

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

JOÃO GUILHERME TAVARES MARCHIORI

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA PRECOCIDADE DA
ANTIBIOTICOPROFILAXIA NO RISCO DE INFECÇÃO EM
FRATURAS EXPOSTAS**

VITÓRIA
2022

JOÃO GUILHERME TAVARES MARCHIORI

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA PRECOCIDADE DA
ANTIBIOTICOPROFILAXIA NO RISCO DE INFECÇÃO EM
FRATURAS EXPOSTAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Doutor em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Paula Ferreira Nunes

VITÓRIA
2022

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

M315a MARCHIORI, JOÃO GUILHERME TAVARES, 1982-
Avaliação da influência da precocidade da
antibioticoprofilaxia no risco de infecção em fraturas expostas /
JOÃO GUILHERME TAVARES MARCHIORI. - 2022.
208 f. : il.

Orientadora: ANA PAULA FERREIRA NUNES.
Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas) - Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Fraturas - Tratamento. 2. Micro-organismos - Efeito dos
antibióticos. I. NUNES, ANA PAULA FERREIRA. II.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
Saúde. III. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE TESE DE DOUTORADO

O(a) doutorando(a) João Guilherme Tavares Marchiori apresentou a tese intitulada “**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA PRECOCIDADE DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA NO RISCO DE INFECÇÃO EM FRATURAS EXPOSTAS**” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Doutor em Doenças Infecciosas do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, sua qualidade e relevância, a Comissão Examinadora decidiu () aprovar () reprovar a tese habilitando João Guilherme Tavares Marchiori a obter o Grau de Doutor (a) em Doenças Infecciosas.

Vitória, 16 de novembro de 2022.

Profa. Dra. Ana Paula Ferreira Nunes
Universidade Federal do Espírito Santo – Orientadora

Prof. Dr. Charbel Jacob Junior
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Titular Externo

Prof. Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Titular Externo

Profa. Dra. Débora Dummer Meira
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno

Profa. Dra. Liliana Cruz Spano
Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno



JOÃO GUILHERME TAVARES MARCHIORI

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA PRECOCIDADE DA
ANTIBIOTICOPROFILAXIA NO RISCO DE INFECÇÃO EM
FRATURAS EXPOSTAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de doutor em doenças infecciosas.

Aprovada em ____ de _____ de 2022.

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Internos:

Dra. Liliana Cruz Spano

Dra. Débora Dummer Meira

Suplente: Dra. Tania Queiroz Reuter
Motta

Membros Externos:

Dr. Charbel Jacob Junior

Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

Suplente: Dra. Carolina Rocio Oliveira
Santos

VITÓRIA

2022

Experience is the worst teacher; it gives the test before presenting the lesson.

Vernon Law

AGRADECIMENTOS

Cada decisão tem um preço, cada escolha impõe uma renúncia. A escolha de imergir na vida acadêmica levou-me à renúncia de muitos momentos ao lado de meus pais, Angela e Cilesio, de minha esposa Larissa, de minhas filhas, Stella e Lorena. No entanto, esses mesmos personagens estiveram lá, cada um a seu modo, incentivando ou apenas compreendendo, de forma que a eles rendo meu profundo agradecimento.

Que os conhecimentos ofertados por essa pesquisa me permitam aperfeiçoar os cuidados aos meus pacientes, não só àqueles que padeçam das afecções aqui estudadas, mas a todos que possam ser alcançados pelo aprimoramento do raciocínio clínico-científico oportunizado pela experiência do doutoramento.

À minha orientadora, Dra. Ana Paula, meu enorme agradecimento, pelo entusiasmo, otimismo, pragmatismo e direcionamento, características que me inspiraram nessa jornada tão construtiva. A todos os professores da pós-graduação, que com um misto de dom, conhecimento e experiência, difundem o saber, e, assim, de forma mais ou menos direta, contribuíram para a construção dessa tese.

E, acima de tudo, a Deus, pois nada ocorre fora de seus desígnios.

RESUMO

Introdução: Define-se fratura exposta como uma lesão traumática capaz de fraturar um osso, expondo-o ao ambiente externo, com consequente colonização por microorganismos. Associa-se à fratura exposta a lesão das partes moles, cuja gravidade se relaciona diretamente com os riscos de complicações, como falta de consolidação e infecção. Os objetivos do tratamento das fraturas expostas são a prevenção de infecção, consolidação da fratura e restauração da função do membro afetado. Esses objetivos são mais consistentemente alcançados por meio de adequada fixação das fraturas, desbridamento meticuloso de tecidos desvitalizados e da contaminação grosseira, administração de antibióticos e cobertura cutânea tão logo as condições locais permitam. Uma das variáveis cuja importância vem sendo debatida consiste no tempo entre a ocorrência da fratura e o início da antibioticoprofilaxia endovenosa, e representa o escopo central desta obra.

Objetivos: Investigar a relação entre o intervalo tempo entre a fratura exposta e o início da antibioticoprofilaxia e o desenvolvimento de infecção profunda, bem como conhecer os diversos aspectos epidemiológicos e microbiológicos relacionados às fraturas expostas e fechadas. Finalmente, elaborar uma revisão sistemática dos dados referentes à influência do tempo até o início da antibioticoprofilaxia e o risco de infecção em fraturas expostas. **Métodos:** a pesquisa envolve a elaboração sequencial de três artigos, sendo o primeiro um estudo acerca de diversas variáveis epidemiológicas referentes às fraturas, tanto expostas quanto fechadas, atendidas entre fevereiro de 2019 e março de 2020, em um hospital regional de referência em trauma. O segundo artigo avaliou associações entre diversas variáveis epidemiológicas, especialmente a avaliação da antibioticoprofilaxia precoce no risco de infecção em fraturas expostas. O terceiro artigo consistiu em uma revisão sistemática que investigou a evidência disponível acerca da associação entre a precocidade do início da antibioticoprofilaxia e o risco de infecção em fraturas expostas, utilizando-se o algoritmo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e uma ferramenta de avaliação do risco de vieses nos estudos selecionados (ROBINS-I - *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions*). **Resultados:** foram incluídas 416 fraturas em 368 pacientes, dos quais 123 sofreram fraturas expostas (139 fraturas expostas) e 245 sofreram fraturas fechadas (277 fraturas). Entre as mulheres, 83% das fraturas foram fechadas, contra

57% nos homens ($p < 0.0001$). Quanto ao estado civil, 71% eram solteiros no grupo das fraturas expostas, contra 50% no grupo das fechadas ($p = 0.0002$). A idade média foi maior entre as vítimas de fraturas fechadas (48,6 anos) do que entre aqueles com fraturas expostas (36,8 anos, $p < 0.0001$). Entre as fraturas expostas, houve predomínio do tipo IIIA (45%) e, no grupo das fechadas, da classificação AO 43 (7,15%). Após regressão logística múltipla incluindo as variáveis sexo, idade, estado civil, acidente motociclístico, tabagismo, etilismo, hipertensão e diabetes mellitus, observou-se que apenas acidente motociclístico $OR = 5,08$ (IC 95% 2,25-11,50, $p < 0,0001$) manteve significância estatística como fator de risco para fraturas expostas em relação às fechadas. Dos 123 pacientes com fraturas expostas, 115 concluíram o follow-up, verificando-se uma incidência de infecção global de 18,3%. Das fraturas expostas de membros inferiores, 23% infectaram, contra 4% das fraturas de membros superiores ($p = 0.04216$). Especificamente quanto às fraturas tibiais, estas contabilizaram taxa de infecção de 28%, contra 8% nas fraturas de outros sítios anatômicos ($p = 0.010223$). Os intervalos até o início da antibioticoprofilaxia e até o primeiro desbridamento cirúrgico não se associaram ao risco de infecção nos testes bivariados ($p = 0.51$ e $p = 0.19$, respectivamente). O modelo de regressão logística elaborado não obteve significância estatística ($p = 0,1595$), bem como a variável tempo até o primeiro ATB ($p = 0,098$). A revisão sistemática incluiu 14 estudos, dos quais 6 foram considerados de risco sério de viés, 7 de risco crítico e 1 com risco moderado. Três estudos demonstraram correlação positiva entre o intervalo até o primeiro ATB e o risco de infecção, e 11 estudos obtiveram resultados negativos. Com relação à classe de antimicrobianos empregados durante a internação, verificamos que não houve diferença no risco de infecção na comparação do uso de uma cefalosporina de primeira geração com a terapia de cobertura ampliada para GRAM-negativos. Estudos microbiológicos foram obtidos para 12 dos 21 pacientes infectados, sendo isoladas 21 cepas bacterianas, sendo 4 cepas de *S. aureus*, 3 de *P. aeruginosa*, 3 de *E. cloacae* e 3 de *E. coli*. Infecções monomicrobianas foram observadas em 66,67% ($n = 8$) dos pacientes, dos quais 5 se infectaram por cepa resistente à antibioticoprofilaxia. Quatro cepas foram classificadas como MDR, 2 delas sendo *S. aureus*. **Conclusões:** não foi verificada influência do intervalo de tempo entre a fratura exposta e o início da antibioticoprofilaxia e o risco de infecção, ainda que tal variável tenha se aproximado da significância estatística, refletindo, possivelmente, em erro tipo beta, inerente à amostra de tamanho limitado. A revisão sistemática identificou

uma baixa qualidade metodológica geral dos estudos, bem como resultados não uniformes quanto à associação entre antibioticoprofilaxia precoce e redução do risco de infecção. As análises microbiológicas mostram maior incidência de *S. aureus*, e que a cobertura antibiótica profilática foi insuficiente para 33.3% das cepas isoladas.

PALAVRAS-CHAVE: Fraturas expostas, antibióticos, tempo, infecção, osteomielite.

ABSTRACT

Introduction: Open fractures are traumatic injuries capable of fracturing a bone, exposing it to the external environment, with consequent colonization by microorganisms. Open fractures are associated with soft tissue injuries, the severity of which is directly related to the risk of complications, such as nonunion and infection. The goals of treatment are prevention of infection, bone healing, and restoration of function in the affected limb. These goals are most consistently achieved through adequate fracture fixation, meticulous debridement of devitalized tissue and gross contamination, administration of antibiotics, and skin coverage as soon as local conditions permit. One of the variables whose importance has been debated is the time between the occurrence of the fracture and the start of intravenous antibiotic prophylaxis, and represents the central scope of this work. **Objectives:** To investigate the relationship between time interval to first antibiotic and risk of deep infection, as well as to evaluate epidemiological and microbiological aspects related to open fractures. Finally, to elaborate a systematic review encompassing the topic of the association of timing to first antibiotic and subsequent infection. **Methods:** the research involves the sequential elaboration of three articles, the first being a study on several epidemiological variables related to fractures, both open and closed fractures, treated between February 2019 and March 2020, in a regional hospital of reference in trauma. The second article evaluated associations between several epidemiological variables, especially the evaluation of early antibiotic prophylaxis and the risk of infection in open fractures. The third article consisted of a systematic review that investigated the available evidence regarding the association between early initiation of antibiotic prophylaxis and the risk of infection in open fractures, using the PRISMA algorithm (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) and a risk of bias assessment tool (ROBINS-I - Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions). **Results:** 416 fractures in 368 patients were included, of which 123 suffered open fractures (139 exposed fractures) and 245 suffered closed fractures (277 fractures). Among women, 83% of fractures were closed, against 57% in men ($p < 0.0001$). As for marital status, 71% were single in the open fracture group, against 50% in the closed fracture group ($p = 0.0002$). Mean age was higher among victims of closed fractures (48.6 years) than among those with open fractures (36.8 years, $p < 0.0001$). Among open fractures, there was a

predominance of type IIIA (45%) and, in the closed group, of the AO classification 43 (7.15%). After multiple logistic regression including the variables sex, age, marital status, motorcycle accident, smoking, alcoholism, hypertension and diabetes mellitus, it was observed that only motorcycle accident OR=5.08 (95%CI 2.25-11.50, $p < 0.0001$) maintained statistical significance as a risk factor for open fractures in relation to closed ones. Of the 123 patients with open fractures, 115 completed the follow-up, with an overall incidence of infection of 18.3%. Of the open fractures of the lower limbs, 23% became infected, against 4% of the fractures of the upper limbs ($p=0.04216$). Specifically regarding tibial fractures, these accounted for an infection rate of 28%, against 8% for fractures at other anatomical sites ($p= 0.010223$). The intervals until the start of antibiotic prophylaxis and until the first surgical debridement were not associated with the risk of infection in the bivariate tests ($p=0.51$ and $p=0.19$, respectively). The logistic regression model did not obtain statistical significance ($p=0.1595$), as well as the variable time until the first ATB ($p=0.098$). The systematic review included 14 studies, of which 6 were considered at serious risk of bias, 7 at critical risk, and 1 at moderate risk. Three studies demonstrated a positive correlation between the interval until the first ATB and the risk of infection, and 11 studies were negative. Regarding the class of antimicrobials used during hospitalization, we found that there was no difference in the risk of infection when comparing the use of a first-generation cephalosporin with the expanded coverage therapy for GRAM-negatives. Microbiological studies were obtained for 12 of the 21 infected patients, 21 bacterial strains being isolated, 4 strains of *S. aureus*, 3 of *P.aeruginosa*, 3 of *E. cloacae* and 3 of *E.coli*. Monomicrobial infections were observed in 66.67% ($n = 8$) of the patients, of which 5 were infected by a strain resistant to antibiotic prophylaxis. Four strains were classified as MDR, 2 of them being *S. aureus*. **Conclusions:** there was no association between time to first antibiotic and risk of infection, although this variable approached statistical significance, possibly reflecting a beta-type error, inherent to the sample size limited. The systematic review identified a general low methodological quality of the studies, as well as non-uniform results regarding the association between early antibiotic prophylaxis and reduced risk of infection. Microbiological analyzes show a higher incidence of *S. aureus*, and that prophylactic antibiotic coverage was inappropriate for 33.3% of the isolated strains.

KEYWORDS: Open fractures, antibiotics, timing, infection, osteomyelitis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fratura exposta de tíbia, tipo I de Gustilo	23
Figura 2- Fratura exposta de patela, tipo II de Gustilo	23
Figura 3 - Fratura exposta de tíbia, tipo IIIA de Gustilo	24
Figura 4- Fratura exposta de tíbia, tipo IIIB de Gustilo	24
Figura 5 - Fratura exposta do tornozelo, tipo IIIC de Gustilo	24
Figura 6 - Fratura-luxação exposta do tornozelo, tipo IIIC de Gustilo	25
Figura 7 - Critérios do CDC para infecção profunda de sítio cirúrgico	32

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO AVALIAÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA E DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS À INFECÇÃO EM FRATURAS EXPOSTAS

Figura 1- Influência do segmento corporal fraturado no risco de infecção	53
Figura 2 - Comparativo das incidências de infecção entre fraturas de tíbia e demais fraturas.	54
Figura 3- Distribuição dos tipos de antibióticos utilizados nos grupos de infectados e de não infectados.	55
Figura 4- Comparação de frequências dos tipos de antibióticos entre pacientes com fraturas do tipo III infectados e não infectados.	55
Figura 5- Gráfico com a distribuição dos intervalos até o 1º ATB de acordo com a classificação da fratura exposta.	56
Figura 6 - Gráfico com a distribuição dos intervalos até o 1º ATB de acordo com a classificação da fratura exposta, comparando-se infectados com não infectados.	57
Figura 7- Distribuição de frequências para o intervalo até o 1º ATB entre infectados e não infectados.	57
Figura 8- Gráfico de densidade com a distribuição de frequências do intervalo até o 1º ATB entre pacientes infectados e não infectados.	58
Figura 9 - Distribuição dos valores de intervalo até o 1º ATB para os pacientes com fraturas do tipo III	59
Figura 10- Distribuição dos valores de intervalo até o 1º ATB para os pacientes com fraturas do tipo III dos membros inferiores	60
Figura 11 - Distribuição dos valores de intervalo até o 1º ATB para os pacientes com fraturas do tipo I ou II	61

Figura 12 - Distribuição dos valores de intervalo até o 1º ATB para os pacientes com fraturas do tipo I ou II dos membros inferiores:	62
Figura 13 - Regressão logística múltipla para avaliação das possíveis variáveis que influenciam no risco de infecção em fraturas expostas:	63
Figura 14 - Curva ROC para estabelecimento de ponto de corte (cut-off) com melhor acurácia para separar infectados de não infectados.	64
Figura 15 - Espécies bacterianas isoladas de pacientes com infecções relacionadas a fraturas expostas (FRI).	65
Figura 16- Profilaxia antibiótica de pacientes com infecções relacionadas a fraturas expostas (FRI).	67

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO REVISÃO SISTEMÁTICA

Figure 1 – PRISMA flow diagram.	89
---------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de Gustilo e Anderson para fraturas expostas	23
Tabela 2 - Modelo PICO	35

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO AVALIAÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA E DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS À INFECÇÃO EM FRATURAS EXPOSTAS

Tabela 1 - Distribuição dos dados demográficos nos grupos de infectados e não infectados.	51
Tabela 2 - Distribuição dos dados relacionados às comorbidades nos grupos de infectados e não infectados.	52
Tabela 3 - Distribuição dos dados relacionados às fraturas e ao tratamento nos grupos de infectados e não infectados.	52
Tabela 4 - Comparação da distribuição do intervalo até o 1º ATB entre os tipos de fraturas expostas.	56
Tabela 5 - Estatística descritiva dos pacientes infectados e não infectados, com fraturas do tipo III, com relação ao intervalo até o primeiro ATB:	58
Tabela 6- Estatística descritiva dos pacientes infectados e não infectados com fraturas do tipo III dos membros inferiores, com relação ao intervalo até o primeiro ATB:	59
Tabela 7- Estatística descritiva dos pacientes infectados e não infectados com fraturas do tipo I ou II, com relação ao intervalo até o primeiro ATB	60
Tabela 8 - Estatística descritiva dos pacientes infectados e não infectados com fraturas de membros inferiores dos tipo I ou II, com relação ao intervalo até o primeiro ATB	61
Tabela 9 - Espécies bacterianas isoladas de pacientes com infecções relacionadas à fratura exposta.	66
Tabela 10 - Fraturas expostas com infecções polimicrobianas (n = 4/12 pacientes).	68

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO REVISÃO SISTEMÁTICA

Table 1 General characteristics of studies	90
Table 2 Main results of studies included	94

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

AO-ASIF: Association for Osteosynthesis/Association for the Study of Internal Fixation.

AO/OTA: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association

ATLS: Advanced Trauma Life Support

ATB: Antibiótico

AUC: *Area Under the Curve*

CDC: Center for Diseases Control and Prevention

DM: Diabetes Mellitus

ES: Estado do Espírito Santo, Brasil.

FRI: Fracture Related Infections

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HEJSN: Hospital Jayme dos Santos Neves

IMC: Índice de Massa Corpórea

Inf: Grupo de pacientes que se infectaram

ITT: Intention-to-treat

MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

NInf: Grupo de pacientes que não se infectaram

PCR: Proteína C reativa

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions)

RR: Risco relativo

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFES: Universidade Federal do Espírito Santo

VHS: velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
3. JUSTIFICATIVA	27
4. OBJETIVOS	28
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	28
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
5. MATERIAL E MÉTODOS	29
<input type="checkbox"/> Critérios de inclusão:	30
<input type="checkbox"/> Critérios de Exclusão:	30
6. RESULTADOS DA PESQUISA	36
6.1. ARTIGO ORIGINAL 1	36
6.2. ARTIGO ORIGINAL 2	44
6.3. REVISÃO SISTEMÁTICA	83
7. DISCUSSÃO	112
8. CONCLUSÕES	123
9. REFERÊNCIAS	125
10. ANEXOS	143

1. INTRODUÇÃO

Define-se fratura exposta como uma lesão traumática capaz de fraturar um osso, expondo-o ao ambiente externo, com conseqüente colonização por microorganismos. Há sempre lesão associada de partes moles, cuja gravidade se relaciona diretamente com os riscos de complicações, como falta de consolidação e infecção (ZALAVRAS; PATZAKIS, 2003).

Os objetivos do tratamento das fraturas expostas são a prevenção de infecção, consolidação da fratura e restauração da função do membro afetado. Esses objetivos são mais consistentemente alcançados por meio de adequada fixação das fraturas, desbridamento meticuloso de tecidos desvitalizados e de contaminação grosseira, administração precoce de antibióticos e cobertura cutânea tão logo as condições locais permitam (COURT-BROWN et al., 2012). Tais lesões são frequentemente causadas por mecanismo de alta energia, como acidentes de trânsito, atropelamentos e quedas de grandes alturas, e podem se associar a lesões graves e potencialmente letais, como traumatismo craniano, torácico e abdominal (GUSTILO, 1971). O atendimento inicial do paciente politraumatizado vítima de fratura exposta baseia-se nas condutas sistematizadas do ATLS (BOUILLON et al., 2004; CARMONT, 2005; KORTBEEK et al., 2008). Tão logo seja assegurada via aérea satisfatória e estabilização hemodinâmica, retorna-se a atenção às lesões de membros, incluindo-se as fraturas expostas, que devem ser adequadamente classificadas, com vistas à eleição do melhor tratamento.

Entre as diversas variáveis com potencial de influenciar no tratamento e no prognóstico das fraturas expostas, destaca-se a precocidade do início da antibioticoprofilaxia. Os estudos se mostram conflitantes (PATZAKIS et. al., 1989; LACK et. al., 2015; ZUELZER et. al., 2021; HENDRICKSON et. al., 2020) com relação ao benefício da antibioticoprofilaxia precoce e, entre aqueles que mostram tal benefício, há discrepância sobre os pontos de corte que separem o que é precoce do que é tardio. Tais questões são o escopo central desta obra.

2. REVISÃO DA LITERATURA

As fraturas expostas são altamente prevalentes em termos globais, em face dos meios de transporte motorizados e capacidade destrutiva das armas modernas, que produzem lesões de alta energia, com elevada morbidade e mortalidade associadas. Somente nos EUA, estima-se que ocorram até 180 mil fraturas expostas por ano ((JEDLICKA; SUMMERS; MURDOCH, 2012). Na Inglaterra, um estudo epidemiológico identificou uma densidade de incidência de fraturas expostas que se aproxima de 7 por 100.000 pessoas-ano para homens entre 20 e 29 anos de idade (SHAH; JUDGE; GRIFFIN, 2022). As fraturas expostas são complicadas frequentemente por infecção de sítio cirúrgico, que pode ser superficial ou profunda. Neste último caso, admite-se o diagnóstico preliminar de osteomielite e o paciente é quase sempre referenciado ao centro cirúrgico, onde se realiza a coleta de amostras ósseas e de outros tecidos profundos para estudos microbiológicos e anatomopatológicos. A infecção, quando somada à gravidade e fragmentação comumente presente nas lesões de alta energia, eleva o risco de pseudoartrose (falta de consolidação da fratura). Tais desfechos impõem elevados custos pessoais, profissionais, sociais e econômicos (ANTONOVA et al., 2013; BRINKER et al., 2013). Um recente estudo dinamarquês analisou os custos diretos e indiretos das fraturas tibiais expostas, comparando-se as fraturas com ou sem infecção sobreposta (OLESEN et al., 2016)). Foram analisados somente os casos que necessitaram cobertura com retalhos livres. Na ausência de infecção, o custo médio do tratamento situou-se em € 49.817 e, em sua presença, os custos diretos subiram para surpreendentes € 81.155, o que corresponde a um incremento de 63%. A presença de infecção aumentou o tempo de internação hospitalar em 135% nos pacientes que foram submetidos à cobertura cutânea em até 7 dias da fratura, o que explica parte do expressivo aumento de custos. Os custos indiretos se fizeram representar pelos benefícios previdenciários, que atingiram média de € 12.314 no grupo infectado, contra € 8.795 no grupo que não apresentou infecção. O tempo de afastamento de trabalho obviamente obsta o exercício produtivo e a geração de renda. Neste campo de análise, observou-se que os pacientes não infectados se afastaram do trabalho por 47 dias, em média, contra 477 dias naquelas cujas fraturas infectaram. As fraturas

tibiais expostas geram o dobro de custos quando comparadas às suas contrapartes não expostas (HOEKSTRA et al., 2017). O tempo de internação é o fator mais representativo a produzir aumento dos custos nas fraturas expostas. Por outro lado, a infecção aumenta o tempo de internação em 6 vezes e aumenta os custos com o tratamento em 5 vezes. Estes dados permitem contextualizar a magnitude do problema de saúde pública que as fraturas expostas e suas complicações infecciosas representam, especialmente no atual cenário global de empenho na redução dos custos dos sistemas públicos e privados de saúde, ação essencial à viabilização da assistência de saúde no médio e longos prazos.

No Brasil, não se dispõe de estatísticas integradas a respeito da incidência anual de fraturas expostas. Entretanto, em 2017, a Polícia Rodoviária Federal registrou mais de 89 mil acidentes de trânsito, somente nas rodovias federais, com 6244 mortos e 84.076 feridos, dos quais algumas dezenas de milhares permanecerão com sequelas ou invalidez (POLÍCIA RODOVIÁRIA FEDERAL, 2018). Especulando-se a realidade dos acidentes em vias urbanas, é de se esperar que os pacientes com sequelas ultrapassem as centenas de milhares, com custos diretos e indiretos da ordem de bilhões de reais. De todas as causas de fraturas expostas, cerca de 57% decorrem de acidentes de trânsito, o que permite dimensionar a verdadeira magnitude da “endemia” de fraturas expostas e seus custos sociais, pessoais, profissionais e econômicos (ARRUDA et al., 2009).

A literatura internacional aponta taxas gerais de infecções decorrentes de fraturas expostas oscilando entre 13 e 26% (MASTERS et al., 2019). As taxas de infecção variam de acordo com a classificação e gravidade da fratura, variando de 0 a 2% nas fraturas do tipo I, 2 a 10% no tipo II e 10 a 50% no tipo III (GUSTILO, R B; MENDOZA, R M; WILLIAMS, 1984; PATZAKIS; WILKINS, 1989). Templeman e colaboradores, em análise retrospectiva de fraturas expostas de tibia, encontraram taxas de infecção de 0% em fraturas do tipo I, 3% no tipo II, e 21% no tipo III ((TEMPLEMAN D C et al., 1998). Patzakis e Wilkins (1989) reportaram taxas de infecções similares (1,4%, 3,6% e 22,7%, para as fraturas do tipo I, II e III, respectivamente). Considerando-se especificamente as fraturas do tipo III, as taxas de infecção se situam em 4%, 52% e 42%, para as fraturas dos tipos IIIA, IIIB e IIIC, respectivamente (GUSTILO, R B; MENDOZA, R M; WILLIAMS, 1984). A literatura

nacional segue as estatísticas globais. Um estudo avaliou a incidência de infecção precoce (em até 2 semanas) de 122 fraturas expostas atendidas em um hospital de referência em trauma, incluindo todos os tipos da classificação de Gustilo, com taxas de infecção precoce de 9,1%, 15,2%, 25,9%, 40,6% e 50,0%, respectivamente para as fraturas dos tipos I, II, IIIA, IIIB e IIIC (MATOS, Marcos Almeida; LIMA; DE OLIVEIRA, 2015). O estudo não elencou as frequências de infecção tardia após as fraturas expostas, nem detalhou os esquemas de antibioticoprofilaxia e o tempo entre a fratura e o início da infusão dos antimicrobianos. Ademais, não elencou o perfil de microrganismos presentes nos casos de infecção. Uma vez que não foram consideradas as infecções tardias, especula-se que as taxas encontradas neste estudo são inferiores às que seriam esperadas se o acompanhamento fosse mais longo. Outras publicações nacionais apontam frequências semelhantes de infecções, em função da classificação da fratura. Um estudo de 2017 que incluiu 133 pacientes com fraturas expostas constatou infecção em 3,1% daqueles com fraturas do tipo I, 15,4% em pacientes com fraturas do tipo II, e em 29,0% daqueles com fraturas do tipo III (GUERRA et al., 2017). A taxa de infecção geral situou-se em 18,8%. Predominaram as fraturas do tipo III de Gustilo (62 pacientes - 46,7%). As fraturas do tipo I foram as menos prevalentes (32 pacientes - 24,7%), seguidas pelas fraturas do tipo II (39 pacientes, 29,3%). As fraturas do tipo III representaram 72% de todas as fraturas infectadas, o que pode ser explicado pelo alto grau de fragmentação e lesão de partes moles. Os agentes etiológicos mais prevalentes foram *Staphylococcus aureus* e *Enterobacter aerogenes* (18,5%), seguidas de *Acinetobacter* sp., *Enterococcus* sp. e *Pseudomonas aeruginosa* (cada um presente em 11,1% das amostras). Outro estudo brasileiro evidenciou uma incidência global de infecção em fraturas expostas de 14,7%, sendo o principal agente etiológico, novamente, *S. aureus*, presente em 23% das amostras (OLIVEIRA et al., 2016).

A complicação infecciosa agrava o prognóstico do paciente, reduz as probabilidades de que a fratura venha a consolidar, aumenta o risco de sequela e disfunção permanente, inclusive de amputação e óbito. Na esfera social, acarreta custos exorbitantes com internações, procedimentos cirúrgicos, medicamentos, fisioterapia e reabilitação, além de custos indenizatórios e previdenciários. Não se dispõe de dados nacionais que descrevam o custo per capita global de infecções em fraturas expostas, mas dados norte-americanos apontam uma incidência de 3,5 a 6

milhões de fraturas por ano, sendo 3% expostas (JEDLICKA; SUMMERS; MURDOCH, 2012) a um custo anual de U\$ 230,6 bilhões (BLINCOE et al., 2002). No Brasil, os custos com acidentes de trânsito somente em rodovias do Estado de São Paulo, no ano de 2016, foram estimados em R\$ 4,9 bilhões (ESTADÃO, 2017). Considerando o grau de motorização do transporte no Brasil e o agravante do excesso de motocicletas em circulação (principal causa de acidentes com fraturas expostas), é de se especular que os custos com as complicações infecciosas das fraturas expostas adentrem a casa dos bilhões de reais (GLOBO, 2015)

Neste contexto, é de grande importância aprimorar métodos ou estratégias que propiciem a redução da incidência de infecções associadas às fraturas expostas. Particular atenção tem se sido dada ao estudo da relação entre a antibioticoprofilaxia precoce e o risco de infecção subsequente. De um lado, tem-se demonstrado que a administração da primeira dose do antibiótico dentro de 3 horas da ocorrência da fratura reduz o risco de osteomielite (PATZAKIS; WILKINS, 1989), sendo que alguns autores recomendam intervalos ainda menores, de cerca de 1 hora (LACK *et al.*, 2015). De outro lado, diversos estudos observacionais ou não randomizados, alguns com baixo poder estatístico, outros com *endpoints* compostos, excesso de perdas (*missing data*) ou viés de aferição, relataram a ausência de associação entre infecção e precocidade do início da antibioticoprofilaxia (DELLINGER et al., 1988; ENNINGHORST et al., 2011; LEONIDOU et al., 2014; THOMAS et al., 2013; WEBER, Donald et al., 2014; ZUMSTEG et al., 2014). O presente estudo buscou contribuir com a definição da real associação, se de fato existente, entre o tempo de início da antibioticoprofilaxia e o risco de infecção profunda após uma fratura exposta.

Outro conceito importante a ser considerado na atualidade é a ausência de evidência suficiente para cobertura antibiótica para bactérias GRAM negativas. Os manuais da Surgical Infection Society recomendam a utilização de cefalosporina de primeira geração para todas as fraturas expostas, associado à otimização das técnicas de cuidados de feridas (CARVER; KUEHN; WEINLEIN, 2017; HAUSER; ADAMS; EACHEMPATI, 2006) Manuais elaborados para prevenção de infecções em lesões expostas de combate e endossados pela *Surgical Infection Society* e *Infectious Diseases Society of America*, também não advogam a cobertura para bactérias GRAM-negativas (HOSPENTHAL *et al.*, 2011). Em paralelo à falta de evidência para

indicar cobertura para bactérias GRAM negativas, há até mesmo questionamento quanto à utilização de aminoglicosídeos, que corresponde a uma das classes de antimicrobianos mais empregadas quando se decide exercer cobertura para este tipo de bactéria. Um recente estudo terapêutico empregou um protocolo que excluía aminoglicosídeos como parte do armamentário a ser empregado em fraturas expostas e reduzia a duração total do esquema para 48 horas. Mesmo com a não utilização de aminoglicosídeos e com a redução da duração total da antibioticoprofilaxia, as taxas de infecção não aumentaram, quando comparadas ao protocolo convencional. Os autores concluíram que se poderia prescindir dos aminoglicosídeos, sem aumento do risco de infecção (RODRIGUEZ et al., 2014). A concepção de excluir a cobertura para bactérias GRAM negativas e, ao mesmo tempo, priorizar a antibioticoprofilaxia imediata se mostrou significativamente benéfica no estudo de Lack e colaboradores (2015). Verificou-se que, dos 137 pacientes com fraturas de tíbia do tipo III, as taxas de infecção se situaram em 6,8% para aqueles que receberam antibióticos em até uma hora, contra 27,9% nos que receberam antibióticos mais tardiamente. Nesse mesmo estudo, 93,4% dos pacientes com fraturas do tipo III receberam somente cefazolina.

Antes da condução terapêutica específica, é preciso classificar adequadamente as fraturas expostas. Métodos classificatórios se prestam ao reconhecimento da gravidade e do prognóstico, à padronização do tratamento, à viabilização da aplicação de método científico no estudo das variáveis determinantes de cada desfecho e uma dada condição clínica, e à adequada comunicação entre os profissionais envolvidos nos cuidados dos pacientes.

A primeira classificação abrangente, pragmática e baseada em evidências, e ainda a mais largamente empregada emana do abrangente trabalho de Ramón Gustilo e John Anderson, de 1976, que propiciou o embasamento decisório e estimativa prognóstica, após análise de mais de 1000 fraturas expostas (GUSTILO; ANDERSON, 1976). Anos mais tarde, a classificação original foi aperfeiçoada (GUSTILO, R B; MENDOZA, R M; WILLIAMS, 1984), por meio da subdivisão das fraturas do tipo III, concluindo o modelo que vem sendo empregado até os dias atuais. A classificação de Gustilo tem a capacidade de descrever a lesão, guiar o tratamento, estimar o prognóstico e comparar vários protocolos de tratamentos para fins de pesquisa.

Basicamente, as fraturas são divididas em 3 tipos, de acordo com a gravidade da lesão óssea e de partes moles. As fraturas do tipo I são geralmente causadas por trauma de baixa energia e a área de exposição é puntiforme (até 1 cm de diâmetro). No tipo II, a área de exposição situa-se entre 1 e 10 cm e há lesão de partes moles e fragmentação moderadas. O tipo III resulta de traumas de alta energia, subdividindo-se em IIIA (exposição maior que 10cm, porém é possível cobrir a área exposta com os tecidos locais), IIIB (a cobertura cutânea não é possível, havendo necessidade de rotação de retalhos locais ou mesmo enxertos teciduais) e IIIC (há lesão vascular associada, que necessita de reparo).

Tabela 1 - Classificação de Gustilo e Anderson para fraturas expostas

I – Baixa energia, exposição menor do que 1 cm, baixo grau de contaminação e fragmentação.

II– Exposição entre 1 cm e 10 cm, contaminação, lesão de partes moles e fragmentação moderadas.

III– Exposição maior do que 10 cm, alto grau de lesão de partes moles e contaminação.

IIIA – Permite cobertura primária

IIIB – Cobertura primária não é possível

IIIC – Lesão arterial que necessita de reparo

Fonte: (GUSTILO, 1971)

As **figuras 1 a 6** exemplificam fraturas expostas conforme a classificação de Gustilo:

Figura 1 Fratura exposta de tíbia, tipo I de Gustilo



Fonte: (NETWORK, 2009).

Figura 2- Fratura exposta de patela, tipo II de Gustilo



Fonte: (RYAN; PUGLIANO, 2014)

Figura 3 - Fratura exposta de tibia, tipo IIIA de Gustilo



Fonte: (DIWAN; EBERLIN; SMITH, 2018).

Figura 4- Fratura exposta de tibia, tipo IIIB de Gustilo



Fonte:(YASUDA et al., 2017).

Figura 5 - Fratura exposta do tornozelo, tipo IIIC de Gustilo



Fonte: (SMRKE et al., 2014).

Figura 6 - Fratura-luxação exposta do tornozelo, tipo IIIC de Gustilo



Fonte: (KOROMPILIAS et al., 2009).

A classificação de Gustilo, no entanto, carece de confiabilidade inter-observador e intra-observador. Ademais, para as fraturas mais graves, dos tipos IIIB e IIIC, não dispõe de subdivisões que considerem diversas variáveis relevantes, produzindo um grupo excessivamente inclusivo e inadequadamente heterogêneo. Outra limitação é a lógica de diferenciar as fraturas dos tipos IIIA e IIIB, o que se faz por meio da necessidade ou não do uso de retalhos para cobertura do foco de fratura. Nesse caso, o que se observa é um tipo de tratamento que está determinando uma classificação, e não uma classificação que propicia a eleição de um tipo de tratamento, o que seria a situação mais apropriada. Ao longo do tempo, outras classificações foram elaboradas, incluindo a de Tscherne e Oestern, Tscherne H, Oestern HJ (TSCHERNE H; OESTERN HJ, 1982).

Considerada muito subjetiva e inclusiva para as fraturas mais graves, e a classificação AO-ASIF, pouco viável em face de sua impraticidade, ainda que rigorosamente validada sob o aspecto científico (MÜLLER et al., 1991).

No intuito de resolver as limitações da classificação de Gustilo, a Associação de Trauma Ortopédico (OTA) desenvolveu, em 2010, uma nova classificação, que, basicamente, estabelece avaliações individualizadas para cada compartimento ou

tecido envolvido, bem como para o grau de contaminação e perda óssea (EVANS, 2010).

Assim, a graduação abrange lesões da pele, dos músculos, dos vasos arteriais, a perda óssea e o grau de contaminação (Anexo A). A classificação OTA, ao ser testada para confiabilidade interobservador pelo método de Cohen, obteve índice Kappa de 0.86, o que significa uma excelente concordância interobservador, (AGEL et al., 2013; ALTMAN DG, 1999) superior à melhor graduação já obtida para a classificação de Gustilo (BRUMBACK; JONES, 1994).

A classificação OTA também trouxe outras inovações interessantes, incluindo a substituição da gravidade da fratura pelo termo “perda óssea”, o que agrega em termos de capacidade preditiva, e do tamanho do ferimento na pele pelo “defeito” na pele, assim oferecendo uma forma mais acurada de avaliar a gravidade da lesão de pele em áreas anatômicas pequenas. (AGRAWAL, 2018)

A classificação OTA, no entanto, também é relativamente complexa e carece da praticidade esperada nos cenários de atendimento às fraturas expostas, em que o tempo até a oferta dos cuidados deve ser sempre otimizado. Assim, o grupo OTA vem estudando a possibilidade de estratificar a classificação de acordo com os escores obtidos em cada um dos critérios. Como exemplo, uma fratura com escore 1 para pele, 2 para músculo, 1 para arterial, 1 para perda óssea e 3 para contaminação poderia receber um escore geral de 3, baseado no domínio cuja gravidade foi maior.

3. JUSTIFICATIVA

O conhecimento das variáveis que influenciam no desfecho das fraturas expostas é de suma importância para a oferta do melhor tratamento aos pacientes, o que, em última instância, tende a produzir melhores resultados em termos de consolidação das fraturas, prevenção de infecção e recuperação da funcionalidade do membro afetado. Como já assinalado, as discussões acerca de algumas dessas variáveis já são pacificadas na literatura, como a necessidade de antibioticoprofilaxia endovenosa, a necessidade de redução da fratura e/ou de realinhamento do membro fraturado, de fixação estável e minimamente agressiva ao envelope de partes moles, de desbridamento e cobertura precoce de partes moles que eventualmente não possam ser cobertas por ocasião da primeira cirurgia.

Entretanto, o adequado intervalo de tempo entre a fratura e o início da antibioticoprofilaxia ainda se comporta como uma lacuna de conhecimento, de modo que se justifica o aprofundamento em seu estudo, por meio desta tese, uma vez que a prevenção de infecção otimiza o desfecho funcional do paciente, de sua qualidade de vida, da recuperação de seu potencial laborativo, isso sem mencionar o relevante impacto econômico em termos de saúde pública, cada vez que uma osteomielite é evitada.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Investigar a relação entre o intervalo tempo entre a fratura exposta e o início da antibioticoprofilaxia e o desenvolvimento de infecção profunda.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar, de forma longitudinal, aspectos epidemiológicos associados às fraturas expostas e fechadas de pacientes atendidos em um hospital de referência em trauma.
- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com fraturas expostas.
- Avaliar a incidência de infecções precoces e tardias em fraturas expostas.
- Avaliar as frequências absolutas e relativas dos diversos agentes bacterianos causadores de infecções em fraturas expostas, bem como outros dados e associações de variáveis de natureza microbiológica que sejam de relevância à prática clínica e aos protocolos de manejo de fraturas expostas.
- Elaborar uma revisão sistemática dos dados referentes à influência do tempo até o início da antibioticoprofilaxia e o risco de infecção em fraturas expostas

5. MATERIAL E MÉTODOS

A presente tese é fruto do interesse em investigar se o intervalo entre a ocorrência da fratura exposta e o início da antibioticoprofilaxia venosa tem influência no risco de infecção profunda. O protocolo original da pesquisa consistiu em comparar taxas de infecção em pacientes cujo primeiro ATB fosse ministrado no pronto-socorro, com aqueles nos quais fosse aplicada a primeira dose do ATB ainda na ambulância do SAMU, por ocasião do resgate, portanto ainda em nível pré-hospitalar.

A aplicação de uma cefalosporina de 1^o geração, usualmente cefazolina, nas ambulâncias do SAMU, integrou um protocolo de manejo das fraturas expostas oficializado pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo - SESA-ES. Nosso trabalho iria, portanto, comparar os pacientes atendidos segundo esse protocolo, ou seja, cujo primeiro ATB seria feito na própria ambulância de resgate, com aqueles que seguiram a conduta tradicional de início da profilaxia antibiótica após a admissão hospitalar.

No entanto, mesmo após a publicação do novo protocolo em diário oficial, este não entrou em prática, de modo que tivemos que basear o estudo somente na amostra de pacientes nos quais o ATB foi ministrado após a admissão hospitalar.

Outro problema enfrentado foi a emergência da pandemia por Sars-Cov-2, COVID-19, que inviabilizou nosso acesso a um dos hospitais inicialmente incluído no projeto, o Hospital Estadual de Urgência e Emergência - HEUE. Assim, o estudo não só perdeu a oportunidade de avaliar pacientes com início de antibioticoprofilaxia nos primeiros minutos após o trauma, mas também passou a ser unicêntrico, baseado somente no Hospital Estadual Dr. Jayme dos Santos Neves - HEJSN.

O protocolo original de pesquisa se restringia a um estudo original que avaliasse a associação entre a precocidade do início da antibioticoprofilaxia e o risco de osteomielite subsequente. Entretanto, ao constataremos os reveses antes mencionados, decidimos ampliar nosso escopo de estudo para além das fraturas expostas, incluindo o conhecimento de variáveis associadas à epidemiologia das fraturas fechadas e, finalmente, a realização de uma revisão sistemática da literatura acerca do binômio tempo até o primeiro ATB e risco de infecção.

A pesquisa foi conduzida no Hospital Dr. Jayme dos Santos Neves, em Serra, Espírito Santo, Brasil, com a anuência das respectivas diretorias técnicas. O projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil, sob o número CAAE: 96432518.0.0000.5060, com aprovação à sua execução.

Nossa amostra consistiu em uma coorte prospectiva de pacientes que sofreram fraturas expostas ou fechadas, internados em um centro regional de referência em trauma, HEJSN, entre fevereiro de 2019 e março de 2020, encerrando um *follow-up* de 1 ano. Os pacientes foram socorridos e transportados ao hospital principalmente pelo Serviço de Atendimento Móvel (SAMU), porém sem exclusão de transporte por outros meios.

Seguem-se os critérios de inclusão e exclusão:

- Critérios de inclusão:
 - Pacientes a partir de 18 anos, sem limite máximo de idade, referenciados ou removidos espontaneamente ao HEJSN, com diagnóstico de fratura exposta ou fechada do esqueleto apendicular feito pelo médico plantonista.
 - Pacientes que vieram a óbito a qualquer tempo do *follow-up* foram incluídos, desde que tenham sido previamente diagnosticados com infecção no sítio da fratura exposta.

- Critérios de Exclusão:
 - Pacientes que tenham sido admitidos em algum hospital ou serviço de atendimento médico antes de serem atendidos no HEJSN.
 - Pacientes que já estejam em terapia antimicrobiana, por qualquer razão, no momento do trauma, ou que tenham feito uso de antimicrobianos nos 3 meses antecedentes à ocorrência da fratura.
 - Pacientes com fraturas distais aos metacarpos ou metatarsos (dedos das mãos ou dos pés)
 -
 - Pacientes com fraturas envolvendo o esqueleto axial.

- Pacientes com fraturas expostas distais aos metacarpos ou metatarsos (dedos das mãos ou dos pés).
- Pacientes com comprometimento do sensório e do discernimento, que não tenham se recuperado desta condição até o momento da alta hospitalar.

Para as fraturas expostas foram incluídas as seguintes variáveis: tempo de admissão no pronto-socorro, classificação de Gustilo-Anderson, tipo de fixação e esquema de antibioticoterapia, tempo da primeira administração de antimicrobiano e tempo de desbridamento cirúrgico. Para as fraturas fechadas, foram incluídos a classificação Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO), tempo de cirurgia e internação hospitalar. Os acidentes de alta energia foram classificados como acidentes industriais, quedas de grande altura e acidentes automobilísticos. Os de baixa energia foram aquelas relacionadas ao atletismo, quedas de baixa altura, entorses e outros mecanismos indiretos de lesão.

Registros de prontuário, ficha de atendimento da unidade de resgate e ficha anestésica foram as fontes utilizadas para determinação do tempo entre a fratura e a primeira dose do ATB endovenoso, e entre a fratura e o primeiro desbridamento, bem como para determinação das variáveis demográficas (diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade, e tabagismo). Cada participante foi abordado à beira do leito, para indagação acerca de variáveis não constantes do prontuário médico, bem como para orientações padronizadas acerca dos sinais e sintomas de infecção (osteomielite ou infecção profunda). O convite para participação no estudo foi feito após tomadas todas as medidas terapêuticas de urgência, inclusive a osteossíntese da fratura no centro cirúrgico, com provimento de todas as informações sobre objetivos, métodos e formas de acompanhamento, além dos direitos e garantias dos participantes de estudos científicos no Brasil, com base na Resolução CNS 466/2012 e outros documentos legais vigentes.

Após explanação preliminar do estudo aos potenciais participantes, lhes foi apresentado o TCLE, assinado em 2 vias por aqueles que se dispuseram a participar da pesquisa. Uma das vias permaneceu de posse do pesquisador e a outra do participante. Nos casos em que houve comprometimento quantitativo ou qualitativo da consciência, o consentimento foi indagado após recuperação plena do sensório,

desde que isto ocorresse até o momento da alta hospitalar. Caso o paciente viesse a ter alta com comprometimento da consciência, não seria incluído no estudo.

A avaliação do desfecho infeccioso baseou-se nos critérios do CDC (Figura 7) ou nos resultados das amostras microbiológicas coletas por ocasião das cirurgias realizadas nos casos de suspeita de infecção profunda (HARLEY et al., 2002; WILLENEGGER; ROTH, 1986).

Figura 7 - Critérios do CDC para infecção profunda de sítio cirúrgico

Centers for Disease Control Criteria for Deep Surgical Site Infection
Surgical site infection occurring within 90 days, involving the deep soft tissue (muscle and fascial layers) as well as one of the following: <ol style="list-style-type: none">1. purulent drainage from deep incision2. wound dehiscence or deliberate opening by the surgeon (culture positive or not cultured) in the setting of fever ($>38^{\circ}\text{C}$) and/or localized pain or tenderness (negative cultures does not fulfill this criterion)3. abscess or other evidence of infection involving the deep incision found on direct examination, during invasive procedure, or by histopathologic examination or imaging4. diagnosis of a deep incisional SSI by a surgeon

Fonte: (BERRIÓS-TORRES et al., 2017; CDC, 1998)

Nos casos em que avaliação do desfecho infeccioso incluiu estudos microbiológicos, as espécies de cepas e o perfil de sensibilidade antibacteriana parcial foram identificados pelo sistema automatizado *Microscan WalkAway* (Beckman Coulter Inc.) no Laboratório de Microbiologia do HEJSN. O perfil completo de suscetibilidade antimicrobiana das cepas foi obtido pelo método de difusão em disco de Kirby-Bauer e concentração inibitória mínima (CIM) por testes de microdiluição, seguindo as diretrizes do EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (EUCAST, 2022) no Laboratório de Resistência Bacteriana (RESBAC) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), incluindo a pesquisa de fenótipos de resistência.

Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) foram identificados pela resistência à oxacilina (CIM > 2 mg/L) e pelo teste de disco-difusão com cefoxitina (30 μg /disco, com diâmetro do halo < 22 mm) (MARTINEZ-MARTINEZ et al., 2017) O

teste de combinação de disco (com discos contendo inibidores de meropenem com ou sem carbapenemases) (EUCAST, 2017), o método de inativação de carbapenêmicos modificado (mCIM) com método de inativação de carbapenêmicos modificado com EDTA (eCIM) (CLSI, 2022) foram usados para identificar Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases. O mCIM também foi usado para detectar *Pseudomonas aeruginosa* produtora de carbapenemase (CLSI, 2022). *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina (VRE) foram detectados por vancomicina com CIM > 4 mg/L e por cultura em ágar BHI com 6 mg/L de vancomicina (24h/35 ± 1°C), em que o crescimento de mais de uma colônia foi pontuado como um teste VRE positivo (EUCAST, 2017). O fenótipo macrolídeo-lincosamida-estreptogramina B (MLSB) foi identificado através do teste D com discos de eritromicina (ERI 15 µg) e clindamicina (CLI 2 µg) aplicados a 20 mm de distância para espécies Gram-positivas (CLSI, 2022). Resistência a aminoglicosídeos de alto nível em *Enterococcus* spp. foi investigado usando discos de gentamicina (120 µg/disco) e estreptomicina (300 µg/disco), de acordo com o Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) (CLSI, 2022).

A análise dos dados foi realizada por meio de medidas de tendência central, dispersão, simetria e curtose para variáveis quantitativas e medidas de frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas. A associação entre as variáveis foi analisada pelo teste X² para análises bivariadas categóricas. O teste G foi escolhido quando uma das variáveis nominais era multicategórica, e o teste exato de Fisher quando os valores esperados em cada célula fossem menores do que 5. A análise estatística foi realizada utilizando o *R Software*, versão 4.2.1 Equipe R Core, (2022).

Considerando um nível de significância de 5%, as variáveis independentes contínuas foram analisadas pelo teste t de Student. Entretanto, em situações de heterocedasticidade, caracterizada a priori por desvios-padrão em um grupo maior que 2 vezes o valor do outro grupo, foi utilizado o teste t de Welch. Da mesma forma, o teste de Welch foi utilizado em situações de amostras com N amplamente desigual, como no caso de grupos infectados versus não infectados.

Uma curva ROC foi desenvolvida para avaliar o tempo entre a fratura e a primeira dose do antibiótico, com vistas à identificação do ponto de maior acurácia, a fim de definir um limite de tempo ideal para a administração do primeiro ATB.

Procedemos à construção de um modelo de regressão logística que pudesse identificar variáveis preditivas do desfecho infeccioso, incluindo idade, estado civil, sexo, intervalo até o primeiro ATB, intervalo até o primeiro desbridamento, bem como comorbidades como hipertensão, etilismo e diabetes mellitus.

Disponibilizou-se meio de contato com os autores do estudo, para o caso de surgimento de sinais de alerta (secreção, eritema, febre, etc). Após 3 meses e 1 ano da ocorrência da fratura exposta, foram feitas tentativas de contato telefônico ou, alternativamente, por e-mail, com cada participante, como forma de busca ativa de sinais ou sintomas de infecção, triando-se os casos que mereceriam avaliação presencial no próprio hospital. Casos não suspeitos de infecção, de acordo com os critérios do CDC, foram considerados não infectados no follow-up de 1 ano. Casos suspeitos de infecção foram reavaliados no hospital. A escolha dos tempos nos quais o desfecho seria pesquisado, quais fossem, 3 meses e 1 ano, se baseia na premissa de que a maior parte das infecções após fraturas expostas ocorrem nos primeiros 90 dias, sendo este o *follow-up* mais empregado na literatura. (CARVER; KUEHN; WEINLEIN, 2017; GUERRA et al., 2017; HULL et al., 2014; REDFERN et al., 2016; SINGH et al., 2012). Contudo, nosso estudo ampliou a análise do desfecho para 1 ano, com o objetivo de avaliar o impacto da antibioticoprofilaxia precoce também em infecções de aparecimento tardio.

Perdas de *follow-up* foram, a priori, excluídas da análise, considerando que esta seria uma abordagem mais conservadora no contexto clínico concreto, uma vez que a natureza dos sinais e sintomas de infecção profunda costumam ser mórbidas e disfuncionais o suficiente para suscitar a busca espontânea dos pacientes pelos serviços de saúde. Assim, é de se esperar uma maior frequência de pacientes não infectados do que de infectados entre aqueles que se perderam no *follow-up*. A introdução de viés, portanto, tenderia à redução do tamanho de efeito ou ao erro beta. Outrossim, os autores não antecipam, no grupo de pacientes que se perderam no *follow-up*, um risco diferencial de pertencer a grupos de ATB precoce versus tardio, o que, a princípio, não introduz viés de natureza sistemática.

Além da produção experimental cujos métodos foram antes descritos, procedemos a uma revisão sistemática sobre o tópico da influência da precocidade de início da antibioticoprofilaxia sobre o risco de infecção em fraturas expostas.

Inicialmente, definimos o escopo da revisão usando a sigla PICO (Paciente, Intervenção, Comparação, Resultado), de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2 - Modelo PICO

P: fraturas expostas de qualquer localização e gravidade

I: ATB precoce após trauma

C: ATB tardio após trauma

O: infecção superficial ou profunda

O processo de busca seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Um cirurgião ortopedista e um microbiologista (JM e AN) pesquisaram independentemente as seguintes bases de dados: Cochrane, Embase, Pubmed, Google Scholar. Fontes de literatura cinzenta também foram pesquisadas, incluindo ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) da OMS, Networked Digital Library of Theses and Dissertations (NDLTD) e Dissertations and Theses Global. As divergências foram discutidas e resolvidas em conjunto pelos dois revisores. A busca foi estendida de junho de 2021 a fevereiro de 2022, incluindo os termos *open fractures + infection + antibiotic + timing or time or early*, sem restrição de data. A avaliação dos estudos selecionados foi feita por meio da ferramenta ROBINS-I (*Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions*).

Ensaio clínico randomizado ou não randomizado, estudos de caso-controle e de coorte foram elegíveis, desde que fornecessem informações quantitativas sobre o tempo para o primeiro ATB e o desfecho de infecção.

Os dados extraídos foram registrados em planilha do Microsoft Excel. Itens complementares foram regime de antibioticoprofilaxia e sua duração, tempo entre a

fratura e o primeiro desbridamento cirúrgico, tipo de osteossíntese utilizada, tempo total de internação, em que momento do seguimento ocorreu o desfecho, qual osso foi fraturado, classificação da fratura exposta, dados demográficos gerais, presença de comorbidades clínicas e informações sobre dados faltantes.

Estudos não intervencionistas ou nos quais não houvesse quantificação do tempo até o primeiro ATB e o estudo da associação desta variável com o desfecho infeccioso foram excluídos. Ainda com relação ao desenho, excluimos séries de casos, estudos ecológicos e revisões. Outras exclusões foram aplicadas a estudos duplicados, pré-clínicos ou sem texto completo disponível. Apenas estudos publicados em inglês foram avaliados.

6. RESULTADOS DA PESQUISA

Optamos por dispor os resultados de nossa pesquisa experimental na forma 2 artigos originais. O primeiro artigo, intitulado “EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF BONE FRACTURES IN A TRAUMA REFERENCE HOSPITAL”, foi submetido para publicação na Revista da Associação Médica Brasileira, e segue em sua versão original.

O segundo artigo, tema central deste trabalho, está em fase de preparação para submissão à revista Injury - ISSN 0020-1383, área Medicina II, Qualis B1.

Finalmente, os resultados da revisão sistemática seguem no formato original com o qual foi submetido e aceito para publicação no periódico Acta Ortopédica Brasileira (ISSN 1413-7852), área Medicina II, Qualis B1. O comprovante de aceitação para publicação segue no Anexo D.

6.1. ARTIGO ORIGINAL 1

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF BONE FRACTURES IN A TRAUMA REFERENCE HOSPITAL

João Guilherme Tavares Marchiori – Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Bruno Oggioni Moura – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Lucas Luciano Rocha Silva – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Renato Mattos Fonseca – Universidade Vila Velha (UVV)

Ana Paula Zimmer – Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Ana Paula Ferreira Nunes – Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Correspondência: (27) 99231-3576; joãogtm@yahoo.com.br; Av. Fernando Ferrari, 514 - Goiabeiras, Vitória - ES, 29075-910

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

CAAE CEP-UFES: 96432518.0.0000.5060 (Data de Aprovação: 09/12/2019)

ABSTRACT

Fractures represent an extremely prevalent cause of hospitalizations and entail high health costs, from immediate treatment to patient rehabilitation. Despite the relevance of the topic, epidemiological data from significant samples is still lacking. This study sought to evaluate the epidemiological variables concerning patients admitted to a trauma referral hospital. Design was cross-sectional, and the variables were analyzed using measures of central tendency, bivariate tests and multiple logistic regression. Motorcycle accidents were the main risk factor identified for the occurrence of open fractures, compared to closed fractures.

Keywords: antibiotic prophylaxis, open fractures, traumatology

INTRODUCTION

Closed (FC) and open (OF) fractures are extremely prevalent injuries, resulting from several mechanisms, including sports injuries, work accidents and complex war wounds^{1,2}. In the USA, between 2006 and 2012, there were almost 29 million hospital admissions for fractures, which is the fourth general cause of hospitalization, responsible for 671 billion dollars in health costs². A Danish study stipulated that a single OF costs between 49,000 and 81,000 euros, depending on the absence or presence of infection, respectively³.

In Brazil, general data on fractures are scarce, with gaps in epidemiology, costs and social burden. In general, OFs tend to affect men (85%) under 40 years of age (70%) and result from traffic accidents (74%)⁴. The present study aimed to investigate epidemiological aspects related to fractures in a hospital-based sample.

METHODS

This is a cross-sectional, descriptive study, including patients who suffered open or closed fractures, admitted to a trauma referral center, between February 2019 and March 2020. Patients were rescued and transported to the hospital mainly by the Mobile Care Service (SAMU) and agreed to participate through adequate informed consent. Inclusion criteria were patients with limb fractures, aged 18 years or older and sufficient cognitive preservation to understand the examiners' questions. Exclusion criteria were previous treatment of the lesion at another institution, use of antibiotics in the last 3 months before the fracture and fractures of the axial bones. The study was approved (decision 2,990,221) by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center of the Federal University of Espírito Santo, under CAAE 96432518.0.0000.5060.

Clinical data were obtained from the hospital's electronic medical record and through structured interviews. The following variables were collected for both types of fracture: sex, age, bone involved, weight, height, type of accident, trauma mechanism, and clinical comorbidities. For OF, the following variables were included: time of admission to the emergency room, Gustilo-Anderson⁵ classification, type of fixation and antibiotic therapy regimen, time of first antimicrobial administration and time of surgical debridement. For CF, the Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO)⁶ classification, surgery time and hospital stay were included. High-energy accidents

were classified as industrial accidents, falls from a big height and automobile accidents. Low energy were those related to athletics, falls from low heights, sprains and other indirect mechanisms of injury.

Data analysis was performed using measures of central tendency for quantitative variables and measures of absolute and relative frequencies for categorical variables. Among the groups of patients with OF and CF, bivariate tests (G Test, Mann-Whitney and Chi-Square) were also performed, in addition to multiple logistic regression, which included variables with statistical significance in the bivariate analysis or, alternatively, those with plausibility of association. Epi Info 7 and BioEstat 5.3 software were used.

RESULTS

Data were collected on 416 fractures from 368 patients, 123 patients with 139 OF and 245 patients with 277 CF. Among the CF, women were more affected (83% versus 57%, $p < 0.0001$) (Table 1). There was a predominance of people who declared themselves to be brown (57% OF and 55% CF; $p = 0.4984$), followed by the white race (23% OF and 24% CF). There was a predominance of single individuals (71% OF and 50% CF; $p = 0.0002$). The mean age in OF group was 36.8 years, against 48.6 years in CF group ($p < 0.0001$). Regarding clinical comorbidities, no differences in prevalence were found between groups, but, in both of them, alcohol consumption was the most frequent comorbidity and showed a tendency to be associated with OF (34% and 21%, respectively; $p = 0.0574$).

High-energy mechanisms, such as being run over, vehicle collisions, falls from a height and gunshot wounds were present in 93% of the OF patients (Table 2). On the other hand, in CF, high-energy mechanisms occurred in only 44% of cases ($p < 0.0001$). Alone, motorcycle accidents were the cause of 52% of OF, against 18% of CF. Domestic accidents were the main cause of CF (38%), against only 11% of OF ($p < 0.0001$). In relation to OF, 64% resulted from traffic accidents, against only 28% among CF ($p < 0.0001$). Both in OF and CF, lower limb bones were most affected (71% versus 50%, $p = 0.0033$). Among the OF patients, Gustilo IIIA fractures were the most prevalent (45%), and, among the CF, AO 43 (7.15%).

Table 3 shows data on therapy and management of OF and CF. In the OF, the mean time for the first debridement was 6.5 hours (± 0.81) and 7.5 hours (451 ± 51.42 min)

for the administration of the first antimicrobial dose. Among the CF patients, we found a mean length of hospital stay of 17.48 days (± 1.63) and mean duration of surgery of 2.2 hours (± 0.09).

After multiple logistic regression of the variables sex, age, marital status, motorcycle accident, smoking, alcohol consumption, hypertension and diabetes mellitus, it was noted that only motorcycle accident OR=5.08 (95% CI 2.25-11.50, p. <0.0001) maintained statistical significance as a risk factor for OF compared to CF.

DISCUSSION

Fractures are among the main causes of hospital admission. Direct costs (treatment, rehabilitation) and indirect costs (absenteeism, social security benefits and workers' compensation) are exorbitant⁷. Due to the scarcity of national data compiled on hospital admissions for fractures, obtaining regional epidemiological data is essential to guide the implementation of public health policies. Although there are no integrated national statistics on the annual incidence of fractures, in 2017, the Federal Highway Police recorded more than 89,000 traffic accidents on federal highways alone, with 6,244 dead and 84,076 injured, of which thousands remain are expected to sustain permanent disability⁸. Considering that traffic accidents result, in principle, from high-energy mechanisms, it seems reasonable to assume that OFs may account for tens of thousands every year.

The present study demonstrated marked epidemiological differences between genders. The risk of OF was 4.86 times higher in men, and it is possibly associated with naturally more prudent behavior in women, as well as with men engaging in more dangerous work activities. However, such hypotheses were not tested in this study. As for CF, it was found that low-energy mechanisms, especially domestic accidents, are most prevalent. It can be speculated that, in population terms, the relative frequency of CF resulting from low-energy trauma is even higher, since most of them, especially those treated conservatively, are referred to less complex care centers.

OF and CF were more incident in single individuals. Furthermore, being single was associated with a higher risk of OF than CF, but this may be related to the fact that single patients are just those who more frequently use motorcycles for daily commuting, a hypothesis supported by the identification of motorcycle accidents as the

only statistically significant risk factor for OF, based on the binomial logistic regression model. However, considering not only motorcycle accidents, but also high-energy trauma in general, it is a controversial topic in the literature. Weber et al., 2019, when analyzing 2,940 OFs, found that 68.2% of them resulted from high-energy mechanisms, concluding that high-energy traumas are a risk factor for OF. However, 68.3% of CF were found to be caused by high-energy mechanisms, and it remains unclear whether high-energy trauma is sufficiently specific for OF as compared to CF. The bone most affected in CF was the femur, which is possibly due, in part, to the vulnerability of the femur to osteoporotic fractures, which are more frequent in the elderly¹⁰. In fact, in our study, 31.3% of CF fractures in people aged 60 years or older were in the proximal femur, against only 1.8% of fractures among younger patients ($p=0.00001$). Such factors should always be considered when planning health actions aimed at protecting measures against falls in the home environment and on public roads, especially in the elderly population. In the study sample, the mean age of patients with CF was higher than that of patients with OF (48.59 versus 36.76; $p<0.0001$). Among the OFs, the tibia was the most affected bone, a finding that is in line with the literature¹¹.

Regarding OF, the antibiotic regimen of gentamicin and clindamycin was the most prevalent, following the hospital protocol, and due to the higher prevalence of Gustilo III fractures in the sample.¹²⁻¹⁴

The average time for the first debridement, between the OFs, was 6.5 hours, which is in line with the current paradigm of 24 hours¹⁵. The average time until the administration of the first dose of antibiotic was 7.5 hours, which probably indicates the need for modifications in the local protocols, with the objective of performing this stage of care within 1 hour after the trauma¹⁶.

Among the CF, we found a mean length of stay of 17.5 days and mean duration of surgery of 2.2 hours. The duration of the surgical procedures is probably within acceptable margins (3 hours¹⁷), also considering the fact that the hospital where the study was carried out is a reference in highly complex trauma. However, the length of stay is positively correlated with the risk of infection and, naturally, in the increase in health and social costs¹⁸. Prolonged stay increases the risk of infection, and the inverse also applies, that is, the presence of infection increases the length of hospital stay¹⁹. Specifically, patients with nosocomial infection will have an average stay of 9.3

days longer than uninfected patients. In patients admitted without infection, it is estimated that, for each day of hospitalization, the risk of infection increases by 1.37%¹⁹. Based on these findings, it is estimated that the prolonged stay for elective CF reconstruction has the potential to increase the risk of colonization and infection, so it would be worth shortening hospital stays for CF when no other factors indicate maintenance of hospitalization²⁰.

The present work has some limitations, such as its cross-sectional design, which, despite allowing the formulation of hypotheses and associations, does not allow them to be properly tested. However, the inclusion of a representative sample of tertiary trauma referral hospitals provide directions for preventive and assistance public health policies on this topic, as well as for the review of hospital protocols for fracture care, in order to make them more effective and cost-effective. Based on our results, we see a need for randomized clinical trials that evaluate antibiotic prophylaxis protocols regarding the drugs used, timing and duration of their use. Likewise, more robust cohorts may provide more accurate correlations between hospital stay cut-offs and risk of infection, especially for OF.

CONCLUSION

High-energy trauma seems to be the main risk factor for OF, specially motorcycle accidents in young and single patients, which confirms the need for public policies that educate and promote a safer traffic. There is a need to create care protocols that enable the early administration of antibiotics for OF and the shortening of hospital stay for CF.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) for the financial support of this project, which was approved in the Public Notice FAPES/CNPq/Decit-SCTIE-MS/SESA nº 025/2018 RESEARCH PROGRAM FOR SUS: MANAGEMENT SHARED IN HEALTH - PPSUS.

REFERENCES

1. DiMaggio CJ, Avraham JB, Lee DC, Frangos SG, Wall SP. The Epidemiology of Emergency Department Trauma Discharges in the United States. *Acad Emerg Med*. 2017;24(10):1244-1256.
2. Schade AT, Khatri C, Nwankwo H, Carlos W, Harrison WJ, Metcalfe AJ. The economic burden of open tibia fractures: A systematic review. *Injury*. 2021 Jun;52(6):1251-1259.
3. Olesen UK, Pedersen NJ, Eckardt H, Lykke-Meyer L, Bonde CT, Singh UM, McNally M. The cost of infection in severe open tibial fractures treated with a free flap. *Int Orthop*. 2017 May;41(5):1049-1055.
- 4- Santos, Alex de Lima et al. EVALUATION AND COMPARISON OF OPEN AND CLOSED TIBIA SHAFT FRACTURES IN A QUATERNARY REFERENCE CENTER. *Acta ortop. bras*. 2018, 26(3):194-197.
- 5- . Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am*. 1976 Jun;58(4):453-8.
- 6- Müller ME, Nazarian S, Koch P (1987). *Classification AO des fractures. Tome I. Les os longs*. Berlin: Springer-Verlag
- 7- Economic Burden of Osteoporotic Fractures in US Managed Care Enrollees
Setareh A. Williams, PhD, Benjamin Chastek, MS, Kevin Sundquist, MS, Sergio Barrera-Sierra, MD, Deane Leader, Jr, PhD, MBA, Richard J. Weiss, MD, Yamei Wang, PhD, Jeffrey R. Curtis, MD *Am J Manag Care* 2020, May;26(5)
- 8- Polícia Rodoviária Federal. Anuário de Acidentes de Trânsito. Brasília, 2017. Disponível em: <https://www1.prf.gov.br/arquivos/index.php/s/8EBsaBy1BiCczqF>. Acesso em 14 mai. 2018.
- 9- Weber CD, Hildebrand F, Kobbe P, Lefering R, Sellei RM, Pape HC; TraumaRegister DGU. Epidemiology of open tibia fractures in a population-based database: update on current risk factors and clinical implications. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019 Jun;45(3):445-453.
- 10- Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992 Nov;2(6):285-9.
- 11- Guerra MTE, Gregio FM, Bernardi A, de Castro CC. Taxa de infecção em pacientes adultos com fratura exposta atendidos no hospital de pronto socorro e no hospital

- universitário Ulbra do município de Canoas, Rio Grande do Sul, Rev Bras Ortop, 2017 52(5):544-548
- 12- Zalavras CG. Prevention of Infection in Open Fractures. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Jun;31(2):339-352.
 - 13- Rupp M, Popp D, Alt V. Prevention of infection in open fractures: Where are the pendulums now? *Injury.* 2020 May;51 Suppl 2:S57-S63
 - 14- Garner, Matthew R. MD; Sethuraman, Saranya A. MD; Schade, Meredith A. MD; Boateng, Henry MD Antibiotic Prophylaxis in Open Fractures: Evidence, Evolving Issues, and Recommendations, *J Am Acad Orthop Surg* 2020 April; 28(8):309-315
 - 15- Srour M, Inaba K, Okoye O, Chan C, Skiada D, Schnüriger B, et al. Prospective Evaluation of Treatment of Open Fractures: Effect of Time to Irrigation and Debridement. *JAMA Surg.* 2015;150(4):332–336.
 - 16- Lack WD, Karunakar MA, Angerame MR, Seymour RB, Sims S, Kellam JF, Bosse MJ. Type III open tibia fractures: immediate antibiotic prophylaxis minimizes infection. *J Orthop Trauma.* 2015 Jan;29(1):1-6
 - 17- Procter LD, Davenport DL, Bernard AC, Zwischenberger JB. General surgical operative duration is associated with increased risk-adjusted infectious complication rates and length of hospital stay. *J Am Coll Surg.* 2010 Jan;210(1):60-5.e1-2.
 - 18- Graves, N., Weinhold, D. and Robberts, J. (2005), "Correcting for bias when estimating the cost of hospital acquired infection: an analysis of lower respiratory tract infections in non-surgical patients", *J. Health Econ.*, Vol. 14, pp. 755-61.
 - 19- Hassan, M., Tuckman, H. P., Patrick, R. H., Kountz, D. S., & Kohn, J. L. (2010). *Hospital length of stay and probability of acquiring infection.* *Int. J. Pharm. Healthc. Mark,* 4(4), 324–338.
 - 20- Sop JL, Sop A. Open Fracture Management. [Updated 2020 Aug 14]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.

6.2. ARTIGO ORIGINAL 2

AVALIAÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA E DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS À INFECÇÃO EM FRATURAS EXPOSTAS

João Guilherme Tavares Marchiori – Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Gabriela Seabra - Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas, UFES

Bruno Oggioni Moura – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Lucas Luciano Rocha Silva – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Renato Mattos Fonseca – Universidade Vila Velha (UVV)

Ana Paula Zimmer – Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Ana Paula Ferreira Nunes – Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Resumo

O tratamento das fraturas expostas permanece como um tópico em constante evolução. Sabe-se que a recuperação funcional depende essencialmente da fixação adequada da fratura, do controle de dano sobre as partes moles e da prevenção de infecção. O tempo entre a ocorrência da fratura e o início da antibioticoprofilaxia é um fator cuja relevância ainda não foi totalmente definida na literatura. O presente estudo investigou a associação entre a precocidade do primeiro antibiótico e o risco de infecção em 115 pacientes vítimas de fraturas expostas em um hospital terciário de referência em trauma, dos quais 18.3% (21 pacientes) infectaram. Foi possível estabelecer um ponto de corte de 123.5 minutos (AUC = 0,594 [IC95% 0,433-0,755]), a partir do qual o risco de infecção mostrou-se significativamente maior (OR 0,10 [IC95% 0,01-0,73] p=0,02), ainda que o modelo de regressão logística que incluiu o respectivo ponto de corte não tenha alcançado significância estatística. Os principais agentes etiológicos foram *S. aureus* (19%), *E. cloacae* (14%), *P. aeruginosa* (14%) e *E. coli* (14%). Bactérias resistentes à antibioticoprofilaxia contabilizaram 33% das cepas isoladas. Assim, nossos achados refletem uma frequência alarmante de cepas resistentes ao antibiótico profilático e, ainda que haja uma indicação de possível benefício da antibioticoprofilaxia precoce, tais achados ainda requerem confirmação em estudos com amostras mais robustas.

Abstract

Open fracture management remains a topic in constant evolution. It is known that functional recovery essentially depends on adequate fracture fixation, soft tissues damage control and prevention of infection. Time elapsed between the fracture and the beginning of antibiotic prophylaxis is a factor whose relevance has not yet been fully defined in literature. The present study investigated the association between the precocity of the first antibiotic and the risk of infection in 115 patients with open fractures in a tertiary referral trauma hospital, of which 18.3% (21 patients) became infected. It was possible to establish a cut-off point of 123.5 minutes (AUC = 0.594 [CI95% 0.433-0.755]), after which the risk of infection was significantly higher (OR 0.10 [CI95% 0.01-0, 73] p=0.02), even though the logistic regression model that included the respective cut-off point did not reach statistical significance. The main etiological agents were *S. aureus* (19%), *E. cloacae* (14%), *P. aeruginosa* (14%) and *E. coli* (14%). Bacteria resistant to antibiotic prophylaxis accounted for 33% of the isolated strains. Thus, our findings reflect an alarming frequency of strains resistant to prophylactic antibiotics and, although there is an indication of a possible benefit from early antibiotic prophylaxis, such findings still require confirmation in studies with more robust samples.

Introdução

As fraturas expostas são altamente prevalentes em termos globais, em face dos meios de transporte motorizados e capacidade destrutiva das armas modernas, que produzem lesões de alta energia, com elevada morbidade e mortalidade associadas. Somente nos EUA, estima-se que ocorram até 180 mil fraturas expostas por ano (JEDLICKA; SUMMERS; MURDOCH, 2012) As fraturas expostas são complicadas frequentemente por osteomielite, que, uma vez presente, se soma à gravidade e fragmentação comumente presente nas lesões de alta energia, elevando o risco de pseudoartrose e sequelas funcionais permanentes. Tais desfechos impõem elevados custos pessoais, profissionais, sociais e econômicos (ANTONOVA et al., 2013; BRINKER et al., 2013). Custos diretos e indiretos de uma fratura exposta de tibia podem alcançar € 49.817, chegando a € 81.155 em casos de infecção, o que corresponde a um incremento de 63% (OLESEN et al., 2016)

Os objetivos do tratamento das fraturas expostas são a prevenção de infecção, consolidação da fratura e restauração da função do membro afetado. Esses objetivos

são mais consistentemente alcançados por meio de adequada fixação inicial, desbridamento meticuloso de tecidos desvitalizados e de contaminação grosseira.

Quanto à administração precoce de antibióticos, a evidência ainda é altamente conflitante, com diversos estudos negativos, (AL-ARABI et al., 2007; DELLINGER et al., 1988; ENNINGHORST et al., 2011b; HENDRICKSON et al., 2020; JOHNSON et al., 2017; LEONIDOU et al., 2014b; PATZAKIS M J; WILKINS J, 1989; THOMAS et al., 2013b; WEBER et al., 2014b; ZUMSTEG et al., 2014b) e alguns que apontam para um benefício da antibioticoprofilaxia iniciada dentro de 1 a 3 horas do trauma (ASSUNÇÃO; OLIVEIRA DE, 2020; LACK et al., 2015a; RODDY; PATTERSON; KANDEMIR, 2020; ZUELZER et al., 2021)

O presente estudo é uma coorte prospectiva com seguimento de 12 meses, composta por pacientes admitidos em um hospital regional de referência em trauma de alta complexidade, tendo como desfecho primário a infecção profunda do foco de fratura, e o intervalo até a aplicação do primeiro antibiótico como principal variável independente.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte prospectivo, com follow-up de 1 ano, que avaliou a incidência de infecção e os agentes patogênicos envolvidos, em pacientes vítimas de fraturas expostas, além da influência do tempo entre o início da antibioticoprofilaxia e o risco de infecção.

A classificação de Gustilo e Anderson foi utilizada para as fraturas expostas e os critérios do CDC (*Centers for Disease Control*) foram empregados para a definição do desfecho (infecção versus não-infecção).

Registros de prontuário, ficha de atendimento da unidade de resgate e ficha anestésica subsidiaram o tempo entre a fratura e a primeira dose do ATB endovenoso, tempo até o primeiro desbridamento, bem como para determinação das variáveis demográficas e comorbidades. Cada participante foi abordado à beira do leito, para indagação acerca de variáveis não constantes do prontuário médico, bem como para orientações padronizadas acerca dos sinais e sintomas de infecção (osteomielite ou infecção profunda). O convite para participação no estudo foi feito após tomadas todas

as medidas terapêuticas de urgência, inclusive a osteossíntese da fratura no centro cirúrgico, com provimento de todas as informações sobre objetivos, métodos e formas de acompanhamento, além dos direitos e garantias dos participantes de estudos científicos no Brasil, com base na Resolução CNS 466/2012 e outros documentos legais vigentes. O período total de recrutamento e avaliação do desfecho foi de no mínimo 1 ano para todos os pacientes, exceto para aqueles que se perderam no *follow-up*. O recrutamento ocorreu para os pacientes admitidos no HEJSN entre 01/03/2019 e 01/03/2020. Pacientes que registraram sua anuência em participar do estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As seguintes variáveis foram registradas: idade, sexo, comorbidades, classificação da fratura segundo Gustilo e Anderson; osso acometido, tempo entre a fratura e a antibioticoprofilaxia pré-hospitalar; tempo total de internação hospitalar; detalhamento sobre hábito tabágico, uso de álcool ou drogas; mecanismo do trauma e agente causador e o intervalo de tempo entre a fratura e o primeiro desbridamento em centro cirúrgico. Como já mencionado, o prontuário constituiu-se no primeiro documento a ser checado, ficando as informações faltantes a serem coletadas à beira do leito.

A pesquisa foi conduzida em um hospital de referência em trauma localizado em Serra, Espírito Santo, Brasil, com a anuência das respectivas diretorias técnicas. O projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil, sob o número CAAE: 96432518.0.0000.5060 , com aprovação à sua execução. Após 3 meses e 1 ano da admissão hospitalar, foram feitas tentativas de contato telefônico ou, alternativamente, por e-mail, com cada participante, como forma de busca ativa de sinais ou sintomas de infecção, triando-se os casos que mereceriam avaliação presencial no próprio hospital. Casos não suspeitos de infecção, de acordo com os critérios do CDC, foram considerados não infectados no follow-up de 1 ano. Casos suspeitos de infecção foram reavaliados no hospital. Achados positivos para infecção se basearam nas recomendações do CDC, complementadas por outros dados clínico-microbiológicos, incluindo drenagem purulenta, dor, edema, ruborização, febre, além de achados laboratoriais, como leucocitose, elevação do VHS e PCR, e do isolamento do agente bacteriano por meio de amostras profundas colhidas em cirurgia (HARLEY et al., 2002; WILLENEGGER; ROTH, 1986).

Perdas de follow-up foram, *a priori*, excluídas da análise, considerando que esta seria uma abordagem mais conservadora no contexto clínico concreto, uma vez que a natureza dos sinais e sintomas de infecção profunda costumam ser mórbidas e disfuncionais o suficiente para fomentar a busca espontânea dos pacientes pelos serviços de saúde. Assim, é de se esperar uma maior frequência de pacientes não infectados do que de infectados entre aqueles que se perderam no follow-up. A introdução de viés, portanto, tenderia à redução do tamanho de efeito ou ao erro beta.

Com relação à análise estatística, as variáveis de natureza categórica foram analisadas por frequências e percentuais, já as quantitativas por medidas de tendência central. A associação entre as variáveis foi analisada pelo teste X² para análises bivariadas categóricas, desde que houvesse ao menos 5 observações por célula nas tabelas de contingência, ou ao menos 80% das observações com N maior ou igual a 5. O teste G foi escolhido quando uma das variáveis nominais era multicategórica, e o teste exato de Fisher quando os valores esperados fossem menores do que 5. A análise estatística foi realizada no programa Biostat versão 5.3, considerando-se nível de significância de 5%. Variáveis independentes contínuas foram analisadas pelo teste-t de Student. No entanto, em situações de heterocedasticidade, caracterizada, a priori, por desvios-padrão em um grupo maiores que 2 vezes o valor do outro grupo, foi empregado o teste-t de Welch. Da mesma forma, o teste de Welch foi empregado em situações de amostras com N amplamente desigual, como foi o caso dos grupos de infectados versus não infectados.

Uma curva ROC foi desenvolvida para avaliar o tempo entre a fratura e a primeira dose do antibiótico, com o intuito de definir um *cut-off* que pudesse balizar o limite de tempo recomendado para a administração do primeiro ATB. Uma ferramenta estatística permitiu a imputação de valores para os dados faltantes, seguindo-se a construção de um modelo de regressão logística múltipla, incluindo as variáveis independentes com melhor plausibilidade biológica para o desfecho infeccioso.

Foram incluídos pacientes a partir de 18 anos, sem limite máximo de idade, referenciados ou removidos espontaneamente ao hospital, com diagnóstico de fratura exposta de qualquer osso do esqueleto apendicular feito pelo médico plantonista. Pacientes que vieram a óbito a qualquer tempo do *follow-up* foram retidos, desde que tivessem sido previamente diagnosticados com infecção no sítio da fratura exposta.

Foram excluídas fraturas de dedos das mãos ou dos pés, pacientes que tivessem sido atendidos em outro serviço de emergência antes da admissão no hospital sede do estudo, pacientes que tivessem feito uso de antibióticos nos 3 meses que antecederam a fratura, pacientes com fraturas do esqueleto axial e aqueles que apresentassem comprometimento lesões cerebrais ou orgânicas que comprometessem sua capacidade de julgamento, discernimento e expressão da própria vontade por meio do TCLE.

Ao longo do acompanhamento, os casos que cursaram com infecção de sítio cirúrgico foram referidos novamente ao hospital de origem, para avaliação imediata quanto à necessidade de desbridamento cirúrgico, quando se realizaram coletas de amostras ósseas e de partes moles subfasciais para estudos microbiológicos e anatomopatológicos. As cepas isoladas foram submetidas a testes para a identificação em nível de espécie e determinação do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos conforme preconizado pelo manual do CLSI (CLSI, 2022).

Resultados

Após exclusão de perdas no follow-up, obtivemos uma amostra final de 115 pacientes vítimas de fraturas expostas, sendo 81,7% homens. Vinte e um pacientes infectaram (18,3%), todos eles nos primeiros 3 meses após a fratura. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre infectados e não infectados, no que se refere às variáveis sexo, idade, estado civil, IMC (índice de massa corporal), AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), HAS (hipertensão arterial sistêmica), DM (diabetes mellitus), etilismo e tabagismo. (Tabelas 1, 2, 3).

Tabela 1 - Distribuição dos dados demográficos nos grupos de infectados e não infectados.

Variável	Dados Demográficos			p-value ³
	Total ¹	Infectados, N = 21 ²	Não Infectados, N = 94 ²	
SEXO				0.76
Feminino	21 (18%)	3 (14%)	18 (19%)	
Masculino	94 (82%)	18 (86%)	76 (81%)	
IDADE				0.64
N	113	20	93	
Median (IQR)	36 (23, 46)	34 (24, 46)	36 (23, 46)	
Minimum,Maximum	15,83	16,61	15,83	
ESTADO CIVIL				0.96
Casado	25 (22%)	5 (25%)	20 (21%)	
Divorciado	3 (2.6%)	0 (0%)	3 (3.2%)	
Solteiro	79 (69%)	14 (70%)	65 (69%)	
União Estável	5 (4.4%)	1 (5.0%)	4 (4.3%)	
Viúvo	2 (1.8%)	0 (0%)	2 (2.1%)	
IMC				0.53
N	68	11	57	
Median (IQR)	26.0 (22.4, 28.7)	26.3 (23.6, 30.3)	25.9 (22.4, 28.3)	
Minimum,Maximum	15.2,36.7	15.2,35.6	16.5,36.7	

¹n (%)

²Mediana (DIQ) ou Frequência (%)

³Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test

Median: mediana. IQR: valores correspondentes aos percentis 25 e 75, respectivamente. Minimum: valor mínimo. Maximum: valor máximo.

Tabela 2 - Distribuição dos dados relacionados às comorbidades nos grupos de infectados e não infectados.

Variável	Dados sobre as comorbidades			p-value ³
	Total ¹	Infectados, N = 21 ²	Não Infectados, N = 94 ²	
TABAGISMO				0.50
Não	63 (77%)	13 (87%)	50 (75%)	
Sim	19 (23%)	2 (13%)	17 (25%)	
ETILISMO				0.29
Não	39 (48%)	9 (60%)	30 (45%)	
Sim	43 (52%)	6 (40%)	37 (55%)	
HAS				>0.99
Não	71 (88%)	13 (87%)	58 (88%)	
Sim	10 (12%)	2 (13%)	8 (12%)	
DM				0.35
Não	77 (97%)	14 (93%)	63 (98%)	
Sim	2 (2.5%)	1 (6.7%)	1 (1.6%)	
AIDS				>0.99
Não	77 (99%)	15 (100%)	62 (98%)	
Sim	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1.6%)	

¹n (%)

²Mediana (DIQ) ou Frequência (%)

³Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

Tabela 3 - Distribuição dos dados relacionados às fraturas e ao tratamento nos grupos de infectados e não infectados.

Variável	Dados sobre as fraturas e o tratamento			p-value ³
	Total ¹	Infectados, N = 21 ²	Não Infectados, N = 94 ²	
OSSO				0.021
Membro Inferior	87 (76%)	20 (95%)	67 (71%)	
Membro Superior	28 (24%)	1 (4.8%)	27 (29%)	
GUSTILO				0.11
I ou II	42 (39%)	5 (24%)	37 (43%)	
III	66 (61%)	16 (76%)	50 (57%)	
Tempo_ATB				0.51
N	115	21	94	
Median (IQR)	212 (124, 314)	197 (71, 324)	214 (135, 311)	
Minimum,Maximum	2,3,038	4,1,447	2,3,038	
TEMPO ATÉ O 1º DESBRIDAMENTO				0.19
N	100	19	81	
Median (IQR)	225 (153, 345)	197 (124, 290)	240 (158, 370)	
Minimum,Maximum	39,1,478	46,1,478	39,1,351	

¹n (%)

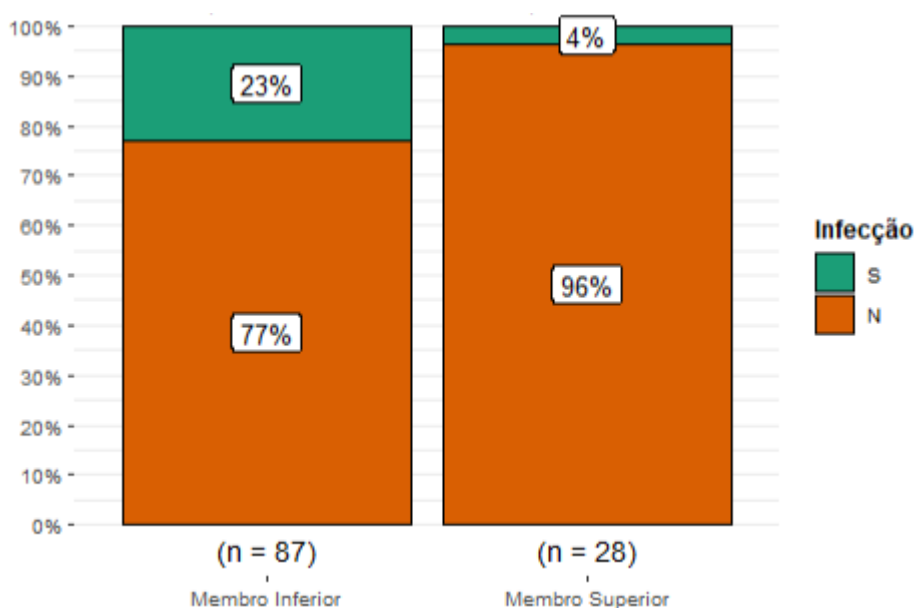
²Mediana (DIQ) ou Frequência (%)

³Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test

Median: mediana. IQR: valores correspondentes aos percentis 25 e 75, respectivamente. Minimum: valor mínimo. Maximum: valor máximo.

Variáveis associadas ao tipo e energia do trauma, bem como a classificação de Gustilo, não se associaram com o risco de infecção. No entanto, as fraturas de membros inferiores comportaram-se como um fator de risco para o desfecho infeccioso, com 23% de infecções entre os que sofreram fraturas dos membros inferiores contra apenas 4% nos pacientes com fraturas de membros superiores ($p=0.04216$; Figura 1).

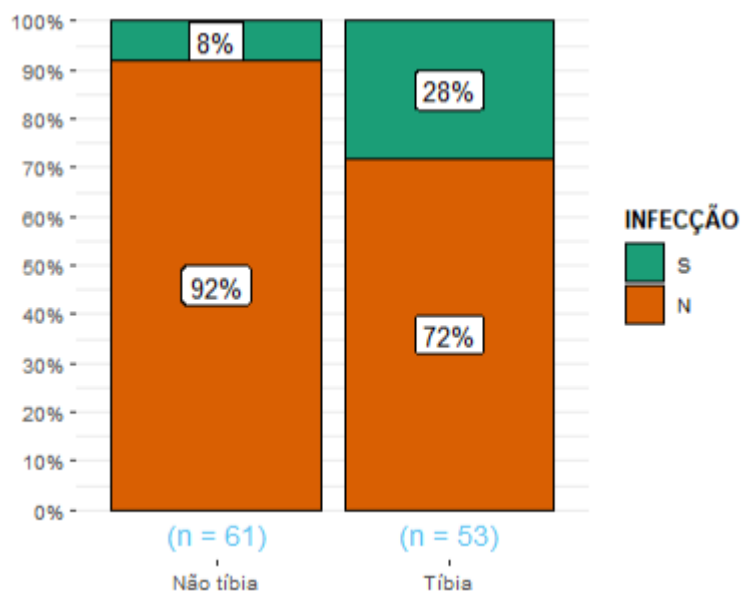
Figura 1- Influência do segmento corporal fraturado no risco de infecção



Teste do Qui-quadrado, $p= 0.04216$

Outro aspecto relevante diz respeito às fraturas expostas de tíbia, que se associaram a um risco 3,17 vezes maior de infecção, quando comparadas às demais fraturas ($p=0,010223$, qui-quadrado, com correção de Yates) (Figura 2)

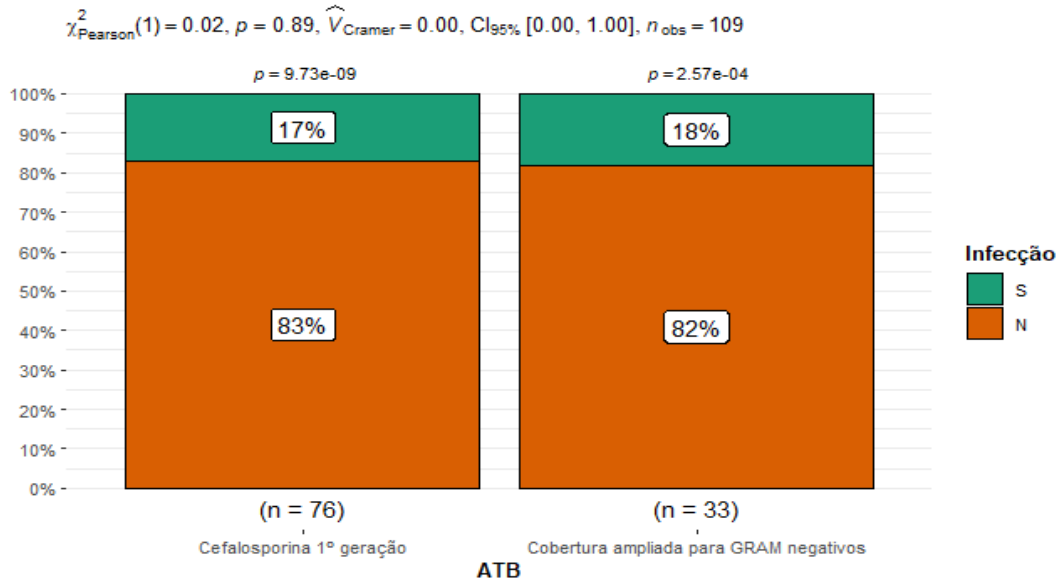
Figura 2 - Comparativo das incidências de infecção entre fraturas de tíbia e demais fraturas.



Teste do qui-quadrado ($p=0,010223$)

Com relação à classe de antimicrobianos empregados durante a internação, verificamos que não houve diferença no risco de infecção na comparação do uso de uma cefalosporina de primeira geração com a terapia de cobertura ampliada, que consistiu na associação de clindamicina e gentamicina ($p=1.000$; Figura 3). Considerando os dados disponíveis para esta variável, 69,7% dos pacientes foram tratados com cefalosporinas de 1º geração e 30,3% com a combinação de clindamicina e gentamicina.

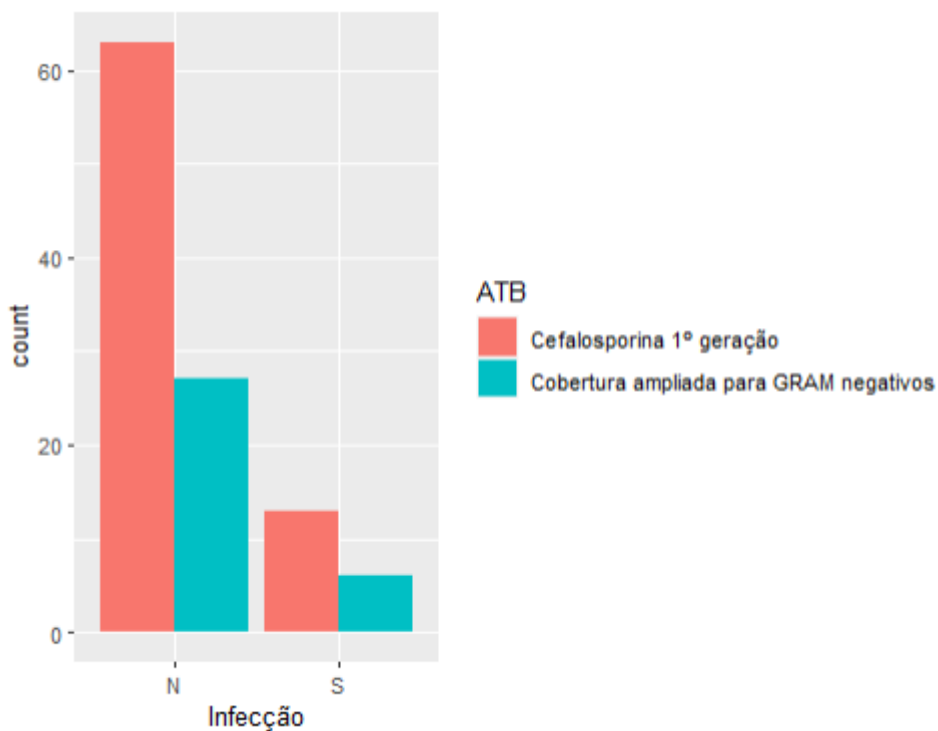
Figura 3- Distribuição dos tipos de antibióticos utilizados nos grupos de infectados e de não infectados.



Teste do Qui-quadrado ($p=1,00$)

Ao analisar somente as fraturas do tipo III, verificamos que cefalosporinas de 1º geração foram usadas em 62% dos casos, e não houve diferenças, quanto ao risco de infecção, quando comparadas com terapia combinada com cobertura ampliada para Gram-negativos ($p=0,92$, Figura 4)

Figura 4- Comparação de frequências dos tipos de antibióticos entre pacientes com fraturas do tipo III infectados e não infectados.



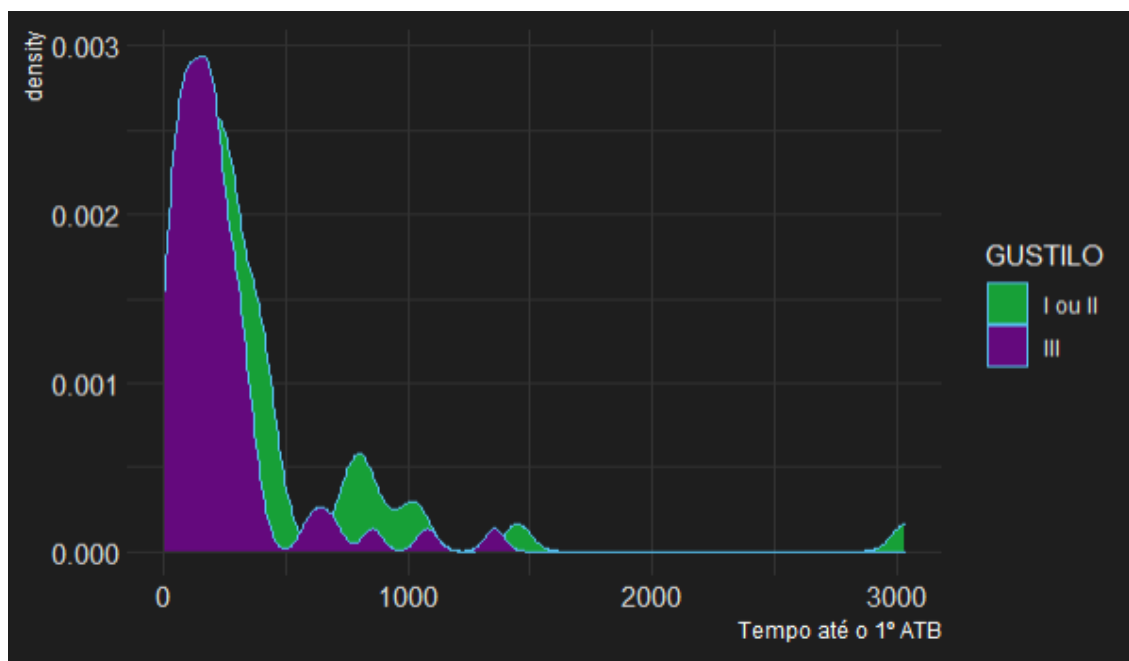
Verificamos discrepância entre o tempo até a aplicação do primeiro antibiótico em função da gravidade da fratura. Os pacientes com fraturas menos graves, das classificações Gustilo I ou II, demoraram quase o dobro do tempo para receber o primeiro antibiótico, em comparação às fraturas tipo III ($p=0,02$, Tabela 4 e Figura 5)

Tabela 4 - Comparação da distribuição do intervalo até o 1º ATB entre os tipos de fraturas expostas.

Gustilo I ou II	Gustilo III
N= 42	N=66
Média* = 426,5	Média* = 228,5
DP: 503,2	DP = 241,2

*Média em minutos. DP: desvio-padrão.

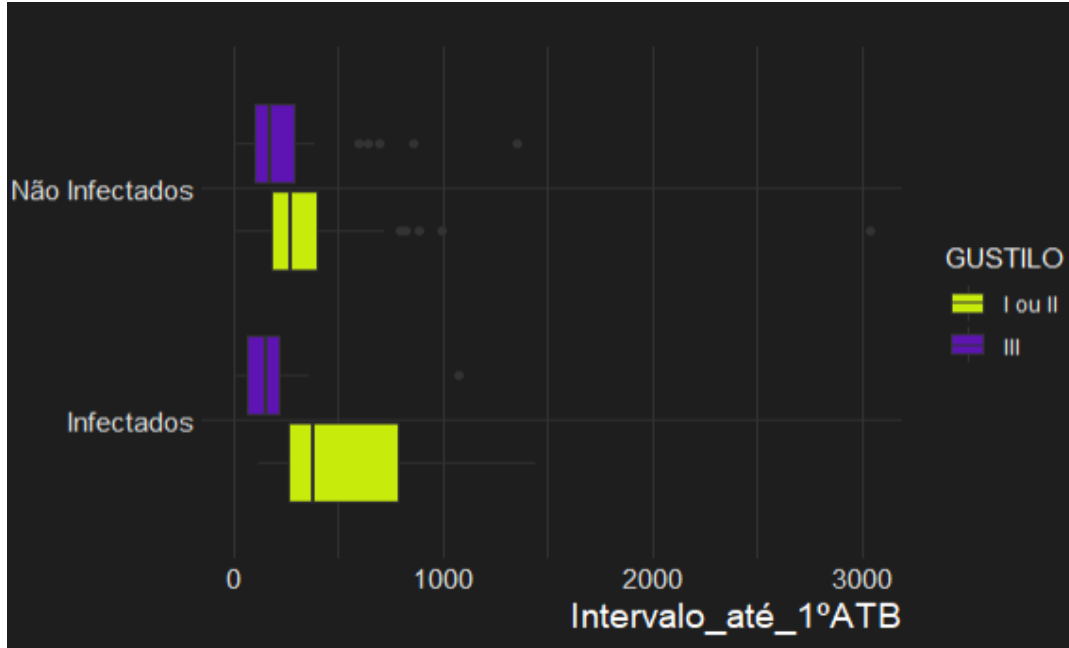
Figura 5- Gráfico com a distribuição dos intervalos até o 1º ATB de acordo com a classificação da fratura exposta.



Para estudar a relação entre intervalo até o primeiro ATB e o risco de infecção, fizemos análises para a amostra completa (Figura 6, Figura 7 e Figura 8), sem que houvesse diferença estatisticamente significativa ($p=0,51$). Ampliamos as análises para subgrupos constituídos somente pelas fraturas do tipo III, somente dos tipos I e II, e, em ambos os casos, tanto para todos os segmentos ósseos em conjunto quanto

somente para os membros inferiores.

Figura 6 - Gráfico com a distribuição dos intervalos até o 1º ATB de acordo com a classificação da fratura exposta, comparando-se infectados com não infectados.



Intervalo entre a fratura e o início da antibioticoterapia em minutos.

Figura 7- Distribuição de frequências para o intervalo até o 1º ATB entre infectados e não infectados.

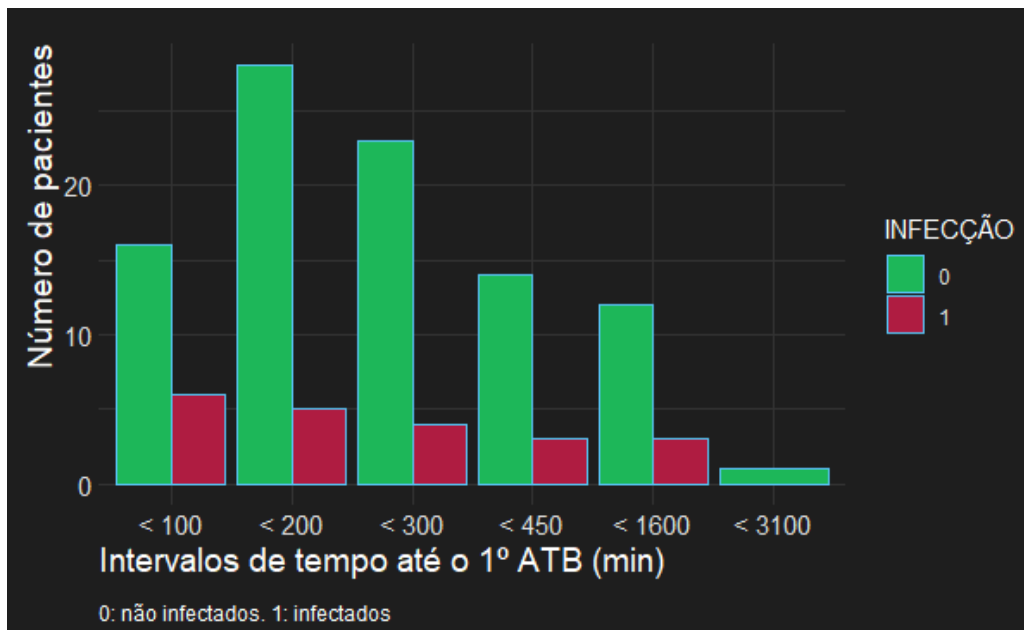
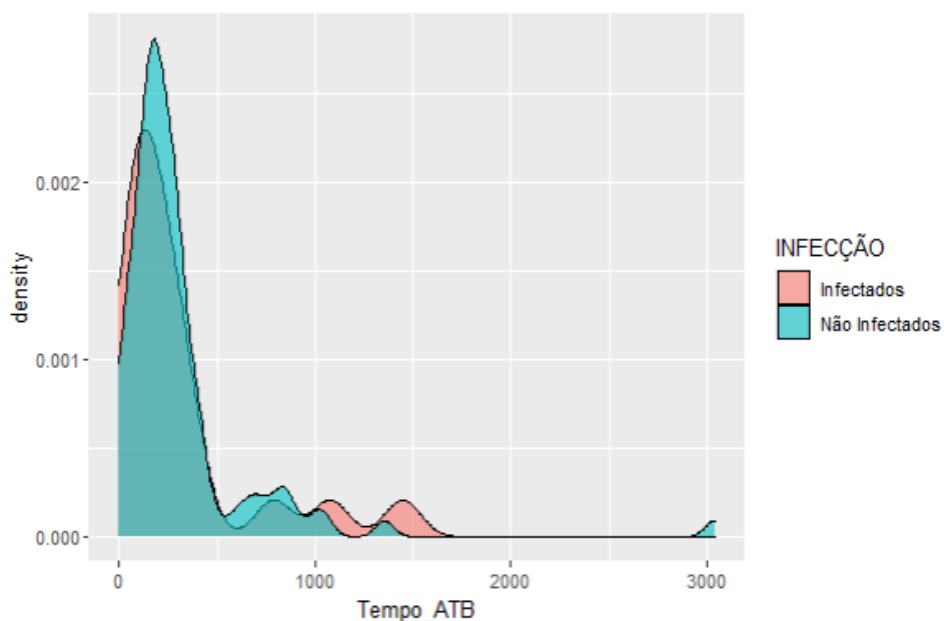


Figura 8- Gráfico de densidade com a distribuição de frequências do intervalo até o 1º ATB entre pacientes infectados e não infectados.



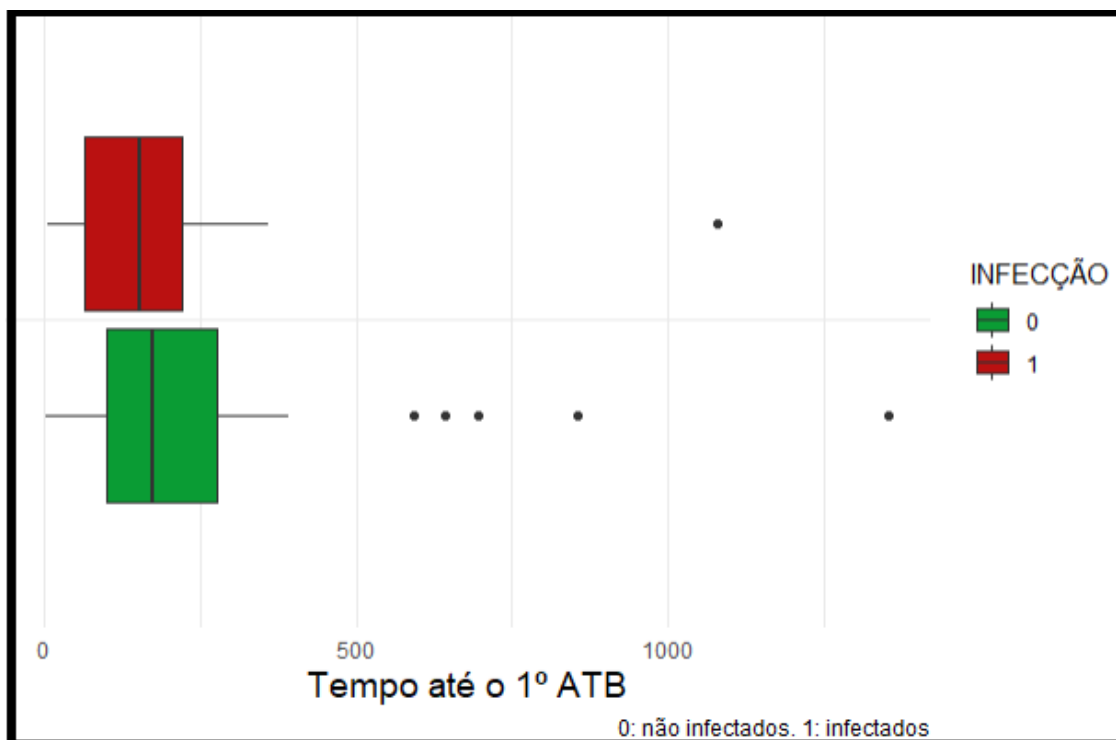
Tempo_ATB: intervalo de tempo até o início da antibioticoprofilaxia. 0: não infectados. 1: infectados.

No grupo de pacientes com fraturas do tipo III (66 pacientes), as distribuições de infectados e não infectados não atenderam aos critérios de normalidade ao teste de Shapiro-Wilk, e, ainda que guardassem semelhanças quanto à assimetria e homocedasticidade, de modo que optamos por aplicar o teste de Welch, em face do desbalanceamento no tamanho das amostras. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,73$). (Tabela 5 e Figura 9)

Tabela 5 - Estatística descritiva dos pacientes infectados e não infectados, com fraturas do tipo III, com relação ao intervalo até o primeiro ATB:

Infectados	Não Infectados
N= 16	N= 50
Média 1º ATB (min) = 209.5	Média 1º ATB (min) = 234.5
Desvio-Padrão = 253.1	Desvio-Padrão = 239.5

Figura 9 - Distribuição dos valores de intervalo até o 1º ATB para os pacientes com fraturas do tipo III

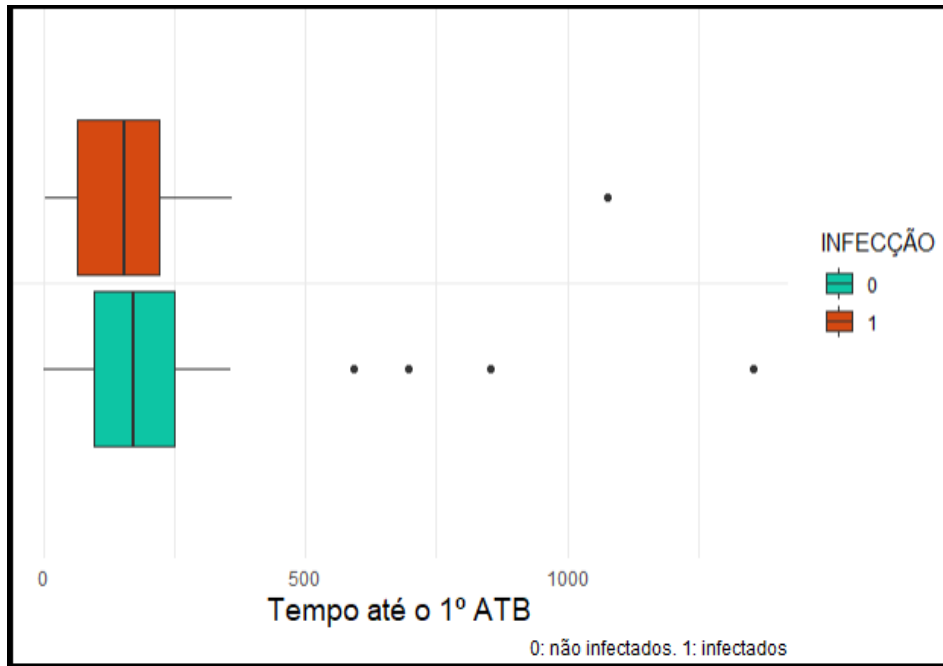


Nos pacientes com fraturas do tipo III dos membros inferiores, também observamos distribuição não normal, tanto entre os infectados quanto entre os não infectados, com relação à variável tempo até o primeiro ATB, não havendo significância estatística para a respectiva variável ($p=0,84$) (Tabela 6 e Figura 10).

Tabela 6- Estatística descritiva dos pacientes infectados e não infectados com fraturas do tipo III dos membros inferiores, com relação ao intervalo até o primeiro ATB:

Infectados	Não Infectados
N= 15	N= 41
Média 1º ATB (min) = 215.14	Média 1º ATB (min) = 231.2
Desvio-Padrão = 260.9	Desvio-Padrão = 249.9

Figura 10- Distribuição dos valores de intervalo até o 1º ATB para os pacientes com fraturas do tipo III dos membros inferiores



Seguem-se as distribuições para a variável intervalo até o primeiro ATB, somente para pacientes com fraturas dos tipos I ou II ($p=0,48$), e dos pacientes com fraturas dos tipos I ou II somente dos membros inferiores ($p=0,44$) (Tabelas 7 e 8, Figuras 11 e 12).

Tabela 7- Estatística descritiva dos pacientes infectados e não infectados com fraturas do tipo I ou II, com relação ao intervalo até o primeiro ATB

Infectados	Não Infectados
N= 5	N= 37
Média 1º ATB (min) = 598.9	Média 1º ATB (min) = 403.2
Desvio-Padrão = 535.9	Desvio-Padrão = 501.8

Figura 11 - Distribuição dos valores de intervalo até o 1º ATB para os pacientes com fraturas do tipo I ou II

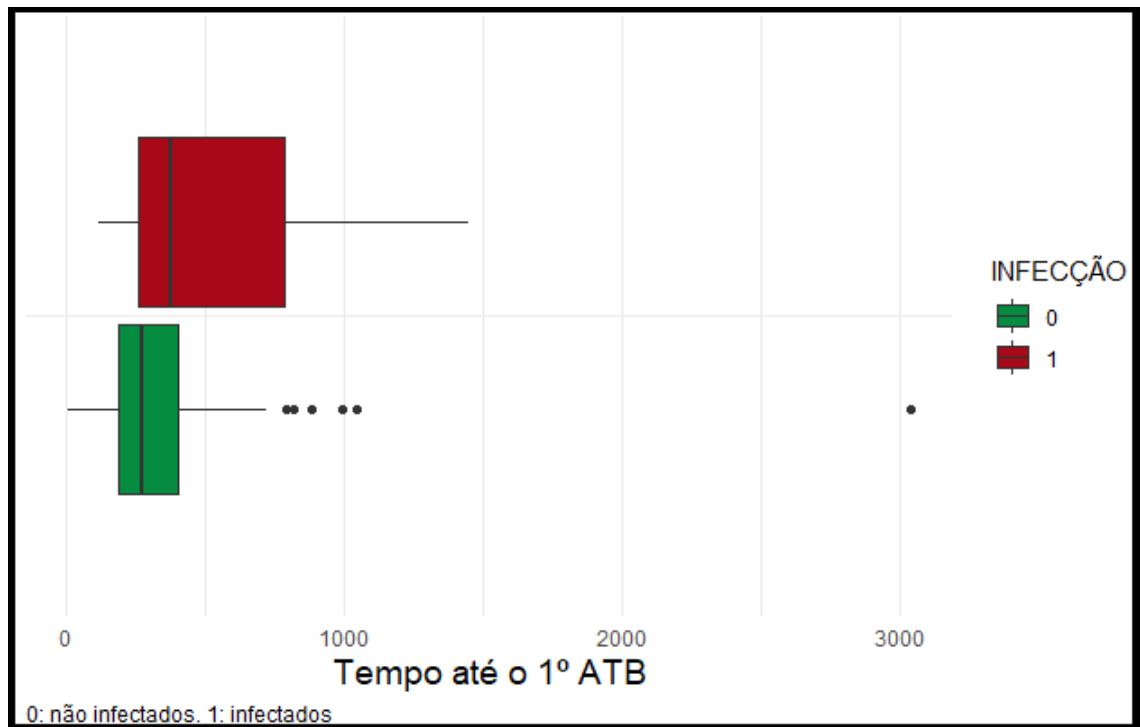
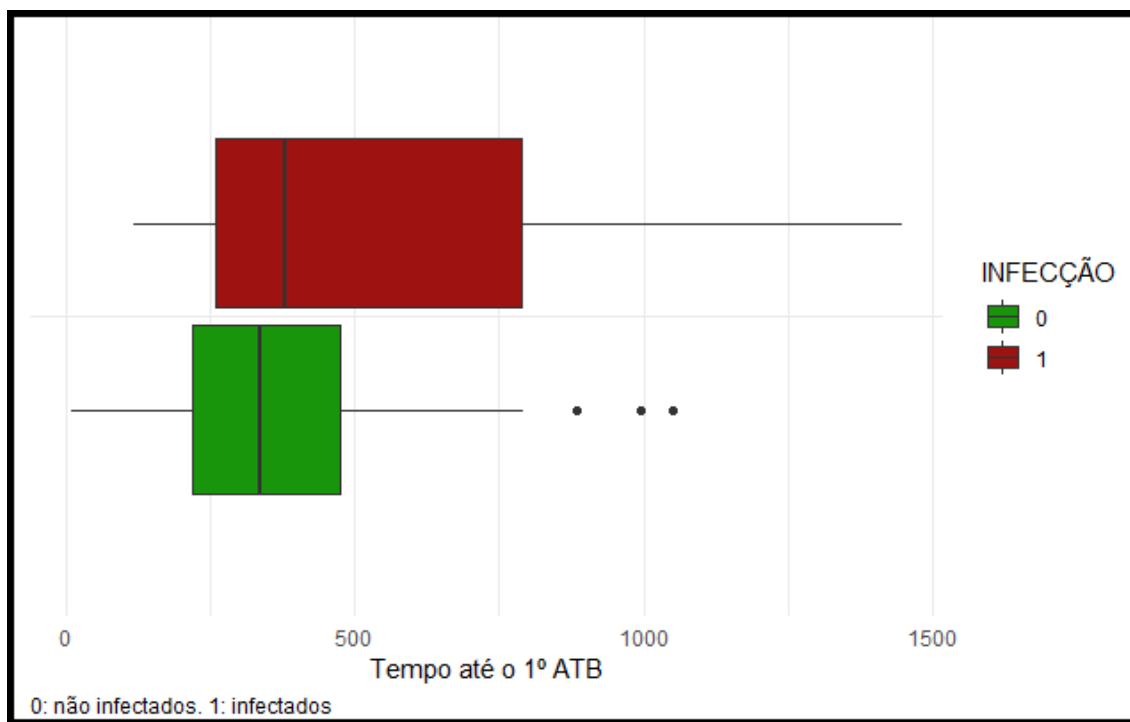


Tabela 8 - Estatística descritiva dos pacientes infectados e não infectados com fraturas de membros inferiores dos tipo I ou II, com relação ao intervalo até o primeiro ATB

Infectados	Não Infectados
N= 5	N= 20
Média 1º ATB (min) = 598.9	Média 1º ATB (min) = 381.5
Desvio-Padrão = 535.9	Desvio-Padrão = 265.9

Figura 12 - Distribuição dos valores de intervalo até o 1º ATB para os pacientes com fraturas do tipo I ou II dos membros inferiores:



O outro intervalo de tempo estudado foi o tempo entre a admissão hospitalar e o primeiro desbridamento, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre infectados e não infectados ($p=0.19$).

Considerando as múltiplos possíveis preditores de infecção entre fraturas expostas, procedemos à construção de uma modelo de regressão logística, cujo desfecho binário foi “infecção” (código 1) ou “não infecção” (código 0). Aplicamos um modelo computacional de imputação para dados faltantes, de modo que os dados de todos os 115 pacientes foram incluídos na análise regressiva (Figura 13)

Figura 13 - Regressão logística múltipla para avaliação das possíveis variáveis que influenciam no risco de infecção em fraturas expostas:

```

call:
glm(formula = INFECCÃO ~ ., family = "binomial", data = analise22imp)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.4468  -0.7024  -0.4278   0.0000   2.1586

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -3.726e+00  2.649e+00  -1.407  0.1595
SEXOMasculino     4.903e-01  7.746e-01   0.633  0.5268
IDADE             5.927e-03  2.889e-02   0.205  0.8375
ESTADO_CIVIL1     2.201e-01  8.241e-01   0.267  0.7894
IMC               1.071e-01  7.681e-02   1.394  0.1634
OSSOMembro Superior -2.647e+01  1.376e+03  -0.019  0.9846
GUSTILOIII        8.349e-02  7.191e-01   0.116  0.9076
TIPO_DE_ATBcobertura ampliada para GRAM negativos -7.344e-01  6.959e-01  -1.055  0.2913
Tempo_ATB         5.572e-03  3.367e-03   1.655  0.0980
TEMPO. ATÉ. 0.1º. DESBRIDAMENTO -6.427e-03  3.700e-03  -1.737  0.0824
TABAGISMOSim     -6.414e-01  9.106e-01  -0.704  0.4812
ETILISMOSim      -8.315e-01  6.528e-01  -1.274  0.2027
HASSim           -9.647e-01  1.319e+00  -0.731  0.4647
DMSim            2.105e+00  1.962e+00   1.073  0.2832
AIDSSim          8.597e+00  1.084e+04   0.001  0.9994
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 109.325  on 114  degrees of freedom
Residual deviance:  86.056  on 100  degrees of freedom
AIC: 116.06

Number of Fisher Scoring iterations: 18

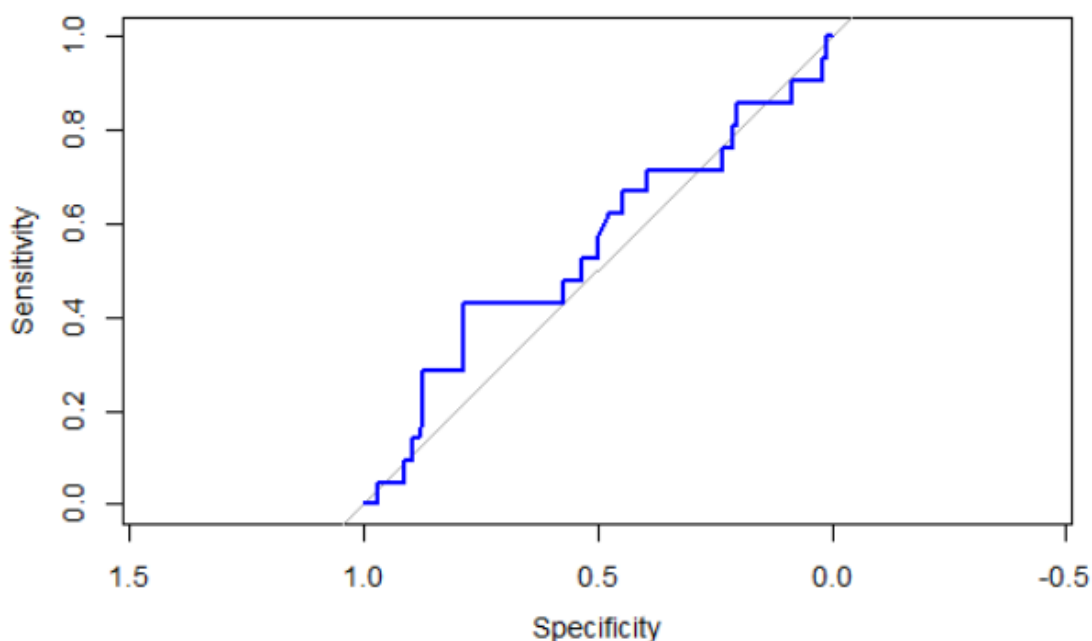
```

Estado civil: código 1 para solteiros, código 0 para não solteiros. Tipo de ATB: cobertura ampliada para GRAM negativos. GustiloIII: classificação de Gustilo tio III. Tempo_ATB: intervalo de tempo até início da antibioticoprofilaxia. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus. AIDS: *acquired immunodeficiency síndrome*.

O modelo não obteve significância estatística ($p=0,1595$), ainda que a variável tempo até o primeiro ATB tenha se revelado próxima da significância estatística ($p=0,098$), refletindo uma possível correlação positiva entre o atraso no início da antibioticoprofilaxia e o subsequente risco de infecção.

A análise da variável tempo para o primeiro ATB foi adicionalmente estudada por meio da construção de uma curva ROC, para avaliação de um possível *cut-off* que importasse à prática clínica, tomando-se por base o modelo de regressão logística disposto na figura 14, resultando em um valor de corte de 123.5 minutos , com sensibilidade de 42.9%, especificidade de 78.7% e área sob a curva de 0,5458.

Figura 14 - Curva ROC para estabelecimento de ponto de corte (*cut-off*) com melhor acurácia para separar infectados de não infectados.



Melhor acurácia correspondeu ao ponto de corte de 123.5 minutos, com sensibilidade de 42.9% e especificidade de 78.7%. AUC: 0,5458.

Estudos microbiológicos foram obtidos para 12 dos 21 pacientes infectados. Os outros 9 pacientes foram diagnosticados por critérios clínicos, apesar de culturas negativas, ou suas culturas foram descartadas por provável contaminação ou por se tratar de amostras teciduais não representativas.

Dos 12 pacientes estudados, foram isoladas 21 cepas bacterianas com infecções relacionadas à fratura exposta (Tabela 9 e Figura 15), entre as quais 33,33% (n = 7) eram GRAM-positivas e 66,67% (n = 14) eram GRAM-negativas. A espécie mais prevalente foi *Staphylococcus aureus* (19,05%; n = 4), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (14,29%; n = 3), *Enterobacter cloacae* (14,29%; n = 3), *Escherichia coli* (14,29%; n = 3), *Enterococcus faecalis* (9,52%; n = 2), *Serratia marcescens* (9,52%; n = 2), *Morganella morganii* (4,76%; n = 1), *Citrobacter* sp. (4,76%; n = 1), *Enterococcus casseliflavus* (4,76%; n = 1) e *Acinetobacter* sp. (4,76%; n = 1) (Figura 15; Tabela 9). O perfil de resistência dessas cepas, bem como sua suscetibilidade à profilaxia antibiótica, está descrito na tabela 9. Infecções monomicrobianas foram observadas em 66,67% (n = 8) dos pacientes, enquanto 33,33% (n = 4) apresentaram infecções polimicrobianas (Tabela 9). No geral, 83,33% (n = 10) dos pacientes eram

do sexo masculino e 16,67% (n = 2) do sexo feminino, com média de idade de $39,4 \pm 14,1$ anos. Infecções relacionadas à fratura (FRI) ocorreram principalmente na tíbia (ou tíbia/fíbula) (66,67%) (n = 8), seguidas de fêmur (25%) (n = 3) e pé (16,67%) (n = 2). A maioria dos pacientes apresentou fraturas de Gustilo-Anderson (GA) Tipo IIIA (66,67%) (n = 8), seguidas por fraturas Tipo II (33,33%) (n = 4) e fraturas Tipo I (8,33%) (n = 1).

Figura 15 - Espécies bacterianas isoladas de pacientes com infecções relacionadas a fraturas expostas (FRI).

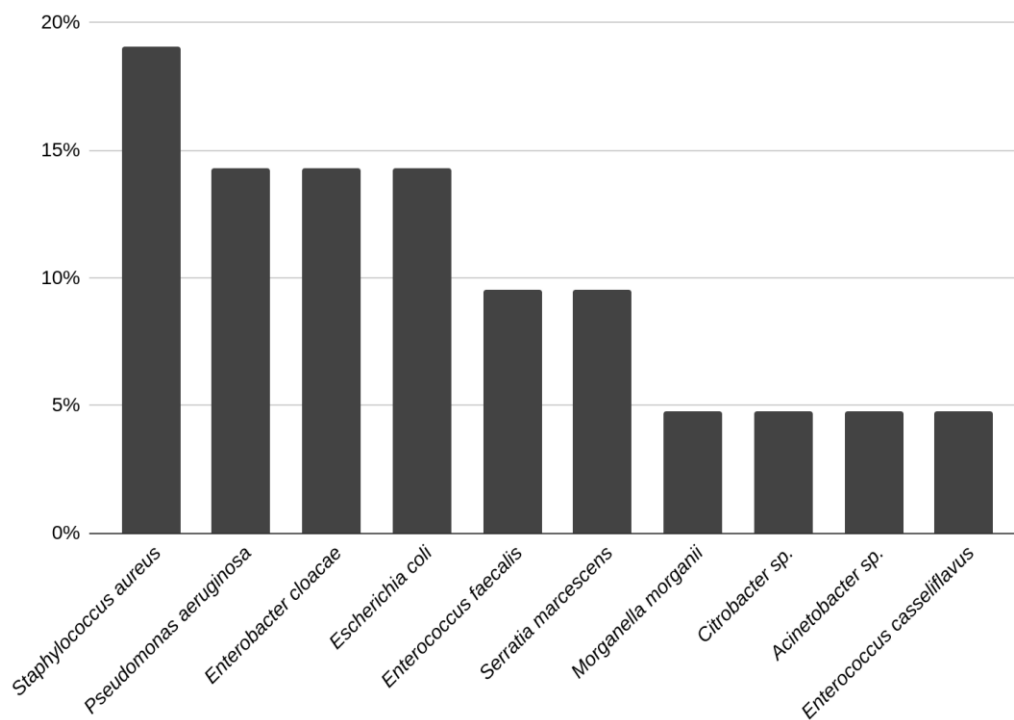


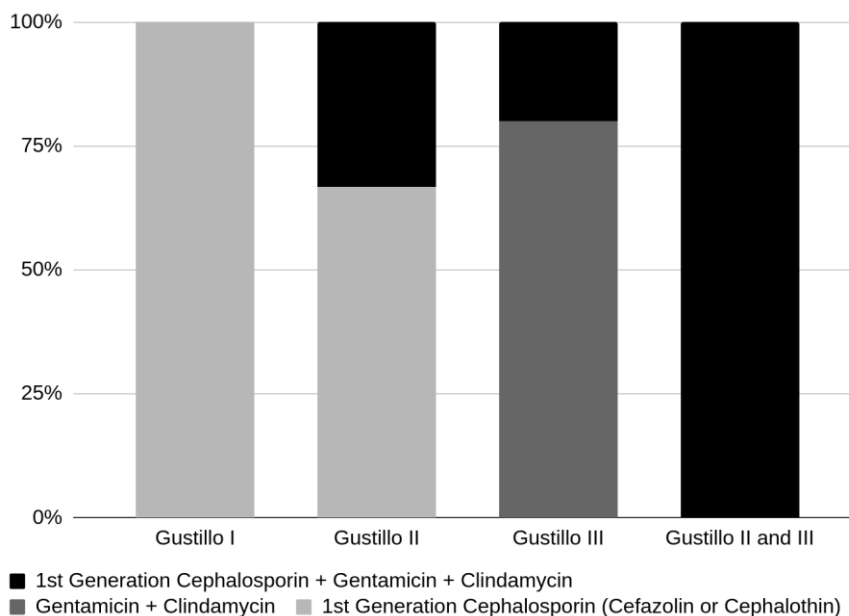
Tabela 9 - Espécies bacterianas isoladas de pacientes com infecções relacionadas à fratura exposta.

Species	Number of strains	% of strains	Number of patients	% of patients
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	19.05	4	33.33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	14.29	3	25
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	14.29	3	25
<i>Escherichia coli</i>	3	14.29	3	25
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	9.52	2	16.67
<i>Serratia marcescens</i>	2	9.52	2	16.67
<i>Morganella morganii</i>	1	4.76	1	8.33
<i>Citrobacter sp</i>	1	4.76	1	8.33
<i>Acinetobacter sp</i>	1	4.76	1	8.33
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	4.76	1	8.33
Total	21	100	12	100
GRAM-positive	7	33.33	7	58.33
GRAM-negative	14	66.67	9	75
<i>Enterobacteriaceae</i>	10	47.62	7	58.33

A maioria dos pacientes com fraturas GA Tipo I e Tipo II que infectaram e tiveram culturas positivas receberam cefalosporinas de primeira geração (cefazolina e/ou

cefalotina) como antibioticoprofilaxia, exceto um paciente com fratura Tipo II que recebeu gentamicina + clindamicina além de cefalosporina de primeira geração. Nos pacientes com fraturas do tipo III infectadas, a antibioticoprofilaxia baseou-se no uso de gentamicina + clindamicina, exceto em um paciente que recebeu cefazolina adicionalmente. Um paciente teve fraturas do tipo II e IIIA e recebeu a terapia combinada, com cobertura para bactérias GRAM-positivas e GRAM-negativas (Figura 16). Dos 8 pacientes com infecções monomicrobianas, 5 se infectaram por cepa resistente à antibioticoprofilaxia. Dois deles receberam cefalosporina de primeira geração e foram infectados por espécies GRAM-negativas (*Enterobacter cloacae* e *Serratia marcescens*), um recebeu cefalosporina de primeira geração e foi infectado por MRSA e dois receberam gentamicina + clindamicina e foram infectados por cepas multirresistentes (MDR) (*Enterobacter cloacae* resistente a carbapenem e *S. aureus* MDR).

Figura 16- Profilaxia antibiótica de pacientes com infecções relacionadas a fraturas expostas (FRI).



Entre as 21 cepas, 4 são MDR (19,05%), sendo 2 *Staphylococcus aureus* (um também MRSA), uma *Enterobacter cloacae* resistente a carbapenêmicos e uma *Acinetobacter* sp resistente a carbapenêmicos, e todas ocorreram em fraturas do Tipo IIIA. Entre as 4 cepas de *Staphylococcus aureus*, duas são MRSA, uma delas também MDR (Tabela 10).

Tabela 10 - Fraturas expostas com infecções polimicrobianas (n = 4/12 pacientes).

Paciente	Fratura	Espécies
D.K.S.	IIIA- Fêmur	<i>Serratia marcescens</i>
		<i>Enterococcus faecalis</i>
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
C.R.G.	IIIA - Tíbia	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
		<i>Citrobacter sp.</i>
		<i>Escherichia coli</i>
		<i>Escherichia coli</i>
L.S.M.R.	II - Tíbia	<i>Morganella morganii</i>
		<i>Enterococcus faecalis</i>
		<i>Acinetobacter sp.</i> (MDR)
R.H.	II - Fêmur	<i>Enterococcus casseliflavus</i>
	IIIA - Pé	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Enterobacter cloacae</i>

Discussão

Variáveis associadas ao tipo e energia do trauma, bem como à classificação de Gustilo, não se associaram com o risco de infecção. Esses achados contrastam com a literatura, que aponta maior risco de osteomielite em acidentes de trânsito ou quedas de alturas, em lesões de alta energia e do tipo III, em face da lesão de partes moles, desperiostização do osso e contaminação local (ELNIEL; GIANNOUDIS, 2018; MATOS, Marcos Almeida; LIMA; DE OLIVEIRA, 2015; TEMPLEMAN D C et al., 1998). No entanto, acreditamos que tais achados se devam ao baixo poder estatístico, em razão ao pequeno tamanho de amostra, e não a uma ausência real de associação entre tais variáveis e o risco de infecção.

Com relação ao intervalo entre a fratura e a administração da primeira dose do ATB, a literatura tem apontado resultados conflitantes, ainda que a recomendação geral seja pelo início da antibioticoprofilaxia o mais precocemente possível (HOFF et. al., 2011; GOSSELIN et. al., 2004). Lack et al avaliaram 137 fraturas expostas de tíbia do tipo III, para verificação dos fatores preditores de infecção em até 90 dias após a

fratura (LACK et al., 2015). Os autores concluíram que os aspectos mais críticos eram o tempo entre a fratura e a administração de antibióticos e o tempo entre a fratura e a cobertura cutânea. Merece destaque o fato de que as taxas de infecção aumentaram de 2,8% para 10,2% quando a administração de antibióticos foi realizada após 66 minutos do trauma. Os autores enfatizam a importância da antibioticoprofilaxia precoce, e sugerem que as taxas de infecção possam vir a ser atenuadas com a administração pré-hospitalar de antibióticos. Em um estudo com 1.104 fraturas expostas, verificou-se redução do risco de infecção quando o ATB é administrado dentro das primeiras 3 horas (PATZAKIS; WILKINS, 1989). Por outro lado, há estudos com resultados negativos quanto a essa associação. Thomas e colaboradores testaram a aplicação pré-hospitalar de ATB dentro de unidades de resgate aéreo, verificando que a média de tempo para administração do ATB foi encurtada, porém sem impacto significativo na incidência de infecção (THOMAS et al., 2013). Reisfeld e colaboradores (REISFELD et al., 2018), em uma coorte retrospectiva com 167 pacientes, verificaram que não houve diferenças no intervalo até a administração do primeiro ATB entre os pacientes que infectaram (mediana de 1,06 horas) e os que não infectaram (mediana de 1,31 horas). Nosso estudo identificou uma tendência de benefício da estratégia de antibioticoprofilaxia precoce. A partir de uma curva ROC, um *cut-off* de 123.5 (cerca de 2 horas) minutos foi estabelecido, em consonância com a recomendação atual de antibioticoprofilaxia precoce.

O modelo de regressão logística não obteve significância estatística. No entanto, a variável "intervalo até o 1º ATB" mostrou uma tendência à associação positiva com risco de infecção, que possivelmente venha a figurar como variável independente de risco de infecção em amostras mais robustas. Há de se fazer uma ressalva quanto à precisão dos coeficientes referentes aos intervalos até o 1º ATB e até o 1º desbridamento, uma vez que tais variáveis mostram colinearidade substancial, constatada pela verificação dos valores de VIF (*Variance Inflation Factor*). De qualquer modo, a capacidade preditiva do modelo tende a não ser afetada pela colinearidade presente entre essas duas variáveis.

Outro tópico interessante diz respeito ao tipo de ATB indicado para fraturas do tipo III. Em nossa série, verificamos que cefalosporinas de 1º geração foram usadas em 62% dos pacientes com fraturas do tipo III. Isso contrasta com algumas

recomendações (HOFF et al., 2011; O'BRIEN; MENON; JOMHA, 2014; RUPP; POPP; ALT, 2020), que sugerem a cobertura ampliada para GRAM-negativos em fraturas do tipo III. No entanto, nosso estudo mostrou que o uso de cefalosporinas de 1º geração, nessas fraturas, não aumentou o risco de infecção, conforme demonstrado na Figura 3. Esse tópico ainda não é ponto pacífico na literatura, havendo estudos que se assemelharam ao nosso, no tocante à não demonstração de aumento do risco de infecção em fraturas mais graves tratadas com monoterapia de cefalosporinas de 1º geração (LLOYD et al., 2017; RODRIGUEZ et al., 2014; SAMAI; VILELLA, 2018). No entanto, há de se interpretar tais dados com cautela, pois o risco de infecção não é o único desfecho de interesse, sendo essencial comparar o perfil microbiológico das infecções entre os que tomaram cefalosporinas de 1º geração e aqueles que receberam cobertura ampliada para GRAM-negativos.

Ainda com relação aos achados microbiológicos, *Staphylococcus aureus* foi a espécie mais incidente em nossa amostra, o que está em consonância com diversos estudos anteriores (BAERTL et al., 2022; CHEN et al., 2013; HELLEBREKERS et al., 2019; LU et al., 2022; WANG et al., 2021). Este organismo desempenha um papel fundamental na patogênese da infecção pós-traumática, uma vez que pode sobreviver intracelularmente em osteoblastos e expressar muitos fatores de virulência, que aumentam sua aderência e invasividade, bem como suas capacidades de evadir-se das defesas imunológicas (POST et al., 2014; JORGE et al., 2018). Os mecanismos patogênicos de *S. aureus* em infecções ortopédicas incluem a expressão de moléculas de adesão à superfície celular (POST et al., 2014), formação de biofilme em osso necrótico e em implantes (JORGE et al., 2018), o desenvolvimento de comunidades de abscessos estafilocócicos e a capacidade de colonizar a rede osteócito-canalicular do osso cortical vivo (MASTERS et al., 2019; MORGENSTERN et al., 2018).

A taxa de incidência de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em infecções de fratura exposta relatada na literatura varia de 4% a 25% (CHEN et al., 2013; PENG et al., 2017; WANG et al., 2021). Em nosso estudo, tal incidência situou-se em 9,52%, o que é semelhante a estudos recentes que relataram taxas de incidência de MRSA de 7,4% (WANG et al., 2021) e 12,3% (JORGE et al., 2017) das FRI. A incidência de infecções por MRSA em nossa amostra de fraturas expostas (n

= 115) foi de 1,74%. As duas cepas de MRSA isoladas de nossos pacientes também foram resistentes às fluoroquinolonas e uma delas à eritromicina, sendo esse perfil de resistência o mais comum entre as cepas de MRSA (DE MATOS, Pricilla Dias Moura et al., 2016; PREEJA; KUMAR; SHETTY, 2021; ROSSATO et al., 2020; ZUMA et al., 2017). Alguns estudos alertam para o aumento das taxas de MRSA comunitário (CA-MRSA) em infecções relacionadas a fraturas expostas, uma vez que esse organismo não é alcançado pelo protocolo de profilaxia antibiótica atual baseado na administração de cefalosporinas de primeira geração

Outra bactéria GRAM-positiva encontrada em nosso estudo foi *Enterococcus* sp., representando 14,28% das cepas isoladas. Estudos anteriores relatam que esse gênero bacteriano foi responsável por 5,2% a 8% das FRI (JORGE et al., 2017; HELLEBREKERS et al., 2019; BAERTL et al., 2022).

Também encontramos uma alta proporção de organismos GRAM-negativos (66,67%), com *Enterobacteriaceae* representando 47,62% de todas as cepas em nosso estudo. Essa taxa é maior em comparação com outros estudos que relataram que 29,3% a 35,58% (PENG et al., 2017; FILY et al., 2019; WANG et al., 2021). Além disso, *Pseudomonas aeruginosa* representou 14,29% das cepas FRI neste estudo. Esta espécie está associada a um risco aumentado de infecções recorrentes (CHADAYAMMURI et al., 2017; JORGE et al., 2017) e é frequentemente relatada em estudos epidemiológicos de FRI, sendo geralmente responsável por 7% a 13,5% das infecções (JORGE et al., 2017; FILY et al., 2019; HELLEBREKERS et al., 2019; WANG et al., 2021).

As infecções polimicrobianas estão associadas ao aumento da morbidade do tratamento, com necessidades de reintervenções cirúrgicas, maior emprego de antibióticos de amplo espectro e piores resultados em termos de recuperação da funcionalidade (JORGE et al., 2018). Dos pacientes com osteomielite pós-traumática, 37,8% apresentam infecções polimicrobianas (JORGE et al. 2018), uma taxa semelhante à nossa (33,33%). As infecções polimicrobianas geralmente requerem um tratamento prolongado com cobertura antibiótica complexa. Isso pode ser devido a uma sinergia microbiana na qual mecanismos como *quorum-sensing* (COOK; LASARRE & FEDERLE, 2013), alimentação cruzada de metabólitos (RAMSEY; RUMBAUGH & WHITELEY, 2011) e formação de biofilme sinérgico

aumentam a virulência e reduzem a suscetibilidade às defesas imunes do hospedeiro (LU *et al.*, 2022). Três de nossos pacientes tiveram infecções polimicrobianas envolvendo uma cepa resistente à profilaxia antibiótica e pelo menos uma cepa suscetível. Um paciente com fratura do tipo IIIA apresentou infecção polimicrobiana causada por quatro cepas suscetíveis à profilaxia antibiótica. A sinergia microbiana associada a esse tipo de infecção pode ser um fator potencial para explicar a falha da profilaxia antibiótica.

Ainda que a taxa de infecção pareça semelhante entre aqueles que tomaram, a título de profilaxia, cefalosporina de 1º geração e cobertura ampliada para GRAM-negativos, há que se considerar o perfil de agentes etiológicos entre esses 2 grupos. Nosso estudo não gerou dados suficientes para tecer conclusões acerca da influência do tipo de ATB profilático na etiologia em uma eventual infecção após uma fratura exposta. No entanto, 5 das 21 cepas isoladas eram resistentes à antibioticoprofilaxia empregada, o que representa relevantes 23,8% dos casos. Para que se avalie a adequação dos protocolos atuais, é essencial que se compare, em amostras mais robustas, a incidência de infecção por GRAM-negativos entre pacientes que tomaram cefalosporinas de 1º geração e aqueles que receberam cobertura ampliada para GRAM-negativos.

Nosso estudo tem diversas limitações. Inicialmente, cumpre destacar o pequeno tamanho da amostra, reduzindo o poder estatístico para a rejeição da hipótese nula de não associação entre variáveis críticas, especialmente entre o intervalo para o 1 ATB e o risco de infecção subsequente. Calculamos um tamanho de amostra para eventuais novos estudos com o mesmo desenho, por meio do software G Power, versão 3.1.9.7, partindo-se de um teste de comparação de médias de 2 amostras independentes. No entanto, não foi possível localizar nenhum estudo prévio que disponibilizasse médias e desvios-padrões para o grupo de infectados e de não infectados. Assim, assumimos um tamanho de efeito médio (0,5), um poder estatístico de 80%, nível de significância alfa de 0,05 bicaudal, e uma desproporção do tamanho dos grupos da ordem de 5,47, em consonância com a relação entre infectados e não infectados da nossa própria amostra. Assim, uma amostra adequada teria um total de 218 participantes, esperando-se 175 não infectados e 39 infectados.

Além da amostra relativamente pequena, não houve mascaramento na fase de aferição do desfecho, de modo que os examinadores sabiam o intervalo de aplicação do 1º ATB quando entraram em contato com os pacientes para investigar o desfecho infeccioso (viés de detecção). A própria forma de identificar o desfecho carece de precisão, uma vez que o rastreamento inicial se fez por telefone, sem exame direto dos pacientes. No entanto, em razão da natureza da doença em questão, acreditamos que a sensibilidade desse tipo de rastreio é justificável, uma vez que pacientes com osteomielite aguda apresentam disfunção e morbidade significativas, e por isso tendem a buscar assistência médica. Pelas mesmas razões, a especificidade do diagnóstico também não é problemática, uma vez que, ao retornarem ao hospital, os casos suspeitos são encaminhados ao centro cirúrgico, com coleta de amostras profundas de partes moles e tecidos ósseos. Assim, seguindo-se os critérios do CDC, são aceitos vários achados para o estabelecimento do diagnóstico, como secreção purulenta oriunda de planos subfasciais ou amostras positivas em estudos microbiológicos e anatomopatológicos.

As limitações apontadas são comuns a diversas publicações que abordam assuntos referentes ao manejo das fraturas expostas. A natureza do tema dificulta ou mesmo impede, por razões éticas e procedimentais, que as pesquisas na área sejam realizadas por meio de estudos clínicos randomizados. Assim, o modelo de estudo se baseia em desenhos observacionais ou de intervenção não controlados, sujeitos a erros sistemáticos relevantes. Amostras robustas, com mascaramento dos examinadores, avaliação de desfechos por critérios objetivos e padronização na forma de divulgação dos resultados são iniciativas que tendem a incrementar a validade interna e externa de futuros estudos.

Ainda que reproduza diversas limitações presentes em estudos anteriores, nosso trabalho tem diferenciais positivos, incomuns na literatura. Assim, conduzimos uma coorte prospectiva, enquanto a maioria dos estudos analisou coortes retrospectivas (LACK *et al.*, 2015; LEONIDOU *et al.*, 2014). Além disso, nos foi possível analisar todos os pacientes recrutados para a variável intervalo até o 1º ATB. Outro ponto de destaque é que acompanhamos os pacientes por 1 ano, enquanto a literatura tem se restringido à análise do desfecho infeccioso pelos primeiros 3 meses após a fratura. Tal acompanhamento nos permitiu concluir que, de fato, os primeiros


3 meses são críticos para a ocorrência do desfecho infeccioso, uma vez que nenhum de nossos pacientes infectou após esse período. Finalmente, nossos resultados mantêm ativa a indefinição sobre a necessidade de cobertura ampliada para GRAM negativos em fraturas do tipo III, ao constatarmos que 62% de nossos pacientes usaram somente uma cefalosporina de 1 geração para essas fraturas, e não houve diferenças na incidência de infecção entre os que usaram tal esquema e aqueles que foram tratados com cobertura ampliada. Ademais, nossa incidência global de infecção foi de cerca de 18%, semelhante à faixa descrita na literatura, o que representa um indício de que a monoterapia com cefalosporinas de 1^o geração não agrava o prognóstico quanto ao desfecho infeccioso. De modo geral, nossos achados são relevantes para o balizamento de protocolos assistenciais e políticas públicas de saúde para manejo de fraturas expostas, que incluam a antibioticoprofilaxia precoce, preferencialmente ainda no nível pré-hospitalar, e a restrição do uso de aminoglicosídeos ou outros agentes com ação contra GRAM negativos para as fraturas do tipo III.

Conclusão

O papel da antibioticoprofilaxia precoce na prevenção de infecção em fraturas expostas segue indefinido, com evidências conflitantes até o momento. Nosso estudo mostrou uma tendência à redução do risco de infecção quando se considera o limite de duas horas para a primeira dose endovenosa de uma cefalosporina de primeira geração, ainda que tais achados não tenham alcançado significância estatística, provavelmente em função do baixo tamanho de amostra. Outro dado de interesse é a necessidade de estudar, em amostras mais numerosas, a adequação do atual esquema de antibioticoprofilaxia para fraturas expostas, uma vez que quase um quarto das cepas isoladas eram resistentes aos antibióticos profiláticos empregados. Considerando que o uso precoce de antibióticos é uma intervenção altamente segura e de baixíssimo custo, os autores entendem razoável recomendar a antibioticoprofilaxia precoce, preferencialmente em nível pré-hospitalar, até que surjam evidências mais definitivas da eficácia de tal intervenção.

Referências

1. AM17 Paper 123: Rates of Surgical Site Infection After Open Fractures: Findings of the UK Wound Management of Open Lower Limb Fractures (WOLLF) Trial – available at <https://ota.org/education/meetings-and-courses/meeting-archive/abstracts/am17-paper-123-rates-surgical-site>
2. Antonova E, Le TK, Burge R, Mershon J. Tibia shaft fractures: costly burden of nonunions. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14:42. doi:10.1186/1471-2474-14-42.
3. Arruda Luciano Rodrigo Peres, Silva Marco Aurélio de Campos, Malerba Frederico Galves, Fernandes Miguel de Castro, Turíbio Flávio Moral, Matsumoto Marcelo Hide. Fraturas expostas: estudo epidemiológico e prospectivo. *Acta ortop. bras.* [Internet]. 2009 [cited 2018 May 14]; 17(6): 326-330. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-78522009000600002&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-78522009000600002>.
4. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784–791. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904
5. Blincoe L et al. The economic impact of motor vehicle crashes, 2000. National Highway Traffic Safety Administration. Washington 2002 [on line]. Disponível em: <http://www.nhtsa.dot.gov>, In: Traffic Safety; Articles.
6. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Feb 1;70(3):195-283. doi: 10.2146/ajhp120568. PubMed PMID: 23327981.
7. Brinker MR, Hanus BD, Sen M, O'Connor DP. The devastating effects of tibial nonunion on health-related quality of life. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Dec 18;95(24):2170-6. doi: 10.2106/JBJS.L.00803. PubMed PMID: 24352770.

8. Carmont MR (2005). "The Advanced Trauma Life Support course: a history of its development and review of related literature". *Postgraduate Medical Journal*. 81 (952): 87–91. doi:10.1136/pgmj.2004.021543. PMC 1743195  . PMID 15701739.
9. Carver DC, Kuehn SB, Weinlein JC. Role of Systemic and Local Antibiotics in the Treatment of Open Fractures. *Orthop Clin North Am*. 2017 Apr;48(2):137-153. doi: 10.1016/j.ocl.2016.12.005. Epub 2017 Jan 30. Review. PubMed PMID: 28336038.
10. C L O, M M, N M J. Controversies in the management of open fractures. *Open Orthop J*. 2014;8:178-184. Published 2014 Jun 27. doi:10.2174/1874325001408010178
11. Collinge CA, McWilliam-Ross K, Kelly KC, Dombroski D. Substantial improvement in prophylactic antibiotic administration for open fracture patients: results of a performance improvement program. *J Orthop Trauma*. 2014 Nov;28(11):620-5. doi: 10.1097/BOT.0000000000000090. PubMed PMID: 24662993.
12. Court-Brown CM, Bugler KE, Clement ND, Duckworth AD, McQueen MM. The epidemiology of open fractures in adults. A 15-year review. *Injury*. 2012 Jun;43(6):891-7. doi: 10.1016/j.injury.2011.12.007. Epub 2011 Dec 27. Review. PubMed PMID: 22204774.
13. Dellinger EP, Miller SD, Wertz MJ, Grypma M, Droppert B, Anderson PA. Risk of infection after open fracture of the arm or leg. *Arch Surg*. 1988 Nov;123(11):1320-7. doi: 10.1001/archsurg.1988.01400350034004. PMID: 3178479.
14. Diwan A, Eberlin KR, Smith RM. The principles and practice of open fracture care, 2018. *Chin J Traumatol*. 2018 Feb 21. pii: S1008-1275(18)30014-2. doi:10.1016/j.cjtee.2018.01.002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29555119.
15. Elniel AR, Giannoudis PV. Open fractures of the lower extremity: Current management and clinical outcomes. *EFORT Open Rev*. 2018;3(5):316-325. Published 2018 May 21. doi:10.1302/2058-5241.3.170072
16. Enninghorst N, McDougall D, Hunt JJ, Balogh ZJ. Open tibia fractures: timely debridement leaves injury severity as the only determinant of poor outcome. *J*

- Trauma. 2011 Feb;70(2):352-6; discussion 356-7. doi: 10.1097/TA.0b013e31820b4285. PMID: 21307734.
17. Garner JS. CDC guideline for prevention of surgical wound infection. *Infect Control*. 1985;7:190–200.
 18. Godina M. Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities *Plast Reconstr Surg*, 76 (1986), pp. 719-728
 19. Gopal S, et al. Fix and Flap, the radical treatment of open tibial fractures *J Bone Joint Surg Br*, 82-B (2000), pp. 959-966 CrossRefView Record in Scopus
 20. Gosselin RA, Roberts I, Gillespie WJ. Antibiotics for preventing infection in open limb fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(1):CD003764. doi: 10.1002/14651858.CD003764.pub2. PMID: 14974035; PMCID: PMC8728739.
 21. Gustilo open fracture classification. *OrthopaedicsOne Articles*. In: *OrthopaedicsOne - The Orthopaedic Knowledge Network*. Created Mar 01, 2009 16:47. Last modified May 09, 2012 08:30 ver.16. Retrieved 2018-06-12, from <https://www.orthopaedicsone.com/x/s46TBQ>.
 22. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am*. 1976 Jun;58(4):453-8. PubMed PMID: 773941.
 23. Gustilo RB. Management of open fractures. An analysis of 673 cases. *Minn Med*. 1971 Mar;54(3):185-9. PubMed PMID: 5547087.
 24. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma*. 1984 Aug;24(8):742-6. PubMed PMID: 6471139.
 25. Haq RU, Jain A. A new classification scheme for open fractures. *J Orthop Trauma*. 2011 Jun;25(6):e59; author reply e59-60. doi: 10.1097/BOT.0b013e3182167948. PubMed PMID: 21577058.
 26. Harley BJ, Beaupre LA, Jones CA, et al. The effect of time to definitive treatment on the rate of nonunion and infection in open fractures. *J Orthop Traum*. 2002;16:484–490. doi: 10.1097/00005131-200208000-00006.
 27. Hauser CJ, Adams CA Jr, Eachempati SR; Council of the Surgical Infection Society. Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006

- Aug;7(4):379-405. Review. PubMed PMID: 16978082.
28. Hertel R, et al. Rebuilding severe open fractures of the leg: immediate is better than early soft tissue reconstruction for open fractures of the leg *Injury*, 29 (1998), pp. 154-155, 10.1016/S0020-1383(98)00016-3
29. Hoekstra H, Smeets B, Metsemakers W-J, Spitz A-C, Nijs S. Economics of open tibial fractures: the pivotal role of length-of-stay and infection. *Health Economics Review*. 2017;7:32. doi:10.1186/s13561-017-0168-0.
30. Hoff WS, Bonadies JA, Cachecho R, Dorlac WC. East Practice Management Guidelines Work Group: update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. *J Trauma*. 2011 Mar;70(3):751-4. doi: 10.1097/TA.0b013e31820930e5. PMID: 21610369.
31. Hospenthal DR, Murray CK, Andersen RC, Bell RB, Calhoun JH, Cancio LC, Cho JM, Chung KK, Clasper JC, Colyer MH, Conger NG, Costanzo GP, Crouch HK, Curry TK, D'Avignon LC, Dorlac WC, Dunne JR, Eastridge BJ, Ficke JR, Fleming ME, Forgione MA, Green AD, Hale RG, Hayes DK, Holcomb JB, Hsu JR, Kester KE, Martin GJ, Moores LE, Obrebsky WT, Petersen K, Renz EM, Saffle JR, Solomkin JS, Sutter DE, Tribble DR, Wenke JC, Whitman TJ, Wiesen AR, Wortmann GW; Infectious Diseases Society of America; Surgical Infection Society. Guidelines for the prevention of infections associated with combat-related injuries: 2011 update: endorsed by the Infectious Diseases Society of America and the Surgical Infection Society. *J Trauma*. 2011 Aug;71(2 Suppl 2):S210-34. doi: 10.1097/TA.0b013e318227ac4b. Review. PubMed PMID: 21814089.
32. <https://epocanegocios.globo.com/Economia/noticia/2017/09/epoca-negocios-em-um-ano-acidentes-em-rodovias-paulistas-tem-custo-de-r-49-bilhoes.html>
33. <http://g1.globo.com/carros/motos/noticia/2015/05/frota-de-motos-cresce-170-em-10-anos-no-brasil.html>
34. Hoff WS, Bonadies JA, Cachecho R, Dorlac WC. East Practice Management Guidelines Work Group: update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. *J Trauma*. 2011 Mar;70(3):751-4. doi: 10.1097/TA.0b013e31820930e5. PMID: 21610369.
35. Hull PD, Johnson SC, Stephen DJ, Kreder HJ, Jenkinson RJ. Delayed

- debridement of severe open fractures is associated with a higher rate of deep infection. *Bone Joint J.* 2014 Mar;96-B(3):379-84. doi: 10.1302/0301-620X.96B3.32380. PubMed PMID: 24589795.
36. Jedlicka N, Summers NJ, Murdoch MM. Overview of concepts and treatments in open fractures. *Clin Podiatr Med Surg.* 2012 Apr;29(2):279-90, viii. doi: 10.1016/j.cpm.2012.01.006. Epub 2012 Feb 21. Review. PubMed PMID: 22424488.
37. Jump up^ Bouillon B, Kanz KG, Lackner CK, Mutschler W, Sturm J (October 2004). "[The importance of Advanced Trauma Life Support (ATLS) in the emergency room]". *Der Unfallchirurg (in German)*. 107 (10): 844–50. doi:10.1007/s00113-004-0847-2. PMID 15452655.
38. Korompilias, Anastasios & Beris, Alexandros & Lykissas, Marios & Vekris, Marios & Kontogeorgakos, Vasileios & N Soucacos, Panayiotis. (2009). The mangled extremity and attempt for limb salvage. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 4. 4. 10.1186/1749-799X-4-4.
39. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, Brenneman F, Brink PR, Brohi K, Burris D, Burton RA, Chapleau W, Cioffi W, Collet e Silva Fde S, Cooper A, Cortes JA, Eskesen V, Fildes J, Gautam S, Gruen RL, Gross R, Hansen KS, Henny W, Hollands MJ, Hunt RC, Jover Navalon JM, Kaufmann CR, Knudson P, Koestner A, Kosir R, Larsen CF, Livaudais W, Luchette F, Mao P, McVicker JH, Meredith JW, Mock C, Mori ND, Morrow C, Parks SN, Pereira PM, Pogetti RS, Ravn J, Rhee P, Salomone JP, Schipper IB, Schoettker P, Schreiber MA, Smith RS, Svendsen LB, Taha W, van Wijngaarden-Stephens M, Varga E, Voiglio EJ, Williams D, Winchell RJ, Winter R. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma.* 2008 Jun;64(6):1638-50. doi: 10.1097/TA.0b013e3181744b03. Review. PubMed PMID: 18545134.
40. Lack WD, Karunakar MA, Angerame MR, Seymour RB, Sims S, Kellam JF, Bosse MJ. Type III open tibia fractures: immediate antibiotic prophylaxis minimizes infection. *J Orthop Trauma.* 2015 Jan;29(1):1-6. doi: 10.1097/BOT.0000000000000262. Erratum in: *J Orthop Trauma.* 2015 Jun;29(6):e213. PubMed PMID: 25526095.
41. Leonidou A, Kiraly Z, Gality H, Apperley S, Vanstone S, Woods DA. The effect

- of the timing of antibiotics and surgical treatment on infection rates in open long-bone fractures: a 6-year prospective study after a change in policy. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2014 Nov;9(3):167-71. doi: 10.1007/s11751-014-0208-9. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25526857; PMCID: PMC4278964.
42. Lloyd BA, Murray CK, Shaikh F, Carson ML, Blyth DM, Schnaubelt ER, Whitman TJ, Tribble DR; Infectious Disease Clinical Research Program Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group. Early infectious outcomes after addition of fluoroquinolone or aminoglycoside to posttrauma antibiotic prophylaxis in combat-related open fracture injuries. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Nov;83(5):854-861. doi: 10.1097/TA.0000000000001609. PMID: 28570348; PMCID: PMC5656510.
43. Marcelo Teodoro Ezequiel Guerra, Fernando Machado Gregio, Adriane Bernardi, Cyntia Cordeiro de Castro, Taxa de infecção em pacientes adultos com fratura exposta atendidos no hospital de pronto socorro e no hospital universitário Ulbra do município de Canoas, Rio Grande do Sul, *Revista Brasileira de Ortopedia*, Volume 52, Issue 5, 2017, Pages 544-548, ISSN 0102-3616, <https://doi.org/10.1016>
44. Matos MA, Lima LG, de Oliveira LA. Predisposing factors for early infection in patients with open fractures and proposal for a risk score. *J Orthop Traumatol.* 2015 Sep;16(3):195-201. doi: 10.1007/s10195-015-0345-z. Epub 2015 Feb 27. PubMed PMID: 25720585; PubMed Central PMCID: PMC4559547.
45. Olesen UK, Pedersen NJ, Eckardt H, Lykke-Meyer L, Bonde CT, Singh UM, McNally M. The cost of infection in severe open tibial fractures treated with a free flap. *Int Orthop.* 2017 May;41(5):1049-1055. doi: 10.1007/s00264-016-3337-6. Epub 2016 Nov 14. PubMed PMID: 27844118.
46. Patzakis MJ, Wilkins J. Factors influencing infection rate in open fracture wounds. *Clin Orthop Relat Res.* 1989 Jun;(243):36-40. PubMed PMID: 2721073.
47. Pedro Nogueira Giglio, Alexandre Fogaça Cristante, José Ricardo Pécora, Camilo Partezani Helito, Ana Lucia Lei Munhoz Lima, Jorge dos Santos Silva, Avanços no tratamento das fraturas expostas, *Revista Brasileira de Ortopedia*, Volume 50, Issue 2, 2015, Pages 125-130, ISSN 0102-3616, <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2014.05.011>.
48. Polícia Rodoviária Federal. Anuário de Acidentes de Trânsito. Brasília, 2017.

Disponível em:
<https://www1.prf.gov.br/arquivos/index.php/s/8EBsaBy1BiCczqF>. Acesso em
14 mai. 2018.

49. Priscila Rosalba Oliveira, Vladimir Cordeiro Carvalho, Cassia da Silva Felix, Adriana Pereira de Paula, Jorge Santos-Silva, Ana Lucia Lei Munhoz Lima, The incidence and microbiological profile of surgical site infections following internal fixation of closed and open fractures, *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, Volume 51, Issue 4, 2016, Pages 396-399, ISSN 2255-4971, <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2015.09.012>.
50. Redfern J, Wasilko SM, Groth ME, McMillian WD, Bartlett CS 3rd. Surgical Site Infections in Patients With Type 3 Open Fractures: Comparing Antibiotic Prophylaxis With Cefazolin Plus Gentamicin Versus Piperacillin/Tazobactam. *J Orthop Trauma*. 2016 Aug;30(8):415-9. doi: 10.1097/BOT.0000000000000554. PubMed PMID: 26825490.
51. Rodriguez L, Jung HS, Goulet JA, Cicalo A, Machado-Aranda DA, Napolitano LM. Evidence-based protocol for prophylactic antibiotics in open fractures: improved antibiotic stewardship with no increase in infection rates. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Sep;77(3):400-7; discussion 407-8; quiz 524. doi: 10.1097/TA.0000000000000398. PubMed PMID: 25159242.
52. Rupp M, Popp D, Alt V. Prevention of infection in open fractures: Where are the pendulums now? *Injury*. 2020 May;51 Suppl 2:S57-S63. doi: 10.1016/j.injury.2019.10.074. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31679836.
53. Ryan SP, Pugliano V. Controversies in Initial Management of Open Fractures. *Scand J Surg*. 2014 Jun;103(2):132-137. Epub 2014 Apr 15. Review. PubMed PMID:24737846.
54. Samai K, Vilella A. Update in Therapeutics: Prophylactic Antibiotics in Open Fractures. *J Trauma Nurs*. 2018 Mar/Apr;25(2):83-86. doi: 10.1097/JTN.0000000000000348. PMID: 29521772.
55. Sharon Reifeld, MD, Islam Labnawi, MD, Nurit Shadmi, MD, Michal Stein, MD, 297. Risk Factors for Infections in Open Fractures, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 5, Issue suppl_1, November 2018, Page S121, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.308>
56. Singh J, Rambani R, Hashim Z, Raman R, Sharma HK. The relationship

- between time to surgical debridement and incidence of infection in grade III open fractures. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2012 Apr;7(1):33-7. doi: 10.1007/s11751-012-0130-y. Epub 2012 Mar 31. PubMed PMID: 22467141; PubMed Central PMCID: PMC3332320.
57. Smrke, Dragica & Ro Man, Primo & Gubina, Borut & Frange, Igor & Smrke, Barbara & Arnež, Zoran. (2014). An uncommon treatment of totally extruded and lost talus: A case report. *Journal of medical case reports.* 8. 322. 10.1186/1752-1947-8-322.
58. Templeman DC, Gulli B, Tsukayama DT, et al. Update on the management of open fractures of the tibial shaft. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(350): 18–25.
59. Thomas SH, Arthur AO, Howard Z, Shear ML, Kadzielski JL, Vrahas MS. Helicopter emergency medical services crew administration of antibiotics for open fractures. *Air Med J.* 2013 Mar-Apr;32(2):74-9. doi: 10.1016/j.amj.2012.06.007. PMID: 23452364.
60. Villa, Pablo Erick Alves et al. Avaliação clínica de pacientes com osteomielite crônica após fraturas expostas tratados no Hospital de Urgências de Goiânia, Goiás. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 48, n. 1, p. 22–28, 2 jan. 2013.
61. Weber D, Dulai SK, Bergman J, Buckley R, Beaupre LA. Time to initial operative treatment following open fracture does not impact development of deep infection: a prospective cohort study of 736 subjects. *J Orthop Trauma.* 2014 Nov;28(11):613-9. doi: 10.1097/BOT.000000000000197. PMID: 25050748.
62. Willenegger H, Roth B. Treatment tactics and late results in early infection following osteosynthesis. *Unfallchirurgier.* 1986;12:241–246. doi: 10.1007/BF02586085.
63. Yasuda T, Arai M, Sato K, Kanzaki K. A Gustilo Type 3B Open Tibial Fracture Treated with a Proximal Flexor Hallucis Longus Flap: A Case Report. *Journal of Orthopaedic Case Reports.* 2017;7(2):70-73. doi:10.13107/jocr.2250-0685.756.
64. Zalavras CG, Patzakis MJ. Open fractures: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003 May-Jun;11(3):212-9. PubMed PMID: 12828451.
65. Zumsteg JW, Molina CS, Lee DH, Pappas ND. Factors influencing infection rates after open fractures of the radius and/or ulna. *J Hand Surg Am.* 2014 May;39(5):956-61. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.02.008. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24674609.

6.3. REVISÃO SISTEMÁTICA

TIME TO FIRST ANTIBIOTIC AND RISK OF INFECTION IN OPEN FRACTURES: A SYSTEMATIC REVIEW.

Design

Systematic Review

Authors

João Guilherme Tavares Marchiori – MD, MMed, Orthopaedic Surgeon, CRMES 8547, Departamento de Atenção à Saúde do Servidor – Universidade Federal do Espírito Santo -UFES. Masters Degree in Medicine - UFES. Infectious Diseases Doctorate – UFES (attending).

Ana Paula Ferreira Nunes – Microbiologist, Departamento de Patologia, Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo -UFES

Site

Research conducted at Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, as part of the doctoral thesis of the correspondent author.

Correspondent Author

João Guilherme Tavares Marchiori

Rua Taciano Abaurre, 60/1102, Enseada do Suá, Vitória, ES, Brasil CEP 29050470.

Telefone: +55-27-992313576. E-mail: joaogtm@yahoo.com.br

The authors declare that the contribution is original and unpublished, and is not being evaluated for publication by another journal.

The authors grant unrestricted permission to the editors for the reproduction and publication of tables and illustrations.

Abstract

Open fractures are highly incident injuries closely related to the human modern life, in which accidents caused by motor vehicles or other machines impart high energy to bone tissue. Individual morbidity is represented by the functional impairment resultant of infection, nonunion or vicious healing. In terms of public health, there are huge costs involved with treatment of these fractures and particularly with their complications. One of the critical issues in managing open fractures is the use of antibiotics, including decisions about which specific agents to administer, duration of use and ideal timing of first prophylactic dose. Although recent guidelines have recommended starting antibiotic prophylaxis as soon as possible, such a recommendation appears to stem from insufficient evidence. In light of this, we conducted a systematic review, including studies that addressed the impact of the time to first antibiotic and risk of infectious outcome. Fourteen studies were selected, of which only four found that the early initiation of treatment with antibiotics is able to prevent infection. All studies had important risks of bias. The results indicate that this question remains open, and further prospective and methodologically sound studies are necessary, in order to guide practices and health policies related to this matter.

Descriptors:

DeCS e Mesh:

- Open fractures: DeCS ID 5733, Unique ID: D005597
- Therapy: DeCS ID 22067, Unique ID: Q000628
- Anti-bacterial Agents: DeCS ID 911, Unique ID: D000900

Introduction

An open fracture is defined as a traumatic injury leading to exposure of a broken bone to external environment, with consequent contamination by microorganisms. There is always an associated soft tissue injury, the severity of which is directly related to the risks of complications, such as lack of consolidation and infection¹

The ever-increasing incidence of open fractures reflects developments in technology in the industry, military and transport fields. Only in the US, it is estimated that up to 180.000 open fractures occur every year.² Industrial accidents, gunshot wounds and, mostly, motor vehicle accidents represent the main causes of open fractures, whose incidence approaches 30 cases per 100.000 persons per year.³⁻⁵ Open fractures inevitably lead to bacterial contamination of deep compartments, including subfascial soft tissues and bone. The subsequent risk of proliferation and infection is dependent on the interaction of variables such as the inoculum, host vulnerability and the lesion seriousness itself.⁶

Current paradigms in management of open fractures have included completion of bony e soft tissue reconstruction in the first 48-72 hours. Inoculum size limitation has been achieved with modernization of initial fracture management, including lavage, debridement, fixation and antibiotic prophylaxis. The infectious complication worsens

the prognosis, reduces probabilities that the fracture will consolidate, increases the risk of sequelae and dysfunction, including amputation and death. In the social realm, open fractures entail exorbitant costs with hospitalizations, surgical procedures, medication, physical therapy and rehabilitation, in addition to insurance and social security costs.

7-9

In this context, it is of great relevance to improve methods or strategies that provide a reduction in the incidence of infections associated with open fractures. Particular attention has been paid to the study of the relationship between early antibiotic prophylaxis and the risk of infection. However, evidence is conflicting in this topic, mainly due to poor methodological quality of most studies published by now. This systematic review seeks to synthesize the body of evidence regarding this topic, in order to support relevant clinical decisions that may inform protocols and health policies addressing open fractures management.

Methods

Search Strategy and Information Sources:

We initially defined the review scope using PICO acronym^{10,11} (Patient, Intervention, Comparison, Outcome), as follows:

- P: open fractures of any location and severity
- I: early ATB after trauma
- C: late ATB after trauma

- O superficial or deep infection

Search process followed PRISMA guidelines¹² (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). An orthopedic surgeon and a microbiologist (JM and AN) independently searched the following databases: Cochrane, Embase, Pubmed, Google Scholar. Sources of gray literature were also searched, including ClinicalTrials.gov, WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Networked Digital Library of Theses and Dissertations (NDLTD) and Dissertations and Theses Global. Disagreements were discussed and jointly solved. Search extended from June 2021 to February 2022, including the terms *open fractures + infection + antibiotic + timing or time or early*, with no date restriction.

Inclusion and Exclusion Criteria:

Randomized or non-randomized clinical trials, case-control and cohort studies were eligible, since they provided quantitative information on time to first ATB and infection endpoint.

Data extracted was registered in a Microsoft Excel spreadsheet. Complementary items were antibiotic prophylaxis regimen and its duration, the time between the fracture and the first surgical debridement, what type of osteosynthesis was used, total length of hospital stay, at what point in the follow-up the outcome occurred, which bone was fractured, open fracture classification, general demographics, presence of clinical comorbidities and missing data information.

Studies without intervention or outcome data were excluded. Regarding the design, we excluded case series, ecological studies and reviews. Others exclusions applied to

duplicate, preclinical or studies with no full-text available. Only studies published in English were evaluated.

Evaluation Criteria of Selected Studies:

We used the ROBINS-I¹³ tool for risk of bias assessment, which covers 7 essential domains (confusion, selection, missing data, classification of intervention, detection and selection bias, and bias due to deviation from the intended intervention). We chose to describe the results by separating the articles that provided recommendations from those that only indicated that early antibiotics were a current practice in trauma center. Whenever possible, we choose to group fractures with similar prognosis with the aim of improving external validity of the systematic review, since, in practice, it makes more sense to reach clinical decisions about antibiotic prophylaxis based on groups of fractures whose prognosis are similar. The main objectives of the synthesis were the identification of the methodological aspects, biases and measures of effect related to the binomial antibiotic precocity and infection. Ultimately, we meticulously investigated the selected studies, aiming at providing recommendations for practice and health policies in this matter.

Results:

Our search initially identified 604 titles, 71 from Pubmed, 271 from Embase, 117 from Google Scholar, 138 from Cochrane and 7 from Clinicaltrials.gov. Twenty duplicate studies were automatically removed by the reference organization tool (Endnote). Of the remaining 584, 527 were excluded for not containing minimal quantitative data on

the intervention or outcome. We then proceeded to a detailed analysis of 57 titles, of which 15 duplicates were additionally excluded. Others exclusions applied to 22, due to ineligible designs, 6 due to full-text unavailability and 2 for other reasons. Another 2 studies were included by handsearch. In the end, 14 studies composed the present review. **(Figure 1)**

Figure 1 – PRISMA flow diagram.

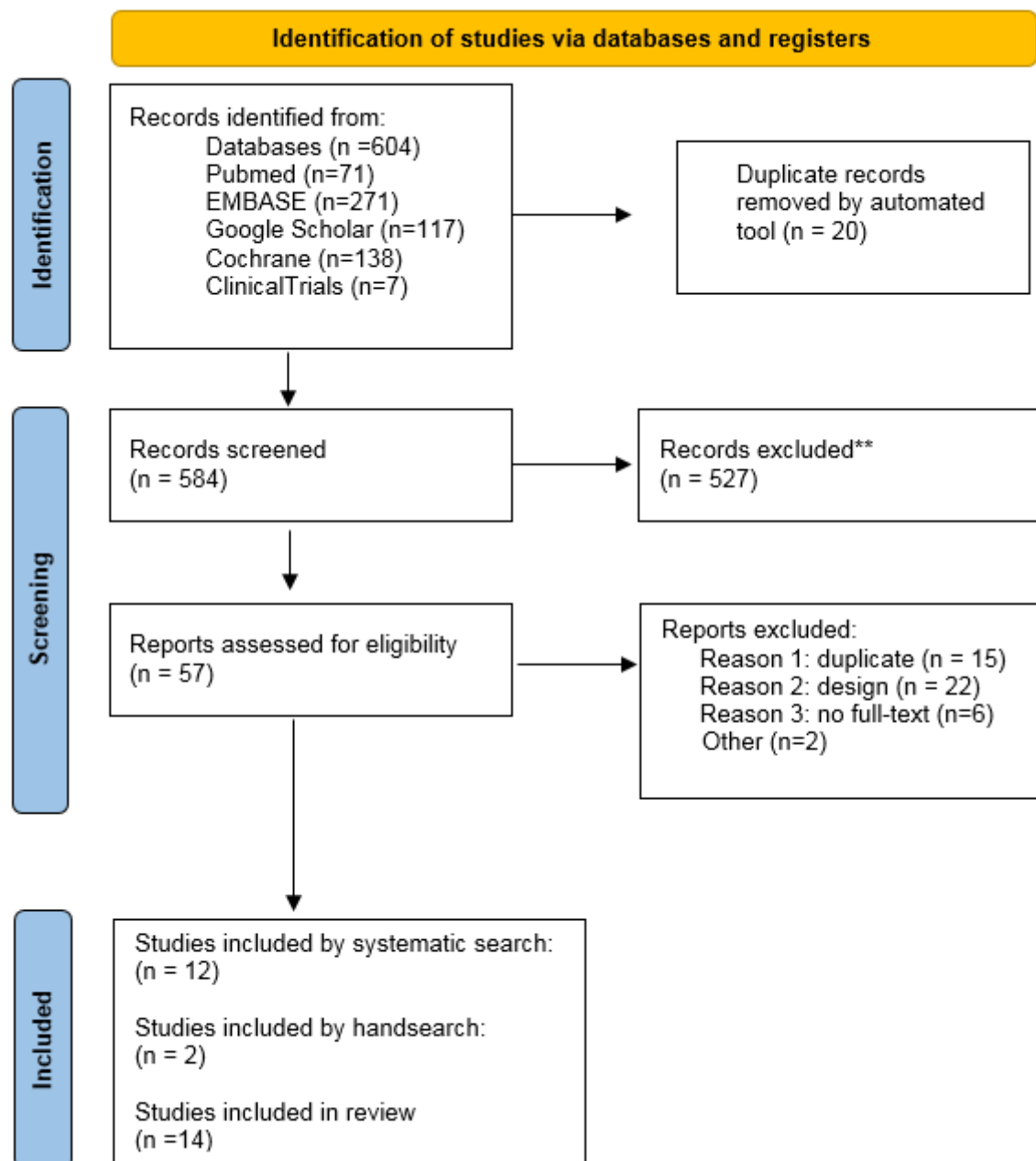


Table 1 presents individual characteristics of the studies selected in the systematic review, with emphasis on results addressing the association between timing of first ATB and infectious outcome, including main author, year of publication, design, sample size, distribution of fractures by classification, risk of bias classification, information about time to first ATB and outcome.

Table 1 General characteristics of studies

Study Year of publication Design	Inclusion	Sample data Timing to first ATB	Outcome definition	Risk of bias	Study risk of bias
Dellinger et al. 1988 Retrospective cohort	Femur, humerus, leg bones, forearm bones All classifications Multicentric > 14y No comorbidities	N= 240 (263 fx) Minimum follow-up 21d Gt I: 25% Gt II: 47% Gt IIIA: 19% Gt IIIB: 5% Gt IIIC: 5% Method of counting time to first ATB undefined N= 1.104 or 1.390?	Clinical criteria	A=M B=L C=S D=L E=S F=S G=M	S
Patzakis et al. 1989 Prospective cohort	Any age Any bone	Undefined follow-up Method of counting time to first ATB undefined	Clinical criteria, confirmed by microbiology	A=S B=S C=NI D=L E=C F=M G=M	C
Al-Arabi et al. 2007. Prospective cohort	Femur, humerus, leg bones, forearm bones	N=133 Undefined follow-up Method of counting time to first ATB undefined	Clinical criteria (edema, erythema, discharge, pain), cultures	A=C B=C C=S D=L E=C F=S G=M	C

	All classifications		when possible		
Enninghorst et al. 2011 Prospective cohort	> 18y, trauma center, all classifications of open diaphyseal tibia fx	N=89 Gt I: 25% Gt II: 30% Gt IIIA: 20% Gt IIIB: 24% Gt IIIC: 1% Follow-up: 12m	Surgical debridement indication or long term systemic ATB	A=M B=L C=S D=L E=NI F=S G=M	S
Thomas et al. 2013 Prospective cohort	Any age, extremity open fractures	N= 138 Follow-up: 6m 60 patients: ATB pre-hospital (helicopter) 78 patients: ATB hospital Method of counting time to first ATB: time of admission and time of trauma N= 212 (220 fx) Analysis for first ATB included 139 patients	Composite Endpoint (superficial or deep infection or nonunion)	A=C B=L C=S D=L E=C F=C G=M	C
Leonidou et al. 2014 Prospective cohort	Open long bones fractures	Follow-up: until bone healing or a procedure for nonunion or infection Gt I: 36,6%	Purulent discharge from deep fascia, dehiscence; "radiological evidence" or cultures	A=C B=L C=S D=L E= C F=S G=M	C

		Gt II: 19,9% Gt IIIA: 24,8% Gt IIIB: 18,6%			
		Method of counting time to first ATB: time of admission and time of trauma N=686 (737 fx)			
Weber et al. 2014 Prospective cohort	Long bones open fx of adults. All classifications	Gt I: 29% Gt II: 37% Gt IIIA: 21% Gt IIIB: 12% Gt IIIC: 1% Follow-up: 90d or phone interview at 12m	Surgical debridement indication or long term systemic ATB	A=M B=L C=S D=L E=S F=S G=M	S
		N=200 Variable follow-up (max 6m)	Deep infection as an indication or surgical debridement, assessed from medical records or phone calls	A=S B=C C=S D=L E=S F=C G=M	C
Zumsteg et al. 2014 Retrospective cohort	18y Radius and/or ulna open fx	Gt I: 22% Gt II: 24% Gt III: 55% Data from medical records			
		N=137 Follow-up 90d			
Lack et al. 2015 Retrospective cohort	Type III open tibia fractures	Gt IIIA: 52% Gt IIIB/IIIC: 48% Method of counting time to first ATB: time of admission and time of trauma	CDC	A=M B=L C=S D=L E=L F=S G=M	S

Johnson et al 2017 Cross-sectional	> 18y Limb and axial bones All classifications Data from medical records	N=100 1 group N= 50 before early ATB protocol. 1 group N=50 after protocol institution Undefined follow-up N=241	Surgery indication	A=S B=C C=S D=L E=S F=S G=M	C
Assunção ALF, Oliveira de ST. 2020, Prospective cohort	> 18y, trauma center, data from medical records.	Gt I: 20% Gt II: 19% Gt III: 21,6% NC: 39,4% Time from admission to first ATB	NS	A=C B=C C=S D=C E=M F=S G=M	C
Hendrickson et al. 2020 Retrospective cohort	Type IIIB open tibia fx	N= 156 (159 fx) Minimum follow-up 1y Median 26 m (IQR 18-39) Method of counting time to first ATB: time of trauma	Deep infection confirmed by microbiology	A=M B=L C=L D=L E=L F=M G=M	M
Roddy et al. 2020 Retrospective cohort	Upper and lower limb open fx, all classifications, data from medical records	N= 230 Minimum follow-up: 30d, endpoint assessment at 90d	CDC NHSN	A=M B=L C=S D=L E=S F=S G=M	S
Zuelzer et al. 2021 Retrospective cohort	> 18y, trauma center, data from medical records, rescue	N=127 Gt I: 27,6% Gt II: 48,8% Gt IIIA: 23,6% Minimum follow-up: 6w	CDC	A=M B=L C=S D=L E=M	S

sheets,
Gustilo I, II,
IIIA

F=S
G=M

A: bias due to confounding. B: selection bias. C: bias in classification of intervention. D: bias due to deviations from intended interventions. E: bias due to missing data. F: bias in measurement of outcomes. G: bias in selection of the reported result. L: low risk. M: moderate risk. S: serious risk. C: critical risk NI: no information. ATB: antibiotic. NC: not classified. NS: not specified. CDC: Centers for Disease Control. OR: Odds Ratio. ROC: Receiver Operator Characteristics. NHSN: National Healthcare Safety Network. Fx: fractures. Gt: Gustilo

Table 2 contains information on the analytical methods used, results and whether the authors made recommendations on this topic. Finally, we summarize some comments on strengths and limitations of the selected studies.

Table 2 Main results of studies included

Study	Analysis	Results	Comments	Earl	ATB: recommendation x usual practice
Dellinger et. al. 1988	Chi-square Fisher Student's t Kaplan-Meier Logistic regression	Time to 1°ATB < 3h: 16% infected; > 3h: 17% infected. p=0,9784 Mean time to 1° ATB in infected: 2,0h (+-1,1h); non-infected: 2,2h (+-1,4h)	Method of counting the time to first ATB informed 22% lost to follow-up at 6m	No mention about recommendation or practice	
Patzakis et al. 1989	Chi-square	Time to first ATB <3h (364 fx): 4,7% infected.	No information on follow-up No control for confounding	Recommends ATB as soon as possible after lesion	

			<p>. variables</p> <p>>3h (661 fx): 7,4% infected</p> <p>p= 0,087 (Yates 0,114)</p> <p>Method of counting the time to first ATB not informed.</p> <p>Dichotomization of time to first ATB variable. No information on time as a continuous variable</p> <p>Divergence regarding composition of the cohort (1.104 ou 1.390?)</p> <p>No apparent distinction between superficial and deep infection</p>	
Al-Arabi et al. 2007	Fisher Linear Regression	<p>Time to first ATB</p> <p>< 6h: 5,7% infected</p> <p>> 6h: 22,2% infected</p> <p>p=0,1144</p>	<p>No control for confounding variables</p> <p>No information regarding central tendency measures for follow-up</p> <p>Method of counting the time to first</p>	<p>No mention about recommendation or practice</p>

			ATB not informed	
			A non-specified number of more severe fx (IIIB and IIIC) lost to follow-up, with no information on their basal characteristics	
			80% statistical power for a reduction of 10% in infection rate	
Enninghorst et al. 2011	Means Student's t Mann-Whitney U Chi-square Univariate, bivariate, multiple regression	Cohort mean: 1,2h (+-0,3h) Incidence of infection: 16,8% No difference in time to first ATB between infected and non-infected	Indefinition regarding classification of intervention and outcome No missing data information	No mention about recommendation or practice
Thomas et al. 2013	Fisher Chi-square Kruskal-Wallis	Pre-hospital ATB group: 60 patients (13 completed follow-up) 1 outcome (infection or nonunion [7,7%]) Hospital ATB group: 78	No control for confounding variables Inconsistencies in classification of intervention, without proper control (potentially	No mention about recommendation or practice

	patients. (70 completed follow-up) 9 outcomes nonunion [12,9%]	affects internal validity) High losses to follow-up	
	P=1,0 60,2% lost to follow-up	Meticulous statistical analysis and discussion about limitations	
Leonidou et al. 2014	Fisher Time to 1°ATB < 3h: 14% infected; > 3h: 12,5% infected. p=1,0	No control for confounding variables No information regarding central tendency measures for follow-up	Usual practice: ATB in less than 3 hours from lesion
		39,6% lost to follow-up	
		Inconsistencies in classification of intervention, without proper control (potentially affects internal validity)	
		Inconsistencies in information of sample composition and in records	

of losses

Weber et al. 2014	Medians Mann-Whitney U Simple and multiple regression	6% of infection Median to 1° ATB among infected: 2h37min. Median to first ATB among non-infected: 3h5min p=0,67 Logistic regression: OR 1,0 (IC95% 0,95-1,05)	Sound methodology Method of counting the time to first ATB not informed Few losses to follow-up. Intervention not known in 15% of patients No definite conclusion on the association of early ATB and infection, as most patients received late ATB	Usual practice
Zumsteg et al. 2014	Wilcoxon Fisher Chi-square Logistic Regression	32% lost to follow-up, with no information on their basal characteristics Mean time to 1° ATB: 1,6 +- 0,9h among	Many confounders not controlled Inconsistencies in classification of intervention	No mention about recommendation or practice

			infected; 2,6 +- 2,2 horas among non-infected ATB < 3h: 159 patients (6% infected). ATB > 3h: 41 patients (2% infected) p=0,40	High losses to follow-up Upper limb open fractures have less risk of getting infected, so big samples may be needed to investigate such associations.	
Lack et al. 2015	Chi-square Student's t Logistic Regression		Time to 1°ATB < 66min: 7% infected; > 66min: 25% infected p=0,0063 ROC: 66min (AUC=0,63 p=0,03) Logistic regression: ATB > 66min: OR = 3,78 (CI95% 1,26-14,11 p= 0,016)	Sound methodology and analysis Gives a cut-off time to first ATB Sample calculation for a power of 80% Late ATB is a independent predictor of infection	Recommends ATB as soon as possible, preferably at pre-hospital level Inconsistencies in classification of intervention, without proper control (potentially

				affects internal validity)	
Johnson et al. 2017	Chi-square Mann Whitney U Student's t	Time to first ATB dropped from 123,1min to 35,7min (p=0,0003). Incidence of infection = 10% for both groups	Time to first ATB counted from admission time (risk of bias due to classification of intervention)	Outcome defined as indication of surgery (not precise and subjective)	Usual practice: first ATB as soon as possible from admission
				Follow-up not defined	
				Small sample (few outcomes, low power)	
Assunção ALF, Oliveira de ST. 2020	Frequencies Chi-square	Infection: ≤ 3h from admission: 15,7% > 3 h from admission: 26,1% p = 0.0350	Confounders and co-interventions not listed		Usual practice (preoperative ATB)
Hendrickson et al. 2020	Medians and IQR Logistic Regression	Time to 1° ATB: median 162 min (IQR: 120-207)	Sound methodology and analysis Main confounders accounted for,		Usual practice: early/pre-hospital ATB

			including multicollinearity tests	
		Time to ATB Infection (regression analysis):	1° x	Outcome assessed with objective criteria
		Continuous: p=0,431		
		1h: p=0,099		Potential risk of beta error, as most patients took late ATB (>2h)
		3h: p=0,848		
Roddy et al. 2020	Chi-square Mann Whitney U ROC Cox regression	Deep infection: 6% Median to ATB in infected: 83min Median to ATB non-infected: 61min p=0,053 Cut-off 120min ROC (AUC 0.62, 95% CI [0.50 - 0.75], p = 0.042) OR 2,4 [CI95% 1,1-5,7] p=0,036.	Sound methodology and analysis Gives a cut-off time to first ATB CI of AUC do not show a definitive benefit of cut-off found Small sample (low power) 130 patients missed (29%) e 78 with no information on time to first ATB (17%)	Recommends ATB as soon as possible

Zuelzer et al. 2021	Chi-square Fisher ANOVA Binary regression Logistic regression ROC curve	Infection: ≤ 150 from admission: 3% > 150 from admission: 20% Odds Ratio 5.6 [95% CI 1.4 to 22.2]; p = 0.01	Sound methodology, detection bias risk, risk of bias due to classification of intervention (non-standardized sources of data)	ATB as soon as possible after lesion (practice and recommendation)
---------------------	--	--	---	--

ANOVA: Analysis of Variance. ATB: antibiotic. IQR: interquartile range. OR: Odds Ratio.

Discussion

Investigation of risk factors for infection in open fractures is extremely important, given the morbidity and health costs involved in treating such complications.^{6,9} At the individual level, deep infections are difficult to treat, often incurable, with tendency to become chronic and to permanently compromise the quality of life and the work performance. This is particularly relevant when considering that open fractures are especially incident in younger and economically active age groups.³⁻⁵

Even with the optimization of techniques, devices and treatment protocols, infection rates can still reach 27% for type III fractures, even in specialized trauma centers.¹⁴

In this context of high morbidity and functional impairment, a simple and inexpensive intervention able to avoid infectious complications becomes an attractive option to be tested. Still, contemporary literature does not give the intended answers, in the face of high heterogeneity and several methodological flaws of studies published by now. In our systematic review, we chose to list such limitations, or risk of bias, both in a descriptive way, as from a standardized tool, the ROBINS-I.¹³

Bias risk assessment has shown has been especially useful in the internal comparison of studies included in the review. Generally, we observed a high risk of internal validity issues in the studies. In fact, of the 14 articles included in the systematic review, 6 were considered at serious risk of bias, 7 at critical risk and only 1 at moderate risk. The main problems encountered were substantial losses to follow-up, knowledge of the intervention at the time of assessing the outcome, and subjectivity in the classification of both the intervention and the outcome

Regarding the follow-up, the main problems found were substantial losses, lack of definition or omission of measures of central tendency.^{15,17,19,20,22,27} In view of their designs, all studies allowed knowledge of the intervention at the time of evaluating the outcome. In others, the way of measuring the outcome was not defined²⁵, or it was subjective,^{15,17,18,21,22,24,27} or without distinction between superficial and deep planes,¹⁶ or even taken as a composite endpoint.¹⁹

Another potentially serious question was the inconsistency in the way time to the first ATB was accounted for. In fact, some studies started time counting from the time of trauma, others from hospital admission, and still others from both timepoints, without performing a separate analysis for each of these situations.^{19,20,23} For example, patients whose first dose of ATB was administered after 30 minutes after admission and who became infected were mistakenly classified as early ATB takers, as the time elapsed between the trauma and hospital admission was not accounted for. So, eventual infections in this group are mistakenly associated with early ATB, when in fact should be attributed to late intervention. The net effect is a tendency to mitigate eventual contributions of early ATB in reducing the risk of infection.

Some studies classified timing to first ATB from trauma time,²⁶ while others did so from hospital admission.^{15,24,25} The latter situation makes time registry of first ATB earlier than in fact it was. Some studies did not define the method of accounting time to first ATB.^{15-18,21,22} We found situations of lack of balance between the comparison groups, with cases in which the vast majority of the sample either took ATB too early¹⁸ or too late,^{21,26} which tends to reduce statistical power and favor the null hypothesis.

Few authors performed comprehensive control of confounders,^{19,21,27,28} and most samples were not large enough to confer adequate statistical power, or, even if there was a representative sample, the number of outcomes was small, introducing a risk of false negative associations between confounders and the endpoint.

Although there were substantial limitations in all studies, we found, in the most recent publications, better methodological and analytical elaboration,^{19,21,26-28} which reflects the growing interest in clarifying the real role of early antibiotic prophylaxis in the management of open fractures.

Due to great heterogeneity, low methodological robustness and absence of randomized clinical trials on this topic, it was not possible to build a meta-analytic study, which could inadvertently compromise validity of results. However, the present review was valuable in identifying methodological gaps that can be optimized in future investigations. So, we suggest that upcoming studies carry out separate (or adjusted) analyzes to patients whose exact time of trauma is known and for those whose hospital admission is the starting time point to the first ATB. The time interval to the first ATB should be, in principle, analyzed as a continuous variable, avoiding artificial categorizations. Construction of ROC curves, from the mentioned time analysis, should be encouraged, and the data related to them, including sensitivity, specificity, AUC and

respective confidence intervals, must be informed. The minimum follow-up of 3 months seems reasonable, since the vast majority of infections concentrate in this period. However, measures of central tendency and dispersion related to follow-up must be recorded in all cohorts. Those individuals lost at follow-up should be analyzed for the available data, especially the time interval to the first ATB. This is because the risk of bias due to missing data will be mitigated if the losses are balanced between patients who took early ATB and those who took it later.

Regarding the classification of outcome, we suggest that validated and objective methods are used, including, whenever possible, information on subfascial origin and microbiological results. Creative ways to prevent outcome assessors from knowing about the intervention or exposure (early or late ATB) should be implemented. All these measures tend to increase the methodological homogeneity necessary for the elaboration of future meta-analyses, something not currently feasible.

Of the 14 studies included in our review, only 3 showed a positive correlation between the interval to the first ATB and the risk of infection.^{23,25,28} However, even though the benefits of early antibiotic prophylaxis in preventing infection are still to be confirmed, there are already centers that recommend or incorporate such practices, demonstrating that it is possible to implement antibiotic prophylaxis at a pre-hospital level.^{24,29}

It is important to consider that even studies that show benefits with a small size of effect justify efforts to implement antibiotic prophylaxis as early as possible, because it is a safe, simple and cheap intervention, so that even if the number necessary to treat (NNT) is large, the cost-risk-benefit ratio will be highly favorable. Implementation of pre-hospital systemic antibiotic prophylaxis tends to be straightforward, as first-

generation cephalosporins are acceptable options for all types of fractures in the Gustilo classification^{23,30-32} and do not produce considerable risks of severe allergic reactions. In fact, even in the rare cases of truly penicillin-allergic patients, the risk of cross-allergy is only 0.5%^{33,34}

Of the articles included in this systematic review, even the negative ones, there is a tendency to recommend early antibiotic prophylaxis or to indicate that such a practice is routine at the trauma center, which was the case in 8 of the 14 studies. Although the evidence is inconsistent, the biological plausibility, low costs and safety of the intervention are already sufficient arguments to justify implementation of early ATB in public health policies that deal with the pre-hospital management of open fractures.³⁵

Conclusion:

Our study synthesized the current evidence regarding the association between time to onset of antibiotic prophylaxis and the infectious outcome, reaching the conclusion that the benefits of early use of antibiotics in open fractures are yet to be confirmed, given the low methodological quality and potential risk of bias in the studies carried out so far. However, given the safety of the intervention, the ease of its implementation, its very low cost and its biological plausibility, we believe, at least at this point, that it is reasonable to keep the trend to organize services in order to institute pre-hospital administration of ATB, and that public health policies embrace this paradigm. Well-conducted prospective studies with blinding of outcome assessors and results analysts, and with adequate statistical power, can draw definitive conclusions about

the potential benefits of early antibiotic prophylaxis in the management of open fractures.

DECLARATION OF AUTHORS' CONTRIBUTION:

Each author contributed individually and significantly to the development of this article.

JM: initial databases searches; review, selection and analysis of articles, paper writing and critical review of its intellectual content; approval of the final version of the manuscript to be published. (0000-0002-6235-6876)

AN: initial databases searches; review, selection and analysis of articles, paper writing and critical review of its intellectual content; approval of the final version of the manuscript to be published. (0000-0001-7919-2938)

REFERENCES

1. Zalavras CG, Patzakis MJ. Open fractures: evaluation and management. J Am Acad Orthop Surg. 2003 May-Jun;11(3):212-9. PubMed PMID: 12828451.
2. Jedlicka N, Summers NJ, Murdoch MM. Overview of concepts and treatments in open fractures. Clin Podiatr Med Surg. 2012 Apr;29(2):279-90, viii. doi: 10.1016/j.cpm.2012.01.006. Epub 2012 Feb 21. Review. PubMed PMID: 22424488.
3. Haeberle HS, Navarro SM, Power EJ, Schickendantz MS, Farrow LD, Ramkumar PN, Prevalence and Epidemiology of Injuries Among Elite Cyclists in the Tour de France. Orthopaedic journal of sports medicine. 2018 Sep
4. Weber CD, Hildebrand F, Kobbe P, Lefering R, Sellei RM, Pape HC, Epidemiology of open tibia fractures in a population-based database: update on current risk factors and clinical implications. European journal of trauma and emergency surgery: official publication of the European Trauma Society. 2018 Feb 2

5. Lovalekar M, Abt JP, Sell TC, Lephart SM, Pletcher E, Beals K. Accuracy of recall of musculoskeletal injuries in elite military personnel: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2017 Dec 14
6. Diwan A, Eberlin KR, Smith RM. The principles and practice of open fracture care, 2018. *Chin J Traumatol*. 2018 Aug;21(4):187-192. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.01.002. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29555119; PMCID: PMC6085196.
7. Antonova E, Le TK, Burge R, Mershon J. Tibia shaft fractures: costly burden of nonunions. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14:42. doi:10.1186/1471-2474-14-42.
8. Brinker MR, Hanus BD, Sen M, O'Connor DP. The devastating effects of tibial nonunion on health-related quality of life. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Dec 18;95(24):2170-6. doi: 10.2106/JBJS.L.00803. PubMed PMID: 24352770.
9. Olesen UK, Pedersen NJ, Eckardt H, Lykke-Meyer L, Bonde CT, Singh UM, McNally M. The cost of infection in severe open tibial fractures treated with a free flap. *Int Orthop*. 2017 May;41(5):1049-1055. doi: 10.1007/s00264-016-3337-6. Epub 2016 Nov 14. PubMed PMID: 27844118.
10. Men P, Yi Z, Li C, Qu S, Xiong T, Yu X, Zhai S. Comparative efficacy and safety between amisulpride and olanzapine in schizophrenia treatment and a cost analysis in China: a systematic review, meta-analysis, and cost-minimization analysis. *BMC Psychiatry*. 2018 Sep 5;18(1):286. doi: 10.1186/s12888-018-1867-8. PMID: 30185173; PMCID: PMC6125952.
11. Irianto KA, Pradana IPGP, De Vega B. Lateral versus posterior surgical approach for the treatment of supracondylar humeral fractures in children: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021 Jul 15;10:573. doi: 10.12688/f1000research.53599.3. PMID: 35087661; PMCID: PMC8764559.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
13. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B,

- Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919
14. Pollak AN, Jones AL, Castillo RC, et al. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:7–15.
 15. Dellinger EP, Miller SD, Wertz MJ, Grypma M, Droppert B, Anderson PA. Risk of infection after open fracture of the arm or leg. *Arch Surg*. 1988 Nov;123(11):1320-7. doi: 10.1001/archsurg.1988.01400350034004. PMID: 3178479.
 16. Patzakis MJ, Wilkins J. Factors influencing infection rate in open fracture wounds. *Clin Orthop Relat Res*. 1989 Jun;(243):36-40. PMID: 2721073.
 17. Al-Arabi YB, Nader M, Hamidian-Jahromi AR, Woods DA. The effect of the timing of antibiotics and surgical treatment on infection rates in open long-bone fractures: a 9-year prospective study from a district general hospital. *Injury*. 2007 Aug;38(8):900-5. doi: 10.1016/j.injury.2007.02.043. Epub 2007 Jun 20. Erratum in: *Injury*. 2008 Mar;39(3):381. Nader, Michael [corrected to Nader, Maher]. PMID: 17583708.
 18. Enninghorst N, McDougall D, Hunt JJ, Balogh ZJ. Open tibia fractures: timely debridement leaves injury severity as the only determinant of poor outcome. *J Trauma*. 2011;70:352-357
 19. Thomas SH, Arthur AO, Howard Z, Shear ML, Kadzielski JL, Vrahas MS. Helicopter emergency medical services crew administration of antibiotics for open fractures. *Air Med J*. 2013 Mar-Apr;32(2):74-9. doi: 10.1016/j.amj.2012.06.007. PMID: 23452364.
 20. Leonidou A, Kiraly Z, Gality H, Apperley S, Vanstone S, Woods DA. The effect of the timing of antibiotics and surgical treatment on infection rates in open long-bone fractures: a 6-year prospective study after a change in policy. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2014 Nov;9(3):167-71. doi: 10.1007/s11751-014-0208-9. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25526857; PMCID: PMC4278964.
 21. Weber D, Dulai SK, Bergman J, Buckley R, Beaupre LA. Time to initial operative treatment following open fracture does not impact development of deep infection: a prospective study of 736 subjects. *J Orthop Trauma*. 2014;28:613-619.

22. Zumsteg JW, Molina CS, Lee DH, Pappas ND. Factors influencing infection rates after open fractures of the radius and/or ulna. *J Hand Surg Am.* 2014 May;39(5):956-61. doi: 10.1016/j.jhssa.2014.02.008. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24674609.
23. Lack WD, Karunakar MA, Angerame MR, Seymour RB, Sims S, Kellam JF, Bosse MJ. Type III open tibia fractures: immediate antibiotic prophylaxis minimizes infection. *J Orthop Trauma.* 2015 Jan;29(1):1-6. doi: 10.1097/BOT.0000000000000262. Erratum in: *J Orthop Trauma.* 2015 Jun;29(6):e213. PMID: 25526095.
24. Johnson JP, Goodman AD, Haag AM, Hayda RA. Decreased Time to Antibiotic Prophylaxis for Open Fractures at a Level One Trauma Center. *J Orthop Trauma.* 2017 Nov;31(11):596-599. doi: 10.1097/BOT.0000000000000928. PMID: 29053543.
25. Assunção ALF, Oliveira de ST. Clinical Audit of Primary Treatment of Open Fractures: Antibiotic Treatment and Tetanus Prophylaxis. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2020 Jun;55(3):284-292. doi: 10.1055/s-0039-3402470. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32616972; PMCID: PMC7316547.
26. Hendrickson SA, Donovan R, Harries L, Wright TC, Whitehouse MR, Khan U. Time to intravenous antibiotic administration (TlbiA) in severe open tibial fractures: Impact of change to national guidance. *Injury.* 2020 Apr;51(4):1086-1090. doi: 10.1016/j.injury.2020.03.005. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32164953.
27. Roddy E, Patterson JT, Kandemir U. Delay of Antibiotic Administration Greater than 2 Hours Predicts Surgical Site Infection in Open Fractures. *Injury.* 2020 Sep;51(9):1999-2003. doi: 10.1016/j.injury.2020.04.031. Epub 2020 May 12. PMID: 32482427.
28. Zuelzer DA, Hayes CB, Hautala GS, Akbar A, Mayer RR, Jacobs CA, Wright RD, Moghadamian ES, Matuszewski PE. Early Antibiotic Administration Is Associated with a Reduced Infection Risk When Combined with Primary Wound Closure in Patients with Open Tibia Fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2021 Mar 1;479(3):613-619. doi: 10.1097/CORR.0000000000001507. PMID: 33009232; PMCID: PMC7899592.
29. Siebler, Justin MD; Ogden, Benjamin MD; Deans, Christopher MD; McCarthy, Michaela MD; Lyden, Elizabeth MS; Hewlett, Angela MD; Mormino, Matthew MD

- A Performance Improvement Project in Antibiotic Administration for Open Fractures, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*: January 1, 2020 - Volume 28 - Issue 1 - p e34-e40 doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00528
30. Hauser CJ, Adams CA Jr, Eachempati SR; Council of the Surgical Infection Society. Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006 Aug;7(4):379-405. Review. PubMed PMID: 16978082.
 31. Carver DC, Kuehn SB, Weinlein JC. Role of Systemic and Local Antibiotics in the Treatment of Open Fractures. *Orthop Clin North Am*. 2017 Apr;48(2):137-153. doi: 10.1016/j.ocl.2016.12.005. Epub 2017 Jan 30. Review. PubMed PMID: 28336038.
 32. Halawi MJ, Morwood MP. Acute Management of Open Fractures: An Evidence-Based Review. *Orthopedics*. 2015 Nov;38(11):e1025-33. doi: 10.3928/01477447-20151020-12.Review. PubMed PMID: 26558667.
 33. Macy E, Blumenthal KG. Are cephalosporins safe for use in penicillin allergy without prior allergy evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:82-89
 34. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics*. 2005;115:1048-1057.
 35. British Orthopaedic Association and the British Association of Plastic, Reconstructive, Aesthetic Surgeons. Open fractures audit standards for trauma. www.boa.ac.uk/uploads/assets/3b91ad0a-9081-4253-92f7d90e8df0fb2c/29bf80f1-1cb6-46b7-afc761119341447f/open%20fractures.pdf

7. DISCUSSÃO

As fraturas estão entre as principais causas de internação hospitalar. Os custos diretos (tratamento, reabilitação) e indiretos (absenteísmo, benefícios previdenciários e indenizações trabalhistas) são exorbitantes (OLESEN et al., 2016). Nossa pesquisa abrangeu div

A pesquisa original previa a avaliação de um projeto do governo do estado do Espírito Santo, que visava ao início da antibioticoprofilaxia ainda dentro das ambulâncias do SAMU, portanto em nível pré-hospitalar. Por razões alheias à nossa vontade, tal projeto não chegou a se materializar, de modo que reorientamos nosso estudo para a análise de aspectos epidemiológicos e microbiológicos oriundos da base hospitalar de referência, que compunha, originalmente, o HEJSN e o HEUE. Com a emergência da pandemia do Covid-19, as portas do HEUE se fecharam à pesquisa, o que nos forçou a concentrar nosso trabalho no HEJSN, que já estava em andamento. Apesar de todos os revezes, conseguimos alcançar uma boa casuística global de fraturas, ainda que a amostra de fraturas expostas tenha sido inferior à calculada como necessária ao adequado poder estatístico. Ainda assim, o número de pacientes com fraturas expostas avaliadas guardou semelhança com a média dos estudos que incluímos na revisão sistemática.

O presente estudo demonstrou diferenças epidemiológicas marcantes entre os sexos. O risco de fratura expostas foi 4,86 vezes maior em homens, e possivelmente está associado a comportamentos naturalmente mais prudentes em mulheres, bem como à maior exposição dos homens a atividades laborais perigosas. Quanto às fraturas fechadas, verificou-se que os mecanismos de baixa energia, principalmente os acidentes domésticos, são os mais prevalentes. Pode-se especular que, em termos populacionais, a frequência relativa de fraturas fechadas decorrente de traumas de baixa energia seja ainda maior, pois a maioria deles, principalmente os tratados conservadoramente, são encaminhados para centros de menor complexidade.

Ambos os tipos de fraturas foram mais incidentes em indivíduos solteiros. Além disso, ser solteiro foi associado a maior risco de fraturas expostas do que de fechadas, mas isso pode estar relacionado ao fato de os solteiros serem apenas os que mais utilizam motocicletas para o deslocamento diário, hipótese sustentada pela

identificação de acidentes motociclísticos como o único fator de risco estatisticamente significativo para fraturas em nosso modelo de regressão logística.

O osso mais acometido nas fraturas fechadas foi o fêmur, o que possivelmente se deve, em parte, à vulnerabilidade do fêmur às fraturas osteoporóticas, mais frequentes em idosos (COOPER et al., 1992)

O tempo médio para o primeiro desbridamento, entre as fraturas expostas, foi de 6,5 horas, o que está em linha com o paradigma atual de 24 horas (SROUR et al.,). O tempo médio até a administração da primeira dose do antibiótico foi de 7,5 horas, o que provavelmente indica a necessidade de modificações nos protocolos locais, com o objetivo de realizar essa etapa do atendimento em até 1 hora após o trauma (LACK et al., 2015).

O tempo médio de internação dos pacientes com fraturas fechadas foi de 17,5 dias e a duração média da cirurgia foi de 2,2 horas. A duração dos procedimentos cirúrgicos provavelmente está dentro das margens aceitáveis (3 horas) (PROCTER et al., 2010), considerando também o fato de o hospital onde o estudo foi realizado ser referência em traumas de alta complexidade. No entanto, o tempo de permanência está positivamente correlacionado com o risco de infecção e, naturalmente, no aumento dos custos de saúde e sociais (GRAVES; WEINHOLD; ROBERTS, 2005; HASSAN et al., 2010). Especificamente, pacientes com infecção hospitalar têm uma permanência média de 9,3 dias a mais do que pacientes não infectados. Em pacientes admitidos sem infecção, estima-se que, para cada dia de internação, o risco de infecção aumente em 1,37% (HASSAN et al., 2010). Com base nesses achados, estima-se que a permanência prolongada para reconstrução eletiva de fraturas fechadas tenha potencial para aumentar o risco de colonização e infecção, de modo que o encurtamento do tempo de internação deveria ser uma meta nos protocolos clínicos de manejo de fraturas expostas.

No que se refere ao estudo longitudinal das fraturas expostas, considerando-se os 115 pacientes que completaram o follow-up, verificamos uma incidência global de infecção de 18,3% (21 pacientes), consonante com a literatura em geral (GUERRA et al., 2017; MASTERS et al., 2019; TEMPLEMAN D C et al., 1998).

Em relação ao intervalo entre a fratura e a administração da primeira dose de ATB, a literatura tem mostrado resultados conflitantes, embora a recomendação geral seja iniciar a antibioticoprofilaxia o mais precocemente possível. Lack e colaboradores . Os autores concluíram que os aspectos mais críticos foram o tempo entre a fratura e a administração do antibiótico e o tempo entre a fratura e a cobertura da pele. Destaca-se o fato de que as taxas de infecção aumentaram de 2,8% para 10,2% quando os antibióticos foram administrados após 66 minutos após o trauma. Os autores enfatizam a importância da profilaxia antibiótica precoce e sugerem que as taxas de infecção podem ser mitigadas com a administração pré-hospitalar de antibióticos. Em um estudo com 1.104 fraturas expostas, houve redução do risco de infecção quando o ATB foi administrado nas primeiras 3 horas (PATZAKIS; WILKINS, 1989). Por outro lado, muitos outros estudos foram negativos. Thomas et al. I. testaram a aplicação pré-hospitalar de ATB em unidades de resgate aéreo, constatando que o tempo médio para administração de ATB foi reduzido, mas sem impacto significativo na incidência de (THOMAS et al., 2013b). Reifeld et al., em uma coorte retrospectiva de 167 pacientes, constataram que não houve diferenças no intervalo até a administração do primeiro ATB entre os pacientes que se infectaram (mediana de 1,06 horas) e os que não o fizeram mediana 1,31 horas (REISFELD et al., 2018). Nosso estudo identificou uma tendência de benefício da estratégia de profilaxia antibiótica precoce. A partir de uma curva ROC, estabeleceu-se um ponto de corte de 123.5 minutos, o que está de acordo com os achados dos estudos positivos. Por meio de análise regressiva, o intervalo até o 1º ATB demonstrou uma tendência à significância estatística. É possível que tal tendência se confirme em amostras maiores.

Outro tema abordado na última década é o tipo de ATB indicado para fraturas do tipo III. Em nossa série, verificamos que as cefalosporinas de 1ª geração foram utilizadas em 62% dos pacientes com fraturas do tipo III. Isso contrasta com algumas recomendações (HOFF et al., 2011; O'BRIEN; MENON; JOMHA, 2014; RUPP; POPP; ALT, 2020) que sugerem cobertura expandida para bactérias GRAM-negativas em fraturas do tipo III. No entanto, nosso estudo mostrou que o uso de cefalosporinas de 1ª geração nessas fraturas não aumentou o risco de infecção, conforme mostrado na Figura 8, achado que está de acordo com alguns outros estudos recentes (LLOYD et al., 2017; RODRIGUEZ et al., 2014; SAMAI; VILELLA, 2018). No entanto, esses dados

devem ser interpretados com cautela, pois o risco de infecção não é o único desfecho de interesse, sendo essencial comparar o perfil microbiológico das infecções entre aqueles que tomaram cefalosporinas de 1ª geração e aqueles que receberam cobertura estendida para espécies GRAM negativas.

Nosso estudo tem várias limitações. Inicialmente, deve-se enfatizar o pequeno tamanho da amostra, que reduz o poder estatístico para rejeitar a hipótese nula de não associação entre variáveis críticas, principalmente entre o intervalo para 1º ATB e o risco de infecção subsequente. No entanto, verificamos uma tendência de correlação positiva entre o tempo do primeiro ATB e a infecção. Calculamos um tamanho amostral para possíveis novos estudos com o mesmo desenho, utilizando o software G Power, versão 3.1.9.7, com base em um teste comparando as médias de 2 amostras independentes. No entanto, não encontramos estudos anteriores que fornecessem médias e desvios padrão para os grupos de infectados e de não infectados. Assim, assumimos um tamanho de efeito intermediário (0,6), um poder estatístico de 80%, um nível de significância alfa bicaudal de 0,05 e uma desproporção no tamanho dos grupos da ordem de 7,7, em consonância com a relação entre infectados e não infectados de nossa própria amostra. Assim, uma amostra adequada teria um total de 218 participantes, sendo esperados 193 não infectados e 25 infectados.

Além da amostra relativamente pequena, não houve mascaramento na fase de mensuração do desfecho, de modo que os examinadores conheciam os valores de todas as variáveis independentes ao entrar em contato com os pacientes para descartar o desfecho infeccioso (viés de detecção). Além disso, a forma de identificação do desfecho carece de precisão, pois a triagem inicial foi realizada por telefone, sem exame direto dos pacientes. No entanto, dada a natureza da doença em questão, acreditamos que a sensibilidade deste tipo de rastreio se justifica, uma vez que os doentes com osteomielite aguda apresentam disfunção e morbidade significativas e, por isso, tendem a procurar voluntariamente o hospital para exame mais minucioso. Pelas mesmas razões, a especificidade do diagnóstico também não é problemática, pois, ao retornar ao hospital, os casos suspeitos são encaminhados ao centro cirúrgico, onde são coletadas amostras profundas para estudos microbiológicos. Essa forma de diagnosticar nosso principal *endpoint* também

adiciona especificidade aos critérios do CDC, pois os ensaios microbiológicos são medidas objetivas.

Outro fator limitante foi a falta de dados para algumas variáveis, o que pode ter afetado o desempenho do modelo de regressão. Para que não houvesse comprometimento adicional do poder estatístico, optamos por aplicar um método de imputação de dados faltantes, por meio do pacote "*missRanger*" do software R, versão 4.2.1.

As limitações descritas são comuns a diversas publicações que abordam questões relacionadas ao manejo das fraturas expostas. A natureza do tema torna difícil ou mesmo impossível, por razões éticas e de viabilidade, projetar e conduzir ensaios clínicos randomizados. Assim, nosso projeto observacional e não controlado está sujeito a erros sistemáticos relevantes. Amostras robustas, mascaramento dos avaliadores dos desfechos e o uso de critérios objetivos para o diagnóstico de infecção podem ser a melhor maneira de incrementar a validade interna e externa de estudos futuros.

Apesar de apresentar várias limitações de estudos anteriores, nosso trabalho tem alguns pontos fortes metodológicos, que são incomuns na literatura. Assim, realizamos uma coorte prospectiva, enquanto a maioria dos estudos são coortes retrospectivas (LACK et al., 2015; LEONIDOU et al., 2014) Além disso, pudemos analisar todos os pacientes recrutados para o intervalo variável até o 1º ATB, sem dados faltantes para esta variável. Outro ponto importante é que acompanhamos os pacientes por 1 ano, enquanto a maioria dos estudos limita o seguimento a 3 meses após a fratura. Esse acompanhamento permitiu confirmar que, de fato, os primeiros 3 meses são críticos para a ocorrência do desfecho infeccioso, pois nenhum de nossos pacientes se infectou após esse período. Por fim, nossos resultados identificam a necessidade de uma investigação mais aprofundada da necessidade de cobertura ampliada para fraturas GRAM-negativas tipo III, pois descobrimos que 62% de nossos pacientes usaram apenas uma cefalosporina de 1º geração para essas fraturas, sem aumento na incidência de infecção.

Além disso, nossa incidência geral de infecção foi de cerca de 18%, novamente em linha com a literatura, o que indica que a monoterapia com cefalosporina de 1ª

geração não parece aumentar o risco de infecção. Em geral, nossos achados são relevantes para orientar protocolos de manejo e políticas de saúde pública no campo das fraturas expostas, incluindo a recomendação de profilaxia antibiótica precoce, preferencialmente em nível pré-hospitalar, e restrição de aminoglicosídeos ou outra cobertura ampliada de GRAM-negativos para as fraturas do tipo III.

Com relação aos achados microbiológicos, *Staphylococcus aureus* foi a espécie mais incidente em nossa amostra, o que está em consonância com diversos estudos anteriores (BAERTL et al., 2022; CHEN et al., 2013; HELLEBREKERS et al., 2019; LU et al., 2022; WANG et al., 2021). Este organismo desempenha um papel fundamental na patogênese da infecção pós-traumática, uma vez que pode sobreviver intracelularmente em osteoblastos e expressar muitos fatores de virulência, que aumentam sua aderência e invasividade, bem como suas capacidades de evadir-se das defesas imunológicas (JORGE et al., 2018; POST et al., 2014). Os mecanismos patogênicos de *S. aureus* em infecções ortopédicas incluem a expressão de moléculas de adesão à superfície celular (POST et al., 2014), formação de biofilme em osso necrótico e em implantes (JORGE et al., 2018), o desenvolvimento de comunidades de abscessos estafilocócicos e a capacidade de colonizar a rede osteócito-canalicular do osso cortical vivo (MASTERS et al., 2019; MORGENSTERN et al., 2018).

A taxa de incidência de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em infecções de fratura exposta relatada na literatura varia de 4% a 25% (CHEN et al., 2013; JORGE et al., 2017; PENG et al., 2017; WANG et al., 2021). Em nosso estudo, tal incidência situou-se em 9,52%, o que é semelhante a estudos recentes que relataram taxas de incidência de MRSA de 7,4% (WANG et al., 2021) e 12,3% (JORGE et al., 2017) das FRI. A incidência de infecções por MRSA em nossa amostra de fraturas expostas (n = 115) foi de 1,74%. As duas cepas de MRSA isoladas de nossos pacientes também foram resistentes às fluoroquinolonas e uma delas à eritromicina, sendo esse perfil de resistência o mais comum entre as cepas de MRSA (MATOS, Marcos Almeida; LIMA; DE OLIVEIRA, 2015; PREEJA; KUMAR; SHETTY, 2021; ROSSATO et al., 2020; ZUMA et al., 2017). Alguns estudos alertam para o aumento das taxas de MRSA comunitário (CA-MRSA) em infecções relacionadas a fraturas expostas, uma vez que esse organismo não é alcançado pelo protocolo de

profilaxia antibiótica atual baseado na administração de cefalosporinas de primeira geração (CHEN et al., 2013; PREBIANCHI et al., 2022; SAVELI et al., 2011).

Outra bactéria GRAM-positiva encontrada em nosso estudo foi *Enterococcus* sp., representando 14,28% das cepas isoladas. Estudos anteriores relatam que esse gênero bacteriano foi responsável por 5,2% a 8% das FRI (BAERTL et al., 2022; HELLEBREKERS et al., 2019; JORGE et al., 2017).

Também encontramos uma alta proporção de organismos GRAM-negativos (66,67%), com *Enterobacteriaceae* representando 47,62% de todas as cepas em nosso estudo. Essa taxa é maior em comparação com outros estudos que relataram que 29,3% a 35,58% (FILY et al., 2019; PENG et al., 2017; WANG et al., 2021). Além disso, *Pseudomonas aeruginosa* representou 14,29% das cepas FRI neste estudo. Esta espécie está associada a um risco aumentado de infecções recorrentes (CHADAYAMMURI et al., 2017; JORGE et al., 2017) e é frequentemente relatada em estudos epidemiológicos de FRI, sendo geralmente responsável por 7% a 13,5% das infecções (FILY et al., 2019; HELLEBREKERS et al., 2019; JORGE et al., 2017; WANG et al., 2021).

As infecções polimicrobianas estão associadas ao aumento da morbidade do tratamento, com necessidades de reintervenções cirúrgicas, maior emprego de antibióticos de amplo espectro e piores resultados em termos de recuperação da funcionalidade (JORGE et al., 2018). Dos pacientes com osteomielite pós-traumática, 37,8% apresentam infecções polimicrobianas (JORGE et al., 2018), uma taxa semelhante à nossa (33,33%). As infecções polimicrobianas geralmente requerem um tratamento prolongado com cobertura antibiótica complexa. Isso pode ser devido a uma sinergia microbiana na qual mecanismos como *quorum-sensing* (COOK; LASARRE; FEDERLE, 2013), alimentação cruzada de metabólitos (RAMSEY; RUMBAUGH; WHITELEY, 2011) e formação de biofilme sinérgico aumentam a virulência e reduzem a suscetibilidade às defesas imunes do hospedeiro (LU et al., 2022). Três de nossos pacientes tiveram infecções polimicrobianas envolvendo uma cepa resistente à profilaxia antibiótica e pelo menos uma cepa suscetível. Um paciente com fratura do tipo IIIA apresentou infecção polimicrobiana causada por quatro cepas suscetíveis à profilaxia antibiótica. A sinergia microbiana associada a esse tipo de infecção pode ser um fator potencial para explicar a falha da profilaxia antibiótica.

Ainda que a taxa de infecção pareça semelhante entre aqueles que tomaram, a título de profilaxia, cefalosporina de 1º geração e cobertura ampliada para GRAM-negativos, há que se considerar o perfil de agentes etiológicos entre esses 2 grupos. Nosso estudo não gerou dados suficientes para tecer conclusões acerca da influência do tipo de ATB profilático na etiologia em uma eventual infecção após uma fratura exposta. Seria preciso comparar, em amostras mais robustas, a incidência de infecção por GRAM-negativos entre pacientes que tomaram cefalosporinas de 1º geração e aqueles que receberam cobertura ampliada para GRAM-negativos.

Em nossos pacientes com FRI, observamos que 66,67% das cepas eram GRAM-negativas e 9,52% eram MRSA. O protocolo de profilaxia antibiótica atual com administração de cefalosporinas de primeira geração isoladamente não é eficaz para prevenir infecções por MRSA ou por organismos GRAM-negativos. Dois pacientes com fraturas do Tipo II receberam cefalosporina de primeira geração isoladamente e foram infectados com espécies GRAM-negativas (*Enterobacter cloacae* e *Serratia marcescens*), enquanto um paciente com Tipo I recebeu cefalosporina de primeira geração e foi infectado por MRSA. Além disso, dois pacientes com fraturas do tipo III receberam gentamicina + clindamicina e foram infectados com cepas MDR, um com *Enterobacter cloacae* resistente a carbapenêmicos (resistente a β -lactâmicos, fluoroquinolonas, gentamicina, tobramicina e trimetoprim + sulfametoxazol) e o outro com *S. aureus* resistente à penicilina, gentamicina, tobramicina, eritromicina e clindamicina (induzível). Esses resultados, por si sós, não são suficientes para sugerir mudanças nos protocolos de antibioticoprofilaxia, mas reforçam a importância do conhecimento da epidemiologia local das fraturas expostas e de um diagnóstico microbiológico preciso para o manejo da FRI. Ressalte-se o isolamento de 4 cepas MDR, assim definidas pela resistência a pelo menos um antibiótico em pelo menos 3 categorias normalmente eficazes contra o patógeno em questão (MAGIORAKOS et. al., 2012).

O princípio da escolha da antibioticoprofilaxia eficaz com espectro mais estreito possível segue válido e é benéfico tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde (MCMURTRIE et al., 2021). Melhorar a cobertura de MRSA e GRAM-negativos na profilaxia antibiótica pode ajudar a prevenir FRI em instituições ou regiões com alta incidência desses organismos (CHEN et al., 2013). No entanto, a prescrição

desnecessária de antibióticos de amplo espectro, tanto na profilaxia quanto no tratamento da FRI, pode levar a uma maior taxa de resistência antimicrobiana (HELLEBREKERS et al., 2019; POGUE et al., 2015). Portanto, para o manejo apropriado das FRI, um diagnóstico microbiológico preciso é fundamental, pois pode identificar os patógenos e seus perfis de resistência, orientando a escolha dos antimicrobianos. Com a crescente preocupação mundial com as infecções multirresistentes, é importante estudar a frequência das FRI, as espécies bacterianas envolvidas, bem como seu perfil de sensibilidade antimicrobiana, a fim de melhorar a eficácia da antibioticoprofilaxia e protocolos terapêuticos, a fim de embasar os protocolos clínicos e as políticas públicas relacionados ao manejo das fraturas expostas.

Finalmente, procuramos investigar o estado da arte no que se refere às publicações acerca da influência da precocidade do início da antibioticoprofilaxia no desfecho infeccioso, por meio de uma revisão sistemática, cujos estudos foram avaliados pela ferramenta ROBINS-I. De modo geral, observamos um alto risco de comprometimento da validade interna dos estudos. De fato, dos 14 artigos incluídos na revisão sistemática, 6 foram considerados de risco sério de viés, 7 de risco crítico e somente 1 com risco moderado. Com relação ao follow-up, os principais problemas encontrados foram perdas substanciais, indefinição ou omissão de medidas de tendência central.

Todos os estudos prescindiram do mascaramento da intervenção no momento da avaliação do desfecho. Em alguns, o modo de aferição do desfecho não foi definido, ou foi subjetivo ou sem distinção entre acometimentos de planos superficiais e profundos, ou ainda, inserido em um *endpoint* composto.

Outra questão potencialmente séria foi a contagem do tempo até o primeiro ATB, que deveria ser feita a partir da lesão, ainda que apenas 2 dos 14 estudos o fizeram. Nos demais, contabilizou-se tal tempo a partir da admissão hospitalar, ou mesmo a partir de um marco não determinado. Contabilizar o intervalo até o 1º ATB a partir da admissão faz com que muitos pacientes fossem classificados no grupo de ATB precoce, quando de fato deveriam ser classificados no grupo de ATB tardio.

Ainda que houvesse limitações substanciais em todos os estudos, verificamos, nas publicações mais recentes, maior rigor e melhor elaboração metodológica e analítica, (HENDRICKSON et al., 2020; RODDY; PATTERSON; KANDEMIR, 2020; THOMAS et al., 2013a; WEBER et al., 2014b; ZUELZER et al., 2021), o que reflete a preocupação crescente com o esclarecimento do real papel da antibioticoprofilaxia precoce no manejo das fraturas expostas. Tais estudos, ou mostram benefício da antibioticoprofilaxia precoce, ou mostram uma tendência de significância dessa associação.

Em face da grande heterogeneidade, baixa robustez metodológica e ausência de ensaios clínicos randomizados que estudassem a associação entre intervalo até o primeiro ATB e o risco de infecção, não foi possível construir um estudo meta-analítico, sob pena de comprometer irreparavelmente a validade dos resultados.

No entanto, a presente revisão foi valiosa no sentido de trazer o conhecimento sobre o que é necessário sistematizar e corrigir, em termos metodológicos, nos próximos estudos. Assim, sugerimos que os próximos estudos de intervenção façam análises separadas (ou ajustadas), para pacientes cuja hora exata do trauma é conhecida e para aqueles cuja admissão hospitalar é o ponto de partida para a contagem do tempo até o primeiro ATB. O intervalo de tempo até o primeiro ATB deve ser, a princípio, analisado enquanto variável contínua, evitando-se categorizações artificiais. A construção de curvas ROC, a partir da análise do tempo mencionado, deve ser encorajada, e os dados a elas referentes, incluindo sensibilidade, especificidade, AUC e respectivos intervalos de confiança, devem ser informados. O *follow-up* mínimo de 3 meses parece razoável, uma vez que a grande maioria das infecções se concentra nesse período. No entanto, medidas de tendência central e dispersão, referentes ao *follow-up*, devem ser registradas em todas as coortes. Os pacientes que se perdem no *follow-up* devem ser avaliados quanto aos dados disponíveis, especialmente o intervalo de tempo até o primeiro ATB. Isto porque o risco viés por perda de dados será mitigado se as perdas forem equilibradas entre os pacientes que tomaram ATB precoce e os que tomaram ATB tardio.

Quanto à classificação do desfecho, sugerimos que se usem métodos validados e o mais objetivos possível, como a informação sobre a origem subfascial e a confirmação microbiológica. Estratégias criativas para evitar que avaliadores dos

desfechos tenham conhecimento da intervenção ou exposição (ATB precoce ou tardio). Todas essas medidas tendem a incrementar a homogeneidade metodológica necessária à elaboração de metanálises futuras, algo inviável no momento.

Dos 14 estudos incluídos em nossa revisão, somente 3 demonstraram correlação positiva entre o intervalo até o primeiro ATB e o risco de infecção (ASSUNÇÃO; OLIVEIRA DE, 2020; LACK et al., 2015b; ZUELZER et al., 2021). Contudo, ainda que os benefícios da antibioticoprofilaxia precoce na prevenção de infecção ainda não estejam definidos, já há centros que recomendam ou incorporam tais práticas em suas rotinas de manejo de fraturas expostas, demonstrado inclusive que é possível implementar a antibioticoprofilaxia ainda em nível pré-hospitalar (JOHNSON et al., 2017; SIEBLER et al., 2020).

Importante considerar que mesmo os estudos que mostram benefícios com pequeno tamanho de efeito justificam os esforços para implementação da antibioticoprofilaxia o mais precocemente possível, pois se trata de uma intervenção segura, de baixa complexidade e de baixíssimo custo, de modo que mesmo se o número necessário para tratar (NNT) for grande, a relação custo-risco-benefício será altamente favorável. Uma das justificativas para a fácil implementação é que cefalosporinas de primeira geração são opções aceitáveis para todos os tipos de fraturas da classificação de Gustilo (CARVER; KUEHN; WEINLEIN, 2017; HALAWI; MORWOOD, 2015; HAUSER; ADAMS; EACHEMPATI, 2006; LACK et al., 2015) e que não há riscos consideráveis de reações alérgicas graves com cefalosporinas. De fato, mesmo nos raros casos de pacientes verdadeiramente alérgicos à penicilina, o risco de alergia cruzada é de apenas 0,5% (MACY; BLUMENTHAL, 2018; PICHICHERO, 2005).

Ainda que as evidências não sejam conclusivas acerca do papel antibioticoprofilaxia precoce em pacientes com fraturas expostas, a plausibilidade biológica, os custos e a segurança da intervenção já constituem fatores suficientes para recomendações formais de implementação em nível de políticas públicas de saúde, inclusive voltadas para o manejo pré-hospitalar de tais fraturas (“BOAST - Open Fractures”, 2017).

8. CONCLUSÕES

O presente estudo propiciou o conhecimento de variáveis epidemiológicas, de âmbito regional, referentes às fraturas expostas e ao risco de desfecho infeccioso. Quanto a seu objetivo principal, qual seja, o de estudar a associação entre a precocidade da antibioticoprofilaxia e o risco de infecção em fraturas expostas, constatamos que o início da administração de antibiótico intravenoso dentro das primeiras 3 horas do trauma, segue como um paradigma contemporâneo do manejo das fraturas expostas. Nossa pesquisa não demonstrou associação entre tal variável e o risco de infecção, ainda que tenha demonstrado uma tendência ao benefício da antibioticoprofilaxia precoce. No entanto, compartilha das limitações dos demais estudos, incluindo amostra de tamanho limitado e imprecisão na classificação do marco temporal a ser considerado para aferição do intervalo de tempo até o primeiro antibiótico. Nossos achados e a avaliação do corpo de evidência disponível nos permitem concluir que estudos com amostras maiores, métodos de aferição do desfecho mais precisos, mascaramento dos examinadores e uniformização de protocolos de tratamento intra-hospitalar devem ser conduzidos. Até que novos estudos tragam uma resposta definitiva, a antibioticoprofilaxia precoce deve representar um paradigma a ser alcançado por políticas públicas e ações de saúde dedicadas ao manejo das fraturas expostas e prevenção de osteomielite.

Quanto às demais variáveis de natureza epidemiológica, nossos resultados reforçam a tese de que, em fraturas expostas do tipo III, a cobertura estreita com cefalosporinas de primeira geração não aumenta o risco de infecção. Entretanto, séries mais robustas tendem a esclarecer se há diferenças microbiológicas, clínicas e prognósticas entre pacientes infectados previamente tratados com cefalosporinas de 1º geração ou com terapias de espectro ampliado.

O conhecimento acerca dos perfis microbiológicos de cada localidade ou instituição são essenciais para a implementação de protocolos efetivos de profilaxia de infecção em fraturas expostas. Nosso estudo evidenciou altas taxas de infecções polimicrobianas e taxas relativamente altas de infecções por cepas resistentes aos protocolos atuais de antibioticoprofilaxia, de modo que o constante monitoramento desses perfis de suscetibilidade e resistência propicia a confirmação da

adequabilidade dos protocolos ou a necessidade de atualização dos mesmos, com vistas à prevenção ou ao tratamento efetivo e oportuno de cepas resistentes.

Com relação aos achados da revisão sistemática, conclui-se que os benefícios do uso precoce de antibióticos em fraturas expostas ainda estão por ser confirmados, em face da baixa qualidade metodológica e potencial risco de vieses dos estudos até então realizados. Outra deficiência importante identificada na literatura diz respeito à heterogeneidade na forma de publicação dos resultados. Estudos subsequentes deverão fornecer uniformemente medidas de tendência central e dispersão, relacionadas à variável intervalo de tempo até o 1º ATB, com o objetivo de permitir a elaboração de metanálises que propiciem o estabelecimento de *cut-offs* mais precisos para aplicação do primeiro ATB. Outra sugestão é a comparação da incidência de infecção entre fraturas do tipo III (incluindo análises separadas para os tipos IIIA, IIIB e IIIC) e fraturas dos tipos I e II, em grandes séries de instituições de referência em trauma, o que permitiria definir com maior acurácia o papel da cobertura antimicrobiana ampliada para lesões de alta energia.

Não obstante a indefinição sobre o papel da antibioticoprofilaxia precoce na prevenção de infecção em fraturas expostas, em face da segurança da intervenção, da facilidade de sua implementação, de seu baixíssimo custo e da plausibilidade biológica, entendemos ser razoável recomendar que os serviços sejam organizados com vistas a viabilizar a administração pré-hospitalar de ATB, e que políticas públicas de saúde contemplem esse paradigma. Estudos prospectivos bem conduzidos, com mascaramento dos avaliadores do desfecho e dos analistas de resultados, e com adequado poder estatístico, podem trazer conclusões definitivas sobre potenciais benefícios da antibioticoprofilaxia precoce no manejo das fraturas expostas.

9. REFERÊNCIAS

AGEL, Julie et al. The OTA open fracture classification: A study of reliability and agreement. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 27, n. 7, p. 379–384, jul. 2013. Disponível em: <https://journals.lww.com/jorthotrauma/Fulltext/2013/07000/The_OTA_Open_Fracture_Classification__A_Study_of.4.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

AGRAWAL, Anuj. Unified classification of open fractures: Based on Gustilo and OTA classification schemes. **Injury**, v. 49, n. 8, p. 1526–1531, 1 ago. 2018. Disponível em: <<http://www.injuryjournal.com/article/S002013831830278X/fulltext>>. Acesso em: 29 out. 2022.

AKOBENG, Anthony K. Assessing the validity of clinical trials. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 47, n. 3, p. 277–282, set. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728521/>>. Acesso em: 30 out. 2022.

AL-ARABI, Yassir B. et al. The effect of the timing of antibiotics and surgical treatment on infection rates in open long-bone fractures: A 9-year prospective study from a district general hospital. **Injury**, v. 38, n. 8, p. 900–905, 1 ago. 2007. Disponível em: <<http://www.injuryjournal.com/article/S0020138307000940/fulltext>>. Acesso em: 29 out. 2022.

ALTMAN DG. **Relation between several variables**. [S.l.: s.n.], 1999. Disponível em: <<https://www.routledge.com/Practical-Statistics-for-Medical-Research/Altman/p/book/9780412276309>>. Acesso em: 29 out. 2022.

ALTMAN DG. **Practical Statistics for Medical Research**. London, United Kingdom: Chapman and Hall/CRC; 1991.

ANTONOVA, Evgeniya et al. Tibia shaft fractures: Costly burden of nonunions. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 26 jan. 2013. Disponível em: <<https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-14-42>>. Acesso em: 29 out. 2022.

ARRUDA, Luciano Rodrigo Peres et al. Fraturas expostas: estudo epidemiológico e prospectivo. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 17, n. 6, p. 326–330, 2009. Disponível

em: <<http://www.scielo.br/j/aob/a/mjR5z9YxK4dQkJBkp7nhwyf>>. Acesso em: 29 out. 2022.

ASSUNÇÃO, Adriana Lúcia Ferris de; OLIVEIRA DE, Sílvia Teodoro. Clínicul Audit of Primary Treatment of Open Fractures: Antibiotic Treatment and Tetanus Prophylaxis. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 55, n. 3, p. 284, 1 jun. 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7316547/>. Acesso em: 29 out. 2022.

BAERTL, Susanne et al. What Is the Most Effective Empirical Antibiotic Treatment for Early, Delayed, and Late Fracture-Related Infections? **Antibiotics**, v. 11, n. 3, 1 mar. 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC8944514/>. Acesso em: 29 out. 2022.

BERRIÓS-TORRES, Sandra I. et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. **JAMA Surgery**, v. 152, n. 8, p. 784–791, 1 ago. 2017. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2623725>>. Acesso em: 30 out. 2022.

BLINCOE, L et al. The Economic Impact of Motor Vehicle Crashes, 2000 6. Performing Organization Code NHTSA Technical Report None None. 2002. Disponível em: <www.ntis.gov>. Acesso em: 29 out. 2022.

BOAST - Open Fractures. Disponível em: <<https://www.boa.ac.uk/resources/boast-4-pdf.html>>. Acesso em: 30 out. 2022.

BOUILLON, B. et al. [The importance of Advanced Trauma Life Support (ATLS) in the emergency room]. **Der Unfallchirurg**, v. 107, n. 10, p. 844–850, out. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15452655/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

BRINKER, Mark R. et al. The devastating effects of tibial nonunion on health-related quality of life. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 95, n. 24, p. 2170–2176, 18 dez. 2013. Disponível em: <https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2013/12180/The_Devastating_Effects_of_Tibial_Nonunion_on.2.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

BRUMBACK, R J; JONES, A L. Interobserver reliability of classification and characterization of proximal humeral fractures. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 76, n. 17, p. 1162–166, ago. 1994. Acesso em: 29 out. 2022.

CARMONT, M. R. The Advanced Trauma Life Support course: a history of its development and review of related literature. **Postgraduate Medical Journal**, v. 81, n. 952, p. 87, fev. 2005. Disponível em: </pmc/articles/PMC1743195/?report=abstract>. Acesso em: 29 out. 2022.

CARVER, David C.; KUEHN, Sean B.; WEINLEIN, John C. Role of Systemic and Local Antibiotics in the Treatment of Open Fractures. **Orthopedic Clinics of North America**, v. 48, n. 2, p. 137–153, 1 abr. 2017. Acesso em: 29 out. 2022.

CDC. Draft guideline for the prevention of surgical site infection, 1998--CDC. v. 06, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10180281/>. Acesso em: 30 out. 2022.

CHADAYAMMURI, Vivek et al. Factors associated with adverse postoperative outcomes in patients with long bone post-traumatic osteomyelitis. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology 2017 27:7**, v. 27, n. 7, p. 877–882, 28 abr. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00590-017-1962-4>. Acesso em: 30 out. 2022.

CHEN, Antonia F. et al. What is the Rate of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Gram-negative Infections in Open Fractures? **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 471, n. 10, p. 3135, 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3773127/>. Acesso em: 29 out. 2022.

CLSI. **M100Ed32 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd Edition**. [S.l.: s.n.], 2022. Disponível em: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>. Acesso em: 30 out. 2022.

COOK, Laura C.; LASARRE, Breah; FEDERLE, Michael J. Interspecies Communication among Commensal and Pathogenic Streptococci. **mBio**, v. 4, n. 4, p.

382–395, 23 jul. 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3735184/>. Acesso em: 29 out. 2022.

COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON, L. J. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. **Osteoporosis International** 1992 2:6, v. 2, n. 6, p. 285–289, nov. 1992. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01623184>. Acesso em: 29 out. 2022.

COURT-BROWN, Charles M. et al. The epidemiology of open fractures in adults. A 15-year review. **Injury**, v. 43, n. 6, p. 891–897, 1 jun. 2012. Disponível em: <http://www.injuryjournal.com/article/S002013831100578X/fulltext>. Acesso em: 29 out. 2022.

DE MATOS, Pricilla Dias Moura et al. Molecular Markers of Antimicrobial Resistance in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus SCCmec IV Presenting Different Genetic Backgrounds. **https://home.liebertpub.com/mdr**, v. 22, n. 8, p. 700–706, 1 dez. 2016. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2015.0255>. Acesso em: 30 out. 2022.

DELLINGER, E. Patchen et al. Risk of Infection After Open Fracture of the Arm or Leg. **Archives of Surgery**, v. 123, n. 11, p. 1320–1327, 1 nov. 1988. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/593541>. Acesso em: 29 out. 2022.

DIWAN, Amna; EBERLIN, Kyle R.; SMITH, Raymond Malcolm. The principles and practice of open fracture care, 2018. **Chinese Journal of Traumatology**, v. 21, n. 4, p. 187, 1 ago. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6085196/>. Acesso em: 29 out. 2022.

DIMAGGIO, Charles J. et al. The Epidemiology of Emergency Department Trauma Discharges in the United States. **Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine**, v. 24, n. 10, p. 1244, 1 out. 2017. Disponível em: </pmc/articles/PMC5647215/>. Acesso em: 29 out. 2022.

ELNIEL, Abdel Rahim; GIANNOUDIS, Peter v. Open fractures of the lower extremity: Current management and clinical outcomes. **EFORT Open Reviews**, v. 3, n. 5, p. 316, 1 maio 2018. Disponível em: <pmc/articles/PMC5994617/>. Acesso em: 29 out. 2022.

ENNINGHORST, Natalie et al. Open tibia fractures: Timely debridement leaves injury severity as the only determinant of poor outcome. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 70, n. 2, p. 352–357, fev. 2011a. Disponível em: <https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2011/02000/Open_Tibia_Fractures__Timely_Debridement_Leaves.15.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

EQUIPE R CORE. **The R Project for Statistical Computing**. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

ESTADÃO. **Em um ano, acidentes em rodovias paulistas têm custo de R\$ 4,9 bilhões - Época Negócios | Economia**. Disponível em: <<https://epocanegocios.globo.com/Economia/noticia/2017/09/epoca-negocios-em-um-ano-acidentes-em-rodovias-paulistas-tem-custo-de-r-49-bilhoes.html>>. Acesso em: 29 out. 2022.

EVANS, Andrew R. A new classification scheme for open fractures. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 24, n. 8, p. 457–464, ago. 2010. Disponível em: <https://journals.lww.com/jorthotrauma/Fulltext/2010/08000/A_New_Classification_Scheme_for_Open_Fractures.1.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

FILY, Fabien et al. Post-traumatic osteomyelitis in Middle East war-wounded civilians: resistance to first-line antibiotics in selected bacteria over the decade 2006–2016. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, 31 jan. 2019. Disponível em: <pmc/articles/PMC6357381/>. Acesso em: 30 out. 2022.

GARNER, Matthew R. et al. Antibiotic Prophylaxis in Open Fractures: Evidence, Evolving Issues, and Recommendations. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 28, n. 8, p. 309–315, 15 abr. 2020. Disponível em: <https://journals.lww.com/jaaos/Fulltext/2020/04150/Antibiotic_Prophylaxis_in_Open_Fractures_.1.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

GLOBO. **G1 - Frota de motos cresce 170% em 10 anos no Brasil - notícias em Motos**. Disponível em: <<https://g1.globo.com/carros/motos/noticia/2015/05/frota-de-motos-cresce-170-em-10-anos-no-brasil.html>>. Acesso em: 29 out. 2022.

GRAVES, Nicholas; WEINHOLD, Diana; ROBERTS, Jennifer A. Correcting for bias when estimating the cost of hospital-acquired infection: An analysis of lower respiratory tract infections in non-surgical patients. **Health Economics**, v. 14, n. 7, p. 755–761, jul. 2005. Acesso em: 29 out. 2022.

GUERRA, Marcelo Teodoro Ezequiel et al. Taxa de infecção em pacientes adultos com fratura exposta atendidos no hospital de pronto socorro e no hospital universitário Ulbra do município de Canoas, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 52, p. 544–548, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2016.09.004>>. Acesso em: 29 out. 2022.

GUSTILO, R B. **Management of open fractures. An analysis of 673 cases**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5547087/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

GUSTILO, R B; ANDERSON, J T. Prevention of infection in the treatment of one thousand and... : JBJS. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 58, n. 4, p. 453–458, jun. 1976. Disponível em: <https://journals.lww.com/jbjsjournal/Abstract/1976/58040/Prevention_of_infection_in_the_treatment_of_one.4.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

GUSTILO, R B; MENDOZA, R M; WILLIAMS, D N. **Problems in the Management of Type III Severe .9.pdf**. . [S.l.]: The Journal of Trauma. , 1984

HALAWI, Mohamad J.; MORWOOD, Michael P. Acute management of open fractures: An evidence-based review. **Orthopedics**, v. 38, n. 11, p. e1025–e1033, 1 nov. 2015. Acesso em: 30 out. 2022.

HARLEY, Brian J. et al. The effect of time to definitive treatment on the rate of nonunion and infection in open fractures. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 16, n. 7, p. 484–

490, 1 ago. 2002. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/12172278>>. Acesso em: 29 out. 2022.

HASSAN, Mahmud et al. Hospital length of stay and probability of acquiring infection. **International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing**, v. 4, n. 4, p. 324–338, nov. 2010. Disponível em: <<https://www.researchwithrutgers.com/en/publications/hospital-length-of-stay-and-probability-of-acquiring-infection>>. Acesso em: 29 out. 2022.

HAUSER, Carl J.; ADAMS, Charles A.; EACHEMPATI, Soumitra R. Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline. **Surgical infections**, v. 7, n. 4, p. 379–405, ago. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16978082/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

HELLEBREKERS, P. et al. Getting it right first time: The importance of a structured tissue sampling protocol for diagnosing fracture-related infections. **Injury**, v. 50, n. 10, p. 1649–1655, 1 out. 2019. Disponível em: <<http://www.injuryjournal.com/article/S0020138319302906/fulltext>>. Acesso em: 29 out. 2022.

HENDRICKSON, Susan A. et al. Time to intravenous antibiotic administration (TlbiA) in severe open tibial fractures: Impact of change to national guidance. **Injury**, v. 51, n. 4, p. 1086–1090, 1 abr. 2020. Disponível em: <<http://www.injuryjournal.com/article/S0020138320302278/fulltext>>. Acesso em: 29 out. 2022.

HOEKSTRA, Harm et al. Economics of open tibial fractures: the pivotal role of length-of-stay and infection. **Health Economics Review**, v. 7, n. 1, p. 1–11, 25 set. 2017. Disponível em: <<https://healthconomicsreview.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13561-017-0168-0>>. Acesso em: 29 out. 2022.

HOFF, William S. et al. East practice management guidelines work group: Update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 70, n. 3, p. 751–754, mar. 2011. Disponível em:

<https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2011/03000/East_Practice_Management_Guidelines_Work_Group_.32.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

HULL, P D et al. Delayed debridement of severe open fractures is associated with a higher rate of deep infection. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B3.32380>, v. 96-B, n. 3, p. 379–384, 1 mar. 2014. Disponível em: <<https://online.boneandjoint.org.uk/doi/abs/10.1302/0301-620X.96B3.32380>>. Acesso em: 29 out. 2022.

IRIANTO, Komang Agung; PRADANA, I. Putu Gede Pradnyadewa; DE VEGA, Brigita. Lateral versus posterior surgical approach for the treatment of supracondylar humeral fractures in children: a systematic review and meta-analysis. **F1000Research**, v. 10, 2021. Disponível em: <[pmc/articles/PMC8764559/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/354559/)>. Acesso em: 29 out. 2022.

JEDLICKA, Nicole; SUMMERS, Jake N.; MURDOCH, Mica M. Overview of Concepts and Treatments in Open Fractures. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery**, v. 29, n. 2, p. 279–290, 1 abr. 2012. Acesso em: 29 out. 2022.

JOHNSON, Joey P. et al. Decreased Time to Antibiotic Prophylaxis for Open Fractures at a Level One Trauma Center. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 31, n. 11, p. 596–599, 1 nov. 2017. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/29053543>>. Acesso em: 29 out. 2022.

JORGE, Luciana Souza 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. Acesso em: 29 out. 2022.

KNAUS WA et al. APACHE II: a severity of disease classification system - PubMed. **Crit Care Med**, p. 818–829, out. 1985. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3928249/>>. Acesso em: 30 out. 2022.

KOROMPILIAS, Anastasios v. et al. The mangled extremity and attempt for limb salvage. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 4, n. 1, p. 1–6, 13 fev. 2009. Disponível em: <<https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-799X-4-4>>. Acesso em: 29 out. 2022.

KORTBEEK, John B. et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 64, n. 6, p. 1638–1650, jun. 2008. Disponível em: <https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2008/06000/Advanced_Trauma_Life_Support,_8th_Edition,_The.41.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

LACHIN, John m. The role of measurement reliability in clinical trials. <http://dx.doi.org/10.1191/1740774504cn057oa>, v. 1, n. 6, p. 553–566, 3 set. 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/1740774504cn057oa?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed>. Acesso em: 29 out. 2022.

LACK, William D. et al. Type III open tibia fractures: Immediate antibiotic prophylaxis minimizes infection. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 29, n. 1, p. 1–6, 3 jan. 2015a. Disponível em: <https://journals.lww.com/jorthotrauma/Fulltext/2015/01000/Type_III_Open_Tibia_Fractures__Immediate.1.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

LEONIDOU, Andreas et al. The effect of the timing of antibiotics and surgical treatment on infection rates in open long-bone fractures: a 6-year prospective study after a change in policy. **Strategies in trauma and limb reconstruction**, v. 9, n. 3, p. 167–171, 30 nov. 2014a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25526857/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

LLOYD, Bradley A. et al. Early infectious outcomes after addition of fluoroquinolone or aminoglycoside to posttrauma antibiotic prophylaxis in combat-related open fracture injuries. **The Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 83, n. 5, p. 854–861, 1 nov. 2017. Disponível em: <<https://europepmc.org/articles/PMC5656510>>. Acesso em: 29 out. 2022.

LU, Victor et al. Fracture Related Infections and Their Risk Factors for Treatment Failure—A Major Trauma Centre Perspective. **Diagnostics 2022, Vol. 12, Page 1289**, v. 12, n. 5, p. 1289, 22 maio 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2075-4418/12/5/1289/htm>>. Acesso em: 29 out. 2022.

MACY, Eric; BLUMENTHAL, Kimberly G. Are Cephalosporins Safe for Use in Penicillin Allergy without Prior Allergy Evaluation? **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 6, n. 1, p. 82–89, 1 jan. 2018. Disponível em: <<http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213219817305585/fulltext>>. Acesso em: 30 out. 2022.

MAGIORAKOS AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988.

MARTINEZ-MARTINEZ, Luis et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2017. Acesso em: 29 out. 2022.

MASTERS, Elysia A. et al. Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy”. **Bone Research**, v. 7, n. 1, 1 dez. 2019. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC6804538/](https://pmc/articles/PMC6804538/)>. Acesso em: 29 out. 2022.

MATOS, Marcos Almeida; LIMA, Lucynara Gomes; DE OLIVEIRA, Luiz Antonio Alcântara. Predisposing factors for early infection in patients with open fractures and proposal for a risk score. **Journal of Orthopaedics and Traumatology**, v. 16, n. 3, p. 195–201, 7 set. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/articles/10.1007/s10195-015-0345-z>>. Acesso em: 29 out. 2022.

MCMURTRIE, Thompson et al. Extended Antibiotic Coverage in the Management of Type II Open Fractures. <https://home.liebertpub.com/sur>, v. 22, n. 7, p. 662–667, 5 ago. 2021. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2020.300>>. Acesso em: 30 out. 2022.

MEN, Peng et al. Comparative efficacy and safety between amisulpride and olanzapine in schizophrenia treatment and a cost analysis in China: a systematic review, meta-analysis, and cost-minimization analysis. **BMC Psychiatry**, v. 18, n. 1, 5 set. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6125952/>. Acesso em: 30 out. 2022.

MOORE, Lynne et al. Statistical validation of the revised trauma score. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 60, n. 2, p. 305–311, 2006. Disponível em:

<https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2006/02000/Statistical_Validation_of_the_Revised_Trauma_Score.9.aspx>. Acesso em: 30 out. 2022.

MORGENSTERN, M. et al. The effect of local antibiotic prophylaxis when treating open limb fractures: A systematic review and meta-analysis. **Bone & Joint Research**, v. 7, n. 7, p. 447, jul. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6076360/>. Acesso em: 29 out. 2022.

MÜLLER, Maurice E. et al. Manual of INTERNAL FIXATION. **Manual of INTERNAL FIXATION**, 1991. Acesso em: 29 out. 2022.

MÜLLER, Maurice E. et al. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones. **The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones**, 1990. Disponível em: <<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-61261-9>>. Acesso em: 29 out. 2022.

National Healthcare Safety Network (NHSN) Surgical Site Infection Surveillance (SSI). [s.d.]. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscssicurrent.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2022.

O'BRIEN, C.L; MENON, M; JOMHA, N.M. Suppl 1: Controversies in the Management of Open Fractures. **The Open Orthopaedics Journal**, v. 8, n. 1, p. 178, 17 jul. 2014. Disponível em: </pmc/articles/PMC4110387/>. Acesso em: 30 out. 2022.

OLESEN, Ulrik Kähler et al. The cost of infection in severe open tibial fractures treated with a free flap. **International Orthopaedics 2016 41:5**, v. 41, n. 5, p. 1049–1055, 14 nov. 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00264-016-3337-6>>. Acesso em: 29 out. 2022.

OLIVEIRA, Priscila Rosalba et al. Infecção de sítio cirúrgico após fixação de fraturas fechadas e expostas - Incidência e perfil microbiológico. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 51, n. 4, p. 396–399, jul. 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rbort/a/XwDQ99CGdTy6XcJKYnq3ZVc/?lang=pt>>. Acesso em: 29 out. 2022.

OTA Open Fracture Classification (OTA-OFC). **Journal of orthopaedic trauma**, v. 32, p. S106, 1 jan. 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/jorthotrauma/Fulltext/2018/01001/OTA_Open_Fracture_Classification__OTA_OFC_.15.aspx>. Acesso em: 30 out. 2022.

PATZAKIS, M. J.; WILKINS, J. Factors influencing infection rate in open fracture wounds. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 243, n. 243, p. 36–40, 1 jun. 1989. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/2721073>>. Acesso em: 26 out. 2022.

PENG, Jiachen et al. Epidemiological, Clinical and Microbiological Characteristics of Patients with Post-Traumatic Osteomyelitis of Limb Fractures in Southwest China: A Hospital-Based Study. **Journal of Bone and Joint Infection**, v. 2, n. 3, p. 149, 4 maio 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35441147/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

PICHICHERO, Michael E. A Review of Evidence Supporting the American Academy of Pediatrics Recommendation for Prescribing Cephalosporin Antibiotics for Penicillin-Allergic Patients. **Pediatrics**, v. 115, n. 4, p. 1048–1057, 1 abr. 2005. Disponível em: <<https://publications.aap.org/pediatrics/article/115/4/1048/67630/A-Review-of-Evidence-Supporting-the-American>>. Acesso em: 30 out. 2022.

POGUE, J. M. et al. Appropriate antimicrobial therapy in the era of multidrug-resistant human pathogens. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 4, p. 302–312, 1 abr. 2015. Disponível em: <<http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X15001792/fulltext>>. Acesso em: 30 out. 2022.

POLÍCIA RODOVIÁRIA FEDERAL. **Acidentes — Português (Brasil)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/prf/pt-br/aceso-a-informacao/dados-abertos/dados-abertos-acidentes>>. Acesso em: 29 out. 2022.

POST, Virginia et al. Phenotypic and genotypic characterisation of *Staphylococcus aureus* causing musculoskeletal infections. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 304, n. 5–6, p. 565–576, 1 jul. 2014. Acesso em: 30 out. 2022.

PREBIANCHI, Stefânia et al. Type of antibiotic but not the duration of prophylaxis correlates with rates of fracture-related infection. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology**, n. 3, p. 1, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC8905276/>. Acesso em: 30 out. 2022.

PREEJA, Puthiya Purayil; KUMAR, Sanath H.; SHETTY, Veena. Prevalence and Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Community- and Hospital-Associated Infections: A Tertiary Care Center Study. **Antibiotics**, v. 10, n. 2, p. 1–10, 1 fev. 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC7922968/>. Acesso em: 30 out. 2022.

PROCTER, Levi D. et al. General Surgical Operative Duration Is Associated with Increased Risk-Adjusted Infectious Complication Rates and Length of Hospital Stay. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 210, n. 1, 2010. Disponível em: <https://journals.lww.com/journalacs/Fulltext/2010/01000/General_Surgical_Operative_Duration_Is_Associated.10.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

RAMSEY, Matthew M.; RUMBAUGH, Kendra P.; WHITELEY, Marvin. Metabolite Cross-Feeding Enhances Virulence in a Model Polymicrobial Infection. **PLOS Pathogens**, v. 7, n. 3, p. e1002012, mar. 2011. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002012>. Acesso em: 30 out. 2022.

REDFERN, Jenessa et al. Surgical Site Infections in Patients With Type 3 Open Fractures: Comparing Antibiotic Prophylaxis With Cefazolin Plus Gentamicin Versus Piperacillin/Tazobactam. **Journal of orthopaedic trauma**, v. 30, n. 8, p. 415–419, 1 ago. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825490/>. Acesso em: 29 out. 2022.

REISFELD, Sharon et al. 297. Risk Factors for Infections in Open Fractures. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. Suppl 1, p. S121, 26 nov. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6253549/>. Acesso em: 29 out. 2022.

RODDY, Erika; PATTERSON, Joseph T.; KANDEMIR, Utku. Delay of Antibiotic Administration Greater than 2 Hours Predicts Surgical Site Infection in Open Fractures. **Injury**, v. 51, n. 9, p. 1999–2003, 1 set. 2020. Disponível em: <<http://www.injuryjournal.com/article/S0020138320303715/fulltext>>. Acesso em: 29 out. 2022.

RODRIGUEZ, Lauren et al. Evidence-based protocol for prophylactic antibiotics in open fractures: improved antibiotic stewardship with no increase in infection rates. **The journal of trauma and acute care surgery**, v. 77, n. 3, p. 400–408, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25159242/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

ROSSATO, Adriana Medianeira et al. Resistance profile to antimicrobials agents in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospitals in South Brazil between 2014-2019. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20200431, 6 nov. 2020. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/mt5QvXsCcLJDFLgkt3Tx5Sp/?lang=en>>. Acesso em: 30 out. 2022.

RUPP, Markus; POPP, Daniel; ALT, Volker. Prevention of infection in open fractures: Where are the pendulums now? **Injury**, v. 51, p. S57–S63, 1 maio 2020a. Disponível em: <<http://www.injuryjournal.com/article/S0020138319306801/fulltext>>. Acesso em: 29 out. 2022.

RYAN, Scott P.; PUGLIANO, V. Controversies in initial management of open fractures. **Scandinavian Journal of Surgery**, v. 103, n. 2, p. 132–137, 15 abr. 2014. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1457496913519773?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed>. Acesso em: 29 out. 2022.

SAMAI, Kathryn; VILELLA, Antonia. Update in Therapeutics: Prophylactic Antibiotics in Open Fractures. **Journal of Trauma Nursing**, v. 25, n. 2, p. 83–86, 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/journaloftraumanursing/Fulltext/2018/03000/Update_in_Therapeutics__Prophylactic_Antibiotics.3.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

SANTOS, Alex de Lima et al. EVALUATION AND COMPARISON OF OPEN AND CLOSED TIBIA SHAFT FRACTURES IN A QUATERNARY REFERENCE CENTER. **Acta Ortopedica Brasileira**, v. 26, n. 3, p. 194, 1 maio 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6053966/>. Acesso em: 29 out. 2022.

SAVELI, Carla C. et al. The role of prophylactic antibiotics in open fractures in an era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Orthopedics**, v. 34, n. 8, p. 611–616, ago. 2011. Acesso em: 30 out. 2022.

SCHADE, Alexander T. et al. The economic burden of open tibia fractures: A systematic review. **Injury**, v. 52, n. 6, p. 1251–1259, 1 jun. 2021. Disponível em: <<http://www.injuryjournal.com/article/S002013832100125X/fulltext>>. Acesso em: 29 out. 2022.

SHAH, Anjali; JUDGE, Andrew; GRIFFIN, Xavier L. Incidence and quality of care for open fractures in England between 2008 and 2019 : a cohort study using data collected by the Trauma Audit and Research Network. **The bone & joint journal**, v. 104-B, n. 6, p. 736–746, 1 jun. 2022. Disponível em: <<https://online.boneandjoint.org.uk/doi/abs/10.1302/0301-620X.104B6.BJJ-2021-1097.R2>>. Acesso em: 29 out. 2022.

SIEBLER, Justin et al. A Performance Improvement Project in Antibiotic Administration for Open Fractures. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 28, n. 1, p. E34–E40, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://journals.lww.com/jaaos/Fulltext/2020/01010/A_Performance_Improvement_Project_in_Antibiotic.10.aspx>. Acesso em: 30 out. 2022.

SINGH, Jagwant et al. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection in grade III open fractures. [s.d.]. Acesso em: 29 out. 2022.

SMRKE, Dragica Maja et al. An uncommon treatment of totally extruded and lost talus: A case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–5, 29 set. 2014. Disponível em: <<https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-8-322>>. Acesso em: 29 out. 2022.

STERNE, J. A. C. et al. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). **Bmj**, v. 355, p. i4919, 2016.

STERNE, Jonathan A.C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 366, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>>. Acesso em: 30 out. 2022.

SOP, Jessica L.; SOP, Aaron. Open Fracture Management. **StatPearls**, v. 1, 8 ago. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448083/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

SROUR, Marissa et al. Prospective Evaluation of Treatment of Open Fractures: Effect of Time to Irrigation and Debridement. **JAMA Surgery**, v. 150, n. 4, p. 332–336, 1 abr. 2015. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2108746>>. Acesso em: 29 out. 2022.

TEASDALE, Graham; JENNETT, Bryan. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. A Practical Scale. **The Lancet**, v. 304, n. 7872, p. 81–84, 13 jul. 1974. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S0140673674916390/fulltext>>. Acesso em: 30 out. 2022.

TEMPLEMAN D C et al. Update on the management of open fractures of the tibial shaft - PubMed. p. 18–25, maio 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9602796/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

THOMAS, Stephen H. et al. Helicopter emergency medical services crew administration of antibiotics for open fractures. **Air Medical Journal**, v. 32, n. 2, p. 74–79, 1 mar. 2013a. Disponível em: <<http://www.airmedicaljournal.com/article/S1067991X12001745/fulltext>>. Acesso em: 29 out. 2022.

TSCHERNE H; OESTERN HJ. [A new classification of soft-tissue damage in open and closed fractures (author's transl)] - PubMed. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7090085/>>. Acesso em: 29 out. 2022.

WANG, Baisheng et al. Epidemiology and microbiology of fracture-related infection: a multicenter study in Northeast China. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 16, n. 1, p. 490, 1 dez. 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8357967/>. Acesso em: 29 out. 2022.

WEBER, Donald et al. Time to initial operative treatment following open fracture does not impact development of deep infection: A prospective cohort study of 736 subjects. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 28, n. 11, p. 613–619, 8 nov. 2014a. Disponível em: <https://journals.lww.com/jorthotrauma/Fulltext/2014/11000/Time_to_Initial_Operative_Treatment_Following_Open.1.aspx>. Acesso em: 29 out. 2022.

WILLENEGGER, H.; ROTH, B. [Treatment tactics and late results in early infection following osteosynthesis]. **Unfallchirurgie**, v. 12, n. 5, p. 241–246, out. 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3798588/>. Acesso em: 29 out. 2022.

YASUDA, Tomohiro et al. A Gustilo Type 3B Open Tibial Fracture Treated with a Proximal Flexor Hallucis Longus Flap: A Case Report. **Journal of Orthopaedic Case Reports**, v. 7, n. 2, p. 70, 2017. Disponível em: </pmc/articles/PMC5553842/>. Acesso em: 29 out. 2022.

WILLIAMS, Setareh A. et al. Economic burden of osteoporotic fractures in US managed care enrollees. **American Journal of Managed Care**, v. 26, n. 5, p. E142–E149, 1 maio 2020. Acesso em: 29 out. 2022.

ZALAVRAS, Charalampos G. Prevention of Infection in Open Fractures. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 31, n. 2, p. 339–352, 1 jun. 2017. Acesso em: 29 out. 2022.

ZALAVRAS, Charalampos G.; PATZAKIS, Michael J. Open fractures: evaluation and management. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 11, n. 3, p. 212–219, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12828451/>. Acesso em: 29 out. 2022.

ZUELZER, David A. et al. Early Antibiotic Administration Is Associated with a Reduced Infection Risk When Combined with Primary Wound Closure in Patients with Open Tibia Fractures. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 479, n. 3, p. 613, 1 mar. 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC7899592/>. Acesso em: 29 out. 2022.

ZUMA, Alexandra Vidal Pedinotti et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from blood in Rio de Janeiro displaying susceptibility profiles to non- β -lactam antibiotics. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 48, n. 2, p. 237–241, 1 abr. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/bjm/a/bNQZTx6nchMxScNZH7ybvWC/abstract/?lang=en>>. Acesso em: 30 out. 2022.

ZUMSTEG, Justin W. et al. Factors influencing infection rates after open fractures of the radius and/or ulna. **Journal of Hand Surgery**, v. 39, n. 5, p. 956–961, 1 maio 2014a. Disponível em: <<http://www.jhandsurg.org/article/S0363502314002536/fulltext>>. Acesso em: 29 out. 2022.

10. ANEXOS

ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO OTA DE FRATURAS EXPOSTAS

Skin	<ol style="list-style-type: none">1. Laceration with edges that approximate.2. Laceration with edges that do not approximate.3. Laceration associated with extensive degloving.
Muscle	<ol style="list-style-type: none">1. No appreciable muscle necrosis, some muscle injury with intact muscle function.2. Loss of muscle but the muscle remains functional, some localized necrosis in the zone of injury that requires excision, intact muscle-tendon unit.3. Dead muscle, loss of muscle function, partial or complete compartment excision, complete disruption of a muscle-tendon unit, muscle defect does not reapproximate.
Arterial	<ol style="list-style-type: none">1. No major vessel disruption.2. Vessel injury without distal ischemia.3. Vessel injury with distal ischemia.
Contamination	<ol style="list-style-type: none">1. None or minimal contamination.2. Surface contamination (not ground in).3. Contaminant embedded in bone or deep soft tissues or high-risk environmental conditions (eg, barnyard, fecal, dirty water).
Bone loss	<ol style="list-style-type: none">1. None.2. Bone missing or devascularized bone fragments, but still some contact between proximal and distal fragments.3. Segmental bone loss.

Fonte: ("OTA Open Fracture Classification (OTA-OFC)", 2018)

ANEXO B: METODOLOGIA DETALHADA DA REVISÃO SISTEMÁTICA E APLICAÇÃO DETALHADA DA FERRAMENTA ROBINS-I EM CADA ESTUDO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Além da pesquisa que compôs o escopo central desta tese, decidimos aprofundar os conhecimentos acerca do estado da arte no que tange à interface entre a precocidade do início do tratamento antibiótico após a ocorrência da fratura exposta e o risco subsequente de infecção. Para tal, procedemos à elaboração de uma revisão sistemática que, até onde pudemos averiguar, é a primeira a incluir uma ferramenta de avaliação de risco de viés em estudos observacionais ou estudos de intervenção não randomizados, denominada ROBINS-I (*Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions*), aplicada especificamente ao paradigma da precocidade da antibioticoprofilaxia e sua associação com o risco de infecção em fraturas expostas. Nesta seção, detalhamos os conceitos relacionados aos vieses abordados na ROBINS-I, e a metodologia de aplicação desta ferramenta. Ao final, expomos uma avaliação abrangente de cada estudo incluído na revisão.

A inferência de causalidade é um objetivo universal da pesquisa clínica. Saber se uma intervenção causa uma doença, ou se uma medida profilática evita a doença ou reduz sua gravidade, é o pilar essencial da prevenção e do tratamento das enfermidades. A causalidade pode ser inferida com razoável segurança a partir de um contexto probabilístico abrangente. Os estudos que idealmente viabilizam tal inferência são os ensaios clínicos randomizados (ECR). Mais do que isso: são os ECR conduzidos com rigor metodológico, incluindo randomização adequada, cegamento de participantes, pesquisadores e profissionais incumbidos de acessar os resultados e trabalhá-los estatisticamente. São aqueles em que todos os participantes têm todos os desfechos de interesse analisados, em que a análise se faz por intenção de tratar ITT (*intention-to-treat*).

No entanto, por razões de exequibilidade ou ética, nem toda questão clínica pode ser investigada por meio de ECRs. No caso do estudo do impacto de administração de ATB precocemente após uma fratura exposta, não é viável a obtenção de TCLE dos pacientes atendidos no momento do trauma, nem há tempo ou logística que permita randomizá-los para a intervenção. Ademais, preparar uma solução placebo de antibiótico requer o desvio de um integrante da equipe de

atendimento para esta finalidade, o que pode comprometer a qualidade do socorro emergencial que está sendo prestado. Ainda que as barreiras elencadas não existissem, a alocação da intervenção, ou seja, a administração de ATB a tempos pré-definidos, como após 30 minutos, 1 hora ou 2 horas após o trauma representaria a categorização precoce, artificial e pré-analítica dos tempos de intervenção, impedindo a vantajosa utilização do tempo como variável contínua na análise da eficácia da intervenção. Assim, mesmo que superados os impedimentos éticos e exequibilidade e os resultados obtidos resguardassem a validade interna do estudo, seria impossível prever o melhor ponto de corte (*cut-off*) para aplicação da primeira dose de ATB caso esta fosse realizada em tempos pré-definidos.

A avaliação do risco de vieses (RV) em ECRs pode ser feita por meio de ferramentas amplamente utilizadas, entre estas, a Cochrane Risk of Bias Tool (STERNE, Jonathan A.C. et al., 2019). No entanto, para estudos observacionais, o desafio de avaliar o risco de vieses é substancialmente maior, em face da diversidade de desenhos possíveis e da heterogeneidade metodológica relacionada às mais diversas variáveis, como forma de definição da intervenção, presença ou não de grupo controle, critérios de alocação de grupos, forma de acessar os desfechos e métodos estatísticos empregados. Uma das formas de suprir, ao menos em parte, as dificuldades inerentes à avaliação da qualidade dos estudos observacionais, é a utilização da ferramenta ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions).

Com relação à estratégia de busca, os dois autores principais (JM e AN) atuaram como revisores independentes e procederam a uma busca da literatura, envolvendo as bases de dados Cochrane, Embase, Pubmed, Google Scholar, bem como as bases de literatura cinzenta ClinicalTrials.gov, WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Networked Digital Library of Theses and Dissertations (NDLTD) e Dissertations and Theses Global. Discordâncias quanto à inclusão de estudos foram resolvidas entre os dois revisores, por análise conjunta. A busca abrangeu os termos *open fractures + infection + antibiotic + timing* ou *time* ou *early*, sem restrição de data de publicação, incluindo desenhos do tipo ensaios clínicos randomizados ou não, estudos de caso-controle e estudos de coorte. A extração dos dados se deu de forma sistemática, a partir da construção de uma planilha no Microsoft Excel, onde itens obrigatórios à inclusão dos estudos foram checados,

seguindo-se da busca de variáveis não obrigatórias, porém consideradas relevantes à investigação da questão clínica. A padronização no modo de coleta dos dados teve por objetivo evitar a inconsistência metodológica entre os revisores na forma de extrair os dados. Assim, os itens obrigatórios pesquisados foram o desenho do estudo, o registro do desfecho infeccioso e qual método de aferição do desfecho foi utilizado, e o tempo entre a fratura e a primeira dose do antibiótico endovenoso e de que forma esse intervalo foi contabilizado. Itens complementares, porém não obrigatórios, foram o esquema de antibioticoprofilaxia empregado durante a estadia hospitalar e seu tempo de duração, o tempo entre a fratura e o primeiro desbridamento cirúrgico, qual o tipo de osteossíntese foi empregado, qual o tempo total de internação, a que tempo ocorreu o desfecho infeccioso, se houve registro de qual foi o osso fraturado, classificação da fratura exposta, dados demográficos gerais, presença de comorbidades clínicas, registros de perdas de dados ou de *follow-up* (Tabela 1)

Tabela 1 - Dados a serem verificados durante a revisão.

Checklist para Revisão dos Estudos	
Itens Obrigatórios	Itens Complementares
Registro da frequência de infecção	Qual ATB inicialmente usado
Tempo para primeiro ATB	Esquema intra-hospitalar de antibioticoprofilaxia
Desenho do estudo	Tempo de duração do esquema hospitalar
	Tempo até o primeiro desbridamento
	Tempo de internação
	Quanto tempo após a fratura ocorreu a infecção
	Ossos fraturados
	Classificação da fratura exposta

	Dados demográficos gerais
	Comorbidades
	Registro de perdas de dados ou de <i>follow-up</i>

Utilizamos o acrônimo PICO (MEN et al., 2018), para definição do escopo, população de estudo, intervenção, comparação, desfechos, critérios de inclusão e exclusão. Tabela 2

Tabela 2 - Critérios de inclusão e exclusão para as variáveis PICO.

	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
População de Estudo	Vítimas de fraturas expostas.	Fraturas fechadas
Intervenção	Início precoce da antibioticoprofilaxia após a fratura exposta.	Falta de registro do intervalo de tempo entre a fratura e a primeira dose do ATB.
Comparador	Início tardio da antibioticoprofilaxia após a fratura exposta.	Falta de registro do intervalo de tempo entre a fratura e a primeira dose do ATB.
Desfecho	Infecção profunda (osteomielite).	Falta de informações sobre o desfecho infeccioso.
Desenho dos estudos	Ensaio clínico randomizado ou não, estudos de caso-controle, estudos de coorte	Séries de casos, relatos de casos, estudos ecológicos, revisões.

Restrições	<p>Estudos publicados nas plataformas Cochrane, Embase, Pubmed, Google Scholar</p> <p>Estudos das plataformas de <i>grey literature</i>: ClinicalTrials.gov, ICTRP, ND LTD, Dissertations and Theses Global.</p> <p>Estudos publicados em língua inglesa.</p> <p>Sem restrição de data de publicação.</p>	<p>Estudos duplicados.</p> <p>Estudos sem texto completo disponível.</p> <p>Estudos pré-clínicos.</p>
------------	---	---

Não estabelecemos restrições quanto à forma de definir a variável independente (tempo até o primeiro ATB), se utilizada como variável contínua ou categórica, ainda que, neste último caso, haja um maior risco de incursão do viés de publicação dos resultados. A avaliação quanto ao risco de viés foi feita, como já mencionado, com a ferramenta ROBINS-I (STERNE, J. A. C. et al., 2016) abarcando 7 domínios essenciais (viés de confusão, viés de seleção, viés devido a dados faltantes, viés de classificação da intervenção, viés por desvio da intervenção pretendida, viés de detecção dos resultados, viés de seleção dos resultados). Nós optamos por descrever os resultados separando os artigos que teceram recomendações daqueles que informaram apenas a prática corrente quanto ao tempo de administração do primeiro ATB, e, ainda, daqueles que, simultaneamente, informaram suas rotinas e também estabeleceram recomendações acerca do objeto do estudo.

A ROBINS-I é aplicada após a definição da questão que está sendo revisada e da antecipação de confundidores e co-intervenções essenciais. Para tanto, os autores de RS devem ter um conhecimento técnico aprofundado da questão abordada, para que possam exercitar antecipadamente o julgamento acerca dos mais prováveis fatores de confundimento e das co-intervenções que podem ou devem estar presentes nos estudos a serem revisados. Em nosso exemplo, se estamos a investigar a influência do tempo entre a fratura exposta e a dose do primeiro ATB no risco de infecção, então é premente considerar outras variáveis que potencialmente aumentam o risco de infecção, como atraso até o primeiro desbridamento cirúrgico, gravidade da fratura, grau de contaminação ou doenças do hospedeiro que prejudiquem sua resposta imunológica. Co-intervenções, como uso de ATB local (diretamente no foco de fratura), ou uso de ATB nos meses que antecederam o trauma, devem ser cuidadosamente levadas em consideração.

A ROBINS-I se baseia na comparação de cada estudo observacional incluído na revisão com um ECR hipotético, “perfeito”, denominado “ensaio alvo” (*target trial*), ainda que esse ECR hipotético não seja factível ou ético. Antes de iniciar a RS, é preciso idealizar o *target trial*, considerando critérios de inclusão e exclusão, formas de caracterizar a intervenção e de aferir resultados. Em nossa problemática, isso significaria alocar uma coorte de pacientes representativa da população geral, incluindo vítimas de acidentes de carro, de moto, quedas de altura e acidentes ocupacionais de naturezas variadas. Além disso, os pacientes não poderiam ter sido atendidos em outros serviços de saúde após o trauma; não poderiam estar em uso de ATB corrente ou nos últimos 3 meses; todos os pacientes deveriam receber uma dose profilática venosa inicial de ATB venoso, e que deveria ser uma cefalosporina de primeira geração. A hora exata do acidente e da administração do primeiro ATB precisaria ser criteriosamente anotada. Os pacientes seriam avaliados, ao longo do *follow-up*, em consultas regulares, com critérios objetivos para o diagnóstico do desfecho infeccioso, e que nenhum deles teria se perdido no *follow-up*. A Tabela xx reúne as principais características de um *target trial* relacionado ao tema das fraturas expostas.

Tabela 3 - Características de um target trial que analise a influência da precocidade da antibioticoprofilaxia no risco de infecção em fraturas expostas.

Característica de interesse	O ideal seria...
Randomização	Randomização por método eletrônico, com intervalos de 1 minuto para aplicação do ATB (isso resultaria na necessidade de amostras de milhares de pacientes).
Cegamento e alocação da intervenção	Nem pesquisadores, nem pacientes, nem analistas saberiam a que tempo o primeiro ATB foi aplicado.
Critérios de inclusão	Pacientes que possam oferecer consentimento esclarecido, com fraturas expostas de membros, adequadamente classificadas e submetidos a profilaxia endovenosa com cefalosporina de 1º geração.
Critérios de exclusão	Pacientes em curso de ATB por ocasião do trauma ou nos 3 meses antecedentes.
Confundidores controlados	Presença e gravidade de lesões sistêmicas documentadas ou outras intervenções clínicas prioritárias que atrasem o início do ATB e que também possam influenciar diretamente no desfecho infeccioso.
Ausência de viés de seleção, de detecção, de atrito.	Randomização, <i>follow-up</i> completo para todos os pacientes e para todos os desfechos do protocolo.

Ausência de viés de aferição do desfecho	Infecção documentada por método objetivo, como isolamento de agente infeccioso a partir de tecidos profundos do foco de fratura, obtidos por técnica antisséptica validada.
Ausência de viés de publicação ou de reporte de resultados	Desfechos primários e secundários são integralmente reportados.

A ferramenta se divide em 7 domínios de vieses. Os três primeiros se relacionam com vieses possíveis antes do início da intervenção, e que seriam minimizados ou anulados caso se tratasse do ECR antes denominado *target trial*. No entanto, os restantes quatro domínios são avaliados de forma parecida com a qual se analisam ECR, já que independem da etapa de randomização. Para cada domínio de viés, é possível atribuir as classificações de “risco baixo”, “risco moderado”, “risco sério”, “risco crítico” ou, ainda, “não informado”.

Os diversos nomes atribuídos aos mais variados vieses, sejam eles pertencentes a quaisquer desenhos de estudos, refletem a falta de consenso e unificação de nomenclaturas. A ROBINS-I procura oferecer aos autores de RS uma conceituação própria, com a pretensão de padronizar as análises dos estudos. Passaremos a discorrer sobre os vieses abrangidos pela ROBINS-I.

➤ **VIÉS DE SELEÇÃO (VS):**

O viés de seleção ocorre quando alguns participantes, desfechos ou tempo de seguimento são excluídos do estudo, comprometendo a validade interna dos resultados encontrados. No entanto, é importante mencionar que nem sempre tais exclusões enviesam os estudos. Se desejamos estudar os efeitos da antibioticoterapia precoce somente em pacientes com fraturas expostas e sem comorbidades, eventuais resultados se aplicarão a esse perfil de pacientes, não sendo generalizáveis a pacientes com comorbidades. Não há, neste caso, viés de seleção. Há apenas a impossibilidade de avaliar o impacto da intervenção sobre bases populacionais mais “reais”, que de fato apresentam uma ou mais comorbidades. Compromete-se, então, a validade externa do estudo, mas não sua validade interna. No entanto, em estudos

longitudinais, nos quais perde-se o contato com alguns pacientes, há risco de viés de seleção se tais perdas se relacionam tanto com a intervenção quanto com o desfecho. Por exemplo, se alguns pacientes que tomaram ATB tardiamente se perderam no *follow-up*, e se essas perdas ocorreram porque tais pacientes foram direcionados a um centro de tratamento avançado, especializado em osteomielite, então os resultados do estudo estarão enviesados, no sentido de subestimar o impacto negativo da antibioticoprofilaxia tardia no risco de infecção em fraturas expostas.

Outra situação diz respeito à exclusão da análise de uma parte do *follow-up*. Um exemplo seriam situações em que alguns pacientes já vinham em uso de cefalosporinas de primeira geração, por causas diversas, pouco antes da ocorrência da fratura exposta. Nesses casos, estaremos diante de usuários prevalentes da intervenção, antes mesmo do início da contagem do *follow-up*. Portanto, por ocasião do trauma, o paciente supostamente já apresentava níveis séricos terapêuticos do antibiótico, de modo que não seria metodologicamente correto iniciar a contagem da intervenção a partir da primeira dose do ATB após o trauma. A comparação de um dado estudo observacional com o *target trial* poderia identificar vieses de seleção, pois, nesse último, haveria o registro de incorporação, na análise, do período entre a randomização e efetiva implementação da intervenção. Ajustes estatísticos avançados são possíveis, porém pouco utilizados em estudos observacionais de intervenção, de modo que já há uma expectativa de classificação dos estudos incluídos na revisão sistemática como “sério” ou “crítico” risco de viés. No entanto, no caso específico do nosso objeto de estudo, vislumbramos como plenamente plausível a classificação como baixo risco de viés de seleção, pois o *follow-up* tende a se iniciar ao mesmo tempo para todos os pacientes, independentemente de a que tempo receberam o primeiro ATB. É crucial, contudo, que os autores registrem, para cada participante, a condição de ausência de uso recente de antibióticos. Caso não haja esse registro, entendemos que a classificação deva ser de “crítico” risco de viés.

Uma outra possibilidade plausível de incursão em viés de seleção envolve o conceito de pressão seletiva, que poderia influenciar a suscetibilidade do hospedeiro à infecção após a ocorrência da fratura exposta. Ao alocarmos tais pacientes e acompanhá-los a partir da ocorrência da fratura, estaríamos suprimindo inadvertidamente uma parte do *follow-up*, especificamente aquela compreendida entre o início do ATB e a ocorrência da fratura exposta. É essencial, portanto, que venhamos

a excluir tais participantes em ambos os grupos, ou que, alternativamente, o tempo de *follow-up* dos usuários recentes de ATB seja contabilizado. Quando os autores dos estudos selecionados para a revisão sistemática falham em determinar de que forma excluíram usuários prévios de ATB, ou mesmo quando não tomam o cuidado de excluí-los, estamos diante do “viés de seleção de participantes” (VSP). Mais uma vez, em nosso entendimento, há ensejo, nesses casos, à classificação de risco “crítico” de viés.

Outra forma de viés de seleção se relaciona à perda de participantes antes que tenham completado o *follow-up* pré-determinado. Mesmo quando as perdas entre os grupos são equilibradas, tanto em número quanto em tempo de permanência no estudo, é possível a incursão em viés. Por exemplo, imaginemos um estudo em que um novo ATB é usado profilaticamente, com o intuito de reduzir a incidência de infecção em fraturas expostas. O grupo experimental será comparado a um grupo no qual será empregada uma cefalosporina de primeira geração, que constitui o tratamento padrão no presente momento. Imaginemos cada grupo composto por 100 pacientes, com perdas semelhantes de 20%, ou seja, 20 pacientes “perdidos” em cada grupo. Dos 80 pacientes remanescentes em cada grupo, houve incidência idêntica de infecções, por exemplo, 10 infecções em cada grupo. A conclusão que salta aos olhos é a de que o tratamento experimental não apresenta vantagens em relação ao tratamento convencional. No entanto, a realidade fática poderia contar uma história diferente: no grupo experimental, os 20 pacientes “perdidos” no *follow-up* podem não ter voltado ao estudo simplesmente por estarem ótimos, sem nenhum sinal ou sintoma de infecção, ao passo que os 20 pacientes do grupo controle podem ter se infectado e procurado um hospital de referência, não mais comparecendo à sede do estudo para reavaliação. Assim, os autores acabaram incorrendo em erro beta, unicamente atribuído à perda de *follow-up*, numa situação em que tais perdas guardavam íntima relação com o desfecho infeccioso. Assim, é essencial que os autores dos estudos e de RS levem em consideração as circunstâncias específicas do problema investigado e das possíveis causas de perda de dados ou de pacientes antes de completado o *follow-up*, o que permitiria especular racionalmente o impacto dos dados faltantes na validade dos resultados.

Resumimos na Tabela 4 o raciocínio básico da avaliação dos principais vieses dos estudos incluídos na revisão sistemática, com base na ferramenta ROBINS-I.

Tabela 4 - Domínios de vieses, exemplos e comentários.

Viés	Pergunta-Guia	Comentários
Viés de Confusão	<p>Os autores levaram em consideração se a gravidade clínica dos pacientes influenciou o tempo até o início da profilaxia antibiótica?</p> <p>Os autores classificaram a gravidade clínica de modo confiável?</p> <p>Os autores levaram em consideração o tempo de internação hospitalar?</p> <p>Os autores utilizaram métodos de investigação de comorbidades semelhantes para todos os participantes?</p> <p>Esses métodos de detecção de comorbidades são confiáveis?</p> <p>Houve emprego de</p>	<p>Maior gravidade clínica inicial aumenta o risco de tomar ATB tardio, de mais longa estadia hospitalar, de maior risco de colonização por patógenos hospitalares, de maior probabilidade de detecção de comorbidades.</p>

	<p>algum método estatístico para controle de confundidores identificados, como regressão, estratificação ou probabilidade inversa ponderada.</p>	
<p>Viés de seleção de participantes para o estudo</p>	<p>Os autores levaram em consideração quais pacientes já estavam em uso de ATB no momento ou alguns meses antes do trauma</p>	<p>Os autores podem excluir usuários atuais ou recentes de ATB ou podem analisá-los em um grupo separado.</p> <p>A influência do uso recente de ATB sobre o risco de infecção é incerta.</p>
<p>Viés de classificação da intervenção</p>	<p>De que forma foi feito o registro do horário do primeiro ATB?</p> <p>Foi registrado o ATB utilizado?</p>	<p>Aparentemente, formas pouco precisas de registrar horário do primeiro ATB não se influenciam ou são influenciadas pelo tempo de administração do primeiro ATB. No entanto, imprecisão no registro do horário tende a atenuar a força de associação em direção à nulidade.</p>

<p>Viés devido a desvio da intervenção planejada. (viés de desempenho)</p>	<p>Os autores compararam pacientes com o mesmo esquema de ATB, tanto em agentes específicos empregados quanto no tempo de uso?</p>	<p>Por saberem a que tempo o paciente tomou o primeiro ATB, pode ser que os autores modifiquem o tipo ou tempo de uso de ATB subsequente.</p>
<p>Viés por dados faltantes (viés de atrito ou viés de seleção em estudos observacionais)</p>	<p>Os autores reportaram eventuais diferenças nas perdas de <i>follow-up</i> em função do tempo entre o trauma e o início da antibioticoprofilaxia?</p>	<p>Pacientes mais graves tendem a retornar mais para reavaliação. Os mais graves são também aqueles com maior tendência a tomarem ATB tardio.</p>
<p>Viés de mensuração de resultados (viés de detecção)</p>	<p>Os autores sabiam a que tempo cada paciente havia tomado o primeiro ATB (falta de cegamento)?</p> <p>Os autores consideraram que pacientes mais graves tendem a tomar ATB mais tardio e também a retornar mais vezes à consultas e ser mais vezes investigados para infecção?</p>	<p>Há uma tendência a maior detecção de infecção entre os pacientes com ATB tardio, pois estes também são aqueles com mais complicações clínicas em razão da gravidade do trauma, e por isso precisam ser reavaliados pelo médico com mais frequência.</p> <p>Assim, espera-se que haja mais pacientes infectados não diagnosticados no grupo</p>

		de ATB precoce que não completou o <i>follow-up</i> .
Viés de seleção nos desfechos a serem reportados.	Houve algum tipo de mascaramento no acesso aos resultados, de modo que os analistas não soubessem a que tempo cada paciente havia tomado o ATB?	Risco de procurar mais diligentemente fatores que levem à exclusão de pacientes de ATB tardio não infectados ou de ATB precoce infectados.

Ao lado direito de cada domínio de vies, há uma coluna intitulada “Descrição”, onde podem ser feitos comentários que embasaram nossa decisão a respeito da classificação do risco de vies para o respectivo domínio. Ainda com relação a este campo, recomenda-se que sejam citados trechos dos artigos, quando disponíveis, que sustentem a decisão quanto à classificação de cada domínio de vies. É importante ressaltar que a interpretação deve se voltar ao “risco material de vies”, ou seja, em grau um vies identificado compromete a validade dos resultados. Assim, uma classificação de “sério risco” para um grau pequeno de vies não deve ser classificado como “sério risco de vies”. Como exemplo, imaginemos um estudo em que um medicamento para tratamento de transtorno de ansiedade está sendo comparado a uma terapia padrão, e cuja avaliação de desfecho se faz por uma escala contínua de aferição de ansiedade. Se os autores não consideraram o uso de cafeína como um confundidor em potencial, mas a resultante desta omissão puder impactar minimamente na pontuação da escala de ansiedade, não devemos considerar que há sério risco de vies no domínio das variáveis de confusão. No entanto, é essencial ter em mente que vieses de confusão, seleção e classificação da intervenção raramente serão considerados como de baixo risco em estudos não randomizados, pois não há métodos comparáveis à randomização em sua capacidade de controlar vieses dessa natureza.

➤ VIÉS DE CONFUSÃO (VC):

No que tange à nossa problemática, há ainda de se considerar o VC, que ocorre quando um fator prognóstico, ou seja, que influencia no risco do desfecho infeccioso, também influencia na probabilidade de receber ATB mais cedo ou mais tardiamente. Passaremos a discorrer sobre alguns exemplos.

Fraturas mais graves podem se associar a lesões sistêmicas mais graves, ambas decorrentes de uma maior gravidade do trauma. Se o tratamento de questões mais urgentes atrasar o início do ATB, e esses pacientes tiverem uma taxa de infecção superior aos pacientes com fraturas menos graves, podemos chegar à conclusão precipitada de que o ATB tardio se associou ao risco de infecção, quando, na verdade, o risco maior de infecção pode ter decorrido da gravidade da fratura, das lesões clínicas associadas, da aplicação tardia do ATB, ou de uma combinação desses fatores.. Neste caso, a gravidade das lesões sistêmicas se comportou como um fator de confusão, pois influenciou o risco de receber ATB tardio (aumentando-o) e, ao mesmo tempo, é um influenciador de prognóstico do desfecho infeccioso, pois lesões sistêmicas mais graves também se associam a um risco independente de infecção, pelo comprometimento das defesas imunes gerais do indivíduo.

Outras variáveis a serem consideradas são a presença de comorbidades, como diabetes, obesidade, hipertensão, idade avançada, doenças auto-imunes, uso de terapias imunossupressoras, tempo decorrido entre a fratura e o primeiro desbridamento cirúrgico, classificação de gravidade da fratura exposta, bem como nível educacional, condições de moradia e situação sócio-econômica. É importante ressaltar que tais variáveis não se enquadram estritamente no conceito de fatores de confusão, pois, a princípio, não parecem influenciar a probabilidade de o paciente receber ATB precoce ou tardio mas, ainda assim, ao influenciar o risco do desfecho infeccioso, devem ser consideradas pelos autores, reconhecidas e tratadas estatisticamente, quando for o caso.

Há dois tipos de variáveis de confusão: as variáveis basais (*baseline confounders* - BC) e as variáveis de confusão que variam no tempo (*time-varying confounders* - TVC). No caso dos BC, há um fator que influencia no risco de receber uma intervenção ou outra e que também se comporta como um fator prognóstico para

o desfecho. Em nosso estudo e na RS subsequente, antecipamos que a gravidade das lesões sistêmicas decorrentes do trauma pode atrasar o recebimento da intervenção, qual seja, a primeira dose do ATB venoso, e também influenciar, de modo independente, o risco de desenvolver osteomielite, uma vez que lesões sistêmicas graves suscitam um processo inflamatório e disfunção imune que deixa o indivíduo mais vulnerável a ser acometido por uma infecção.

TVC se refere a fatores que se manifestam após o início do *follow-up*, que podem influenciar não só o risco do desfecho em estudo, mas também a probabilidade de receber a intervenção proposta. Como exemplo, poderíamos conceber uma situação em que um pesquisador imagina que, após uma fratura exposta, a profilaxia com cefalosporina de 1º geração, durante 3 meses, poderia reduzir o risco de osteomielite. No entanto, durante o *follow-up*, os pacientes teriam seus níveis séricos de proteína C reativa (PCR) dosados, já que a evidência apontaria para o valor prognóstico da PCR no risco de infecção. Caso a PCR viesse aumentada, o esquema de ATB seria modificado para uma associação de cefalosporina de 1º geração e gentamicina. Nessa situação hipotética, percebemos que os valores de PCR são, ao mesmo tempo, prognósticos para o desfecho (infecção) e determinantes do tipo de intervenção que o paciente recebe. Seria, portanto, um confundidor que pode variar ao longo do tempo, ou *time-varying confounder* (TVC). No entanto, sendo nosso objeto de estudo a influência da antibioticoterapia precoce sobre o risco de infecção, não vislumbramos, a princípio, a existência de TVC, pois a intervenção é aplicada em um único momento, e não se faz nenhum tipo de avaliação de indicador prognóstico ou biomarcador do desfecho infeccioso durante o *follow-up*.

As variáveis de confusão também podem ser classificadas como residuais, quando medidas de forma inacurada, ou não mensuradas, quando não forem avaliadas ou, ainda que avaliadas, não forem ajustadas estatisticamente. Uma situação hipotética de variável de confusão residual: pacientes vítimas de fraturas expostas são admitidos no pronto-socorro (PS). Todos recebem cefazolina como profilaxia e todos realizam pesquisa de estafilococos resistentes à meticilina na admissão (*methicillin-resistant staphylococcus aureus* - MRSA) por *swab* nasal. Segue-se um *follow-up* de 6 meses, durante o qual os pacientes que infectaram e que não haviam positivado no teste para colonização por MRSA são alocados para tratamento com cefalexina ou com um novo antibiótico. O grande problema é que o

status quanto à colonização por MRSA foi aferido na admissão hospitalar, possivelmente meses antes. Não se sabe se os pacientes inicialmente “negativos” vieram a “positivar” durante ou após a internação. Assim, se o novo medicamento se mostrar superior, pode-se especular que no grupo em que foi utilizado havia uma prevalência menor de colonização por MRSA do que no grupo que tomou cefalexina. Assim, a menor prevalência de colonização por MRSA teria sido determinante para a menor incidência de infecção, e a aparente eficácia do novo medicamento na redução do desfecho infeccioso teria sido espúria. Por outro lado, se o medicamento em teste não se mostrasse superior à cefalexina, ficaria a dúvida se o grupo da cefalexina apresentava uma frequência menor de pacientes colonizados por MRSA. No tipo de estudo objeto da presente revisão, não antecipamos situações que se enquadram no conceito de confundidores residuais. No entanto, confundidores não mensurados são sempre uma possibilidade real, que só poderia ser mitigada pela utilização de métodos de randomização. Assim, espera-se que, na classificação do domínio “variáveis de confusão”, adotemos a premissa de que os estudos selecionados tenham, no mínimo, risco moderado de viés para este domínio. Em alusão à ferramenta ROBINS-I, a classificação do domínio de viés de confusão como risco moderado é um tanto “pretensiosa”, pois exige que todas as fontes importantes de viés de confusão tenham sido mensuradas e devidamente controladas. Já o risco sério de viés de confusão se aplica quando pelo menos uma fonte importante do respectivo viés não foi avaliada ou devidamente controlada. Há ainda o risco crítico de viés, que ocorre quando a natureza do estudo ou do objeto de investigação não permite a aplicação de nenhum método de controle do confundimento. Outra situação que configuraria risco crítico seria a observação do desfecho de forma incoerente em grupos placebo. Citemos um exemplo hipotético: 3 grupos de pacientes com fraturas expostas são comparados quanto ao risco de infecção, com base no ATB profilático utilizado. No primeiro grupo, usa-se uma droga experimental. No segundo, uma droga sabidamente eficaz. No terceiro, um placebo. Ao final, observa-se que o terceiro grupo teve incidência de infecção menor que o segundo. À luz do conhecimento científico até então acumulado, o resultado não é plausível, o que significa dizer que alguma variável de confusão, não identificada, e por isso não mensurada, enviesou irreversivelmente os resultados, ensejando a classificação de risco crítico de viés de confusão. Em suma, averiguamos

se os autores elencaram as principais variáveis de confusão e se usaram procedimentos estatísticos apropriados a seu controle.

Retornando ao nosso objeto de estudo, a classificação quanto ao VC dependerá da utilização, ou não, de algum tipo de ajuste estatístico que levasse em consideração a gravidade das lesões associadas às fraturas expostas, como traumatismo crânio-encefálico associado (TCE), escala de coma de Glasgow (ECG), necessidade de transfusões sanguíneas, de laparotomia exploradora, de drenagem de tórax, de internação em CTI, etc. Os ajustes visam a equilibrar as probabilidades de frequências assimétricas de fatores de confusão entre grupos de comparação. Em nosso caso específico, a gravidade das lesões sistêmicas influencia tanto a probabilidade de tomar o ATB mais precocemente ou mais tardiamente, quanto a probabilidade do desfecho infeccioso. Outra forma de controlar e mitigar os vieses de confusão é a separação de coortes homogêneas para tais vieses. Um exemplo: se decidimos que somente incluiremos pacientes com ECG entre 13 e 15 pontos e sem nenhum sinal de choque hipovolêmico, então estaremos controlando para o viés representado pela gravidade das lesões sistêmicas.

Ao analisarmos as considerações concernentes ao viés de confusão, constatamos que nossa temática não antecipa variáveis do tipo TVC, de modo que a análise dos estudos contemplou as perguntas 1.4, 1.5 e 1.6 do domínio de viés de confusão. Assim, os estudos incluídos na RS são avaliados quanto à existência ou não de controle de confundidores, desde uma forma precisa de aferi-los, quanto a um método estatístico que possa mitigar a influência desses confundidores sobre o desfecho infeccioso, como regressão, estratificação, ou ponderação por probabilidade inversa.

Medir precisamente os confundidores implica utilizar métodos válidos e confiáveis. A validade de um instrumento se refere à sua capacidade de medir o que se propõe a medir (AKOBENG, 2008). Por exemplo, já discorreremos sobre a importância de avaliar a gravidade clínica dos pacientes à admissão hospitalar, pois essa variável pode se comportar como um confundidor. Assim, é relevante lançar mão de instrumento que meça apropriadamente tal variável clínica. Alguns métodos empregados são a Escala de Coma de Glasgow (ECG) (TEASDALE; JENNETT, 1974), a APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (KNAUS WA et al., 1985), e o Escore Revisado de Trauma (ERT) (MOORE et al., 2006). Esses

instrumentos são exemplos de escores validados, ou seja, já passaram por testes estatísticos que comprovaram ser capazes de medir a gravidade do paciente politraumatizado. Se um autor decidisse avaliar a gravidade do trauma aplicando um instrumento de trauma ocular, por exemplo, estaríamos ferindo a validade desta aferição, pois a gravidade do trauma ocular não reflete com acurácia a gravidade do trauma clínico sistêmico, que depende de lesões bem distintas, como hemorragias hepáticas, esplênicas, lesão axonal difusa, instabilidade hemodinâmica, lesão renal aguda, acidose metabólica, hemopneumotórax, etc.

A confiabilidade (*reliability*), por sua vez, se refere à consistência interna do instrumento em questão. Em outras palavras, procura avaliar se perguntas similares suscitam respostas similares em um dado questionário ou instrumento de aferição. Tomemos como exemplo o APACHE II. Um dos itens a ser checado é o valor de creatinina sérica. Se marcamos, para um determinado paciente, o valor de 0,7mg/dl, e sabemos que, antes do trauma, o valor de creatinina era igualmente 0,7mg/dl, temos um indício inquestionável de que o paciente não está em falência renal aguda por decorrência do trauma. No entanto, há um outro item do APACHE II que inquire exatamente sobre o julgamento do examinador sobre a presença de falência renal aguda. Se este examinador marca creatinina de 0,7mg/dl e, ao mesmo tempo, aponta a existência de falência renal aguda, estará comprometendo a confiabilidade do instrumento. Isto porque, como mencionado, perguntas similares devem suscitar respostas similares, consistentes, não conflitantes entre si.

Outro aspecto da confiabilidade denota a consistência na repetição dos resultados de um instrumento. Assim, teremos uma boa confiabilidade inter-observador (*inter-rater reliability*) toda vez que, ao usarmos o mesmo instrumento, para o mesmo paciente, na mesma ocasião, examinadores diversos chegarem a resultados semelhantes ou quase semelhantes. Por exemplo, em um paciente recém-admitido por politrauma, a ECG, feita ao mesmo tempo, por 3 examinadores diferentes, rendeu resultados semelhantes ou muito próximos.

Finalmente, a confiabilidade também envolve a probabilidade teste-reteste (*test-retest reliability*). Como o próprio nome indica, um instrumento deve produzir resultados ou escores semelhantes se for repetido uma ou mais vezes. Exemplificando, um autor pode querer investigar o impacto de uma osteomielite sobre a qualidade de vida do paciente. Pode, assim, eleger um instrumento a ser auto

aplicado, ou seja, respondido pelo mesmo paciente. Se o escore tende a se repetir, conforme o teste é respondido por 2 ou 3 vezes pelo mesmo paciente, então se diz que há boa acurácia quanto à probabilidade teste-reteste. (LACHIN, 2016)

Outras premissas que devem ser consideradas para classificar um estudo como apresentando baixo risco de viés nesse domínio são a assunção da inexistência de confundidores não mensurados ou residuais, e a falta de controle para variáveis pós-intervenção que possam afetar o desfecho. Citamos um exemplo para esse último caso: se a aplicação do primeiro ATB a tempos diferentes tende a influenciar a contagem de linfócitos, e a contagem de linfócitos pode influenciar no risco do desfecho infeccioso, então não é apropriado instituir um método estatístico que controle ou ajuste a contagem de linfócitos após o uso do ATB entre os participantes. A princípio, não antecipamos situações reais que possam se referir a esta premissa e contribuir para o viés de confusão nos estudos incluídos na RS.

➤ **VIÉS DE CLASSIFICAÇÃO DA INTERVENÇÃO (VCI):**

O lapso de tempo entre a fratura exposta e a aplicação da intervenção (primeira dose do ATB endovenoso) é nosso principal objeto de estudo, no que se refere à sua potencial influência do desfecho infeccioso. O horário da primeira dose do ATB é comumente registrado no prontuário ou prescrição médica. O mencionado lapso temporal depende ainda do conhecimento do horário em que ocorreu a fratura exposta, idealmente considerado a partir da hora em que o resgate paramédico foi solicitado. Em nosso meio, é comum que o SAMU seja acionado por testemunhas ou mesmo vítimas de acidentes, por meio de ligação telefônica, cujo horário é automaticamente registrado. É razoável supor, na maior parte das situações, que haja uma relação temporal próxima, com intervalo de alguns minutos, entre a ocorrência do trauma e o pedido de resgate, sendo este uma estimativa próxima e relativamente fidedigna do horário do acidente. No entanto, o acesso aos registros do SAMU nem sempre é disponibilizado aos autores. Ademais, os pacientes podem ser levados ao hospital por outros meios, ou, ainda, pode haver, a depender das circunstâncias do acidente, um lapso de tempo considerável entre a ocorrência do acidente e o pedido de resgate. Um exemplo seria uma queda de motocicleta, tarde da noite, em ambiente

rural, em que a vítima pode ficar horas sem ser vista e sem possibilidade de acionar o resgate. Por todas essas razões, há um potencial inarredável de comprometimento na classificação da intervenção. Usa-se, em muitos estudos, o registro da hora do trauma como a hora da admissão do pronto-socorro, o que é razoável em situações de acidentes urbanos, cujo resgate e transporte ao hospital tenham ocorrido poucos minutos após o acidente. No entanto, isso produz imprecisão na classificação da intervenção, se precoce ou tardia.

Mais ainda, deve-se ter em mente que há dois tipos de viés de classificação de intervenções. O viés não diferencial ocorre quando a classificação imprecisa da intervenção não influencia diretamente o desfecho. Um exemplo: desejo comparar a influência da antibioticoterapia precoce sobre o risco de osteomielite após fraturas expostas. Para tanto, recorro a registros de prontuários do hospital, onde constam inúmeras informações, entre elas se foi ou não administrado oxigênio nasal aos pacientes no momento da admissão. Esse tipo de intervenção não influencia o risco de desenvolver o desfecho infeccioso, ainda que possa ser registrado de forma equivocada, ou seja, em alguns prontuários pode haver registro de não utilização do oxigênio nasal, ainda que de fato este tenha sido fornecido. No entanto, a preocupação reside no viés de classificação de intervenção do tipo diferencial, que de fato é o caso de nossa problemática, pois o registro incorreto do horário da aplicação do primeiro ATB, ou ainda do lapso de tempo entre a fratura exposta e a administração do primeiro ATB deve enviesar gravemente a classificação da intervenção. Em face das limitações já apontadas no acesso ao horário preciso da ocorrência do acidente, há uma expectativa de classificar muitos dos estudos incluídos na RS como de “sério” ou “crítico” risco de viés nesse quesito. Há, no entanto, a possibilidade de classificação como “baixo” risco, nas situações em que o horário preciso do trauma e da primeira dose do ATB forem conhecidos. Ou, ainda, de risco “moderado” de viés, quando tais horários forem conhecidos, mas o desenho do estudo for retrospectivo, suscetível portanto ao viés de recordação ou de registro de dados relacionados à intervenção.

➤ **VIÉS POR DESVIO DA INTERVENÇÃO PRETENDIDA (VDIP):**

Quando o pesquisador sabe a que tempo cada paciente tomou a primeira dose do ATB, é possível que aplique cuidados mais dedicados àqueles que tomaram ATB precocemente, na forma, por exemplo, de visitas de retorno mais frequentes,

orientações mais incisivas quanto aos cuidados com a ferida operatória, quanto à alimentação, à reabilitação, etc. Nesses casos, configuram-se intervenções diferenciais resultantes simplesmente do conhecimento quanto ao status do tempo de aplicação da profilaxia antibiótica após a ocorrência da fratura exposta. Todas as vezes em que esse conhecimento for explícito e puder impactar a incidência do desfecho, estaremos diante de “sério” risco de viés. Quando os desequilíbrios nessas co-intervenções forem considerados substanciais, a classificação será risco “crítico” de viés. Contudo, será possível a classificação de “baixo” risco, quando as diferenças nas intervenções entre os grupos não tiver um potencial real de interferir no desfecho, ou, ainda, quando tais co-intervenções estiverem equilibradas entre aqueles que tomaram ATB precoce e os que tomaram ATB tardio. A classificação de “moderado” risco se aplicará nas situações em que houver desequilíbrio na aplicação das co-intervenções entre os grupos, ou quando tais co-intervenções forem capazes de influenciar o desfecho, mas os autores tomarem o cuidado de incluir análises estatísticas que minimizem esse viés.

➤ **VIÉS DEVIDOS A DADOS FALTANTES (VDDF):**

Dados faltantes podem estar presentes em diversos momentos dos estudos. No momento da primeira avaliação, antes mesmo da aplicação da intervenção, dados de prontuários ou formulários podem estar incompletos quanto a algumas variáveis. Durante o seguimento, pacientes podem não comparecer às consultas de reavaliação, ou mesmo não completar o follow-up. Avaliadores podem esquecer-se de registrar informações constantes do protocolo, ou podem inadvertidamente excluir alguns participantes da análise.

Cabe considerar situações em que o VDDF pode ser atenuado ao ponto de não ameaçar a validade do estudo. Isso ocorre quando as perdas são relativamente pequenas, equilibradas entre os grupos de comparação e ainda resultantes de razões semelhantes. A regra geral de admissibilidade de perdas da ordem de 10% não é universalmente aceita, ainda que forneça uma estimativa aceitável quando o número de eventos (infecções) é substancial em ambos os grupos de comparação. Em última instância, deve-se exercer metucioso julgamento clínico, à luz da problemática e de aspectos inerentes à metodologia do estudo.

Retomaremos ao exemplo citado na seção sobre viés de seleção (VS), que, além de ilustrar a interface entre VDDF e VS, evidencia o risco de considerar falso risco de viés simplesmente pelo equilíbrio de perdas entre os grupos de comparação. Em nosso exemplo, 100 pacientes são randomizados para um tratamento experimental que visa a reduzir a incidência de infecção após uma fratura exposta. No grupo, controle, há 100 pacientes que utilizarão uma cefalosporina padrão. Ao final, constata-se a perda de 20 pacientes em cada grupo. Dos 80 restantes, 10 infectaram em cada grupo. A conclusão inicial é de que as perdas foram equilibradas e que não houve diferenças de eficácia entre o grupo experimental e o grupo controle. No entanto, é plausível que os 20 pacientes “perdidos” no grupo de intervenção tenham deixado de comparecer por estarem sem queixas e livres de infecção, ao passo que, no grupo controle, os 20 pacientes “perdidos” tenham infectado e procurado um hospital de referência, assim deixando de comparecer às consultas de reavaliação do estudo. A realidade dos resultados apontaria para uma incidência de infecção de 10% no grupo experimental, contra 30% no grupo controle, favorecendo portanto a nova terapia.

Para fins de avaliação dos estudos da RS, atribuiremos “baixo” risco de viés quando as perdas forem equilibradas, por razões semelhantes, ou a análise contemplou o risco de VDDF, eliminando-o. Risco “moderado” será atribuído quando houver proporções de perdas discretamente diferentes entre os grupos e a análise não tenha sido suficiente para remover o risco do viés. Risco “sério” ocorrerá todas as vezes em que houver desequilíbrio substancial nas perdas, ou as razões para as perdas diferirem significativamente entre os grupos e a análise não foi capaz de remover o risco do viés. Finalmente, risco “crítico” será a escolha quando esperarem-se grandes diferenças nas intervenções entre pacientes que permaneceram no estudo e aqueles que o deixaram, o que, no contexto do tópico objeto desta RS, tende a ser pouco provável.

Tabela 5 – Risco de Viés por dados faltantes

Risco de Viés por Dados Faltantes	
Risco baixo	Perdas equilibradas, por razões

	semelhantes entre os grupos. A análise eliminou o risco.
Risco moderado	Perdas pouco desequilibradas entre os grupos. Análise insuficiente para remover o risco.
Risco sério	Desequilíbrio substancial nas perdas entre os grupos. Razões para as perdas diferem significativamente entre os grupos. Análise insuficiente para remover o risco.
Risco crítico	Grandes diferenças nas intervenções entre pacientes “perdidos” e pacientes que permaneceram no estudo.

➤ VIÉS DE DETECÇÃO DE RESULTADOS (VDR)

Trata-se de um tipo de viés muito importante nas situações em que o examinador conhece o *status* de intervenção de cada participante, especialmente quando a aferição do desfecho tem natureza subjetiva. Em nosso objeto de estudo, ambas as situações tendem a estar presentes. Os estudos de intervenção não randomizados sobre antibioticoprofilaxia em fraturas expostas são muitas vezes abertos aos pesquisadores e pacientes. Os examinadores sabem, portanto, a que tempo cada paciente tomou a primeira dose do ATB, e são ainda incumbidos de acessar o desfecho infeccioso. Este, por sua vez, tem alta dose de subjetividade, pois

aceita-se a classificação de osteomielite com base tão somente em achados clínicos (secreção de aspecto purulento originando-se de planos subfasciais em um foco de fratura exposta).

No entanto, é possível atribuir “baixo” risco no VDR se os autores designarem pessoas que desconhecem o tempo de aplicação do primeiro ATB por técnicas de mascaramento. Risco “moderado” será atribuído quando os protocolos forem mais exigentes quanto ao diagnóstico do desfecho infeccioso, incluindo, por exemplo, a obrigatoriedade de exame microbiológico e anatomopatológico de planos profundos, incluindo tecido ósseo e de partes moles. Essa estratégia, ainda que reduza a influência do conhecimento prévio do examinador acerca do status de intervenção do paciente, pode reduzir a sensibilidade de detecção de osteomielite, ainda que de forma equilibrada entre os grupos. Risco “sério” será a melhor classificação quando os avaliadores do desfecho estiverem cientes de variáveis relacionadas à intervenção. Essa é a situação mais esperada nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, em vista da falta de estratégias de mascaramento. Risco “crítico” se aplica a casos em que os métodos de aferição do desfecho forem marcadamente diferentes entre os examinadores, o que, de fato, não se espera encontrar com frequência.

Ainda que não sejam tecnicamente vieses de detecção de resultados, consideramos relevante discorrer sobre vieses na detecção de exposições ou variáveis de confusão, para em seguida abordar os VDR propriamente ditos, apenas para facilitação do raciocínio clínico-epidemiológico. É plausível considerar, por exemplo, que pacientes inicialmente mais graves também estão mais propensos a receber ATB mais tardiamente. Esses pacientes, em tese, têm maior risco de infectar, não necessariamente como consequência do uso de ATB tardio, mas em face da gravidade clínica do trauma ou da fratura. Até este ponto, estamos lidando com uma clássica variável de confusão (VC). No entanto, impõe-se uma consideração adicional: essas longas estadias hospitalares são uma oportunidade clara de detectar comorbidades, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, abstinência por substâncias ilícitas e doenças infecciosas. Em outras palavras, pacientes mais graves tendem a tomar ATB mais tardio e também ser mais diagnosticados com doenças crônicas. A gravidade do trauma, novamente, estaria se comportando como um fator de confusão, já que pode, ao mesmo tempo, influenciar em propriedades intrínsecas à intervenção e no próprio desfecho principal (infecção). Ainda mais plausível seria

supor que a gravidade do trauma sistêmico, por mais que propicie uma cascata imunoinflamatória deletéria, se associe diretamente a uma estada hospitalar mais longa, e esta sim guardaria uma relação mais direta com colonização bacteriana e maior risco de infecção.

Retornando à consideração sobre a gravidade clínica geral do paciente ser um fator de confusão em senso estrito, é plausível supor que pacientes que tomaram ATB tardio o fizeram, ao menos em parte, em razão de outros problemas clínicos cuja resolução era mais urgente, como maior gravidade da fratura e politrauma que necessitasse ressuscitação volêmica, drenagem torácica, intubação orotraqueal (IOT), laparotomia exploradora, etc. Assim, tais pacientes também se apresentariam com um risco basal maior de complicações clínicas, com necessidade de visitas de retorno mais frequentes ao hospital. Cada visita se comportaria como uma oportunidade de detecção de infecção relacionada à fratura exposta. Em última análise, os pacientes que tomaram ATB mais tardiamente também seriam aqueles cujas perdas de *follow-up* tenderiam a ser menores do que aqueles que tomaram ATB mais precocemente. A possibilidade de aplicar ATB mais precocemente é maior nos pacientes menos graves e estes, ao mesmo tempo, têm menos complicações clínicas que os pacientes mais graves por ocasião do trauma, e tendem a retornar menos ao hospital, o que reduziria suas chances de comparecer assiduamente às consultas de retorno. É de se esperar, portanto, que a capacidade de detecção de infecção nos pacientes com ATB tardio seja maior que nos que tomaram ATB precoce.

Essa capacidade de detecção tende a ser maior, portanto, em pacientes que receberam ATB tardio, em detrimento dos que receberam ATB precoce. Configura-se então um desequilíbrio de dados faltantes entre os grupos, que pode culminar no enviesamento do estudo.

Outra perspectiva do viés de detecção de resultados diz respeito às probabilidades diferenciais de comparecimento às consultas de acompanhamento. A infecção no sítio de uma fratura exposta é uma condição que normalmente “força” o paciente a procurar um serviço médico, pois a dor, vermelhidão e saída de secreção purulenta tendem a ser motivo de sofrimento e preocupação para o hospedeiro. A chance de recorrer a um serviço médico é semelhante, independentemente de a que tempo o paciente tomou o primeiro ATB após a fratura. No entanto, ainda assim, alguns pacientes podem permanecer em suas casas, sem procurar ajuda, novamente

sem que haja influência do tempo do primeiro ATB. Porém, os pacientes que não procuram ajuda, mesmo com sinais de infecção, e tomaram ATB tardio, estarão mais compelidos a buscar o hospital, em razão de outras complicações clínicas, pois, como vimos, tendem a ser pacientes mais graves. Tal peculiaridade converge para uma maior capacidade de detecção de infecção nesses pacientes que tomaram ATB mais tardiamente, superestimando os efeitos de um eventual efeito benéfico do ATB precoce, incorrendo em risco de erro alfa.

Tabela 6 – Viés de detecção de resultados

Viés de Detecção de Resultados	
Risco baixo	Técnicas de mascaramento: os avaliadores do desfecho desconhecem o <i>status</i> da intervenção
Risco moderado	Os avaliadores do desfecho conhecem o status de intervenção de cada paciente, mas o método de avaliação do desfecho é objetivo.
Risco sério	Os avaliadores do desfecho conhecem o status de intervenção de cada paciente e o método de avaliação do desfecho é altamente subjetivo.
Risco crítico	Métodos substancialmente diferentes de detecção do desfecho foram empregados entre os grupos.

➤ VIÉS DE SELEÇÃO DOS RESULTADOS (VSR)

Viés de seleção de resultados (VSR) ocorre quando há omissão da divulgação de algum desfecho ou quando os resultados relacionados a um desfecho são divulgados de forma seletiva, parcial. Na quase totalidade dos casos, isso se faz com

vistas a melhorar as probabilidades de publicação de um estudo, ao atrair a atenção dos revisores para os resultados mais “interessantes”, ainda que possam estar em contradição ou serem ofuscados por outros resultados “indesejáveis” obtidos. Se um novo ATB para prevenção de infecção em fraturas expostas está sendo comparado com uma terapia padrão, os autores podem desejar publicar somente a superioridade da nova intervenção em medidas de tendência central e dispersão, omitindo alguns dados acerca de efeitos adversos.

Outras formas potenciais de incorrer em VSR são divulgar os resultados somente para alguns pontos no tempo (*time points*), transformar estatisticamente variáveis contínuas em categóricas, sendo as categorias construídas a partir do maior contraste possível entre elas, ou ainda subtraindo pacientes da coorte, com vistas a criar grupos seletivos para análise estatística.

Classifica-se como “baixo” risco de VSR quando todos os domínios, instrumentos e análises de desfechos presentes no protocolo de submissão do estudo foram reportados no artigo final. Risco “moderado” se aplica quando não há indicações de que os autores utilizaram diversos instrumentos ou métodos analíticos, assim selecionando e divulgando somente os mais “vantajosos”. Haverá risco “sério” quando houver claras diferenças entre o conteúdo da seção de métodos e os instrumentos e análises descritos na seção de resultados. Risco “crítico” exige o julgamento de que resultados não reportados tendem a ser substancialmente divergentes dos que foram reportados.

A seguir, expomos a avaliação detalhada de cada estudo da presente revisão, bem como a aplicação da ferramenta ROBINS-I, incluindo a pontuação obtida em cada domínio abordado.

Assunção e Oliveira estudaram a associação entre precocidade da antibioticoprofilaxia e risco de infeccioso por meio de uma coorte retrospectiva de 241 pacientes atendidos em um hospital de referência em trauma. Diversas associações foram investigadas por meio de registros de prontuário, e os autores registraram incidência de infecção de 15,7% nos que tomaram ATB em até 3 horas do trauma, e de 26,1% naqueles que tomaram ATB após esse período, com valor $p=0,035$. No entanto, ao refazermos o cálculo utilizando o teste do qui-quadrado, observamos o valor de 0,06136. Tentamos contato com os autores para esclarecimentos, mas não obtivemos resposta. De qualquer modo, verificamos vieses importantes de detecção,

por tratar-se de coorte retrospectiva; de seleção, em face de períodos de *follow-up* variáveis e não especificados; e de confusão, pois não houve levantamento ou tratamento estatístico de confundidores. Na tabela 7, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 7 - Avaliação do risco de viés para Assunção ALF, Oliveira de ST, 2020.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	C	Não foram elencadas variáveis de confusão
Viés de Seleção	C	Examinadores conheciam intervenção e desfecho quando da seleção dos participantes Follow-ups variáveis entre os participantes
Viés de Classificação da Intervenção	S	Conhecimento do desfecho quando da classificação da intervenção.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Estudo retrospectivo: os cuidados dedicados aos pacientes após a intervenção não poderiam ser modificados com base em características da intervenção (precoce ou tardia).
Viés por Dados Faltantes	M	Autores avaliaram toda a amostra quanto à correlação entre precocidade do ATB e desfecho infeccioso, mas o follow-up é variável e não especificado (não utilizaram densidade de incidência).
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho.

		Subjetividade na avaliação do desfecho.
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Crítico		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (ASSUNÇÃO; OLIVEIRA DE, 2020)

Zuelzer e colaboradores conduziram um estudo de coorte retrospectivo com 127 participantes vítimas de fraturas expostas Gustilo I, II e IIIA, analisando prontuários médicos e fichas de atendimento pré-hospitalar e follow-up mínimo de 6 semanas (ZUELZER et al., 2021). O horário do trauma foi considerado a partir do primeiro registro documental deste, iniciando-se então a contagem até a primeira dose do antibiótico. Interessantemente, os autores foram diligentes ao instituir análise regressiva para controle de confundidores mais relevantes. Ademais, utilizaram o intervalo de tempo até o primeiro ATB como variável contínua, o que permitiu construir uma curva ROC, que resultou num ponto de corte de 150 minutos. Assim, antibioticoprofilaxia iniciada em até 150 minutos do trauma resultou em 3% de infecção, contra 20% em casos nos quais o ATB foi iniciado após esse ponto de corte. No entanto, houve inconsistência na forma de descrever o intervalo de confiança, de modo que o intervalo foi descrito de três formas distintas (IC95% 1-22; IC95% 1,4-22,2; IC95% 2-27), de tal modo que não fomos capazes de estabelecer se os resultados apontam para uma associação definitiva. Outra limitação foi o fato de ter havido uma amostra pequena, com poucos desfechos (11 infecções), o que aumenta o risco de que variáveis de confusão sejam falsamente consideradas como sem influência no desfecho infeccioso. Identificamos risco moderado de viés de confusão, considerando a presença de baixo número de desfechos e falta de controle do tipo de ATB empregado, que poderia influenciar na relação entre intervenção e desfecho. Por tratar-se de estudo retrospectivo, impõe-se o viés de detecção, em face do conhecimento simultâneo da intervenção e do desfecho. O uso de prontuários e documentos de outras instituições produz o risco de viés na classificação da intervenção. Na tabela 8, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 8: avaliação do risco de viés para Zuelzer et al., 2021.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	M	Principais variáveis de confusão analisadas por métodos apropriados. Número de desfechos pequenos, com risco de falso-negativos para associações entre variáveis de confusão e o desfecho infeccioso
Viés de Seleção	L	Examinadores estratificaram o follow-up em diversos períodos, constatando que a relação do desfecho infeccioso entre usuários de ATB precoce e ATB tardio se mantinha relativamente constante. Follow-up iniciado no momento da intervenção para todos.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Conhecimento do desfecho quando da classificação da intervenção. Uso de documentos diversos não padronizados para classificação da intervenção.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Estudo retrospectivo: os cuidados dedicados aos pacientes após a intervenção não poderiam ser modificados com base em características da intervenção (precoce ou tardia).
Viés por Dados Faltantes	M	17% dos pacientes não completaram o follow-up, mas os examinadores

		estratificaram o follow-up em diversos períodos, constatando que a relação do desfecho infeccioso entre usuários de ATB precoce e ATB tardio se mantinha relativamente constante.
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho. Subjetividade na avaliação do desfecho.
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Sério		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: Centers for Disease Control. Fonte: (ZUELZER et al., 2021)

Enninghorst et al. estudaram prospectivamente fraturas expostas diafisárias de tíbia, em pacientes maiores de 18 anos, com *follow-up* de 12 meses. Análise regressiva multivariada não identificou variáveis preditoras de infecção. No entanto, todos os 89 pacientes acompanhados tomaram antibióticos, em média, 1,2h (+-0,3h) após o trauma. No entanto, esse resultado não deve ser interpretado como indicador de ausência de benefícios da antibioticoterapia precoce na prevenção de infecção, pois não há um grupo de comparação que tenha tomado ATB mais tardiamente, por exemplo, 3 horas após o trauma. Identificamos riscos importantes de vieses de classificação da intervenção, pois não foi definido de que forma o intervalo de tempo entre a fratura e o início da antibioticoprofilaxia foi computado e de detecção, em face da subjetividade na avaliação do desfecho, bem como indefinição nos critérios para avaliação deste. Na tabela 9, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 9 - Avaliação do risco de viés para Enninghorst et al., 2011.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	M	Principais variáveis de confusão analisadas por métodos apropriados. Número de participantes e de desfechos pequenos, com risco de falso-negativos para associações entre variáveis de confusão e o desfecho infeccioso
Viés de Seleção	L	Follow-up adequado à natureza da questão investigada. Follow-up iniciado no momento da intervenção para todos.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Não foi definida a forma como se computou o intervalo de tempo até o primeiro ATB.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	NI	Os autores não registraram informações sobre dados faltantes ou sobre pacientes que não completaram o <i>follow-up</i> .
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho. Subjetividade na avaliação do desfecho, bem como indefinição nos critérios para

		avaliação do desfecho.
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Sério		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte:(ENNINGHORST et al., 2011a)

Weber et al. estudaram uma grande coorte prospectiva de 686 pacientes (737 fraturas), com *follow-up* mínimo de 90 dias e/ou entrevista telefônica com 1 ano após a admissão hospitalar. O método de classificação quanto ao tempo até o primeiro ATB não foi explicitado, mas os autores registraram esse dado para 583 dos 686 participantes. Os 103 casos restantes receberam antibioticoprofilaxia pré-hospitalar e os horários de aplicação inicial da profilaxia não eram conhecidos. Fraturas expostas de ossos longos em esqueletos maduros foram incluídas. Houve uma boa taxa de retenção, com apenas 7% de perdas de follow-up, e os autores verificaram que tais pacientes guardavam semelhança com os pacientes assíduos nos quesitos relacionados à gravidade da fratura, comorbidades, idade, tempo até o primeiro ATB e até o primeiro desbridamento. No entanto, há sério risco de viés por dados faltantes, uma vez que não se conhece o status quanto à intervenção em 103 de 686 pacientes (15%). Consideramos que há viés de confusão moderado, pois algumas variáveis potencialmente importantes não foram incluídas na análise regressiva, em parte por conta do baixo número de desfechos infecciosos (6%). Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas no tempo até o primeiro ATB entre os pacientes infectados e não infectados, mas isso pode se dever ao fato de a maioria dos pacientes ter recebido ATB entre 3 e 4 horas após o trauma. Como pontos fortes, verificamos uma boa elaboração metodológica, o desenho prospectivo, a ausência de evidências de viés de seleção, a padronização do esquema de antibioticoprofilaxia e da classificação das fraturas, além de perdas aceitáveis no *follow-up*. Na tabela 10, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 10 - Avaliação do risco de viés para Weber et al., 2014.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	M	Principais variáveis de confusão analisadas por métodos apropriados. Número de participantes e de desfechos pequenos, com risco de falso-negativos para associações entre variáveis de confusão e o desfecho infeccioso
Viés de Seleção	L	Follow-up adequado à natureza da questão investigada. Follow-up iniciado no momento da intervenção para todos.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Não foi definida a forma como se computou o intervalo de tempo até o primeiro ATB.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	S	As perdas no follow-up foram pequenas e o impacto destas na associação entre intervenção e desfecho são provavelmente inexpressivas, mas não se conhece o <i>status</i> da intervenção em 15% dos participantes.
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho.

		Subjetividade na avaliação do desfecho, bem como indefinição nos critérios para avaliação do desfecho.
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Sério		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (WEBER et al., 2014a)

Roddy et al. estudaram uma coorte retrospectiva de 230 pacientes com fraturas de membros superiores e inferiores atendidas consecutivamente entre 2013 e 2017 em um serviço de referência. O *follow-up* mínimo de 30 dias, porém com desfecho primário a ser analisado no prazo de 90 dias. O intervalo até o primeiro ATB foi computado entre a admissão hospitalar e o início da antibioticoprofilaxia, com taxa global de infecção profunda de 6%. Houve uma cuidadosa consideração a análise ajustada para as principais variáveis de confusão, por meio de regressão logística. o desfecho foi classificado usando-se as normas do CDC e NHSN (National Healthcare Safety Network) a partir da avaliação de prontuários (viés de detecção). (“National Healthcare Safety Network (NHSN) Surgical Site Infection Surveillance (SSI)”, [s.d.]

Entre os não infectados, a mediana de tempo entre a admissão hospitalar e o primeiro ATB foi de 61 minutos (IQR 33-107) contra 83 minutos entre os infectados (IQR 40-186), com $p=0,053$. Quando se dicotomizou a análise com o *cut-off* de 120 minutos, obtido a partir de uma curva ROC (AUC 0.62, 95% CI [0.50 - 0.75], $p = 0.042$), constatou-se que pacientes que iniciaram ATB após esse tempo tiveram risco 2,4 vezes maior de infecção (OR 2,4 [IC95% 1,1-5,7] $p=0,036$).

Os principais pontos fortes foram a qualidade da elaboração metodológica e analítica e o estabelecimento de *cut-off* para início do ATB, que norteia o raciocínio clínico e eventuais protocolos nosocomiais. As limitações foram o intervalo de confiança da área sob a curva ROC, que não mostra um benefício definitivo no ponto de corte

encontrado. A amostra pequena confere um baixo poder estatístico. Há um sério risco de viés por dados faltantes, uma vez que houve perdas de follow-up de 130 pacientes (29%) e 78 por ausência de registro do horário do primeiro ATB (17%). Não houve influência da precoce do ATB no risco de infecção, considerando-se o tempo como variável contínua. A amostra pequena provavelmente conduziu a falso-negativo na associação entre variáveis, como gravidade da fratura, no risco de infecção. Na tabela 11, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 11 - Avaliação do risco de viés para Roddy et al., 2020.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	M	Principais variáveis de confusão analisadas por métodos apropriados. Número de participantes e de desfechos pequeno, com risco de falso-negativos para associações entre variáveis diversas e o desfecho infeccioso
Viés de Seleção	L	Follow-up adequado à natureza da questão investigada. Follow-up iniciado no momento da intervenção para todos.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Conhecimento do desfecho quando da classificação da intervenção. Contagem do tempo a partir da admissão hospitalar, e não a partir da ocorrência da fratura.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria

		esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	S	As perdas consideráveis no follow-up: 29%. 17% excluídos por não se saber o horário do 1º ATB
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho. Subjetividade na avaliação do desfecho
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Sério		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (RODDY; PATTERSON; KANDEMIR, 2020)

Johnson et al. conduziram uma análise retrospectiva comparativa de 2 grupos de pacientes, um com 50 participantes antes da implementação de um protocolo de aceleração do início da antibioticoprofilaxia e outros 50 indivíduos avaliados após o início do protocolo. Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, vítimas de fraturas expostas da pelve e esqueleto apendicular. Não houve controle de variáveis de confusão relevantes, como comorbidades e tempo até o primeiro desbridamento. Verifica-se risco potencial de viés de classificação da intervenção, pois a contagem do intervalo de tempo até o 1º ATB se fez a partir da admissão hospitalar, desconhecendo-se o horário exato do trauma. Ademais, a fonte de consulta foram dados de prontuários médicos, não padronizados para o estudo na época em que os dados foram registrados. O desfecho foi classificado como a necessidade de cirurgia (critério subjetivo e nem sempre preciso). Outras limitações foram o *follow-up* não definido e a amostra pequena, com poucos desfechos (baixo poder estatístico).

O tempo entre a admissão hospitalar e o início da antibioticoprofilaxia caiu de 123,1 minutos para 35,7 minutos ($p=0,0003$). No entanto, a incidência de infecção em ambos os grupos se manteve em 10%. Na tabela 12, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 12 - Avaliação do risco de viés para Johnson et al., 2017.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	S	Variáveis de confusão importantes não controladas. Número de participantes e de desfechos pequeno, com risco de falso-negativos para associações entre variáveis diversas e o desfecho infeccioso
Viés de Seleção	C	Follow-up não especificado, aparentemente dados de intervenção e desfecho ao longo de 2 meses.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Conhecimento do desfecho quando da classificação da intervenção. Contagem do tempo a partir da admissão hospitalar, e não a partir da ocorrência da fratura.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	S	Não se registrou o <i>follow-up</i> de cada paciente.

Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho. Subjetividade na avaliação do desfecho
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Crítico		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (JOHNSON et al., 2017)

Al arabi et al. estudaram prospectivamente 133 pacientes com fraturas expostas de úmero, fêmur, ossos do antebraço e da perna, consecutivamente admitidos no serviço de trauma entre 2000 e 2005. Ainda que algumas variáveis de confusão fossem registradas, não houve indicação de controle dessas variáveis. Não foram especificadas medidas de tendência central e dispersão relacionadas ao *follow-up* da amostra. Verifica-se risco potencial de viés de classificação da intervenção, pois não foi informado de que forma foi feita a contagem do intervalo de tempo até o 1º ATB. O desfecho foi classificado por critérios clínicos (edema, eritema, secreção e dor) e, quando possível, culturas. Um número não especificado de pacientes com fraturas mais graves (IIIB e IIIC) foram perdidos no follow-up, não tendo sido feita uma análise comparativa do tempo até o primeiro ATB nesses pacientes e nos que se mantiveram no estudo. Os autores descrevem intervalos ordinais para o tempo até o primeiro ATB e informam que procederam a uma regressão linear, não nos parecendo claro se de fato empregaram previamente a regressão linear com a variável tempo até o primeiro ATB tomada como variável contínua. Como pontos fortes, verificamos um cálculo amostral a partir de um poder estatístico de 80%, referente a uma diferença de 10% nas taxas de infecção. Em análise *post-hoc*, empregando-se o método de Fisher, não encontramos diferenças estatisticamente significativas na incidência de infecção entre os que tomaram ATB antes de 6 horas e aqueles que o fizeram após esse intervalo. Na tabela 13, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 13 - Avaliação do risco de viés para Al-Arabi, 2007.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	C	Variáveis de confusão não controladas.
Viés de Seleção	C	<i>Follow-up</i> não especificado (medidas de tendência central e de dispersão).
Viés de Classificação da Intervenção	S	Não especificado o critério usado para classificar o tempo entre a fratura e o primeiro ATB
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	C	Não se registrou o <i>follow-up</i> de cada paciente. Não há dados sobre quantos pacientes se perderam no seguimento, nem a que tempo iniciaram o ATB.
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho. Subjetividade na avaliação do desfecho
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Crítico		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte:(AL-ARABI et al., 2007)

Dellinger et al. estudaram retrospectivamente 240 pacientes com 263 fraturas expostas de úmero, fêmur, ossos do antebraço e da perna, objetivando um seguimento de 6 meses, mas aceitando um *follow-up* mínimo de 21 dias. Houve retenção de 78% dos participantes com 6 meses. Dez pacientes foram excluídos por não completarem o *follow-up* mínimo. Os autores não explicitaram o intervalo até o primeiro ATB nos pacientes excluídos por razões de *follow-up*. Diversas variáveis de confusão foram devidamente controladas. No entanto, foram excluídos pacientes com doenças crônicas em geral, o que pode comprometer a validade externa do estudo. A intervenção foi descrita como a aplicação do ATB o mais precocemente até a admissão. Curiosamente, no entanto, os autores registraram tal intervalo a partir da lesão, não especificando de que forma computaram o horário efetivo da fratura. O desfecho foi classificado por critérios clínicos, portanto subjetivos. A média de tempo entre a lesão e o primeiro ATB foi de 2,1 horas (+- 1,5h). Entre os infectados, a média deste intervalo se situou em 2 horas (+-1,1h) e, entre os não infectados, 2,2 (+-1,4h), sem diferenças estatisticamente significativas. Entre os 183 pacientes que tomaram ATB antes de 3 horas, houve 29 infecções (16%), contra 8 infecções entre os 47 pacientes que iniciaram a antibioticoprofilaxia após 3 horas do trauma (17%), com valor $p=0,9784$. Os autores conduziram uma regressão logística múltipla, porém não incluíram a variável tempo até o primeiro ATB no modelo. Na tabela 14, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 14 - Avaliação do risco de viés para Dellinger et al., 1988.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	M	Principais variáveis de confusão controladas.
Viés de Seleção	L	Follow-up adequado à natureza da questão investigada. Follow-up iniciado no momento da

		intervenção para todos.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Não especificado o critério usado para classificar o tempo entre a fratura e o primeiro ATB
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	S	Com relação aos pacientes que se perderam no follow-up, não há informações sobre a que tempo iniciaram o ATB.
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho. Subjetividade na avaliação do desfecho
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Sério		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (DELLINGER et al., 1988)

Lack et al. conduziram um estudo retrospectivo com 137 pacientes com fraturas expostas de tíbia, classificação III de Gustilo e *follow-up* de 90 dias, encontrando taxa global de infecção profunda de 17,5%. Antes de construir um modelo regressivo, os autores diligentemente estudaram se as principais variáveis de confusão elencadas poderiam influenciar o tempo até o recebimento do 1º ATB, encontrando significância apenas para a idade, não confirmada na regressão logística univariada. Já na regressão logística multivariada, confirmou-se que o tempo até o primeiro ATB era

preditor independente de infecção (OR 3,78 [IC95% 1,26-14,11 p=0,016). A partir de análise do intervalo de tempo até o primeiro ATB, tomando-se esta variável como contínua, os autores confeccionaram uma curva ROC (AUC 0,63 p=0,03), encontrando um ponto de corte de 66 minutos, que permitiu dicotomizar a variável tempo, assim utilizando-a no modelo de regressão logística. Dos pacientes que tomaram ATB antes de 66 minutos, 7% se infectaram, contra 25% daqueles que o fizeram após esse tempo (p=0,0063). O tamanho da amostra foi calculado para um poder estatístico de 80%. Como potencial limitação, além de desenho retrospectivo, detectamos imprecisão da classificação da intervenção. Os autores informaram que havia o registro do horário do trauma em apenas 50,4% dos pacientes, que puderam ter o tempo até o primeiro ATB apropriadamente contabilizado. Para os pacientes restantes, a contagem do tempo aparentemente se iniciou na admissão hospitalar. Tal discrepância pode comprometer a validade interna dos resultados. Na tabela 15, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 15 - avaliação do risco de viés para Lack et al., 2015.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	M	Principais variáveis de confusão controladas.
Viés de Seleção	L	Follow-up adequado à natureza da questão investigada. Follow-up iniciado no momento da intervenção para todos.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Variações na forma de classificar a intervenção nos participantes.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.

Viés por Dados Faltantes	L	Dados razoavelmente completos, apenas 3 pacientes perdidos no <i>follow-up</i> .
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho. Subjetividade na avaliação do desfecho
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Sério		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (LACK et al., 2015)

Leonidou et al. estudaram uma coorte retrospectiva, inicialmente composta por 212 pacientes e 220 fraturas. O *follow-up* foi definido como o tempo necessário até a consolidação da fratura ou até a data de um procedimento cirúrgico necessário para tratamento de pseudoartrose ou infecção. No entanto, não se dispõe de medidas de tendência central relativas ao follow-up efetivamente coberto. Os autores transferiram pacientes com fraturas IIB para um serviço de maior complexidade, com consequente perda de seguimento. Ainda que seja informado que esse subgrupo tenha sido composto por 27 pacientes, os autores descrevem, em outro ponto do artigo, que mais 30 pacientes se perderam. Quando somadas as perdas por todas as razões, estas equivalem a um percentual de 39,6% da amostra original, o que possivelmente enviesará gravemente o estudo. Ademais, os autores informam que a amostra final analisável foi de 161 pacientes, mas, para a questão da antibioticoprofilaxia precoce, foram analisados somente 139 pacientes. Os autores artificialmente dicotomizaram o intervalo de tempo até o primeiro ATB em menos ou mais que 3 horas, obtendo taxas de infecção (superficial e profunda somadas), de 14% e 12,5%, respectivamente, e sem diferença estatisticamente significativa. A classificação da intervenção foi feita de modo ambíguo, aceitando-se a contagem inicial tanto a partir da lesão quanto a partir da admissão hospitalar. No entanto, não foi feita análise separada desses dois subgrupos. A nosso ver, as múltiplas inconsistências tornam os resultados

ininterpretáveis. Na tabela 16, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 16 - Avaliação do risco de viés para Leonidou et al., 2014.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	C	Variáveis de confusão não controladas.
Viés de Seleção	L	Follow-up adequado à natureza da questão investigada. Follow-up iniciado no momento da intervenção para todos.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Variações na forma de classificar a intervenção nos participantes.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	C	Perdas substanciais no follow-up, sem qualquer controle comparativo de variáveis basais entre os perdidos e os retidos.
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho. Subjetividade e imprecisão na avaliação do desfecho
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.

Classificação final do estudo: Risco Crítico
--

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (LEONIDOU et al., 2014a)

Thomas et al. conduziram um estudo prospectivo, observacional, com 138 pacientes e *follow-up* de 6 meses. O objetivo principal foi avaliar se a instituição de antibioticoprofilaxia pré-hospitalar, ainda dentro de helicópteros de resgate, reduziria o tempo para início de tal tratamento, em comparação com a administração de antibióticos após a admissão hospitalar. Havia 60 pacientes cuja intervenção se fez ainda no helicóptero e 78 após a admissão hospitalar. No entanto, no primeiro grupo, somente 13 completaram o follow-up, com 1 infecção (7,7%). No grupo hospitalar, 70 completaram o seguimento, com 9 desfechos infecciosos (12,9%). Não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência do desfecho. As perdas totais foram substanciais, equivalendo a 60,2% da amostra. Mesmo a amostra original foi considerada insuficiente para um poder estatístico estimado pelos autores de 80%, almejando redução de 50% no risco relativo do desfecho. Outro ponto importante foi a utilizado de um endpoint composto (infecção ou pseudoartrose), o que torna difícil interpretar a estimativa de efeito da antibioticoprofilaxia precoce no risco especificamente de infecção. Não foi possível construir um modelo de regressão logística, em face do baixo número de desfechos, o que inviabilizou o ajustamento de co-variáveis. Houve dados faltantes referentes ao registro da primeira dose do ATB hospitalar, inserindo risco considerável de distorção na associação entre a exposição e o desfecho. Ainda que com sérios problemas de perdas de follow-up e imprecisão na classificação da exposição ao ATB, a análise estatística foi criteriosa, e os autores teceram comentários pertinentes quanto aos limites interpretativos do estudo. Na tabela 17, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 17 - avaliação do risco de viés para Thomas et al., 2013.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliaçã o	Comentários

Viés de Confusão	C	Variáveis de confusão não controláveis.
Viés de Seleção	L	Follow-up adequado à natureza da questão investigada. Follow-up iniciado no momento da intervenção para todos.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Variações na forma de classificar a intervenção nos participantes. Imprecisão na classificação da exposição no grupo de ATB hospitalar.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	C	Perdas substanciais no follow-up, sem controle comparativo de variáveis basais entre os perdidos e os retidos.
Viés de Detecção	S	Conhecimento sobre a intervenção pelos avaliadores do desfecho. Subjetividade e imprecisão na avaliação do desfecho <i>Endpoint</i> composto.
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Crítico		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (THOMAS et al., 2013)

Zumsteg et al. et al. estudaram retrospectivamente 296 fraturas expostas de rádio e ulna, ao longo de 6 meses, por análise de prontuários, buscando correlacionar diversas variáveis com o desfecho infeccioso, entre elas o tempo até o primeiro antibiótico. No entanto, houve acréscimo de pacientes que não completaram o follow-up, dos quais se buscaram informações a partir de ligações telefônicas, nas quais os autores buscavam definir a presença ou ausência de infecção por relatos dos pacientes. Houve portanto duas formas distintas de classificar o desfecho, ambas pouco precisas. Basicamente, o diagnóstico de infecção profunda se fez a partir da necessidade de desbridamento cirúrgico, e tal ocorrência foi extraída de dados de prontuário ou do relato dos pacientes que foram contatados por telefone. Das 200 fraturas analisadas, 21% foram Gustilo I, 24% Gustilo II e 55% Gustilo III. O tempo médio até o primeiro ATB foi de 1,6 +- 0,9 horas entre os infectados, e 2,6 +- 2,2 horas entre os não infectados. Os autores dicotmizaram a variável tempo até o primeiro ATB entre antes (159 pacientes) e depois (41 pacientes) de 3 horas. No primeiro caso, houve 6% de infecções, contra 2% entre aqueles que tomaram ATB precocemente, com valor $p = 0,40$). A coorte inicial foi de 296 pacientes, sendo que apenas 200 foram analisados, sem que se fizesse uma análise comparativa do intervalo até o primeiro ATB entre os que se perderam e os que permaneceram no estudo. Na tabela 18, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 18 - avaliação do risco de viés para Zumsteg et al., 2014.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	S	Confundidores importantes não controlados.
Viés de Seleção	C	Parcela considerável dos pacientes foi analisada sem completar o <i>follow-up</i> .

		Não foram informadas medidas de tendência central do <i>follow-up</i> da amostra.
Viés de Classificação da Intervenção	S	Revisão de prontuários compromete a acurácia da classificação da intervenção.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	S	Perdas substanciais no follow-up, sem controle comparativo de variáveis basais entre os perdidos e os retidos.
Viés de Detecção	C	Subjetividade e imprecisão na avaliação do desfecho Métodos de avaliação do desfecho não uniformizados para toda a amostra.
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Crítico		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (ZUMSTEG et al., 2014)

Patzakis e Wilkins estudaram prospectivamente 1.104 fraturas expostas, sem limites de idade e sem especificações de sítio anatômico, registrando 77 infecções (7%). Não houve informações sobre o *follow-up* da amostra, na forma de medidas de tendência central. Os principais confundidores foram elencados, mas não controlados em modelos regressivos. O modo como foi feita a contagem do tempo entre a fratura e o início da antibioticoprofilaxia também não foi determinado. Tal intervalo de tempo

parece ter sido dicotomizado artificialmente em menor ou maior que 3 horas, sem que se registrassem medidas de tendência central acerca desta variável. Há divergência no artigo com relação à composição da coorte, ora descrita como 1.104 fraturas, ora como 1.390. O desfecho foi aferido a partir de achados clínicos sugestivos de infecção, confirmado por estudos microbiológicos, porém sem aparente distinção entre acometimento de planos superficiais ou profundos. Se considerada a coorte de 1104 fraturas, perdas de follow-up representaram 7,2%. Com relação ao tempo até o primeiro ATB, 364 fraturas foram tratadas antes de 3 horas, com 4,7% de infecções. Após 3 horas, 7,4% de 661 fraturas infectaram. A diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,087$ [Yates 0,114]). Na tabela 19, elencamos a classificação dos principais domínios de vieses.

Tabela 19 - avaliação do risco de viés para Patzakis e Wilkins, 1989.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	S	Confundidores incompletamente controlados.
Viés de Seleção	S	Não foram informadas medidas de tendência central do <i>follow-up</i> da amostra.
Viés de Classificação da Intervenção	NI	Não há registros sobre a forma como a intervenção foi classificada.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	C	Não ficou claro o tamanho real da amostra, de modo que as perdas podem ser significativas se a amostra real for de 1390 fraturas.

Viés de Detecção	M	Desfecho confirmado por estudos microbiológicos. Não houve distinção quanto à profundidade da infecção.
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Crítico		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte:(PATZAKIS; WILKINS, 1989)

Hendrickson et al. estudaram retrospectivamente o impacto de um protocolo de início da antibioticoprofilaxia em nível pré-hospitalar, tendo como desfecho principal e infecção profunda, confirmada por estudos microbiológicos. A coorte foi limitada a 156 pacientes com 159 fraturas expostas de tíbia tipo IIIB. O protocolo analítico foi bem construído, tomando-se o tempo como variável contínua e também com dicotomização para pontos de corte de 1 hora e 3 horas. O *follow-up* mínimo foi 1 ano, com perdas de 4,4%. Foram disponibilizadas medidas de tendência central e de dispersão tanto para o follow-up quanto para a variável tempo até o 1º ATB. Os autores construíram um modelo de regressão logística, com inclusão das principais variáveis de confusão, e com testagem para multicolinearidade, não encontrando diferenças estatisticamente significativas entre os infectados e não infectados quanto ao tempo até o primeiro ATB. Contudo, é interessante mencionar que a mediana de tempo até o primeiro ATB situou-se em 162 (IQR 120-207), o que significa que 75% da amostra tomaram ATB após 2 horas, o que pode ter inviabilizado demonstrar diferenças simplesmente porque poucos receberam a intervenção em tempo realmente curto. Tanto é que os valores p diferiram e tenderam à significância quanto a variável tempo foi dicotomizada em 1 hora ($p=0,099$), quando comparados com a dicotomização em 3 horas ($p=0,848$) e com a utilização do tempo como variável contínua ($p=0,431$). Na tabela 20, elencamos a classificação dos principais domínios

de vieses.

Tabela 20 - Avaliação do risco de viés para Hendrickson et al., 2020.

Avaliação do Risco de Viés		
Domínio de Viés	Avaliação	Comentários
Viés de Confusão	M	Confundidores principais controlados.
Viés de Seleção	L	Follow-up adequado à natureza da questão investigada. Follow-up iniciado no momento da intervenção para todos.
Viés de Classificação da Intervenção	L	Horário do trauma usado uniformemente para contagem do tempo até a intervenção.
Viés por Desvio da Intervenção Pretendida	L	Ainda que houvesse conhecimento sobre o intervalo até o primeiro ATB, não seria esperado que quaisquer co-intervenções impactassem o risco do desfecho infeccioso.
Viés por Dados Faltantes	L	Perdas aceitáveis de <i>follow-up</i> .
Viés de Detecção	M	Desfecho confirmado por estudos microbiológicos.
Viés de Seleção dos Resultados	M	Os métodos de análise de resultados empregados são consistentes com os métodos propostos pelos autores.
Classificação final do estudo: Risco Moderado		

A: viés de confusão. B: viés de seleção. C: viés de classificação da intervenção. D: viés por desvio da intervenção pretendida. E: viés por dados faltantes. F: viés de detecção. G: viés de seleção dos resultados. L: risco baixo. M: risco moderado. S: risco sério. C: risco crítico. NI: não informado. NC: não classificado. CDC: *Centers for Disease Control*. Fonte: (HENDRICKSON et al., 2020).

ANEXO C - A FERRAMENTA ROBINS-I

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Developed by: Jonathan AC Sterne, Miguel A Hernán, Barnaby C Reeves, Jelena Savović, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan, David Henry, Douglas G Altman, Mohammed T Ansari, Isabelle Boutron, James Carpenter, An-Wen Chan, Rachel Churchill, Asbjørn Hróbjartsson, Jamie Kirkham, Peter Juni, Yoon Loke, Terri Pigott, Craig Ramsay, Deborah Regidor, Hannah Rothstein, Lakhbir Sandhu, Pasqualina Santaguida, Holger J Schünemann, Beverly Shea, Ian Shrier, Peter Tugwell, Lucy Turner, Jeffrey C Valentine, Hugh Waddington, Elizabeth Waters, Penny Whiting and Julian PT Higgins

Version 1 August 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question

Participants	
Experimental intervention	
Comparator	
Outcomes	

List the confounding domains relevant to all or most studies

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

1

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	
Experimental intervention	
Comparator	

Is your aim for this study...?

- to assess the effect of *assignment to intervention*
- to assess the effect of *starting and adhering to intervention*

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

2

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

"Important" confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. "Validity" refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while "reliability" refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that "no statistically significant association" is not the same as "not predictive".

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

"Important" co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment (cohort-type studies)

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Bias domain	Signalling questions	Elaboration	Response options
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <u>N/PN</u> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If <u>Y/PY</u> to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	In rare situations, such as when studying harms that are very unlikely to be related to factors that influence treatment decisions, no confounding is expected and the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding, equivalent to a fully randomized trial. There is no NI (No information) option for this signalling question.	<u>Y / PY / PN / N</u>
	1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If <u>N/PN</u> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <u>Y/PY</u> , proceed to question 1.3.	If participants could switch between intervention groups then associations between intervention and outcome may be biased by time-varying confounding. This occurs when prognostic factors influence switches between intended interventions.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI
	1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If <u>N/PN</u> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <u>Y/PY</u> , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	If intervention switches are unrelated to the outcome, for example when the outcome is an unexpected harm, then time-varying confounding will not be present and only control for baseline confounding is required.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI
	Questions relating to baseline confounding only 1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Appropriate methods to control for measured confounders include stratification, regression, matching, standardization, and inverse probability weighting. They may control for individual variables or for the estimated propensity score. Inverse probability weighting is based on a function of the propensity score. Each method depends on the assumption that there is no unmeasured or residual confounding.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI

5

	1.5. If <u>Y/PY</u> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Appropriate control of confounding requires that the variables adjusted for are valid and reliable measures of the confounding domains. For some topics, a list of valid and reliable measures of confounding domains will be specified in the review protocol but for others such a list may not be available. Study authors may cite references to support the use of a particular measure. If authors control for confounding variables with no indication of their validity or reliability pay attention to the subjectivity of the measure. Subjective measures (e.g. based on self-report) may have lower validity and reliability than objective measures such as lab findings.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI
	1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	Controlling for post-intervention variables that are affected by intervention is not appropriate. Controlling for mediating variables estimates the direct effect of intervention and may introduce bias. Controlling for common effects of intervention and outcome introduces bias.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI
	Questions relating to baseline and time-varying confounding 1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that adjusted for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Adjustment for time-varying confounding is necessary to estimate the effect of starting and adhering to intervention, in both randomized trials and NRSI. Appropriate methods include those based on inverse probability weighting. Standard regression models that include time-updated confounders may be problematic if time-varying confounding is present.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI
	1.8. If <u>Y/PY</u> to 1.7: Were confounding domains that were adjusted for measured validly and reliably by the variables available in this study?	See 1.5 above.	NA / <u>Y / PY / PN / N</u> / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Can the true effect estimate be predicted to be greater or less than the estimated effect in the study because one or more of the important confounding domains was not controlled for? Answering this question will be based on expert knowledge and results in other studies and therefore can only be completed after all of the studies in the body of evidence have been reviewed. Consider the potential effect of each of the unmeasured domains and whether all important confounding domains not controlled for in the analysis would be likely to change the estimate in the same direction, or if one important confounding domain that was not controlled for in the analysis is likely to have a dominant impact.	Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

6

Bias in selection of participants into the study	2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	This domain is concerned only with selection into the study based on participant characteristics observed <i>after</i> the start of intervention. Selection based on characteristics observed <i>before</i> the start of intervention can be addressed by controlling for imbalances between experimental intervention and comparator groups in baseline characteristics that are prognostic for the outcome (baseline confounding). Selection bias occurs when selection is related to an effect of either intervention or a cause of intervention and an effect of either the outcome or a cause of the outcome. Therefore, the result is at risk of selection bias if selection into the study is related to both the intervention and the outcome.	Y / PY / PN / N / NI
	2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI NA / Y / PY / PN / N / NI
	2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	If participants are not followed from the start of the intervention then a period of follow up has been excluded, and individuals who experienced the outcome soon after intervention will be missing from analyses. This problem may occur when prevalent, rather than new (incident), users of the intervention are included in analyses.	Y / PY / PN / N / NI
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases? Risk of bias judgement Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?	It is in principle possible to correct for selection biases, for example by using inverse probability weights to create a pseudo-population in which the selection bias has been removed, or by modelling the distributions of the missing participants or follow up times and outcome events and including them using missing data methodology. However such methods are rarely used and the answer to this question will usually be "No". See Table 1. If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Y / PY / PN / N / NI Low / Moderate / Serious / Critical / NI Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

7

Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	A pre-requisite for an appropriate comparison of interventions is that the interventions are well defined. Ambiguity in the definition may lead to bias in the classification of participants. For individual-level interventions, criteria for considering individuals to have received each intervention should be clear and explicit, covering issues such as type, setting, dose, frequency, intensity and/or timing of intervention. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the question relates to whether the population is clearly defined, and the answer is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	In general, if information about interventions received is available from sources that could not have been affected by subsequent outcomes, then differential misclassification of intervention status is unlikely. Collection of the information at the time of the intervention makes it easier to avoid such misclassification. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the answer to this question is likely to be 'Yes'.	Y / PY / PN / N / NI
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome? Risk of bias judgement	Collection of the information at the time of the intervention may not be sufficient to avoid bias. The way in which the data are collected for the purposes of the NRSI should also avoid misclassification. See Table 1.	Y / PY / PN / N / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes or interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

8

Bias due to deviations from intended interventions	If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2	
	4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	<p>Deviations that happen in usual practice following the intervention (for example, cessation of a drug intervention because of acute toxicity) are part of the intended intervention and therefore do not lead to bias in the effect of assignment to intervention.</p> <p>Deviations may arise due to expectations of a difference between intervention and comparator (for example because participants feel unlucky to have been assigned to the comparator group and therefore seek the active intervention, or components of it, or other interventions). Such deviations are not part of usual practice, so may lead to biased effect estimates. However these are not expected in observational studies of individuals in routine care.</p>
	4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	Deviations from intended interventions that do not reflect usual practice will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Furthermore, bias will arise only if there is imbalance in the deviations across the two groups.
	If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6	
	4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Risk of bias will be higher if unplanned co-interventions were implemented in a way that would bias the estimated effect of intervention. Co-interventions will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Bias will arise only if there is imbalance in such co-interventions between the intervention groups. Consider the co-interventions, including any pre-specified co-interventions, that are likely to affect the outcome and to have been administered in this study. Consider whether these co-interventions are balanced between intervention groups.
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care during the trial. Consider whether implementation of the intervention was successful for most participants.	
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Risk of bias will be higher if participants did not adhere to the intervention as intended. Lack of adherence includes imperfect compliance, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned	

9

		<p>intervention throughout follow up, and answer 'No' or 'Probably No' if this proportion is high enough to raise concerns. Answer 'Yes' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible.</p> <p>We distinguish between analyses where follow-up time after interventions switches (including cessation of intervention) is assigned to (1) the new intervention or (2) the original intervention. (1) is addressed under time-varying confounding, and should not be considered further here.</p>	
	4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	<p>It is possible to conduct an analysis that corrects for some types of deviation from the intended intervention. Examples of appropriate analysis strategies include inverse probability weighting or instrumental variable estimation. It is possible that a paper reports such an analysis without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information. Specialist advice may be needed to assess studies that used these approaches.</p>	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	<p>If everyone in one group received a co-intervention, adjustments cannot be made to overcome this.</p> <p>See Table 2</p>	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	

10

Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	“Nearly all” should be interpreted as “enough to be confident of the findings”, and a suitable proportion depends on the context. In some situations, availability of data from 95% (or possibly 90%) of the participants may be sufficient, providing that events of interest are reasonably common in both intervention groups. One aspect of this is that review authors would ideally try and locate an analysis plan for the study.	Y / PY / PN / N / NI
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Missing intervention status may be a problem. This requires that the <i>intended</i> study sample is clear, which it may not be in practice.	Y / PY / PN / N / NI
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	This question relates particularly to participants excluded from the analysis because of missing information on confounders that were controlled for in the analysis.	Y / PY / PN / N / NI
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	This aims to elicit whether either (i) differential proportion of missing observations or (ii) differences in reasons for missing observations could substantially impact on our ability to answer the question being addressed. “Similar” includes some minor degree of discrepancy across intervention groups as expected by chance.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	Evidence for robustness may come from how missing data were handled in the analysis and whether sensitivity analyses were performed by the investigators, or occasionally from additional analyses performed by the systematic reviewers. It is important to assess whether assumptions employed in analyses are clear and plausible. Both content knowledge and statistical expertise will often be required for this. For instance, use of a statistical method such as multiple imputation does not guarantee an appropriate answer. Review authors should seek naive (complete-case) analyses for comparison, and clear differences between complete-case and multiple imputation-based findings should lead to careful assessment of the validity of the methods used.	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI	
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

11

Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Some outcome measures involve negligible assessor judgment, e.g. all-cause mortality or non-repeatable automated laboratory assessments. Risk of bias due to measurement of these outcomes would be expected to be low.	Y / PY / PN / N / NI
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	If outcome assessors were blinded to intervention status, the answer to this question would be ‘No’. In other situations, outcome assessors may be unaware of the interventions being received by participants despite there being no active blinding by the study investigators; the answer to this question would then also be ‘No’. In studies where participants report their outcomes themselves, for example in a questionnaire, the outcome assessor is the study participant. In an observational study, the answer to this question will usually be ‘Yes’ when the participants report their outcomes themselves.	Y / PY / PN / N / NI
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Comparable assessment methods (i.e. data collection) would involve the same outcome detection methods and thresholds, same time point, same definition, and same measurements.	Y / PY / PN / N / NI
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	This question refers to differential misclassification of outcomes. Systematic errors in measuring the outcome, if present, could cause bias if they are related to intervention or to a confounder of the intervention-outcome relationship. This will usually be due either to outcome assessors being aware of the intervention received or to non-comparability of outcome assessment methods, but there are examples of differential misclassification arising despite these controls being in place.	Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

12

Bias in selection of the reported result	Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
	7.1 ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	For a specified outcome domain, it is possible to generate multiple effect estimates for different measurements. If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / PN / N / NI
	7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Because of the limitations of using data from non-randomized studies for analyses of effectiveness (need to control confounding, substantial missing data, etc), analysts may implement different analytic methods to address these limitations. Examples include unadjusted and adjusted models; use of final value vs change from baseline vs analysis of covariance; different transformations of variables; a continuously scaled outcome converted to categorical data with different cut-points; different sets of covariates used for adjustment; and different analytic strategies for dealing with missing data. Application of such methods generates multiple estimates of the effect of the intervention versus the comparator on the outcome. If the analyst does not pre-specify the methods to be applied, and multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / PN / N / NI
	7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Particularly with large cohorts often available from routine data sources, it is possible to generate multiple effect estimates for different subgroups or simply to omit varying proportions of the original cohort. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	

13

Overall bias	Risk of bias judgement	See Table 3.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

14

Table 1. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: pre-intervention and at-intervention domains

Judgement	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	No confounding expected.	(i) All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; <i>and</i> (ii) For each participant, start of follow up and start of intervention coincided.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention.
<u>Moderate risk of bias</u> (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	(i) Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; <i>and</i> (ii) Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study may have been related to intervention and outcome; <i>and</i> The authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide for all participants; <i>and</i> (a) the proportion of participants for which this was the case was too low to induce important bias; <i>or</i> (b) the authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (c) the review authors are confident that the rate (hazard) ratio for the effect of intervention remains constant over time.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Some aspects of the assignments of intervention status were determined retrospectively.
<u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);	(i) At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for; <i>or</i> (ii) Reliability or validity of measurement of an important domain was low enough that we expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study was related (but not very strongly) to intervention and outcome; <i>and</i> This could not be adjusted for in analyses; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide; <i>and</i> A potentially important amount of follow-up time is missing from analyses; <i>and</i> The rate ratio is not constant over time.	(i) Intervention status is not well defined; <i>or</i> (ii) Major aspects of the assignments of intervention status were determined in a way that could have been affected by knowledge of the outcome.
<u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);	(i) Confounding inherently not controllable <i>or</i> (ii) The use of negative controls strongly suggests unmeasured confounding.	(i) Selection into the study was very strongly related to intervention and outcome; <i>and</i> This could not be adjusted for in analyses; <i>or</i> (ii) A substantial amount of follow-up time is likely to be missing from analyses; <i>and</i> The rate ratio is not constant over time.	(Unusual) An extremely high amount of misclassification of intervention status, e.g. because of unusually strong recall biases.
<u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias for this domain.	No information on whether confounding might be present.	No information is reported about selection of participants into the study or whether start of follow up and start of intervention coincide.	No definition of the intervention or no explanation of the source of information about intervention status is reported.



Table 2. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: post-intervention domains

Judgement	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
Low risk of bias (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	<p>Effect of assignment to intervention: (i) Any deviations from intended intervention reflected usual practice; or (ii) Any deviations from usual practice were unlikely to impact on the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: The important co-interventions were balanced across intervention groups, and there were no deviations from the intended interventions (in terms of implementation or adherence) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Data were reasonably complete; or (ii) Proportions of and reasons for missing participants were similar across intervention groups; or (iii) The analysis addressed missing data and is likely to have removed any risk of bias.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; and (ii) The outcome measure was unlikely to be influenced by knowledge of the intervention received by study participants (i.e. is objective) or the outcome assessors were unaware of the intervention received by study participants; and (iii) Any error in measuring the outcome is unrelated to intervention status.</p>	<p>There is clear evidence (usually through examination of a pre-registered protocol or statistical analysis plan) that all reported results correspond to all intended outcomes, analyses and sub-cohorts.</p>

17

Moderate risk of bias (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	<p>Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice, but their impact on the outcome is expected to be slight.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were deviations from intended intervention, but their impact on the outcome is expected to be slight. or (ii) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; and The analysis was appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of and reasons for missing participants differ slightly across intervention groups; and (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; and (ii) The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and (iii) Any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status.</p>	<p>(i) The outcome measurements and analyses are consistent with an <i>a priori</i> plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; and (ii) There is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and (iii) There is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results.</p>
---	---	--	--	--

18

<p><u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);</p>	<p>Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) Proportions of missing participants differ substantially across interventions; <i>or</i> Reasons for missingness differ substantially across interventions; <i>and</i> (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data; <i>or</i> Missing data were addressed inappropriately in the analysis; <i>or</i> The nature of the missing data means that the risk of bias cannot be removed through appropriate analysis.</p>	<p>(i) The methods of outcome assessment were not comparable across intervention groups; <i>or</i> (ii) The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants); <i>and</i> The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants; <i>or</i> (iii) Error in measuring the outcome was related to intervention status.</p>	<p>(i) Outcomes are defined in different ways in the methods and results sections, or in different publications of the study; <i>or</i> (ii) There is a high risk of selective reporting from among multiple analyses; <i>or</i> (iii) The cohort or subgroup is selected from a larger study for analysis and appears to be reported on the basis of the results.</p>
---	--	---	--	--

<p><u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);</p>	<p>Effect of assignment to intervention: There were substantial deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.</p> <p>Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were substantial imbalances in important co-interventions across intervention groups, or there were substantial deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.</p>	<p>(i) (Unusual) There were critical differences between interventions in participants with missing data; <i>and</i> (ii) Missing data were not, or could not, be addressed through appropriate analysis.</p>	<p>The methods of outcome assessment were so different that they cannot reasonably be compared across intervention groups.</p>	<p>(i) There is evidence or strong suspicion of selective reporting of results; <i>and</i> (ii) The unreported results are likely to be substantially different from the reported results.</p>
---	---	---	--	--

<u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias for this domain.	No information is reported on whether there is deviation from the intended intervention.	No information is reported about missing data or the potential for data to be missing.	No information is reported about the methods of outcome assessment.	There is too little information to make a judgement (for example, if only an abstract is available for the study).
--	--	---	---	---



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Table 3. Interpretation of domain-level and overall risk of bias judgements in ROBINS-I

Judgement	Within each domain	Across domains	Criterion
Low risk of bias	The study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain	The study is comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low risk of bias for all domains .
Moderate risk of bias	The study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study provides sound evidence for a non-randomized study but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains .
Serious risk of bias	the study has some important problems in this domain	The study has some important problems	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain.
Critical risk of bias	the study is too problematic in this domain to provide any useful evidence on the effects of intervention	The study is too problematic to provide any useful evidence and should not be included in any synthesis	The study is judged to be at critical risk of bias in at least one domain .
No information	No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain	No information on which to base a judgement about risk of bias	There is no clear indication that the study is at serious or critical risk of bias <i>and</i> there is a lack of information in one or more key domains of bias (<i>a judgement is required for this</i>).



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ANEXO D – APROVAÇÃO DO ARTIGO NA REVISTA

Artigo Aceito - Revista Acta Ortopédica Brasileira #263176 2

Yahoo/Enviados ☆



actaortopedicabrasileira <actaortopedicabrasileira@uol.com.br>

Para: joaogtm@yahoo.com.br



qua., 4 de mai. às 17:02



Prezado(a) Doutor(a) Joao Marchiori,

Informamos a V.Sa. que o manuscrito "Tempo até o início da antibioticoprofilaxia e o risco de infecção em fraturas expostas: uma revisão sistemática" foi aprovado para publicação na Revista Acta Ortopédica Brasileira.

Enviaremos as adequações de forma posteriormente para sua apreciação.

Agradecemos sua colaboração e se for de seu interesse, para consulta ao seu artigo após a publicação, acesse no site da SciELO www.scielo.br/aob ou www.actaortopedica.com.br.

Colocamo-nos à disposição para suas observações.

Atenciosamente,

Fabiola Costa

Carla Lusquinho de Oliveira

Arthur Tadeu de Assis

Atha Comunicação e Editora

22 anos - Excelência em Gestão Editorial Científica

WhatsApp: (55 11) 99280-8565

Qualis Periódicos

* Evento de Classificação:

CLASSIFICAÇÕES DE PERIÓDICOS QUADRIÊNIO 2013-2016

Área de Avaliação:

-- SELECIONE --

ISSN:

1809-4406

Título:

ACTA ORTOPÉDICA BRASILEIRA

Classificação:

B1

Consultar

Cancelar

Periódicos

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
1809-4406	ACTA ORTOPÉDICA BRASILEIRA	INTERDISCIPLINAR	B1
1809-4406	ACTA ORTOPÉDICA BRASILEIRA	MEDICINA II	B1

Início Anterior 1 Próxima Fim

1 a 3 de 3 registro(s)

PLATAFORMA
Supupira

CAPES

UFERN

RNP
REDE NACIONAL DE
ENSINO E PESQUISA

Compatibilidade

Versão do sistema: 3.60.0

Copyright 2022 Capes. Todos os direitos reservados.