes com infecções ósseas também foi observada em outro centro de referência em traumatologia em São Paulo, cujo perfil é semelhante ao Hospital Dório Silva (VLADIMIR CORDEIRO DE CARVALHO, 2012).

O principal agente etiológico encontrado foi o *Staphylococcus aureus*, seguido dos *Staphylococcus* coagulase negativa, e em menor prevalência os gram-negativos, semelhante ao que é encontrado em diversos estudos nacionais e internacionais (GARCÍA DEL POZO et al.,

2018; JIANG et al., 2015; KUEHL et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2016b; VLADIMIR CORDEIRO DE CARVALHO, 2012). Encontramos uma prevalência de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) da ordem de 62,5%, semelhante ao encontrado por um grande centro de referência em traumatologia brasileiro (OLIVEIRA et al., 2016b) porém maior que a da literatura internacional, que vem caindo ao longo dos anos, estando em torno de 20% em estudos recentemente publicados (BOZHKOVA et al., 2018; DUDAREVA et al., 2019; GARCÍA DEL POZO et al., 2018; KUEHL et al., 2019; MA et al., 2018). Dudareva et al. (2019) relataram uma redução da prevalência de osteomielites por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) comparando coortes com 10 anos de diferença no Reino Unido e atribuiu tal queda a medidas como rastreamento e descolônização pré-operatória de MRSA, embora tal medida seja recomendada atualmente apenas em pacientes submetidos a artroplastias eletivas (PARVIZI et al., 2013).

As bactérias gram-negativas representaram 39,2% dos patógenos isolados neste estudo, sendo os bacilos não fermentadores responsáveis por 56% dos isolados e é semelhante a outras casuísticas, que mostram uma prevalência crescente dos gram-negativos ao longo dos anos, bem como dos não fermentadores (ARIAS ARIAS et al., 2015; BOZHKOVA et al., 2018; DUDAREVA et al., 2019; KUEHL et al., 2019; MA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2016b; VLADIMIR CORDEIRO DE CARVALHO, 2012). O crescente número de cirurgias ortopédicas com uso de implantes e o aumento dos traumas de alta energia com fraturas expostas graves e lesões de partes moles com variados graus de contaminação, explica o crescimento de infecções por gram-negativos ao longo dos anos (VLADIMIR CORDEIRO DE CARVALHO, 2012).

Dentre os gram-negativos mais prevalentes, a sensibilidade aos carbapenêmicos foi alta entre as *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (90,3% e 88,9%). No entanto, apenas 62,5% dos *Acinetobacter baumannii* foram sensíveis a carbapenêmicos, semelhante aos 62% relatado por De Carvalho et al. et al (2012) e um pouco superior aos 57% relatados por Oliveira et al. (2016). O aumento da resistência antimicrobiana entre as bactérias gram-negativas também tem sido descrita em algumas publicações nacionais e internacionais (DA SILVA; SALLES, 2021; GUERRA et al., 2017; JORGE et al., 2017; RINCON-CARDOZO, 2016; YANO et al., 2014) e traz preocupações relacionadas não só a dificuldade em erradicar a infecção, mas também ao custos relacionados aos antimicrobianos de amplo espectro, em sua maioria utilizados via parenteral em regime hospitalar ou de OPAT, além dos possíveis efeitos adversos e indução de resistência bacteriana associados ao seu uso. A OPAT, no entanto, não é

a realidade da maioria dos estados brasileiros no que tange a assistência oferecida pelo Sistema Único de Saúde. Neste contexto, um sistema municipal para realização de terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial deve ser vislumbrado como forma de dar conforto ao paciente durante o tratamento com antibioticoterapia parenteral prolongada, além de reduzir o tempo de internação, custos hospitalares e, portanto, possibilitar melhor alocação de leitos e recursos hospitalares (BERNARD et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2016a; TICE, 2001.)

As osteomielites polimicrobianas representaram 23,5% dos casos, menor que o encontrado em dois estudos conduzidos na América Latina (ARIAS et al., 2015; JORGE et al., 2018).

A taxa total de recorrência encontrada no presente estudo foi de 78,2%, maior que a da literatura nacional e internacional. Homens com osteomielite crônica e idade entre 51 e 60 anos representaram o grupo com maior taxa de recorrência. Pacientes com osteomielites após fratura exposta tiveram altas taxas de recorrência (n=63; 82,9%), também maior que os estudos já publicados (ARIAS ARIAS et al., 2015; GARCIA DEL POZO et al., 2018; JORGE et al., 2017; LIN; VASUDEVAN; TAMBYAH, 2016; WANG et al., 2020).

Acredita-se que a alta taxa de recorrência encontrada esteja relacionada às características dos pacientes do Hospital Dório Silva, que eram provenientes de serviços de menor complexidade no interior do ES, onde o diagnóstico e manejo das infecções ósseas não era feita de forma precoce, adequada e por profissionais com expertise no tratamento das osteomielites, incluindo infectologistas. Nestes serviços, os infectologistas, mesmo quando disponíveis, não atuam de forma integrada à ortopedia, não havendo, portanto, o manejo multidisciplinar esperado, o que pode ter comprometido o tratamento de uma doença tão complexa. Consequentemente, os pacientes eram admitidos com infecções crônicas, persistentes, histórico de múltiplas abordagens cirúrgicas, grau de acometimento ósseo avançado, o que contribuiu para insucesso da erradicação do processo infeccioso. No manejo das osteomielites, uma equipe multidisciplinar com atuação integrada é essencial para a obtenção de desfechos favoráveis. Um estudo realizado na Colômbia com 129 pacientes com osteomielite, em que 70% dos pacientes receberam acompanhamento multidisciplinar, demonstrou que a chance de recorrência da osteomielite em pacientes tratados exclusivamente com ortopedistas é 4,6 vezes maior do que naqueles com acompanhamento com um time formado por ortopedistas e infectologistas (RR 4,6; IC 95% 2,3-8,9) (ARIAS ARIAS et al., 2015).

A recorrência das osteomielites varia de 20 a 30% na literatura citada, sendo descritos como fatores de risco associados as infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, o número de abordagens cirúrgicas maiores ou igual a três, a fixação interna no primeiro estágio e as osteomielites pós-

traumáticas, além de idade avançada e tratamento apenas com ortopedistas (ARIAS ARIAS et al., 2015; JORGE et al., 2017; WANG et al., 2020). Um estudo espanhol avaliou 116 pacientes com osteomielite tendo encontrado uma taxa de recorrência de 22,4%, e os principais fatores de risco associados foram exposição óssea e tempo de infecção maior que 3 meses.

Dentre os pacientes que evoluíram ao longo do tratamento com necessidade de nova abordagem cirúrgica, a taxa de recorrência foi de 90,2%, maior que a taxa total encontrada no presente estudo. Da mesma forma, Jorge et al.(2018) encontraram taxas maiores de recorrência, com diferença estatística, em pacientes com infecção polimicrobiana que necessitaram de debridamentos cirúrgicos adicionais.

Dos pacientes com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, 72,4% evoluíram com recorrência da infecção, sendo tal taxa semelhante às infecções por outros microrganismos gram-negativos, porém menor que nos pacientes com infecções por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativa* (81% e 84% respectivamente). As taxas maiores de recorrência nas osteomielites por *Staphylococcus aureus* podem ser explicadas pela alta capacidade do *Staphylococcus aureus* em formar biofilme, além das variantes de pequenas colônias metabolicamente quiescentes (SCVs), que promovem a perpetuação da infecção e a menor eficácia do tratamento antimicrobiano (GIMZA; CASSAT, 2021; KAVANAGH et al., 2018). A análise dos microrganismos encontrados ao longo das abordagens cirúrgicas subsequentes naqueles pacientes que tiveram recorrência da infecção ao longo do tratamento com antimicrobianos não mostrou um padrão, nem para o grupo que teve gram-positivos identificados na primeira abordagem cirúrgica, tampouco para o grupo que teve gram-negativos. Nas abordagens subsequentes, os cocos gram-positivos (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativa*) foram os mais frequentemente encontrados, em detrimento dos microrganismos gram-negativos. Uma hipótese que explica esse achado está relacionada aos mecanismos que o *Staphylococcus* desenvolvem para perpetuar a infecção óssea, como formação de biofilme, variantes de pequenas colônias e desenvolvimento de resistência bacteriana (GIMZA; CASSAT, 2021; KAVANAGH et al., 2018). Não há estudos publicados até o momento que tenham observado a prevalência de microrganismos ao longo das abordagens cirúrgicas em um mesmo paciente, e, portanto, a comparação com a literatura não foi possível.

Acredita-se que o desfecho desfavorável observado na população estudada, considerando a alta taxa de recorrência encontrada, ocorreu por inadequações na assistência ao paciente com osteomielite desde o primeiro atendimento em seu município de residência até seu

encaminhamento a um serviço de referência no tratamento de infecções osteoarticulares, o que contribuiu para a perpetuação e persistência da infecção, impactando no prognóstico dos pacientes atendidos no Hospital Dório Silva.

O pequeno tamanho amostral, justificado pela perda do seguimento dos pacientes no contexto da pandemia da covid19, contribuiu para a condução deste estudo como série de casos, apesar das limitações de tal delineamento. Do ponto de vista da análise epidemiológica, os dados obtidos de frequência da distribuição das características entre os doentes (casos) são pontuais e específicos para essa população de “casos”, e, portanto, não se trata de uma prevalência em uma comunidade ou população aberta, e sim em uma situação muito específica (MERCHÁN-HAMANN; TAUIL, 2021). Além disso, não é possível avaliar a associação de exposição e desfecho, por não haver poder de associação. Apesar das limitações, por meio deste tipo de estudo é possível analisar tendências, levantar hipóteses e planejar cuidados em saúde (GRIMES; SCHULZ, 2002).

A escassez de informações em prontuário, e a impossibilidade de entrevistar os pacientes incluídos no estudo ao longo da execução do mesmo, impediu que fossem coletadas e analisadas variáveis importantes e que poderiam influenciar nos desfecho clínico dos pacientes: comorbidades, ex. diabetes mellitus, imunossupressão, obesidade, hábitos de vida, ex. tabagismo, etilismo, data do trauma, data da osteossíntese, tipo de osteossíntese, data decorrida entre a osteossíntese e o diagnóstico da infecção, data decorrida entre a osteossíntese e o início do tratamento da infecção.

A ausência de padronização da nomenclatura utilizada para denominar a infecção por tempo de ocorrência e sinais clínico-radiológicos comprometeu a comparação dos dados com a literatura uma vez que muitos dos estudos mais recentes utilizam a classificação de IAFF recente, atrasada e tardia e não mais os termos osteomielite aguda e osteomielite crônica como utilizada no Hospital Dório Silva.

Apesar das limitações descritas, este estudo demonstrou que o perfil epidemiológico e microbiológico dos pacientes com osteomielites em um hospital terciário no Espírito Santo é semelhante a casuísticas brasileiras e internacionais, com exceção da taxa de recorrência das osteomielites encontrada.

Os resultados desfavoráveis quanto ao desfecho clínico dos pacientes observado neste estudo inferem a necessidade urgente de estruturação não só de um serviço de referência em ortopedia e infectologia com assistência multidisciplinar no Espírito Santo, mas também de uma rede de

atenção aos pacientes com fraturas desde o primeiro atendimento até o encaminhamento à atenção terciária.

Estudos multicêntricos com maior tamanho amostral incluindo serviços de traumatologia-ortopedia que realizem o primeiro atendimento do paciente vítima de fratura, e não apenas serviços de referência que recebam pacientes com infecção de longa data, devem ser realizados para descrever o perfil clínico-demográfico e microbiológico dos pacientes com osteomielites e elucidar os fatores de risco que levam à recorrência da infecção, propondo melhorias nos serviços de saúde em prol do melhor desfecho clínico desses pacientes.

7 CONCLUSÕES

O perfil clínico-demográfico e microbiológico dos pacientes com osteomielites avaliados neste estudo é semelhante a outras casuísticas do Brasil e do mundo, sendo a maior prevalência entre homens com idade acima de 50 anos, portadores de osteomielite crônica pós-traumática de membros inferiores, e infecções por cocos gram-positivos, porém com uma proporção maior de recorrências em relação à literatura vigente.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. 2013.
- ARIAS ARIAS, C. et al. Differences in the Clinical Outcome of Osteomyelitis by Treating Specialty: Orthopedics or Infectology. **PLOS ONE**, v. 10, n. 12, p. e0144736, 17 dez. 2015.
- BENJAMIN A LIPSKY; ANTHONY R. BERENDT. Osteomyelitis. **ACP Medicine**, 2010.
- BERNARD, L. et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 26, n. 6, p. 445–51, dez. 2001.
- BEZSTAROSTI, H. et al. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 139, n. 1, p. 61–72, 20 jan. 2019.
- BOZHKOVA, S. A. et al. Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens. **Traumatology and Orthopedics of Russia**, v. 24, n. 4, p. 20–31, 29 dez. 2018.
- CHAPMAN, A. L. N. et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): A UK perspective. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 6, p. 1316–1324, 19 set. 2009.
- CIERNY, G.; MADER, J. T. Adult chronic osteomyelitis. **Orthopedics**, v. 7, n. 10, p. 1557–1564, 1984.
- CONTERNO, L. O.; DA SILVA FILHO, C. R. **Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews** John Wiley and Sons Ltd, , 2009.
- DA SILVA, R. B.; SALLES, M. J. Outcomes and Risk Factors in Prosthetic Joint Infections by multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: A Retrospective Cohort Study. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 3, 23 mar. 2021.
- DANIEL P LEW, F. A. W. Osteomyelitis. **Lancet**, p. 369–379, 2004.
- DAYTON, P.; FEILMEIER, M.; SEDBERRY, S. Does Postoperative Showering or Bathing of a Surgical Site Increase the Incidence of Infection? A Systematic Review of the Literature. **The Journal of Foot and Ankle Surgery**, v. 52, n. 5, p. 612–614, set. 2013.
- DUDAREVA, M. et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years. **Journal of Infection**, v. 79, n. 3, p. 189–198, 1 set. 2019.
- EDWARDS, C. et al. Early infection after hip fracture surgery: risk factors, costs and outcome.

- The Journal of bone and joint surgery. British volume**, v. 90, n. 6, p. 770–7, jun. 2008.
- FOSTER, A. L. et al. Fracture-related infection: current methods for prevention and treatment. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 18, n. 4, p. 307–321, 2 abr. 2020.
- FRITZ, J. M.; MCDONALD, J. R. **Osteomyelitis: Approach to diagnosis and treatment. Physician and Sportsmedicine**JTE Multimedia, , 2008.
- GARCIA DEL POZO, E. et al. Factors predictive of relapse in adult bacterial osteomyelitis of long bones. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 635, 7 dez. 2018.
- GARCÍA DEL POZO, E. et al. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes. **Revista española de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia**, v. 31, n. 3, p. 217–225, jun. 2018.
- GIMZA, B. D.; CASSAT, J. E. **Mechanisms of Antibiotic Failure During Staphylococcus aureus Osteomyelitis. Frontiers in Immunology**Frontiers Media S.A., , 12 fev. 2021.
- GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. Descriptive studies: what they can and cannot do. **The Lancet**, v. 359, n. 9301, p. 145–149, jan. 2002.
- GUERRA, M. T. E. et al. Infection rate in adult patients with open fractures treated at the emergency hospital and at the ULBRA university hospital in Canoas, Rio Grande do Sul, Brazil. **Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)**, v. 52, n. 5, p. 544–548, 2017.
- HATZENBUEHLER, J.; PULLING, T. J. **Diagnosis and Management of Osteomyelitis of Osteomyelitis**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1027>.
- HIGGINS, E.; SUH, G. A.; TANDE, A. J. Enhancing Diagnostics in Orthopedic Infections. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 60, n. 6, 15 jun. 2022.
- JIANG, N. et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients. **Medicine**, v. 94, n. 42, p. e1874, out. 2015.
- JIANG, N. et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of infection after fracture fixation. **Injury**, v. 50, n. 11, p. 1952–1958, nov. 2019.
- JIANG, N. et al. Health Care Costs of Post-traumatic Osteomyelitis in China: Current Situation and Influencing Factors. **Journal of Surgical Research**, v. 247, p. 356–363, mar. 2020.
- JORGE, L. S. et al. Predisposing factors for recurrence of chronic posttraumatic osteomyelitis: A retrospective observational cohort study from a tertiary referral center in Brazil. **Patient Safety in Surgery**, v. 11, n. 1, 2 jun. 2017.
- JORGE, L. S. et al. Outcomes and Risk Factors for Polymicrobial Posttraumatic Osteomyelitis.

Journal of Bone and Joint Infection, v. 3, n. 1, p. 20–26, 20 fev. 2018.

KAVANAGH, N. et al. **Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://doi.org/10>>.

KREMERS, H. M. et al. Trends in the epidemiology of osteomyelitis a population-based study, 1969 to 2009. **Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume**, v. 97, n. 10, p. 837–845, 2 set. 2014.

KUEHL, R. et al. Time-dependent differences in management and microbiology of orthopaedic internal fixation-associated infections: an observational prospective study with 229 patients. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 1, p. 76–81, jan. 2019.

LANDERSDORFER, C. B. et al. **Penetration of Antibacterials into Bone Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Bioanalytical Considerations**. [s.l: s.n.].

LEE, Y. J. et al. The imaging of osteomyelitis. **Quantitative imaging in medicine and surgery**, v. 6, n. 2, p. 184–98, abr. 2016.

LENTINO, J. R. Prosthetic Joint Infections: Bane of Orthopedists, Challenge for Infectious Disease Specialists. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 9, p. 1157–1161, maio 2003.

LI, H.-K. et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 5, p. 425–436, 31 jan. 2019.

LIMA, A. L. L. M.; ZUMIOTTI, A. V. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento das osteomielites / Current aspects of diagnosis and treatment of osteomyelitis. **Acta ortop. bras**, 1999.

LIN, Z.; VASUDEVAN, A.; TAMBYAH, P. A. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to predict osteomyelitis recurrence. **Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)**, v. 24, n. 1, p. 77–83, 2016.

MA, X. et al. Epidemiology, microbiology and therapeutic consequences of chronic osteomyelitis in northern China: A retrospective analysis of 255 Patients. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2018.

MANGRAM, A. J. et al. **INI-KCTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY GUIDELINE FOR PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTION, 1999 EXECUTIVE SECRETARY**. [s.l: s.n.].

MCNALLY, M. et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. **The Bone & Joint Journal**, v. 103-B, n. 1, p. 18–25, 1 jan. 2021.

MERCHÁN-HAMANN, E.; TAUIL, P. L. Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 1, 2021.

- METSEMAKERS, W.-J. et al. Infection after fracture fixation of the tibia: Analysis of healthcare utilization and related costs. **Injury**, v. 48, n. 6, p. 1204–1210, jun. 2017.
- METSEMAKERS, W.-J. et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. **Archives of orthopaedic and trauma surgery**, v. 140, n. 8, p. 1013–1027, ago. 2020.
- METSEMAKERS, W. et al. Definition of infection after fracture fixation: A systematic review of randomized controlled trials to evaluate current practice. **Injury**, v. 49, n. 3, p. 497–504, mar. 2018a.
- METSEMAKERS, W. J. et al. **Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts**. **Injury** Elsevier Ltd, , 1 mar. 2018b.
- OLESEN, U. K. et al. The cost of infection in severe open tibial fractures treated with a free flap. **International orthopaedics**, v. 41, n. 5, p. 1049–1055, 2017.
- OLIVEIRA, P. R. et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for orthopedic infections - a successful public healthcare experience in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 272–275, 1 maio 2016a.
- OLIVEIRA, P. R. et al. The incidence and microbiological profile of surgical site infections following internal fixation of closed and open fractures. **Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)**, v. 51, n. 4, p. 396–399, jul. 2016b.
- PADILLA ROJAS, L. G. et al. Latin America trauma systems—Mexico and Brazil. **OTA International: The Open Access Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 2, n. S1, p. e020, mar. 2019.
- PAIVA, L. et al. Readmissions due to traffic accidents at a general hospital. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 23, n. 4, p. 693–699, ago. 2015.
- PANTELI, M.; GIANNOUDIS, P. V. Chronic osteomyelitis: What the surgeon needs to know. **EFORT Open Reviews**, v. 1, n. 5, p. 128–135, 1 maio 2016.
- PARSONS, B.; STRAUSS, E. Surgical management of chronic osteomyelitis. **American Journal of Surgery**, v. 188, n. 1 SUPPL. 1, p. 57–66, 2004.
- PARVIZI, J. et al. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. 2013.
- POLLARD, T. C. B. et al. Deep wound infection after proximal femoral fracture: consequences and costs. **The Journal of hospital infection**, v. 63, n. 2, p. 133–9, jun. 2006.
- RINCON-CARDOZO, D. ET AL. Prevalencia y frecuencia de factores asociados a infección en pacientes mayores de 18 años con fracturas cerradas. **Acta ortop. mex**, p. 123–131, 2016.

- SALVANA J, R. C. B. B. ET AL. Chronic Osteomyelitis: Results Obtained By an Integrated Team Approach to Management. **Connecticut Medicine**, v. 69, n. 4, p. 195–202, 2005.
- SCHMIDT, A. H.; SWIONTKOWSKI, M. F. Pathophysiology of Infections After Internal Fixation of Fractures. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 8, n. 5, p. 285–291, set. 2000.
- SIA, I. G.; BERBARI, E. F. **Osteomyelitis. Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, dez. 2006.
- THAKORE, R. V et al. Surgical site infection in orthopedic trauma: A case-control study evaluating risk factors and cost. **Journal of clinical orthopaedics and trauma**, v. 6, n. 4, p. 220–6, dez. 2015.
- TICE, A. The use of outpatient parenteral antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis: data from the Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Outcomes Registries. **Chemotherapy**, v. 47 Suppl 1, p. 5–16, 2001.
- TOON, C. D. et al. Early versus delayed dressing removal after primary closure of clean and clean-contaminated surgical wounds. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 9, p. CD010259, 3 set. 2015.
- TRAMPUZ, A.; ZIMMERLI, W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. **Injury**, v. 37 Suppl 2, p. S59-66, maio 2006.
- TRIMAILLE, A. et al. Multidisciplinary management of the bone and joint infection complicating treatment of an open fracture of the lower limb. **Annales de chirurgie plastique et esthetique**, v. 65, n. 5–6, p. 380–393, nov. 2020.
- VASOO, S. et al. The Value of Ortho-ID Teams in Treating Bone and Joint Infections. **Journal of bone and joint infection**, v. 4, n. 6, p. 295–299, 2019.
- VLADIMIR CORDEIRO DE CARVALHO*, P. R. D. DE O. K. D.-P. A. P. DE P. C. DA S. F. A. L. L. M. L. Gram-negative osteomyelitis: clinical and microbiological profile. **The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES**, v. 16, n. 1, p. 63–67, 2012.
- WALDVOGEL FA, M. G. S. M. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts). **N Engl J Med**, v. 282, n. 4, p. 198–206, 1970.
- WALTER, N. et al. What is the burden of osteomyelitis in Germany? An analysis of inpatient data from 2008 through 2018. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.
- WANG, X. et al. Risk factors associated with recurrence of extremity osteomyelitis treated with the induced membrane technique. **Injury**, v. 51, n. 2, p. 307–311, fev. 2020.

WASSIF, R. K. et al. Recent advances in the local antibiotics delivery systems for management of osteomyelitis. **Drug Delivery**, v. 28, n. 1, p. 2392–2414, 2021.

WHITEHOUSE, J. D. et al. The Impact of Surgical-Site Infections Following Orthopedic Surgery at a Community Hospital and a University Hospital Adverse Quality of Life, Excess Length of Stay, and Extra Cost. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 23, n. 4, p. 183–189, 2 abr. 2002.

WHO. **Global guidelines for the prevention of surgical site infection.** , 2018.

WILLENEGGER, H.; ROTH, B. Behandlungstaktik und Spätergebnisse bei Frühinfekt nach Osteosynthese. **Unfallchirurgie**, v. 12, n. 5, p. 241–246, out. 1986.

YANO, M. H. et al. Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants. **Journal of clinical microbiology**, v. 52, n. 12, p. 4176–82, dez. 2014.

YU, A. L. et al. Wound Hygiene Practices After Total Knee Arthroplasty: Does It Matter? **The Journal of Arthroplasty**, v. 31, n. 10, p. 2256–2259, out. 2016.