

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E
OFTALMOLOGIA

Túlio Vinícius de Oliveira Campos

**Estudo comparativo entre o tempo de antibioticoterapia adjuvante e a taxa de
recidiva de infecção nas osteomielites pós-traumáticas aguda e crônica**

Belo Horizonte

2021

Túlio Vinícius de Oliveira Campos

Estudo comparativo entre o tempo de antibioticoterapia adjuvante e a taxa de recidiva de infecção nas osteomielites pós-traumáticas aguda e crônica e a diferença entre seus desfechos

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em ciências aplicadas à cirurgia e oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio
Percope de Andrade

Belo Horizonte

2021

C198e Campos, Túlio Vinicius de Oliveira.
Estudo comparativo entre o tempo de antibioticoterapia adjuvante e a taxa de recidiva de infecção nas osteomielites pós-traumáticas aguda e crônica [manuscrito]. / Túlio Vinicius de Oliveira Campos. - - Belo Horizonte: 2021.
106f.: il.
Orientador (a): Marco Antônio Percope de Andrade.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Osteomielite. 2. Terapêutica. 3. Antibacterianos. 4. Recidiva. 5. Dissertação Acadêmica. I. Andrade, Marco Antônio Percope de. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WE 251

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O TEMPO DE ANTIBIOTICOTERAPIA ADJUVANTE E A TAXA DE RECIDIVA DE INFECÇÃO NAS OSTEOMIELITES PÓS-TRAUMÁTICAS AGUDA E CRÔNICA

TÚLIO VINICIUS DE OLIVEIRA CAMPOS

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia **trinta de agosto de dois mil e vinte e um**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

MAURO JOSÉ COSTA SALLES

UNIFESP

VINCENZO GIORDANO NETO

HOSPITAL MIGUEL COUTO

GUILHERME MOREIRA DE ABREU E SILVA

UFMG

ROBINSON ESTEVES SANTOS PIRES

UFMG

MARCO ANTONIO PERCOPE DE ANDRADE - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 30 de agosto de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Vincenzo Giordano, Usuário Externo**, em 31/08/2021, às 08:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robinson Esteves Santos Pires, Professor do Magistério Superior**, em 01/09/2021, às 07:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marco Antonio Percope de Andrade, Professor do Magistério Superior**, em 01/09/2021, às 12:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Jose Costa Salles, Usuário Externo**, em 27/09/2021, às 17:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Moreira de Abreu e Silva, Professor do Magistério Superior**, em 08/10/2021, às 11:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0916789** e o código CRC **A5EF948C**.

DEDICATÓRIA

Ana Paula, pelo amor, compreensão e incentivo incondicional.

Aos meus pais, Emerson e Jane, que não mediram esforços para oferecer uma base sólida para minha formação e me apoiam em cada passo.

Ao meu irmão Bruno, pelo companheirismo e tolerância desde a infância.

Ao professor Marco Antônio pelo incentivo desde o momento em que nos conhecemos e por ser o "norte" para seus ex-residentes e alunos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço os pacientes do Ambulatório de Infectologia do Hospital Risoleta Tolentino Neves por confiarem na proposta do estudo e na nossa equipe para conduzir seu tratamento.

Ao exemplo de ética profissional e humanismo no tratamento aos pacientes, a companheira dos ambulatórios de infectologia, Dra. Edna Marileia Leite e sua fiel escudeira Dra. Simony da Silva Gonçalves.

Ao enfermeiro Rafael Luiz de Pinho Teixeira Mourão pela amizade e compromisso na assistência aos pacientes com osteomielite incluídos no estudo. A sua alegria e disposição tornou a tarefa muito mais fácil.

À secretária da ortopedia, Célia Regina, pela amizade, atitude fraternal e ajuda na logística do trabalho.

Agradeço meus familiares por apoiarem nos diversos momentos da minha formação profissional. À minha madrinha Dulcinalva e padrinho Jaime, vocês contribuíram para esse momento.

Aos amigos de anos, Daniel Antônio, Klaus, Gustavo Toledo e Sérgio Jacobovitz. Vocês foram importantes, cada um do seu modo, me oferecendo uma boa conversa e palavras de incentivo quando mais precisei.

Aos professores do Núcleo de Neurociências (NNC) do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG: Márcio Flávio Dutra Moraes, André Ricardo Massenssini e Maria Carolina Doretto (Carol). Vocês me acolheram na família do NNC em 2001 e foram fundamentais nesta trajetória.

Ao professor Marcus Vinicius Gomez, que me orientou no mestrado e sempre foi inspiração.

Aos ortopedistas, residentes da ortopedia e profissionais de saúde de todas as classes que participaram do atendimento aos pacientes incluídos no estudo. Em especial, agradeço ao colega ortopedista Dr. Marcelo Perucci e ao residente Dr. Felipe Maciel. Sem vocês esse trabalho não seria concluído.

Aos funcionários do HRTN pelo cuidado primoroso dispensado aos pacientes.

A instituição HRTN por confiar na proposta e permitir que o estudo fosse conduzido em suas dependências.

“Não deixe que as doutrinas vigentes entorpeçam seu cérebro” (Alexander Fleming, data desconhecida)

RESUMO

Introdução: A duração da antibioticoterapia pós-operatória em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da osteomielite pós-traumática (OPT) baseia-se em estudos com baixa qualidade. A proposta deste estudo foi comparar a taxa de recorrência da infecção nos pacientes que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia.

Método: Foi realizado estudo longitudinal prospectivo randomizado que comparou pacientes com OPT que receberam antibioticoterapia por seis, 12 e 24 semanas após o desbridamento cirúrgico. Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente pelo período de 12 meses após a interrupção do tratamento com antibióticos. Foram incluídos 163 pacientes com OPT alocados por meio de sorteio em três grupos: I) antibioticoterapia por 6 semanas (n=80); II) antibioticoterapia por 12 semanas (n=59); e III) antibioticoterapia por 24 semanas (n=24). **Resultados:** Não houve diferença na taxa de recidiva de infecção nos três grupos estudados três (p=0,98) e 12 meses (p=0,19) após a interrupção da antibioticoterapia. Houve diferença estatisticamente significativa na taxa de efeitos adversos nos três grupos (Qui-quadrado; p=0,01). Pacientes que receberam antibiótico por 24 semanas apresentaram efeitos adversos com maior frequência se comparados aos pacientes que receberam seis (z-score, p=0,017) e 12 semanas (z-score, p=0,005). **Discussão:** Os resultados do estudo corroboram a tendência da literatura em preconizar seis semanas de antibioticoterapia adjuvante no tratamento da OPT. Períodos de tratamento com duração superior implicam em maior incidência de efeitos adversos. Este estudo tem como diferencial a restrição da população aos pacientes com OPT que foram submetidos a tratamento cirúrgico e acompanhados pelo período de um ano após a interrupção da antibioticoterapia. **Conclusões:** A taxa de recidiva da infecção em pacientes com OPT que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia adjuvante não foi diferente e a taxa de efeitos adversos foi maior nos pacientes que receberam 24 semanas de antibioticoterapia. A taxa de recidiva foi influenciada pelo fato da infecção ser polimicrobiana ou pela cronicidade do processo infeccioso.

Palavras-chave: Osteomielite; tratamento; antibiótico

ABSTRACT

Introduction: The duration of antibiotic therapy in patients with post-traumatic osteomyelitis (PTO) is based on studies of low quality. The purpose of this study was to assess whether the recurrence rate of infection differs among patients treated with antibiotics for six, 12 and 24 weeks. Other outcomes assessed were the incidence of adverse events and the relationship between recurrence rate and whether the infection was acute/chronic or is polymicrobial. **Method:** A prospective randomized longitudinal study included patients with PTO who received antibiotic therapy for six, 12 and 24 weeks following surgical treatment. Patients were followed up for 12 months after the end of antibiotic treatment. Patients were allocated into three groups according to duration of antibiotic treatment: I) 6 weeks (n = 80); II) 12 weeks (n = 59); and III); and 24 weeks (n = 24). Statistical analysis was performed using SPSS software. **Results:** There was no difference regarding the recurrence rate of infection among the three groups. Patients who received antibiotics for 24 weeks showed a higher incidence of adverse effects in comparison to patients who received six (z-score, p = 0.017) and 12 weeks (z-score, p = 0.005). Polymicrobial infections were more common in patients with acute than chronic PTO (Chi-square, p = 0.03; odds ratio = 4.6; CI 1.02-20.8). There was no association between recurrence of infection and whether it is acute or chronic. **Discussion:** The study results supported the recommendation for six weeks of adjuvant antibiotic therapy to PTO and showed that antimicrobial therapy longer than 12 weeks increased the incidence of adverse effects. The study evaluated patients with PTO who underwent surgical treatment. **Conclusions:** Duration of antimicrobial therapy longer than six weeks did not reduce the recurrence of infection in patients with PTO. The rate of adverse effects was higher in patients who received 24 weeks of antibiotic therapy in comparison to six and twelve weeks. Polymicrobial infection or whether it is acute or chronic did not influence the recurrence rate. **Keywords:** osteomyelitis; treatment; antibiotic

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estratégia de busca utilizada na revisão da literatura

Figura 2: Alocação dos pacientes nos grupos

Figura 3: Taxa de infecção no Hospital Risoleta Tolentino Neves x linha do tempo

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Descritores utilizados na revisão da literatura
- Tabela 2:** Resumo dos principais estudos que abordam a antibioticoterapia na osteomielite
- Tabela 3:** Exames laboratoriais e de imagem solicitados para os pacientes incluídos no estudo
- Tabela 4:** Dados epidemiológicos gerais dos pacientes incluídos no estudo
- Tabela 5:** Caracterização ortopédica dos pacientes incluídos no estudo
- Tabela 6:** Conduta ortopédica nos pacientes incluídos no estudo e taxa de consolidação
- Tabela 7:** Taxa de recidiva da infecção 90 dias após interrupção da antibioticoterapia nos pacientes que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia
- Tabela 8:** Taxa de recidiva da infecção em um ano nos pacientes que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia
- Tabela 9:** Incidência de efeitos adversos nos 3 grupos estudados
- Tabela 10:** Análise descritiva da distribuição dos efeitos adversos por grupo
- Tabela 11:** Correlação entre a recidiva de infecção e a presença de infecção polimicrobiana
- Tabela 12:** Correlação entre infecção polimicrobiana e efeitos adversos
- Tabela 13:** Correlação entre a infecção polimicrobiana e tipo de osteomielite
- Tabela 14:** Taxa de recidiva da infecção após a interrupção do antibiótico nos pacientes com osteomielite aguda x crônica
- Tabela 15:** Comparação dos dados epidemiológicos dos pacientes com osteomielite aguda e crônica
- Tabela 16:** Comparação das variáveis quantitativas entre os grupos com osteomielite crônica e aguda
- Tabela 17:** Distribuição dos materiais de osteossíntese nos três grupos estudados
- Tabela 18:** Proporção dos microorganismos nas culturas
- Tabela 19:** Proporção de segmentos acometidos pela osteomielite pós-traumática
- Tabela 20:** Comparação entre os três grupos de pacientes com OPT aguda
- Tabela 21:** Comparação entre os três grupos de pacientes com OPT crônica
- Tabela 22:** Associação entre procedimento cirúrgico realizado e taxa de recidiva em 90 dias e um ano

LISTA DE ABREVIATURAS

a.C.: antes de Cristo

ALT: Alanina Aminotransferase

AO Foundation: Fundação AO (AO/ASIF, "Arbeitsgemeinschaft für osteosynthesefragen")

AST: Aspartato Aminotransferase

ATB: Antimicrobiano

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

CDC/NHSN - *Center for Disease Control/ National Healthcare Safety Network*

DM: Diabetes mellitus

EMAD: Equipe Multiprofissional de Atenção Domiciliar

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves

IRA: Insuficiência Renal Aguda

MeSH: *Medical Subject Headings*

MRSA: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à metilina)

NEPE: Núcleo de Ensino e Pesquisa

NHCB: Não Houve Crescimento Bacteriano

OPT: Osteomielite após Trauma ou Osteomielite "pós-traumática"

OVIVA: *Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection*

PCR: Proteína C Reativa

PICO: Paciente - Intervenção - Comparação - Resultado ou "Outcome"

PICC: *Peripherally Inserted Central Catheter*

PSF: Programa de Saúde da Família

SBOT: Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia

SCIH: Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprim

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TSAO: Terapia Sequencial Ambulatorial Oral

TSAI: Terapia Sequencial Ambulatorial Injetável

UPA: Unidade de Pronto Atendimento

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Comparação da taxa de efeitos adversos dos pacientes submetidos a seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia

Gráfico 2: Valores médios da proteína C reativa nos pacientes com osteomielite aguda e crônica x tempo

Gráfico 3: Valores médios da hemossedimentação nos pacientes com osteomielite aguda e crônica x tempo

Gráfico 4: Valores médios da contagem de leucócitos nos pacientes com osteomielite aguda e crônica x tempo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Osteomielite	21
2.2 Infecção associada a implante ortopédico	22
2.3 Antibioticoterapia na osteomielite	26
3 OBJETIVO	34
3.1 Objetivos secundários	34
4 MÉTODO	35
4.1 Cenário do estudo e sua integração com a rede de assistência	35
4.2 Avaliação dos pacientes	37
4.3 Desenho	39
4.4 População estudada	39
4.5 Alocação dos pacientes nos grupos	42
4.6 Coleta dos dados	45
4.7 Conduta médica nos efeitos adversos	46
4.8 Análise estatística	46
5 RESULTADOS	47
6 DISCUSSÃO	70
7 CONCLUSÕES	80
8 REFERÊNCIAS	81
9 APÊNDICES	86
APÊNDICE 1: O MODELO ASSISTENCIAL DA CLÍNICA ORTOPÉDICA AO PACIENTE COM OSTEOMIELITE NO HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES	86
APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	89
APÊNDICE 3: ESQUEMAS DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPREGADOS NOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO	91
10 ANEXOS	96
ANEXO 1: APROVAÇÃO NA CÂMARA DEPARTAMENTAL	96
ANEXO 2: PARECER DO NÚCLEO DE ENSINO E PESQUISA DO HRTN	97

ANEXO 3: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	99
ANEXO 4: DADOS DO SERVIÇO DE CONTROLE E INFECÇÃO HOSPITALAR DO HRTN	103

1 INTRODUÇÃO

O tratamento não cirúrgico das fraturas predominou por séculos, sendo, as imobilizações gessadas e trações, utilizadas com frequência desde os 3000 anos a.C., no Egito antigo, até a primeira metade do século XX. A fixação interna das fraturas cresceu com o aprimoramento dos implantes, das técnicas cirúrgicas e anestésicas. (1) O conceito de redução aberta e fixação interna estável ganhou popularidade nos anos 1960, influenciado pela *AO Foundation* (AO/ASIF, *Arbeitsgemeinschaft für osteosynthesefragen*) que defendia essa estratégia para restaurar o alinhamento anatômico e permitir a mobilização funcional precoce. O objetivo era minimizar as sequelas provocadas pela imobilização prolongada como rigidez articular e atrofia muscular.(2)

A infecção associada ao tratamento cirúrgico das fraturas, também conhecida como osteomielite após trauma (OPT), causa dor crônica, retardo de consolidação, limitação física e pode culminar na amputação e morte. A popularização do tratamento cirúrgico é um dos fatores responsáveis pelo crescimento desta complicação, porém outros fatores como lesão das partes moles, comorbidades e presença de foco infeccioso não tratado contribuem para sua ocorrência. (3) O custo para tratamento da OPT pode chegar a 108.000 dólares por paciente. (3) A taxa de recorrência de infecções após a osteossíntese de fraturas na população geral pode chegar a 20%, levando à necessidade de novas intervenções e antibioticoterapia prolongada. (2,3) Estudos sobre o tema são necessários para definir estratégias custo-efetivas para tratar esses pacientes.

A incidência das fraturas aumentou na população geral. Nos pacientes jovens houve aumento na incidência dos traumatismos de alta energia e a mortalidade foi reduzida pela implantação de sistemas de resposta rápida para urgências e emergências nos grandes centros e pela evolução das técnicas de ressuscitação. (4) Essa mudança de paradigma fez com que pacientes com lesões graves de extremidade e, por isso, com maior predisposição para a OPT, sejam também atendidos pela equipe da ortopedia.(4) Nos idosos os traumatismos de baixa energia são a principal causa de fraturas e sua incidência acompanha o aumento da expectativa de vida da população. (5) A ocorrência da OPT neste grupo de pacientes

está ligada à presença de comorbidades como a obesidade e diabetes mellitus que reduzem a sua imunidade. (6–9)

A duração da antibioticoterapia nas OPTs não está definida. Muitos autores preconizam seu emprego endovenoso por quatro a seis semanas, seguido de transição para a via oral pelo período de três a seis meses, relatando maior sucesso no tratamento. (10) Outros estudos sugerem o tratamento com antibióticos parenterais por período reduzido de uma semana ou antibioticoterapia por via oral desde o início do tratamento, ambos mantidos por um período máximo de seis semanas. (11,12) Neste caso, a taxa de complicações relacionadas à toxicidade das medicações e o custo seriam reduzidos.

Meta-análise reuniu resultados de oito estudos, totalizando 282 pacientes com osteomielite crônica confirmada por biópsia óssea. A maioria dos estudos incluídos tinha mais de 20 anos e não descreveu a ocorrência de infecção por bactérias multirresistentes. Esse achado foi apontado como uma limitação pelos autores, porém não foi publicada atualização da revisão até o momento. A conclusão foi que não existem evidências para a antibioticoterapia prolongada, qualquer que seja a via de administração. Todavia, os autores concordam que existem poucos ensaios que avaliaram prospectivamente a duração e via de administração da antibioticoterapia no tratamento da osteomielite.(13)

O caráter retrospectivo dos estudos e a falha na interação entre ortopedistas e infectologistas dificultam o surgimento de publicações robustas sobre o tema. Sugere-se que os novos estudos sejam prospectivos e comparativos em relação a diferentes regimes de antibioticoterapia ou abordagens cirúrgicas, auxiliando na criação de protocolos que melhorarão os resultados do tratamento da osteomielite. (14,15)

Devido à escassez de estudos que comparam diferentes tempos de antibioticoterapia no tratamento da OPT, este estudo se propôs a avaliar se existe diferença na recorrência da infecção em três meses e um ano, em pacientes que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia após o tratamento cirúrgico da infecção. Além disso, as complicações advindas da antibioticoterapia prolongada foram monitoradas. A presente tese teve como objetivo definir o tempo mínimo de antibioticoterapia no tratamento de pacientes com OPT. Para isso, foi proposto estudo prospectivo, randomizado que incluiu pacientes submetidos a fixação da fratura com

implante e que desenvolveram osteomielite pós-traumática. Desse modo, além de restringir a amostra aos pacientes vítimas de traumatismo e fraturas com indicação de tratamento cirúrgico, os resultados se aplicam aos pacientes com OPT associada a biofilme. A hipótese nula é de que pacientes que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia adjuvante não apresentariam diferença na taxa de recidiva da OPT.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Vários estudos abordam o tratamento das osteomielites aguda e crônica. Para definir as referências que seriam incluídas na revisão da literatura da tese, conduziu-se uma revisão narrativa da literatura que incluiu artigos das bases de dados *PubMed*, *Scielo* e *Google Scholar*. A última consulta foi realizada em 27 de janeiro de 2021 e incluiu termos padronizados na biblioteca virtual de saúde (BVS) e outros termos necessários para ampliar a busca.

A busca na base de dados *PubMed* incluiu a definição de um descritor *Mesh* (*Medical Subject Headings*) com o objetivo de restringir o número de artigos. Após busca por termos na BVS (<http://bvsalud.org>) utilizou-se o termo *Mesh* Osteomielite / *Osteomyelitis* / *Osteomielitis* para definir os pacientes que seriam incluídos na pesquisa. A tabela 1 resume a estratégia utilizada para definir os termos de busca orientados pela pergunta PICO (Paciente - Intervenção - Comparação - Resultado ou "Outcome").

Tabela 1: Descritores utilizados na revisão da literatura

<p>População</p> <p>Osteomielite / Osteomyelitis / Osteomielitis (termo Mesh)</p> <p>Obs.: Para restrição da população, utilizamos os termos: posttrauma* e secondary</p>
<p>Intervenção</p> <p>Antibioticoterapia/ treatment</p> <p>Tratamento farmacológico / drug therapy /tratamiento farmacológico</p> <p>Antibacterianos / Anti-Bacterial Agents / Antibacterianos</p> <p>Assistência de Longa Duração / Long-Term Care / Cuidados a Largo Plazo</p>
<p>Comparação</p> <p>Não houve restrição aos estudos neste quesito</p>
<p>Outcome</p> <p>Falha de Tratamento / Treatment Failure / Insuficiencia del Tratamiento</p> <p>Resultado do Tratamento / Treatment Outcome / Resultado del Tratamiento</p> <p>Resultados/ outcomes</p>

No *PubMed*, foi construída a seguinte fórmula para busca: **((osteomyelitis[MeSH Terms]) AND ((Posttrauma*) OR Secondary)) AND ((((((((((Anti-Bacterial Agents) OR drug therapy) OR Long-Term Care) OR treatment)))) OR antibiotic*) OR antimicrobial*)) AND (((Treatment Failure) OR Treatment Outcome))), que resultou em 291 artigos. O título e resumo de cada trabalho foi avaliado e aqueles que não interessavam à revisão foram descartados. Foram selecionados 12 artigos sobre antibioticoterapia na osteomielite que foram utilizados na seção 2.3 - Antibioticoterapia na osteomielite.**

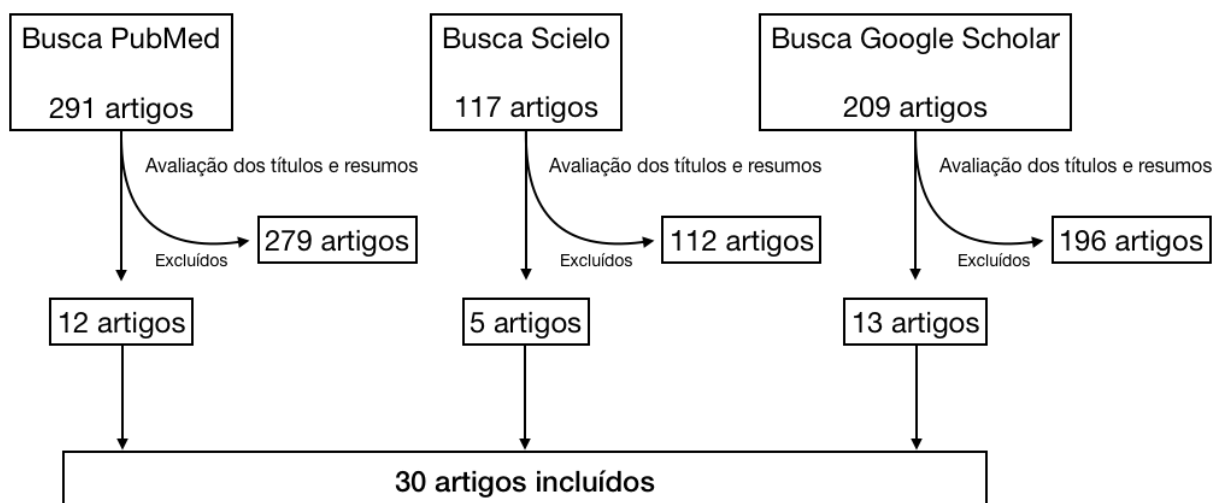
Para evitar que artigos não indexados no *PubMed* fossem descartados, foi realizada também a busca na base de dados *Scielo*, sendo utilizados os termos "osteomielite e tratamento", com identificação de 49 artigos, e "Osteomyelitis and treatment" com recuperação de 68 artigos. Após a avaliação dos títulos e resumos foram identificados cinco estudos para inclusão na revisão.

Por fim, foi realizada busca no site *Google Scholar* por artigos que citaram a revisão sistemática da *Cochrane* publicada por Conterno LO em 2009 e revisada em 2013. Foram encontradas 160 citações para a primeira versão e 49 para a atualização de 2013. Após análise dos títulos e resumos, foram incluídos 13 artigos na revisão da literatura.

Os critérios utilizados para exclusão dos estudos foram: 1) relatos de caso; 2) estudos sobre diagnóstico; 3) estudos que não incluíram pacientes com OPT; 4) estudos sobre ciência básica. Revisões sistemáticas, revisões narrativas, séries de casos, estudos comparativos sobre o tratamento da OPT foram incluídos, independentemente da inclusão de pacientes com diferentes tipos de osteomielite. Trinta artigos obtidos na busca da *Scielo* e 157 artigos obtidos na busca do *Google Scholar* foram descartados por duplicidade.

A figura 1 ilustra o processo de inclusão e exclusão de artigos utilizados para a revisão da literatura sobre tratamento com antibiótico na OPT.

Figura 1: Estratégia de busca utilizada na revisão da literatura



2.1 Osteomielite

A osteomielite é a inflamação do osso, usualmente provocada por um agente infeccioso, sendo adquirida pela disseminação hematogênica, por contiguidade ou pela inoculação em evento traumático. De modo geral, a osteomielite hematogênica é causada por um único agente, enquanto as demais podem ser polimicrobianas. A disseminação hematogênica ocorre predominantemente em crianças. Nos adultos, a osteomielite pós-traumática corresponde a cerca de 50% dos casos. (14,17)

O *Center for Disease Control* (CDC) define a osteomielite quando existe:

- 1) crescimento de patógeno em culturas de tecido ósseo;
- 2) evidência de infecção no exame direto do osso durante procedimentos invasivos ou exame histopatológico;
- 3) presença de pelo menos dois dos seguintes sinais de infecção (temperatura acima de 38°C, edema localizado, eritema, dor a palpação e drenagem purulenta) em associação com hemocultura positiva, testes laboratoriais ou exames de imagem sugestivos de infecção.(18)

Morgenstern *et al.* (19) publicaram os resultados de consulta internacional que incluiu a opinião de 2327 cirurgiões de trauma ortopédico. Houve concordância sobre a inexistência de critérios para diagnóstico da OPT em cerca de 90% e os autores sugeriram adotar o termo “infecção associada a fratura” ou “*fracture related*

infection". A maioria dos cirurgiões (66%) concordou que infecções na presença de material de osteossíntese comportam-se de modo diferente das infecções periprotéticas. Os parâmetros mais citados para diagnóstico das osteomielites pós-traumáticas foram: culturas positivas; elevação da proteína C reativa; drenagem purulenta; sinais locais de infecção. (19)

2.2 Infecção associada a implante ortopédico

A infecção associada a implantes ortopédicos pode ser dividida de acordo com o dispositivo implantado, se material de osteossíntese ou prótese. Os materiais de osteossíntese são necessários por um período limitado e podem ser removidos após a consolidação da fratura. As próteses substituem uma articulação que sofreu dano irreversível e, por isso, são necessárias para o alívio da dor e manutenção da função. (20)

O risco de infecção, mesmo em populações com características epidemiológicas semelhantes, é maior naquelas submetidas ao tratamento cirúrgico de fraturas, quando comparadas às que receberam próteses de substituição articular. Esse risco é justificado pelas piores condições das partes moles que recobrem o implante nos pacientes com fratura, que dificultam o acesso das células de defesa e antibióticos ao local. Além disso, pacientes com fraturas retornam mais vezes ao centro cirúrgico, seja para realizar o tratamento definitivo da fratura ou para procedimentos realizados por outras especialidades em outros sítios. O objetivo do tratamento nos pacientes submetidos a osteossíntese é a supressão do processo infeccioso até que ocorra consolidação da fratura e o implante possa ser removido. Nas artroplastias, o objetivo do tratamento é a erradicação do processo infeccioso e a manutenção da prótese. Em relação ao diagnóstico, durante a abordagem das infecções periprotéticas, pode-se obter líquido por meio de punção e enviar material para cultura e dosagem de marcadores laboratoriais que podem sugerir infecção. Na infecção após osteossíntese, a obtenção de fragmentos requer abordagem direta ao foco de fratura e à região em torno do implante. (8)

Os implantes ortopédicos são altamente susceptíveis às infecções bacteriana e fúngica, que ocorrem pelo comprometimento do sistema de defesa no entorno do implante e pela formação do biofilme. (20) O biofilme é uma forma dos microorganismos patogênicos se isolarem das defesas do hospedeiro e da ação dos

antibióticos. Neste ambiente existe uma depleção de substâncias necessárias para o metabolismo e acúmulo de produtos tóxicos. O resultado é a adoção de um estado de crescimento lento ou estacionário pelas bactérias, que aderidas aos implantes ortopédicos se organizam na forma de biofilme. Esses microorganismos encontram-se em forma estacionária devido ao suprimento restrito de oxigênio e glicose. (20) Estudos *in vitro* revelaram que a maioria dos antimicrobianos possui uma concentração bactericida mínima que é maior para bactérias que estão na fase estacionária em relação às bactérias que estão na fase logarítmica de crescimento. Para antibióticos que atuam na parede bacteriana serem efetivos no tratamento do biofilme, concentrações 100 a 1000 vezes maiores são necessárias. O biofilme inibe a ação de células mononucleares, linfócitos T e B atuando na imunidade celular e humoral. (20,21)

As infecções associadas aos implantes são classificadas como exógenas, hematogênicas e contíguas. As infecções exógenas são aquelas que ocorrem no período peroperatório ou são provocadas por trauma penetrante. As infecções hematogênicas ocorrem a partir da circulação de bactérias na corrente sanguínea e sua implantação na superfície de implantes. As infecções por contiguidade ocorrem quando os implantes estão em posição adjacente a um foco de infecção. (20) Existe um risco vitalício de infecção hematogênica nos pacientes portadores de implantes ortopédicos, porém a sua ocorrência é rara nos materiais de osteossíntese quando comparados às próteses. A maioria das infecções associadas a material de osteossíntese tem causa exógena e é adquirida no período peroperatório. (21)

A susceptibilidade à infecção independe do material do implante, já que ele se comporta como corpo estranho e rapidamente é recoberto pelas proteínas do paciente que serão responsáveis pela adesão e interação com as bactérias.(20)

As infecções podem também ser classificadas de acordo com o intervalo entre a cirurgia e a manifestação clínica. As infecções precoces ocorrem nas primeiras duas semanas e são primordialmente causadas por microorganismos virulentos como o *Staphylococcus aureus*. Clinicamente, são caracterizadas por sinais e sintomas inespecíficos como eritema, cicatrização tardia e ferida secretante no pós-operatório. As infecções subagudas ocorrem entre duas e dez semanas de pós-operatório e são causadas por microorganismos com menor virulência como os *Staphylococcus coagulase negativos*. As infecções tardias ocorrem após dez semanas de implantação

e são relacionadas à infecção hematogênica ou à recorrência de infecção aguda tratada de modo incorreto. As infecções tardias se caracterizam por dor persistente, sinais inflamatórios e drenagem intermitente de secreção purulenta. (8,20)

Existem duas classificações que podem ser utilizadas para a osteomielite. A classificação de Waldvogel tem implicações clínicas e a de Cierny e Mader tem repercussão na estratégia de abordagem cirúrgica. (22,17,23)

A classificação de Waldvogel *et al.* (22) foi descrita em 1970 e considera a fisiopatologia e a duração da infecção. Em relação a fisiopatologia, existem três grupos:

- 1) hematogênica;
- 2) por contiguidade;
- 3) associada a insuficiência vascular.

A duração da infecção permite o agrupamento dos pacientes em osteomielite aguda e crônica, apesar dos autores não definirem um critério temporal para identificá-las. (22) As infecções agudas são caracterizadas pela presença de leucocitose e neutrofilia. Tais achados são raros nas infecções crônicas. (22)

Cierny e Mader analisaram a osteomielite de acordo com a anatomia óssea e fatores fisiológicos do hospedeiro. Em relação ao comprometimento anatômico as osteomielites, segundo esses autores, podem ser classificadas como:

I) medular - não existe qualquer espaço morto a ser preenchido (exemplo: infecções associadas a hastas intramedulares);

II) superficial - limitada a superfície do osso, não requer fixação ou abordagem de espaço morto e o tratamento baseia-se na cobertura de lesão (exemplo: pacientes com história de feridas cortocontusas na região anterior da perna com exposição óssea);

III) localizada - acomete a espessura total do osso, exige alguma abordagem para correção do espaço morto e estabilização simples;

IV) difusa - acomete toda a circunferência do osso, exige abordagem complexa para o espaço morto e estabilização óssea.

Além disso, essa classificação avalia fatores sistêmicos e locais que interferem no prognóstico, dividindo os pacientes naqueles que apresentam:

A) defesa sistêmica normal, ausência de alterações metabólicas, suprimento vascular para a área da osteomielite normal;

B) deficiência sistêmica e/ou local para cicatrização da ferida.

C) requer tratamento de supressão ou nenhum tratamento devido às condições do hospedeiro ou da agressividade do procedimento. Neste caso, o tratamento é pior que a doença.(17,23)

Os exames laboratoriais classicamente solicitados nos pacientes com infecção relacionadas a implantes ortopédicos são a proteína C reativa (PCR), a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a contagem de leucócitos. A contagem de leucócitos está elevada em pacientes com osteomielite aguda, porém tem valores normais nos pacientes com osteomielite crônica. A VHS está elevada na maioria dos pacientes com osteomielite, porém o exame não possui especificidade. A PCR e outros marcadores menos disponíveis como a procalcitonina estão elevados na osteomielite aguda, porém não existe confiabilidade na avaliação da osteomielite crônica. (24) Estudos sobre osteomielite aguda em crianças e espondilodiscite revelaram que os marcadores inflamatórios se correlacionam com sucesso da terapia e podem ser utilizados para orientar a interrupção do tratamento com antibióticos.(25)

Os exames de imagem são úteis para estudar a consolidação da fratura e avaliar a interface implante-osso. Esses dados predizem a estabilidade da fixação que, por sua vez, é fator determinante para o sucesso da consolidação e tratamento da infecção. As radiografias apresentam alteração após duas semanas da instalação do processo infeccioso. A tomografia complementa o estudo dos sequestros ósseos e é útil no planejamento da cirurgia por fornecer uma visão tridimensional. As cintilografias com Tecnécio ou Índio já foram utilizadas para diagnóstico e controle de tratamento, porém a falta de detalhamento anatômico, custo, dificuldade técnica e baixa especificidade contribuíram para o seu abandono no estudo da osteomielite. A ressonância magnética é um método útil para a localização de abscessos intraósseos e coleções de material infectado em torno dos implantes. O custo e a interferência dos dispositivos metálicos na imagem são fatores que limitam sua utilização, porém recentemente houve desenvolvimento de técnicas para redução dos artefatos nas imagens. (2,14,17,26)

O diagnóstico da osteomielite é definido pela identificação microbiológica do patógeno no osso. Os *swabs* de secreção de fístula estão geralmente contaminados por germes da pele e não devem ser utilizados no diagnóstico. Para aumentar a sensibilidade das culturas, amostras devem ser obtidas de pelo menos

três sítios profundos diferentes preferencialmente com o paciente sem receber antibióticos nas duas semanas que antecedem o procedimento. Nos casos de osteomielite associada aos implantes, a sonicação aumenta significativamente a taxa de identificação dos patógenos. (49) Os principais microorganismos envolvidos na osteomielite pós-traumática são as bactérias Gram positivas e o principal local de ocorrência são os ossos longos com destaque para a tíbia.(27) Além disso, existem microorganismos cujo crescimento em cultura é lento (exemplo: *Propionibacterium acnes*). Nesses casos, as amostras devem ser mantidas em incubação por até 14 dias. (17)

Os objetivos do tratamento das infecções associadas a implantes são:

- 1) consolidação da fratura;
- 2) controle da infecção até que a consolidação da fratura seja obtida;
- 3) cicatrização do envelope de partes moles;
- 4) prevenção da osteomielite crônica;
- 5) restauração da função.

Nas infecções agudas, segundo Metsemakers *et al.* é possível que a cura da infecção seja obtida. (51)

A erradicação completa da infecção, com a remoção dos implantes, não é objetivo primário do tratamento pois a persistência do biofilme não prejudica a consolidação óssea. Se o implante estiver estável e o paciente não apresentar sinais clínicos de sepse, o dispositivo de síntese pode ser mantido. (20)

O tratamento da osteomielite aguda, nos casos de fraturas submetidas a osteossíntese, é urgência cirúrgica. A identificação do microorganismo e o desbridamento adequado são essenciais para se preservar o implante. Dessa maneira, sintomas e sinais como dor, hiperemia, inflamação, exsudato seroso e hematoma são indicação de abordagem cirúrgica. O tratamento da osteomielite crônica exige, além das medidas da fase aguda, a ressecção óssea alargada e a troca do material de síntese. (17)

2.3 Antibioticoterapia na osteomielite

Gomes *et al.* (28) em estudo sobre o tratamento da osteomielite ressaltam a importância da antibioticoterapia venosa na fase inicial e de se escolher

antimicrobianos com ação bactericida. A transição para a via oral, após os resultados de cultura, deve ser orientada pelo antibiograma, com opção pelos fármacos com boa disponibilidade no tecido ósseo. As vantagens relacionadas à antibioticoterapia venosa são a possibilidade de se alcançar concentrações locais maiores que na antibioticoterapia por via oral e a possibilidade de se tratar um número maior de agentes. As desvantagens relacionadas para essa via são a necessidade de hospitalização ou atendimento domiciliar especializado, a maior toxicidade sistêmica, complicações com cateteres e o custo. Os antibióticos administrados por via oral têm, como predados, a facilidade de administração e o menor custo total de tratamento. As desvantagens seriam a incapacidade de se prever a eficácia terapêutica e o limitado espectro de microorganismos que podem ser tratados. (28)

Uçkay *et al.* (31) concluíram que a via a ser utilizada e a duração da antibioticoterapia para tratamento da osteomielite crônica não são baseadas em estudos randomizados ou outro tipo de evidência científica, mas apenas na opinião de especialistas. Segundo os autores, a recomendação mais aceita é a antibioticoterapia venosa inicial por duas semanas seguida pela via oral por pelo menos quatro semanas adicionais. A via oral é considerada mais confortável para o paciente, sem as complicações relacionadas aos cateteres utilizados para administração prolongada de antibióticos. Os autores citam o estudo de Gentry LO, como o único registro de que seis semanas de antibioticoterapia seriam mais eficazes que quatro semanas, no tratamento da osteomielite crônica.(29) Os autores citam ainda a existência de protocolos para tratamento da osteomielite crônica que preconizam o tratamento com antibióticos por períodos entre seis meses e dois anos. Preconizam também, que no momento da escolha do antibiótico a equipe deve observar a susceptibilidade do microorganismo a ele, a biodisponibilidade óssea e a possibilidade de se utilizar a via oral. Os autores salientam a importância da escolha de antibióticos que tenham atividade bactericida e atuem nas bactérias de crescimento lento formadoras de biofilme. Nestas situações a rifampicina pode compor o esquema do tratamento como droga adjuvante pela sua capacidade de penetrar nos fagócitos e matar bactérias intracelulares.(26,30–32)

Garcia del Pozo *et al.* (14) publicaram estudo retrospectivo avaliando 344 pacientes com diagnóstico de osteomielite, atendidos num período de 21 anos. Os autores incluíram pacientes independentemente da causa da osteomielite e da presença ou não de implantes. Concluíram que pacientes que receberam apenas

antibioticoterapia sem intervenção cirúrgica tiveram maior taxa de recorrência da infecção (62,7%), em relação àqueles tratados cirurgicamente (28,6%). (14)

Li *et al.* (12) em estudo multicêntrico, randomizado, controlado, avaliaram 1054 participantes com o objetivo de comparar se as antibioticoterapias oral e venosa teriam eficácia semelhante no tratamento de infecções ortopédicas complexas. A conclusão do estudo foi de que a antibioticoterapia oral não foi inferior à endovenosa, quando o desfecho, falha após um ano, foi avaliado. Os autores consideram como limitação de seu estudo a inclusão de pacientes com osteomielite crônica e aguda em ambos os grupos, a inclusão de pacientes com infecção sem a presença de material de osteossíntese e osteomielites primárias sem intervenção cirúrgica prévia, além da inclusão de pacientes submetidos a artroplastia. (12)

Chadayammuri *et al.* (33), em uma coorte retrospectiva de casos de osteomielite pós-traumática, sem detalhar se foram incluídos pacientes com infecções agudas ou crônicas, demonstraram que os pacientes que evoluíram com recorrência no pós-operatório apresentavam maior incidência de infecção polimicrobiana (25,4% versus 11,4%, $p=0,042$) e maior necessidade de enxerto de pele (58,1% versus 37,9%, $p=0,024$) e de retalhos livres (43,6% versus 19,5%, $p=0,003$). Além disso, os pacientes que receberam antibiótico oral ou venoso tiveram menor incidência de recidiva da infecção ($p=0,047$). No protocolo seguido pelos autores, os pacientes receberam antibioticoterapia por seis semanas. Não houve administração de antimicrobianos por períodos maiores.(33)

Tulner *et al.* (34) publicaram os resultados do tratamento da osteomielite pós-traumática em etapas que incluíam o desbridamento cirúrgico, o preenchimento da falha óssea com espaçador de pérolas de gentamicina, a antibioticoterapia venosa ou oral por três a seis semanas, além da enxertia óssea e da cobertura do osso exposto com retalho ou enxerto. Os autores obtiveram controle do processo infeccioso em 91% dos pacientes após um seguimento médio de 94 meses. (34)

Laghmouche *et al.* (36) apresentaram estudo retrospectivo com 67 pacientes com osteomielite crônica (57%) e aguda (43%) por *Pseudomonas aeruginosa* submetidos ao tratamento da osteomielite, com follow-up mínimo de seis meses. A osteossíntese foi realizada em 39% dos pacientes e as infecções polimicrobianas foram identificadas em 63% dos casos. A média de tempo da antibioticoterapia foi de 45 dias (21 a 90 dias). Apesar do desenho retrospectivo os

autores divulgaram uma das maiores séries de casos sobre infecções musculoesqueléticas por *Pseudomonas aeruginosa* e sugeriram algumas condutas:

1) a monoterapia deve ser empregada pelo maior intervalo possível ao longo do tratamento;

2) um curso inicial de pelo menos 15 dias de antibiótico parenteral deve ser realizado para diminuir o inóculo bacteriano e evitar o surgimento de resistência;

3) no caso de *Pseudomonas aeruginosa* sensível a fluoroquinolonas, o tratamento pela via oral pode ser empregado com segurança e a duração do tratamento não deve exceder seis semanas. (36)

Smith *et al.* (37), em revisão da literatura, confirmaram que a maioria dos protocolos para tratamento das infecções é baseada na opinião de especialistas, observando a existência de poucos estudos comparativos sobre o tempo de tratamento na osteomielite. Os autores ressaltaram que as evidências apontam para a equivalência entre tratamentos de curta e longa duração. Além disso, citaram os achados do estudo OVIVA (*Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection*), que demonstrou a equivalência entre as vias oral e endovenosa. Nessa revisão foram citados o estudo de Gjika *et al.* (39), que compara duas e quatro semanas de antibioticoterapia em pacientes com diagnóstico de artrite séptica no membro superior e o de Bernard *et al.* (38) que confirmou a não-inferioridade do tratamento da espondilodiscite piogênica tratada com seis ou 12 semanas de antibioticoterapia. (37–39)

Trampuz & Widmer (21) em artigo de revisão sobre o tratamento da osteomielite preconizaram a antibioticoterapia por três meses quando o implante fosse mantido e por seis semanas quando ele fosse retirado. (21)

Lima *et al.* (17), em artigo de revisão, propõem o tratamento da osteomielite aguda pelo período de quatro semanas a seis meses e da osteomielite crônica pelo período de três a seis meses. Os autores destacaram a importância de se observar a relação entre as concentrações óssea e sérica do antimicrobiano, salientaram a atuação da rifampicina nas infecções por bactérias de crescimento lento em biofilme, e tornaram proscrito o uso desse antimicrobiano em monoterapia. (17)

Dudareva *et al.* (40), em estudo randomizado de não inferioridade para comparar o resultado da antibioticoterapia de curto e longo períodos, definiram como curto o período de sete dias e como longo o período acima de quatro semanas. Trata-

se apenas do registro do estudo no *PubMed*, mas os resultados não foram divulgados.
(40)

A tabela 2 resume as características e resultados dos principais estudos utilizados na revisão da literatura. Destaca-se a escassez de estudos comparativos e randomizados, além da existência de várias revisões da literatura e opiniões de especialistas.

Tabela 2: Resumo dos principais estudos que abordam a antibioticoterapia na osteomielite

Autor	n	Osteomielite	Implante	Desenho	Grupos	Resultado
Keren <i>et al</i> , 2015	2060	Aguda	Não	Coorte retrospectiva	Crianças com osteomielite aguda receberam antibioticoterapia por via oral ou cateter PICC	Crianças que receberam ATB pela via oral não tiveram maior incidência de falha de tratamento quando comparadas àquelas que receberam ATB venoso. Crianças tratadas pela via venosa tiveram maior incidência de retorno à emergência e hospitalização por complicações do cateter.
Chadayammuri <i>et al</i> , 2017	142	OPT, sem especificar se aguda ou crônica	Sim	Coorte retrospectiva	Não foi feito estudo comparativo. Avaliação da recorrência 12 meses após a cirurgia para tratamento da osteomielite pós-traumática.	Pacientes com osteomielite pós-traumática com lesões graves de partes moles falham em obter remissão dos sintomas 12 meses após cirurgia. A antibioticoterapia venosa ou oral pode limitar a recorrência da infecção (OR=0,38; IC:0,18-0,82); p=0,014. Recorrência no pós-operatório tem correlação com infecção polimicrobiana (25,4% <i>versus</i> 11,4%, p=0,042); necessidade de enxerto de pele (58,1% <i>versus</i> 37,9%, p=0,024) e retalhos livres (43,6% <i>versus</i> 19,5%, p=0,003).

PICC: *peripherally inserted central catheter*; ATB: antibiótico; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; OPT: osteomielite pós-traumática

Continuação Tabela 2

Autor	n	Osteomielite	Implante	Desenho	Grupos	Resultado
Tulner <i>et al</i> , 2004	47	OPT, sem especificar se aguda ou crônica	Sim	Série de casos	Não foi feito estudo comparativo.	Referem bons resultados com o tratamento estagiado da OPT
Laghmouche <i>et al</i> , 2017	67	Osteomielite crônica e aguda	Sim em 39%	Retrospectivo	Série de casos	Incluiu apenas infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Recomenda tratamento com monoterapia com fluoroquinolonas sempre que possível, por via oral até 6 semanas.
Lima <i>et al</i> , 2014	-	Osteomielite	-	Revisão	-	Propõe o tratamento da osteomielite aguda pelo período de quatro semanas a seis meses e da osteomielite crônica pelo período de três a seis meses.
Uçkay <i>et al</i> , 2012	-	Osteomielite crônica	-	Revisão		A recomendação de seis a 12 semanas de antibioticoterapia sendo as quatro a seis primeiras semanas por via oral deve ser questionada.

PICC: *peripherally inserted central catheter*; ATB: antibiótico; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; OPT: osteomielite pós-traumática

Continuação Tabela 2

Autor	n	Osteomielite	Implante	Desenho	Grupos	Resultado
Garcia del Pozo et al, 2018	344	Osteomielite crônica e aguda	Sim	Retrospectivo		Pacientes que receberam apenas antibioticoterapia sem intervenção cirúrgica tiveram maior taxa de recorrência da infecção (62,7%), em relação àqueles tratados cirurgicamente (28,6%).
Li et al, 2019	1054	Osteomielite crônica e aguda	Sim	Multicêntrico, randomizado, controlado		A antibioticoterapia oral não foi inferior à endovenosa no tratamento da osteomielite quanto a falha após um ano.

PICC: *peripherally inserted central catheter*; ATB: antibiótico; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; OPT: osteomielite pós-traumática

3 OBJETIVO

O objetivo primário deste estudo foi comparar a incidência de recidiva da OPT em pacientes que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia adjuvante, 90 dias e um ano após sua interrupção.

3.1 Objetivos secundários

Os objetivos secundários foram:

- comparar a taxa de efeitos adversos nos pacientes que receberam diferentes tempos de antibioticoterapia adjuvante;
- avaliar se as infecções polimicrobianas têm maior taxa de recidiva;
- comparar a ocorrência de infecção polimicrobiana entre os pacientes com OPT aguda e crônica;
- comparar o desfecho primário (recidiva de infecção) entre pacientes com o diagnóstico de OPT aguda x crônica.

4 MÉTODO

4.1 Cenário do estudo e sua integração com a rede de assistência

Para acompanhamento dos pacientes incluídos neste estudo, foi criado, em 2014, o ambulatório multidisciplinar para atendimento dos pacientes com infecção musculoesquelética no HRTN (Hospital Risoleta Tolentino Neves). Todos os pacientes com diagnóstico de infecção musculoesquelética do hospital passaram a ser acompanhados neste ambulatório após a alta hospitalar.

O atendimento no ambulatório foi feito por uma equipe multidisciplinar composta por um residente da Ortopedia, um ortopedista com título do Ministério da Educação e Cultura (MEC) e/ou da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT), um membro do SCIH (Serviço de Controle de Infecção Hospitalar) e um enfermeiro. O objetivo do ambulatório foi acompanhar a adesão à antibioticoterapia, seus efeitos adversos e permitir uma desospitalização mais segura. Além dos pacientes com OPT aguda e crônica, passaram a ser também encaminhados para esse ambulatório os pacientes com osteomielite primária aguda, osteomielite crônica sem implante, artrite séptica e infecção após artroplastias.

A adesão ao tratamento era confirmada pelo questionamento ao paciente e/ou seus familiares sobre o uso dos antimicrobianos prescritos. Além disso, as medicações foram fornecidas de forma escalonada pela farmácia do hospital. Caso os pacientes não comparecessem na data prevista, o enfermeiro fazia contato para saber o motivo do não comparecimento. As medicações eram liberadas com margem de uma semana de segurança. Desse modo, havia tempo para que a equipe do HRTN entrasse em contato com o paciente ou responsável sem interrupção do tratamento. Os pacientes eram orientados a comparecer ao pronto-socorro do HRTN no caso de qualquer evento adverso ou mudança do quadro clínico e aqueles que recebiam cuidado em outra unidade, eram orientados a procurar o ambulatório de infecção do HRTN independentemente de agendamento, no caso de intercorrência. A equipe responsável pelo estudo adotou medidas para a alta segura e alinhada com as equipes de saúde da família, equipes do EMAD, equipe da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de referência.

No caso da antibioticoterapia oral, o enfermeiro da equipe multidisciplinar fazia contato com o enfermeiro do posto de saúde com objetivo de informar-se sobre a condição social e de autocuidado do paciente. A equipe do programa de saúde da família (PSF) recebia orientações sobre o esquema de antibiótico proposto, necessidade de curativo especial, sua periodicidade e indicação de coleta de exames laboratoriais para monitorar efeitos adversos da medicação. Os itens do plano de cuidados que não estavam disponíveis eram fornecidos pelo HRTN. A equipe do PSF teve contato direto com a equipe responsável pelo estudo para o envio de resultados de exames e comunicação de anormalidades.

Os pacientes com proposta de antibioticoterapia por via endovenosa recebiam alta hospitalar quando os critérios abaixo eram preenchidos:

- 1) Acesso venoso de fácil obtenção. Aqueles pacientes com acesso venoso difícil e proposta de antibioticoterapia venosa prolongada eram submetidos a implantação de PICC (peripherally inserted central catheter) e a equipe responsável pela administração da medicação recebia treinamento para manuseio do dispositivo.
- 2) Disponibilidade da medicação na unidade responsável pela administração ou fornecimento desta pelo HRTN.
- 3) Utilização do esquema proposto para o domicílio por pelo menos 24 horas, para identificação de reações adversas relacionadas à medicação.
- 4) No caso de pacientes que recebiam o antibiótico em esquema ambulatorial, buscava-se a garantia do transporte diário até a UPA ou hospital para administração da medicação.
- 5) Nos pacientes em que a administração da medicação foi feita pela equipe do PSF, as doses do fim de semana e feriados eram administradas no HRTN, UPAs e hospitais da rede.

A criação do ambulatório de referência para o tratamento das infecções musculoesqueléticas pode ser considerado um legado deste estudo para os pacientes e para a instituição, pois todos os esquemas de antibioticoterapia passaram a ser discutidos e definidos pelo SCIH; os resultados de cultura e a evolução clínico-laboratorial dos pacientes passaram a ser discutidos semanalmente em reuniões com

o SCIH e cada paciente passou a ter um plano terapêutico que contemplava a antibioticoterapia no período de internação hospitalar e um esquema ambulatorial.

Pacientes com indicação de receber antibióticos não contemplados pela farmácia do Sistema Único de Saúde (SUS) foram desospitalizados com medicação fornecida pelo hospital (Terapia de sequência ambulatorial oral - TSAO). Os pacientes com indicação de antibioticoterapia venosa que não estavam disponíveis nos programas de atendimento domiciliar do bairro ou município receberam a medicação do HRTN. O enfermeiro da equipe multidisciplinar foi o responsável por organizar a forma como o antimicrobiano seria administrado, se pela Equipe Multiprofissional de Atenção Domiciliar (EMAD), ou na unidade hospitalar de seu município de origem, ou nas UPAs próximas ao domicílio do paciente.

Os custos decorrentes da antibioticoterapia domiciliar foram analisados individualmente pela diretoria técnica do HRTN e a Secretaria Municipal de Saúde. Os pacientes cujo antibiótico não fizesse parte do rol disponível no EMAD permaneceriam no hospital por 24 horas levando o correspondente a mais uma semana de antibiótico para o domicílio e retornando na semana seguinte para que o mesmo procedimento fosse feito.

Os exames laboratoriais utilizados na tese foram realizados preferencialmente no HRTN, utilizando material colhido logo antes da consulta ambulatorial do paciente. Os exames necessários para monitorar o uso dos antimicrobianos (exemplo: dosagem sérica de Vancomicina; função renal, função hepática) foram feitos nas unidades básicas de saúde ou na unidade responsável pela administração do antibiótico de acordo com o plano de cuidados definido pelo SCIH para cada paciente. Antes da alta, o enfermeiro acordava a periodicidade da coleta de exames, a forma de repasse dos resultados para a equipe envolvida no estudo e a data de retorno do paciente. Os resultados foram acompanhados pelo enfermeiro que repassava semanalmente os exames para a equipe médica em discussões com o SCIH. Em caso de alteração nos resultados e necessidade de mudança do antibiótico o paciente era convocado para consulta extraordinária.

4.2 Avaliação dos pacientes

Todos os pacientes com infecção musculoesquelética, além do acompanhamento pela equipe de ortopedia, foram avaliados e acompanhados pelas

equipes de Clínica Médica e residência multiprofissional do HRTN. Essa assistência multiprofissional consistiu em acompanhamento pelas equipes de fisioterapia, terapia ocupacional, enfermagem e serviço social. Além disso, os pacientes receberam uma visita inicial da equipe de psicologia, para identificação de algum tipo de fragilidade psicológica, e da equipe de nutrição, para adequação do cardápio ou suporte nutricional. Na admissão, os pacientes foram submetidos a avaliação de risco cirúrgico, realizado pela equipe da clínica médica e avaliação pré-anestésica realizada pela equipe de anestesiologia.

A avaliação ortopédica pré-operatória incluiu: 1) anamnese detalhada com foco na cronologia do aparecimento da infecção; 2) exame clínico com avaliação das condições de partes moles e planejamento de retalhos miocutâneos ou fasciocutâneos; 3) palpação dos pulsos periféricos dos membros inferiores (pedioso e tibial posterior) e membros superiores (radial) para identificação de doença vascular periférica grave; 4) solicitação dos exames laboratoriais e de imagem necessários para estratificação de gravidade e planejamento cirúrgico. (Tabela 3)

Tabela 3: Exames laboratoriais e de imagem solicitados para os pacientes incluídos no estudo

Exames laboratoriais

Hemograma
Proteína C reativa
Hemossedimentação

Exames de imagem

1. Radiografia simples em pelo menos duas incidências: *todos os pacientes*
 2. Tomografia computadorizada
 - a. em caso de dúvida sobre consolidação
 - b. avaliar presença de coleções peri-implante, nestes casos preferencialmente com utilização de contraste
 - c. para localizar sequestro ósseo nas OPTs crônicas
 3. Ressonância magnética: restrita aos pacientes com osteomielite crônica para identificação de abscessos ósseos e planejamento cirúrgico
-

A equipe do SCIH definiu a antibioticoterapia empírica a ser administrada para todos os pacientes após o desbridamento cirúrgico.

4.3 Desenho

Estudo longitudinal prospectivo

4.4 População estudada

Foram incluídos pacientes com fraturas e suas complicações tratadas cirurgicamente no HRTN que evoluíram com osteomielite pós-traumática (OPT) crônica ou aguda.

A aprovação pela Câmara Departamental ocorreu em agosto de 2017 e a aprovação pelo NEPE (Núcleo de Ensino e Pesquisa) do HRTN em abril de 2019. A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em julho de 2019. Optou-se por aguardar a aprovação de todos os órgãos de regulação ética antes de dar início ao recrutamento dos pacientes, pois a intervenção proposta poderia ter implicações no desfecho clínico.

Os participantes foram esclarecidos sobre as controvérsias acerca da duração da antibioticoterapia na osteomielite e o propósito do estudo. Aqueles que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (vide Apêndice 1: TCLE).

Os critérios de inclusão foram:

- Idade superior a 18 anos
- Diagnóstico de osteomielite pós-traumática (OPT) aguda ou crônica em pacientes submetidos a fixação da fratura
- Tratamento da fratura inicial e da osteomielite realizados exclusivamente no HRTN
- Assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)

Os critérios de exclusão foram:

- Menores de idade

- Osteomielite em pacientes em que não houve implantação de material de síntese, apesar da história de trauma
- Pacientes operados em outros serviços, pois neste caso poderia haver imprecisão dos dados obtidos
- Pacientes que não concordaram com a participação no estudo e se recusaram a assinar o TCLE

A OPT foi definida de acordo com o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) e constava dos seguintes critérios: (18)

- 1) crescimento de patógeno em cultura de tecido ósseo, ou;
- 2) evidência de osteomielite no exame direto do osso durante procedimentos invasivos ou exame histopatológico, ou;
- 3) pelo menos 2 sinais de infecção (temperatura acima de 38°C, edema localizado, eritema, dor a palpação e drenagem purulenta) em associação com hemocultura positiva, testes laboratoriais e/ou achados de imagem compatíveis com infecção.

Foram incluídos no estudo pacientes com OPT aguda e crônica. A OPT foi considerada aguda quando o diagnóstico e tratamento cirúrgico foi feito em até 28 dias após a osteossíntese ou 28 dias após o início dos sintomas em casos previamente assintomáticos. Os pacientes desse último grupo eram incluídos se não houvesse intercorrência nas primeiras quatro semanas após a osteossíntese e se não tivessem recebido antibioticoterapia para tratamento de infecção superficial. Os pacientes com OPT e sintomas há mais de 28 dias e/ou aqueles que receberam antibiótico para tratamento de infecção superficial e apresentaram recidiva dos sinais de infecção, foram incluídos no grupo de OPT crônica.

O tratamento cirúrgico realizado nos pacientes com OPT aguda consistiu no desbridamento e retenção do material de síntese quando se tratava de dispositivo extramedular. Pacientes com dispositivos intramedulares foram submetidos a troca do implante após fresagem e limpeza do canal. O desbridamento consistiu na abordagem direta e ampla ao implante, irrigação com solução fisiológica e ressecção de todo tecido desvitalizado. A irrigação com soro fisiológico era feita com seringa de 60mL em baixa pressão (seringa descartável sem agulha - Descarpack® 60mL) até que não houvesse mais evidências macroscópicas de debris no material aspirado. O fechamento da ferida era feito por planos com pontos inabsorvíveis monofilamentares

Prolene 2 (Ethicon®) e as bordas eram aproximadas com sutura de Nylon 2.0 ou 3.0 com o cuidado de não se inverter as bordas. O dreno de sucção 3.2mm era mantido por 24 horas com o objetivo de se drenar qualquer hematoma em contato com o implante. O torniquete era desinflado antes do fechamento da ferida para revisão da hemostasia.

O tratamento cirúrgico da OPT foi feito pela equipe de plantonistas da instituição e consistiu na limpeza com solução salina e ressecção dos tecidos desvitalizados. O desbridamento foi revisado pela equipe de cirurgia eletiva quando a limpeza inicial foi considerada insuficiente. Os critérios utilizados para definir uma abordagem insuficiente foram: 1) presença de implantes intramedulares que não foram trocados; 2) persistência dos sinais e sintomas de infecção após 72 horas (hiperemia, drenagem, febre), 3) impossibilidade de abordagem do tecido infectado pelas incisões cirúrgicas, e; 4) ausência de melhora nos exames laboratoriais após 7 dias.

Coletaram-se pelo menos quatro fragmentos de tecido profundo para cultura por paciente após o desbridamento cirúrgico, utilizando-se lâminas de bisturi e pinças diferentes para cada fragmento. As amostras eram transportadas em frascos estéreis contendo soro fisiológico cobrindo todo o material. O laboratório de microbiologia fica no próprio hospital e o tempo para as amostras chegarem ao laboratório foi sempre inferior a 30 minutos, sendo transportados antes do término da cirurgia, uma vez que os pedidos para cultura eram feitos antes do início do procedimento. O tempo de incubação do material no laboratório de microbiologia foi no máximo de 14 dias.

A primeira dose da antibioticoterapia empírica era administrada com o paciente ainda na sala cirúrgica, após a coleta dos espécimes para cultura. O esquema utilizado foi determinado previamente pelo SCIH, sendo a associação de oxacilina e gentamicina a mais utilizada em pacientes estáveis e sem história de infecção pregressa. As fluoroquinolonas, o sulfametoxazol com trimetoprim e a amoxicilina com clavulanato foram os esquemas mais utilizados para continuidade da antibioticoterapia por via oral, sempre com a dose máxima recomendada ajustada para o peso do paciente e frequentemente em associações, dependendo do agente etiológico.

Nos pacientes com OPT crônica, o tratamento consistiu na retirada de todo o osso doente e na retirada do implante. Nos casos de fratura consolidada, fazia-se a retirada do material de osteossíntese, desde que não houvesse comprometimento da estabilidade óssea. Nos casos com pseudoartrose ou naqueles com comprometimento da estabilidade óssea era realizada a fixação externa, com fixador circular ou híbrido. No tratamento dos pacientes com OPT crônica, buscava-se identificar áreas de abscesso intraósseo, com remoção de todo o osso doente. Nestes casos, além da radiografia e tomografia, realizava-se a ressonância magnética do segmento, na busca da extensão do processo infeccioso além da estrutura óssea.

Considerava-se o desbridamento como eficaz, quando havia controle do processo infeccioso, ou seja, melhora local (ausência de drenagem purulenta, melhora do aspecto da ferida e redução dos sinais flogísticos) e sistêmica (redução da dor e ausência de febre, taquicardia e mal-estar), além da queda dos marcadores laboratoriais de infecção (contagem de leucócitos, proporção de neutrófilos e valores da PCR). Para uniformizar a avaliação, a definição da eficácia do desbridamento era feita na avaliação hospitalar realizada pelo pesquisador responsável.

4.5 Alocação dos pacientes nos grupos

O tratamento cirúrgico foi realizado sem que o cirurgião e a equipe assistente soubessem em que grupo o paciente seria alocado. A definição do grupo era feita na sexta semana de tratamento, durante a consulta ambulatorial e a contagem do tempo de antibioticoterapia adjuvante era iniciada após o último desbridamento eficaz.

Os pacientes foram divididos em três grupos:

- 1) Antibioticoterapia adjuvante por seis semanas;
- 2) Antibioticoterapia adjuvante por 12 semanas;
- 3) Antibioticoterapia adjuvante por 24 semanas.

A alocação nos grupos foi feita por sorteio, por meio da escolha de um entre dois envelopes opacos, um deles contendo um papel com a palavra “interromper” e o outro com a palavra “não interromper”. Os pacientes eleitos para continuidade da antibioticoterapia passaram pelo mesmo sorteio na 12ª semana de tratamento e aqueles alocados para continuidade do tratamento, receberam antibiótico até 24

semanas. A figura 2 mostra a linha do tempo e a alocação dos participantes nos três grupos estudados.

O tamanho da amostra desejável para cada grupo foi calculado utilizando-se a calculadora virtual disponível no site *lee.dante.br* em dezembro de 2014. Preconizando-se um nível de significância de 5%, poder do teste de 80%, teste de hipótese bicaudal e proporção para grupos de 82 a 100%, obteve-se que deveriam ser incluídos 114 pacientes.

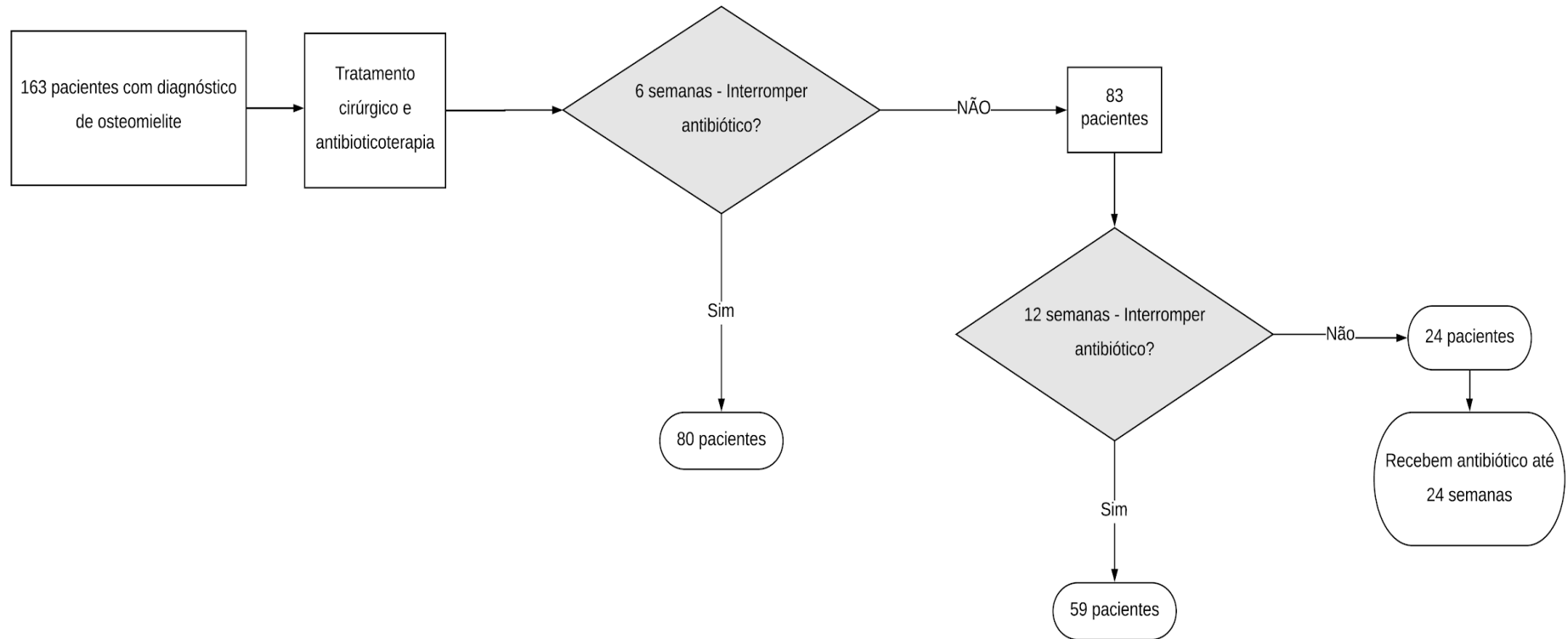
O desfecho primário avaliado pelo estudo foi a taxa de recidiva de infecção profunda ou superficial em 90 dias e em um ano após a interrupção da terapia antimicrobiana.

A recidiva da infecção foi definida pela:

- 1) Identificação na consulta de retorno de sinais e/ ou sintomas compatíveis com o diagnóstico de infecção (sinais flogísticos, dor, febre, manutenção da secreção na ferida);
- 2) Reinternação justificada por infecção no local previamente tratado
- 3) Necessidade de reabordagem cirúrgica.

A alteração dos exames laboratoriais somente foi valorizada quando estava associada à piora clínica e se não houvesse outra justificativa para o achado. Pacientes que apresentavam apenas elevação das provas inflamatórias, sem piora clínica, eram reavaliados na semana seguinte, com novos exames laboratoriais. Essa conduta foi fundamentada na oscilação relacionada à elevada sensibilidade das provas inflamatórias, que sofrem influência de infecções virais sazonais ou afecções em outros sítios.

Nenhum paciente necessitou interromper o tratamento antes do tempo determinado pelo sorteio e não houve registro de óbitos entre os participantes do estudo. Não houve necessidade de manter antibioticoterapia por período superior ao definido pelo sorteio em razão da manutenção dos sintomas infecciosos. Todos os pacientes incluídos no estudo completaram o seguimento de um ano após interrupção da antibioticoterapia adjuvante. Não houve *crossover* entre os grupos. Caso ocorresse alguma perda de paciente por falta de cooperação, falta de informação ou óbito, seria feita a análise por intenção de tratar.

Figura 2: Alocação dos pacientes nos grupos

Fonte: Elaborado pelo autor

4.6 Coleta dos dados

Os dados foram coletados durante a internação hospitalar e em consultas ambulatoriais após a alta. Os pacientes foram avaliados pelo pesquisador responsável, um médico da equipe de infectologia e um enfermeiro em pelo menos seis consultas, após aceitarem participar do estudo (grupo 1: Antibioticoterapia adjuvante por 6 semanas). Os pacientes dos grupos de 12 e 24 semanas foram avaliados em mais três e quatro consultas, respectivamente. Essas consultas foram realizadas no momento da interrupção do antibiótico, 90 dias e um ano após essa data. Os eventos adversos observados e registrados no prontuário eletrônico do paciente foram:

- 1) Insuficiência renal aguda (IRA): elevação dos níveis de creatinina superior a 0,3mg/dL no intervalo de 48 horas ou elevação em 1,5 vezes do valor basal para o paciente no intervalo de sete dias (53)
- 2) Elevação das enzimas hepáticas (AST: Aspartato aminotransferase e ALT: alanina aminotransferase em três vezes o valor de referência) (53)
- 3) Diarreia
- 4) Farmacodermia
- 5) Mal-estar: sensação de náusea, tontura e hiporexia atribuídos ao antimicrobiano e que cessou com a mudança do fármaco

Os exames laboratoriais utilizados na tese foram realizados preferencialmente no HRTN utilizando material colhido antes da consulta do paciente ou nas unidades básicas de saúde, de acordo com o protocolo de coleta definido pelo SCIH, com o objetivo de se buscarem complicações relacionadas ao uso dos antimicrobianos (exemplo: dosagem sérica de Vancomicina; função renal, função hepática). Antes da alta, o enfermeiro da equipe multidisciplinar definia com a equipe da rede que assumiria o cuidado do paciente, a periodicidade da coleta de exames, a forma de repasse dos resultados para a equipe do HRTN e as datas de retorno do paciente. Os exames que necessitavam de acompanhamento mais regular, antes da vinda do paciente para os retornos no ambulatório (exemplo: dosagem sérica de Vancomicina) eram acompanhados pelo enfermeiro, que repassava os resultados para a equipe médica responsável pelo estudo. Em caso de necessidade, o paciente era convocado para consulta extraordinária.

4.7 Conduta médica nos efeitos adversos

Os pacientes que apresentaram efeitos adversos ao longo do estudo foram acolhidos e tratados pela equipe multidisciplinar do HRTN.

A conduta nos pacientes com quadro de farmacodermia foi a imediata troca dos antimicrobianos por fármacos de outra classe e a prescrição de anti-histamínico e/ou corticosteroide.

Nos pacientes com IRA foi feita a substituição do fármaco nefrotóxico.

Os pacientes com diarreia receberam medicação probiótica (Floratil®) tão logo iniciaram com os sintomas e foram submetidos a investigação para colite pseudomembranosa no caso de persistência dos sintomas.

Nos pacientes com queixa de mal-estar e hiporexia foi feita a troca do antimicrobiano.

4.8 Análise estatística

A análise estatística empregou os softwares Wizard Pro® e SPSS versão 19.0.0. Para análise de normalidade das variáveis contínuas foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis contínuas, com distribuição normal, foram comparadas por meio do teste *T-Student* para comparação de dois grupos ou ANOVA para comparação de mais de dois grupos. Para variáveis contínuas com distribuição não-normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A análise *post-hoc* foi feita pelo teste de Bonferroni. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste qui-quadrado nas tabelas 2x2 e qui-quadrado *likelihood* nas tabelas com maior número de colunas. O z-score foi utilizado para a análise *post-hoc* das variáveis categóricas.

5 RESULTADOS

Foram incluídos 163 pacientes com OPT crônica e aguda. Oitenta pacientes foram sorteados para interromper a antibioticoterapia em seis semanas (49,1%), 59 (36,2%) em 12 semanas e 24 (14,7%) em 24 semanas (vide Figura 3). A média de idade dos pacientes foi de $39,27 \pm 16,53$ anos. Cento e trinta pacientes eram do sexo masculino (79,8%) e 33 do sexo feminino (20,2%). A tabela 4 contém as informações para o total de pacientes incluídos no estudo e detalha os mesmos dados após a alocação dos pacientes em cada tempo de antibioticoterapia. A coluna da direita informa a significância estatística da comparação entre os três grupos estudados.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes alocados nos grupos que receberam antibiótico adjuvante por seis, 12 e 24 semanas em relação a idade, sexo, presença de comorbidades, diabetes, hipertensão arterial, tabagismo e etilismo.

A tabela 5 contém a comparação das características ortopédicas dos pacientes incluídos no estudo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes alocados nos grupos que receberam antibiótico adjuvante por seis, 12 e 24 semanas em relação a uso prévio do fixador externo, história de fratura exposta, classificação das fraturas expostas e taxa de infecção polimicrobiana. Em relação à classificação temporal da osteomielite, houve diferença na distribuição quando o grupo de pacientes que receberam 24 semanas de antibiótico foram comparados aos demais grupos. Os grupos que receberam 6 e 12 semanas de antibiótico adjuvante apresentaram entre 59 e 77% de pacientes com osteomielite aguda, enquanto no grupo que recebeu 24 semanas, as frequências das formas aguda e crônica foi praticamente igual (45,8% e 54,2%).

A tabela 6 contém informações sobre o tratamento ortopédico aplicado e a taxa de consolidação. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes alocados nos grupos que receberam antibiótico adjuvante por seis, 12 e 24 semanas em relação a necessidade de retalhos miocutâneos, frequência da troca de implante no procedimento cirúrgico eficaz e consolidação no final do seguimento.

Tabela 4: Dados epidemiológicos gerais dos pacientes incluídos no estudo

		Geral	6 semanas	12 semanas	24 semanas	p
Idade (anos) ^a		39,2 ±16,5	39,3±16,9	38,4±16,2	41,2±16,4	0,78 ^b
Sexo ^d	M	130(79,8)	64(80)	47(79,7)	19(79,2)	0,99 ^c
	F	33(20,2)	16(20)	12(20,3)	5(20,8)	
Comorbidades ^d	Sim	40(24,5)	19(23,8)	14(23,7)	7(29,2)	0,85 ^c
	Não	123(75,5)	61(76,3)	45(76,3)	17(70,8)	
Diabetes ^d	Sim	12(7,4)	5(6,3)	5(8,5)	2(8,3)	0,86 ^c
	Não	151(92,6)	75(93,8)	54(91,5)	22(91,7)	
HAS ^d	Sim	21(12,9)	11(13,8)	8(13,6)	2(8,3)	0,75 ^c
	Não	142(87,1)	69(86,3)	51(86,4)	22(91,7)	
Etilismo ^d	Sim	5(3,1)	1(1,2)	2(3,4)	2(8,3)	0,25 ^c
	Não	158(96,9)	79(98,8)	57(96,6)	22(91,7)	
Tabagismo ^d	Sim	4(2,5)	1(1,2)	3(5,1)	0(0)	0,21 ^c
	Não	159(97,5)	79(98,8)	56(94,9)	24(100)	

^a Média ± desvio padrão; ^b teste ANOVA para comparação de 6, 12 e 24 semanas; ^c Teste QUI-QUADRADO para comparação de 6, 12 e 24 semanas; M=masculino; F=feminino; ^d n (%); HAS: hipertensão arterial sistêmica. Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Tabela 5: Caracterização ortopédica dos pacientes incluídos no estudo

		Geral	6 semanas	12 semanas	24 semanas	p
Fixador externo^b	Sim	70(42)	34(41)	29(49)	7(33)	0,64 ^a
	Não	93(58)	46(59)	30(51)	17(67)	
Fratura exposta^b	Sim	79(48,5)	42(52,5)	30(50,8)	7(29,2)	0,11 ^a
	Não	84(51,5)	38(47,5)	29(49,2)	17(70,8)	
Classificação de Gustilo^b	I	2 (2,5)	1 (2,4)	0 (0)	1 (14,3)	0,26 ^a
	II	13 (16,5)	8 (19)	5 (16,7)	0 (0)	
	IIIA	57 (72,2)	30 (71,4)	21 (70)	6 (85,7)	
	IIIB	2 (2,5)	1 (2,4)	1 (3,3)	0 (0)	
	IIIC	5 (6,3)	2 (4,8)	3 (10)	0 (0)	
Osteomielite^b	Aguda	108(66,3)	62 (77,5)	35(59,3)	11(45,8)	0,006^e
	Crônica	55(33,7)	18 (22,5)	24(40,7)	13(54,2)	
Tempo médio de fixador externo (dias)^c		19,5±22,3	16,2±17,7	23±28,6	21,2±16,6	0,33 ^d
Taxa de infecção polimicrobiana	Sim	18(11)	9 (11,2)	8 (13,6)	1 (4,2)	0,39 ^a
	Não	145(89)	71 (88,8)	51 (86,4)	23 (95,8)	

^a Teste QUI-QUADRADO para comparação de 6, 12 e 24 semanas; ^b n (%); ^c Média ± desvio padrão; ^d teste ANOVA para comparação de 6, 12 e 24 semanas; ^e 6 semanas=12 semanas/ 12 semanas= 24 semanas/ 6 semanas diferente de 24 semanas. Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Tabela 6: Conduta ortopédica nos pacientes incluídos no estudo e taxa de consolidação

		Geral	6 semanas	12 semanas	24 semanas	p
Retalhos miocutâneos ^{b, c}	Sim	12 (7,4)	7 (8,8)	4 (6,8)	1 (4,2)	0,73 ^a
	Não	151 (92,6)	73 (91,3)	55 (93,2)	23 (95,8)	
Troca do implante ^b	Sim	32 (19,6)	17 (21,3)	12 (20,3)	3 (12,5)	0,63 ^a
	Não	131 (80,4)	63 (78,8)	47 (79,7)	21 (87,5)	
Consolidação no final do seguimento ^b	Sim	151 (92,6)	72(90)	55(93,2)	24(100)	0,10 ^a
	Não	12 (7,4)	8(10)	4(6,8)	0(0)	

^a Teste QUI-QUADRADO para comparação de 6, 12 e 24 semanas; ^b n (%); ^c retalhos: gastrocnêmio medial (n=9); gastrocnêmio lateral (n=1); sóleo (n=2). Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Não houve diferença na taxa de recidiva de infecção 90 dias após a interrupção da antibioticoterapia entre os pacientes que receberam seis, 12 ou 24 semanas de antibioticoterapia ($p=0,98$). A taxa de recidiva global da infecção 90 dias após a interrupção da antibioticoterapia foi de 4,9% (8/163). (Tabela 7)

Tabela 7: Taxa de recidiva da infecção 90 dias após interrupção da antibioticoterapia nos pacientes que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia

Recidiva da infecção	Global	6 semanas	12 semanas	24 semanas
Não ^a	155 (95,1)	76 (95)	56 (94,9)	23 (95,8)
Sim ^a	8 (4,9)	4 (5)	3 (5,1)	1 (4,2)

Qui-quadrado; $p=0,98$; ^a valores expressos em n (% em relação ao grupo); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Não houve diferença na taxa de recidiva de infecção um ano após a interrupção da antibioticoterapia entre os pacientes que receberam seis, 12 ou 24 semanas de antibioticoterapia ($p=0,19$). A taxa de recidiva global da infecção um ano após interrupção da antibioticoterapia foi de 9,8% (16/163). (Tabela 8)

Tabela 8: Taxa de recidiva da infecção em 01 ano nos pacientes que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia

Recidiva da infecção	Global	6 semanas	12 semanas	24 semanas
Não ^a	147 (90,2)	74 (92,5)	50 (84,7)	23 (95,8)
Sim ^a	16 (9,8)	6 (7,5)	9 (15,3)	1 (4,2)

Qui-quadrado; $p=0,19$; ^a valores expressos em n (% em relação ao grupo); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Houve diferença estatisticamente significativa na taxa de efeitos adversos nos três grupos (Qui-quadrado; $p=0,01$). Não houve diferença estatisticamente

significativa na taxa de efeitos adversos dos grupos que receberam seis e 12 semanas de antibiótico (z-score, $p=0,71$). Houve diferença estatisticamente significativa na taxa de efeitos adversos na comparação dos grupos que utilizaram antibióticos por seis e 24 semanas (z-score, $p=0,017$) e por 12 e 24 semanas (z-score, $p=0,005$). (Gráfico 1; Tabela 9)

Gráfico 1: Comparação da taxa de efeitos adversos dos pacientes submetidos a 6, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia

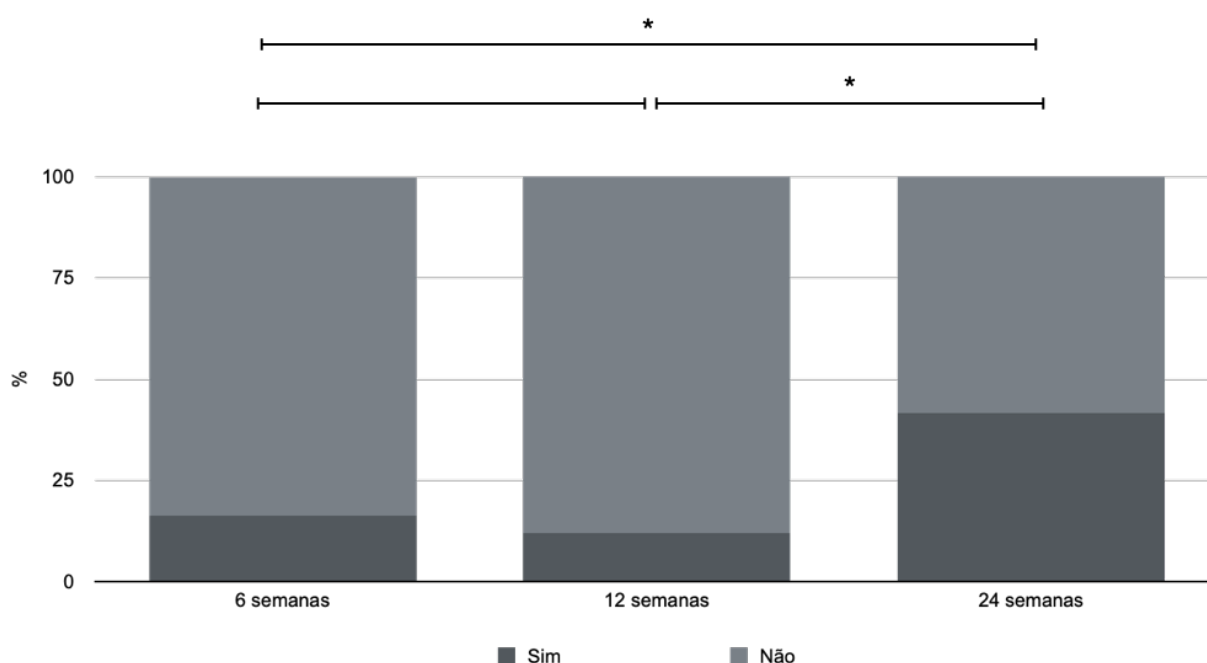


Tabela 9: Incidência de efeitos adversos nos 3 grupos estudados

Efeitos adversos	Global	6 semanas	12 semanas	24 semanas
Sim	30 (18,4)	13 (16,2)	7 (11,9)	10 (41,7)
Não	133 (81,6)	67 (83,8)	52 (88,1)	14 (58,3)

Qui-quadrado; $p=0,01$; ^a valores expressos em n (%); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Os efeitos adversos identificados nos pacientes estão discriminados na Tabela 10, sendo a farmacodermia o mais notificado entre eles, acometendo 17 pacientes (56,7%).

Tabela 10: Análise descritiva da distribuição dos efeitos adversos por grupo

Efeito adverso	6 semanas	12 semanas	24 semanas	Total
Farmacodermia	7(53,8)	3(42,9)	7(70)	17 (56,7)
IRA	3(23,1)	2(28,6)	2(20)	7 (23,3)
Diarreia	2(15,4)	1(14,3)	0(0)	3 (10)
Mal-estar	1(7,7)	0(0)	1(10)	2 (6,7)
Elevação das enzimas hepáticas	0(0)	1(14,3)	0(0)	1 (3,3)

Valores em n (%). IRA = Insuficiência renal aguda; Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Nenhum dos pacientes com farmacodermia apresentou reação alérgica grave com risco de obstrução de vias aéreas ou repercussão hemodinâmica, não havendo necessidade de se administrar adrenalina. A maioria dos casos ocorreu em pacientes em uso empírico de oxacilina. Nestes casos, fez-se a troca por clindamicina até que fosse liberado o resultado de cultura.

Sete pacientes incluídos no estudo apresentaram quadro de IRA, sendo que cinco utilizavam empiricamente a gentamicina. A medida nestes casos foi a substituição desse fármaco por outro com ação empírica sobre microorganismos Gram negativos ou a adequação do esquema terapêutico caso houvesse resultado de cultura disponível. Nenhum paciente necessitou ser submetido a terapia de substituição renal durante o seguimento.

Entre os pacientes com diarreia, apenas um teve o diagnóstico de colite pseudomembranosa confirmado. Neste caso, acrescentou-se o metronidazol por via oral pelo período de dez dias com boa resposta clínica.

Um paciente apresentou elevação das aminotransferases atribuída à rifampicina. A conduta foi a interrupção deste fármaco e a manutenção do cefepime e ampicilina, sem se observar recidiva da infecção.

Os dois pacientes com mal-estar e hiporexia faziam uso adjuvante da rifampicina e tiveram esse fármaco excluído da prescrição, com resolução dos sintomas.

Não houve diferença significativa na taxa de recidiva de infecção nos pacientes com infecções polimicrobianas em relação àqueles com microorganismo único na cultura 90 dias (Qui-quadrado, $p=0,89$) e um ano (Qui-quadrado, $p=0,30$) após interrupção do antibiótico. (Tabela 11)

Tabela 11: Correlação entre a recidiva de infecção e a presença de infecção polimicrobiana

		Polimicrobiana		p
		Sim	Não	
Recidiva em 90 dias	Sim	1 (5,6)	7(4,9)	0,89
	Não	17(94,4)	137(95,1)	
Recidiva um ano	Sim	3(16,7)	13(9)	0,30
	Não	15(83,3)	132(91)	

Qui-quadrado; valores expressos em n (% em relação a infecção polimicrobiana ou não); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Não houve associação entre a presença de infecção polimicrobiana e a ocorrência de efeitos adversos (Qui-quadrado, $p=0,08$). (Tabela 12)

Tabela 12: Correlação entre infecção polimicrobiana e efeitos adversos

		Efeitos adversos	
		Não	Sim
Polimicrobiana	Sim	12 (66,7)	6 (33,3)
	Não	121 (16,6)	24 (83,4)

Qui-quadrado; $p=0,08$; valores expressos em n (% em relação a infecção polimicrobiana ou não);
 Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Houve associação entre a infecção polimicrobiana e o tipo de osteomielite (Qui-quadrado, $p=0,03$; *odds ratio*=4,6; IC 1,02-20,8). As infecções polimicrobianas foram mais frequentes nos pacientes com osteomielite aguda. (Tabela 13)

Tabela 13: Correlação entre a infecção polimicrobiana e tipo de osteomielite

		Osteomielite	
		Aguda	Crônica
Polimicrobiana	Sim	16 (14,8)	2 (3,6)
	Não	92 (85,2)	53 (96,4)

Qui-quadrado; $p=0,03$; valores expressos em n (%); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Em 108 pacientes (66,3%) a OPT foi aguda e em 55 (33,7%), crônica. A taxa de recidiva da infecção no grupo de pacientes com OPT aguda três meses após a interrupção do antimicrobiano foi de 5,6% ($n=6$) e no grupo com OPT crônica 3,7% ($n=2$). Doze meses após a interrupção da antibioticoterapia a taxa de recidiva foi de 12% ($n=13$) nos pacientes com OPT aguda e 5,5% ($n=3$) nos pacientes com OPT crônica. Não foi encontrada diferença na taxa de recidiva da infecção entre pacientes com OPT aguda ou crônica em 90 dias (Qui-quadrado, $p=0,65$) e um ano (Qui-quadrado, $p=0,18$) após a interrupção da antibioticoterapia adjuvante. (Tabela 14)

Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de recidiva dos grupos com OPT aguda e crônica (Qui-quadrado; $p=0,65$)

Tabela 14: Taxa de recidiva da infecção após a interrupção do antibiótico nos pacientes com osteomielite aguda x crônica

	Osteomielite			Total	p
	Aguda	Crônica			
Recidiva da infecção em 90 dias	Não	102 (94,4)	52 (96,3)	154 (95,1)	0,65
	Sim	6 (5,6)	2 (3,7)	8 (4,9)	
Recidiva em um ano	Não	95 (88)	52 (94,5)	147 (90,2)	0,18
	Sim	13 (12)	3 (5,5)	16 (9,8)	

Teste Qui-quadrado; n (% em osteomielite); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

Na comparação das características epidemiológicas dos pacientes com OPT aguda e crônica a única diferença encontrada foi a distribuição por sexo ($p=0,04$). Não houve diferença em relação à proporção de fratura exposta, ao grau de exposição, ao uso prévio de fixador externo, à eficácia do primeiro desbridamento, à presença de comorbidades, ocorrência de efeitos adversos, utilização de antibioticoterapia combinada, taxa de troca do implante e rotação de retalho. (Tabela 15)

Tabela 15: Comparação dos dados epidemiológicos dos pacientes com osteomielite aguda e crônica

		Osteomielite		
		Aguda	Crônica	p
Fratura exposta	Sim	54 (50)	25(45,5)	0,35 ^a
	Não	54(50)	30(54,5)	
Gustilo	I	2 (1,9)	0(0)	0,54 ^a
	II	8 (7,4)	5(9,1)	
	IIIA	38(35,2)	19(34,5)	
	IIIB	2(1,9)	0(0)	
	IIIC	4(3,7)	1(1,8)	
Sexo	Masculino	91(84,3)	39(70,9)	0,04 ^a
	Feminino	17(15,7)	16(29,1)	
Fixador externo prévio	Sim	48(44,4)	25(45,4)	0,47 ^a
	Não	60(55,6)	30(54,5)	
Primeiro desbridamento eficaz	Sim	56(56,6)	31(63,3)	0,43 ^a
	Não	43(43,4)	18(36,7)	
Comorbidades	Sim	25(23,1)	15(27,3)	0,56 ^a
	Não	83(76,9)	40(72,7)	

DM	Sim	9(8,3)	3(5,5)	0,50 ^a
	Não	99(91,7)	52(94,5)	
HAS	Sim	16(14,8)	5(9,1)	0,30 ^a
	Não	92(85,2)	50(90,9)	
Etilismo	Sim	4(3,7)	1(1,8)	0,50 ^a
	Não	104(96,3)	54(98,2)	
Tabagismo	Sim	3(2,8)	1(1,8)	0,70 ^a
	Não	105(97,2)	54(98,2)	
Efeitos adversos	Sim	19(17,6)	11(20)	0,70 ^a
	Não	89(82,4)	44(80)	
ATB combinado	Sim	62 (57,4)	31 (56,4)	0,76 ^a
	Não	46 (42,6)	24 (43,6)	
Troca do implante	Sim	24(22,2)	8(14,5)	0,24
	Não	84(77,8)	47(85,5)	
Rotação de retalho	Sim	10(9,3)	2(3,6)	0,19
	Não	98(90,7)	53(96,4)	

^a Teste Qui-quadrado; Valores expressos em n (%); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

A comparação das variáveis quantitativas dos pacientes com osteomielite aguda e crônica revelou diferença estatisticamente significativa nas variáveis tempo de antibiótico oral, proteína C reativa anterior ao desbridamento, leucograma anterior ao desbridamento e proteína C reativa seis semanas após o desbridamento eficaz. O valor da proteína C reativa anterior ao desbridamento para os pacientes com OPT aguda foi de $54,43 \pm 79,04$ mg/L e para os pacientes com OPT crônica $24,44 \pm 38,05$ mg/L ($p=0,001$). O valor da contagem de leucócitos antes do desbridamento para os pacientes com OPT aguda foi de $8064,20 \pm 4096,70$ células/mm³ e nos pacientes com OPT crônica $6701,36 \pm 4071,53$ células/mm³ ($p=0,046$). Na sexta semana após o desbridamento eficaz, os pacientes com osteomielite aguda apresentaram menores valores de proteína C reativa ($9,70 \pm 8,81$ mg/L) que os pacientes com osteomielite crônica ($16,64 \pm 17,45$ mg/L) ($p=0,024$). (Gráficos 2, 3 e 4/ Tabela 16)

Os tempos de antibioticoterapia empírica e venosa guiadas por cultura foram semelhantes nos pacientes com OPT aguda e crônica. O tempo de antibioticoterapia oral nos pacientes com OPT aguda foi de $41,02 \pm 37,66$ dias e nos pacientes com OPT crônica $69,67 \pm 53,42$ dias (*t-test*; $p=0,001$). (Tabela 16)

Gráfico 2: Valores médios da proteína C reativa (mg/L) nos pacientes com osteomielite aguda e crônica x tempo

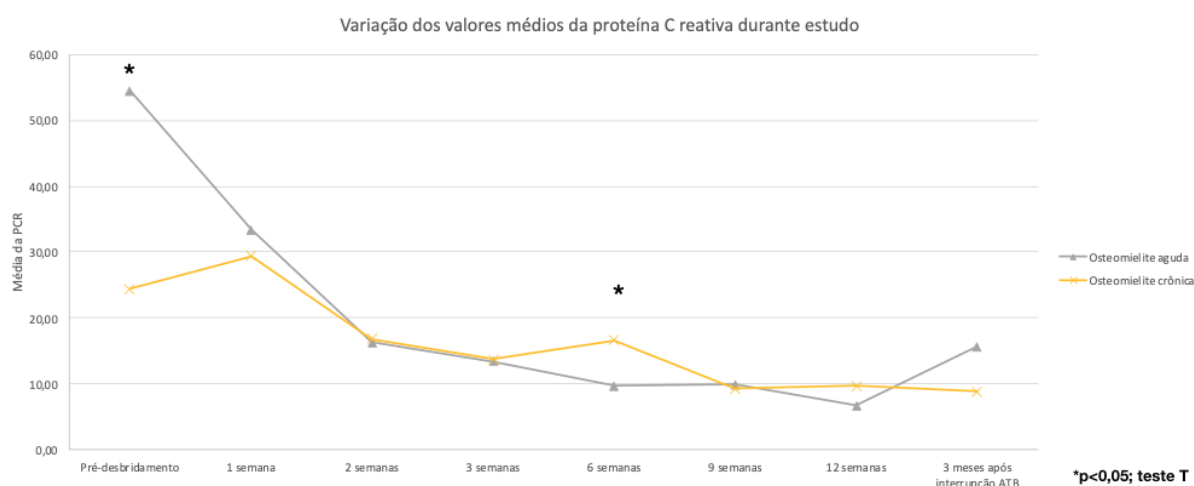


Gráfico 3: Valores médios da hemossedimentação (mm/H) nos pacientes com osteomielite aguda e crônica x tempo

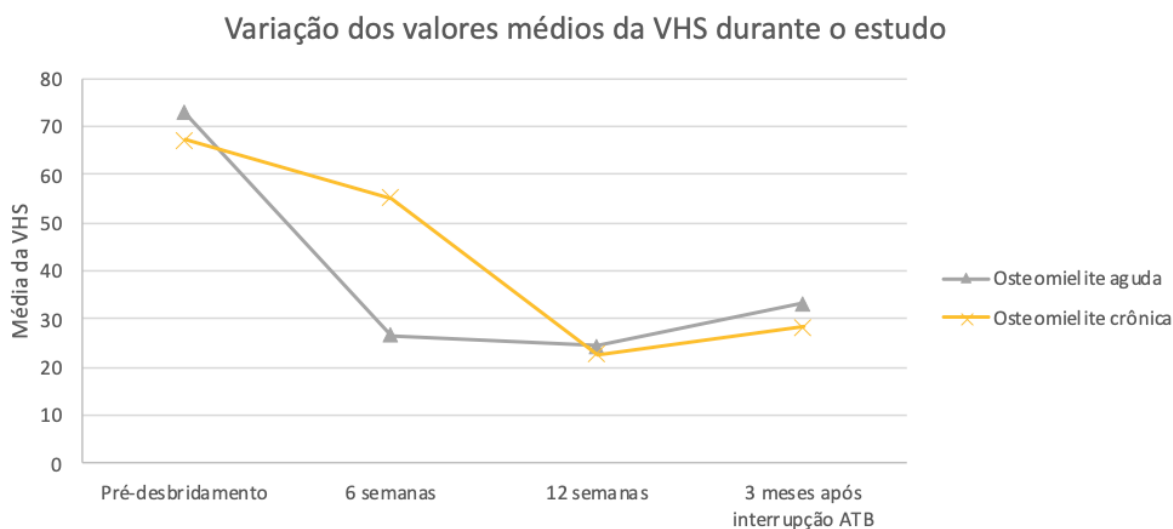


Gráfico 4: Valores médios da contagem de leucócitos (células/mm³) nos pacientes com osteomielite aguda e crônica x tempo

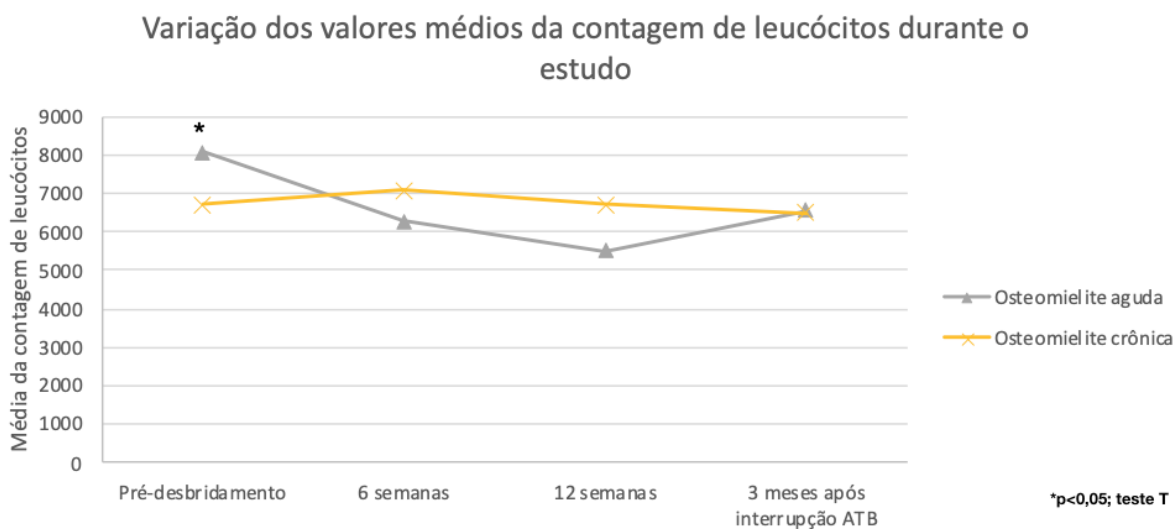


Tabela 16: Comparação das variáveis quantitativas entre os grupos com osteomielite crônica e aguda

	Osteomielite	Média	Desvio padrão	p
Tempo de antibiótico empírico (dias)	Aguda	7,71	6,74	0,087
	Crônica	8,35	4,78	
Tempo de antibiótico venoso guiado por cultura (dias)	Aguda	22,06	23,34	0,189
	Crônica	17,00	22,67	
Tempo de ATB oral (dias)	Aguda	41,02	37,66	0,001
	Crônica	69,67	53,42	
PCR pré-desbridamento (mg/L)	Aguda	54,43	79,04	0,001
	Crônica	24,44	38,05	
VHS pré-desbridamento (mm/H)	Aguda	72,88	39,45	0,765
	Crônica	67,17	40,82	
Contagem de leucócitos pré-desbridamento (células/mm ³)	Aguda	8064,20	4096,70	0,046
	Crônica	6701,36	4071,53	
PCR uma semana após-desbridamento eficaz (mg/L)	Aguda	33,38	57,72	0,662
	Crônica	29,42	47,82	
PCR duas semanas após-desbridamento eficaz (mg/L)	Aguda	16,30	24,10	0,897
	Crônica	16,85	29,20	
PCR três semanas após-desbridamento eficaz (mg/L)	Aguda	13,44	22,67	0,948
	Crônica	13,71	27,66	
PCR seis semanas após-desbridamento eficaz (mg/L)	Aguda	9,70	8,81	0,024
	Crônica	16,64	17,45	
VHS seis semanas após-desbridamento eficaz (mm/H)	Aguda	26,67	18,10	0,216
	Crônica	55,00	63,64	
Contagem de leucócitos seis semanas após-desbridamento eficaz (células/mm ³)	Aguda	6270,41	2066,44	0,199
	Crônica	7070,00	2964,37	

<i>Continuação Tabela 16</i>	Osteomielite	Média	Desvio padrão	p
PCR nove semanas após-desbridamento eficaz (mg/L)	Aguda	9,97	9,09	0,790
	Crônica	9,26	10,26	
PCR 12 semanas pós-desbridamento eficaz (mg/L)	Aguda	6,73	3,65	0,159
	Crônica	9,74	10,75	
VHS 12 semanas pós-desbridamento eficaz (mm/H)	Aguda	24,25	12,99	0,887
	Crônica	22,63	20,00	
Contagem de leucócitos 12 semanas pós-desbridamento eficaz (células/mm ³)	Aguda	5490,83	1671,06	0,170
	Crônica	6698,85	1987,43	
PCR 12 semanas após interrupção do ATB (mg/L)	Aguda	15,67	22,54	0,194
	Crônica	8,90	7,38	
VHS 12 semanas após interrupção do ATB (mm/H)	Aguda	33,17	26,82	0,776
	Crônica	28,40	26,85	
Contagem de leucócitos 12 semanas após interrupção do ATB (células/mm ³)	Aguda	6565,21	1989,75	0,880
	Crônica	6488,35	1652,71	

ATB: antibiótico; PCR=proteína C reativa (mg/L); VHS: velocidade de hemossedimentação(mm/H); Contagem de leucócitos (células/mm³); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

A tabela 17 contém a proporção dos materiais de osteossíntese por grupo. O implante encontrado com maior frequência foi a placa (n=87; 56%), seguido das hastas intramedulares (n=38; 24,7%) e fios de Kirschner (n=11; 7,1%). Dez pacientes apresentaram infecção após utilização de síntese não metálica, por exemplo, suturas transósseas com fios inabsorvíveis.

Tabela 17: Distribuição dos materiais de osteossíntese nos três grupos estudados

Osteossíntese	6 semanas	12 semanas	24 semanas	Total
Placa	43 (58,1)	31 (53,4)	13 (59,1)	87 (56,5)
HIM	18(24,3)	15(25,9)	5(22,7)	38(24,7)
Fio de Kirschner	7(9,5)	3(5,2)	1(4,5)	11(7,1)
Outros	6 (8,1)	1(1,7)	2(9,1)	9(5,9)
Fixador externo	2(2,7)	4(6,9)	2(9,1)	8(5,2)
Parafuso	2(2,7)	3(5,2)	0(0)	5(3,2)
Parafuso pedicular	0(0)	2(3,4)	1(4,5)	3(1,9)
Placa + haste	2(2,7)	0(0)	0(0)	2(1,3)

Valores expressos em n (%); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

O agente mais frequentemente isolado nas culturas foi o *Staphylococcus aureus* (n=63; 38,4%). Em 31 pacientes (18,9%) não houve crescimento bacteriano e o diagnóstico da OPT foi feito baseado em critérios clínicos e laboratoriais. O *Enterobacter cloacae* foi identificado em 21 pacientes (12,8%). A tabela 18 resume os microorganismos encontrados na população estudada.

Tabela 18: Proporção dos microorganismos nas culturas

Microorganismo	n	%
<i>S aureus</i>	63	38,4
NHCB	31	18,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	21	12,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	3,7
<i>Serratia marcescens</i>	5	3,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	3,0
<i>Morganella morganii</i>	5	3,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3,0
<i>Escherichia coli</i>	4	2,4
MRSA	3	1,8
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	1,2
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1,2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0,6
<i>Proteus penneri</i>	1	0,6
<i>Staphylococcus homini</i>	1	0,6
<i>Serratia rubidaea</i>	1	0,6
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0,6
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0,6
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,6

NHCB: não houve crescimento bacteriano;
MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

A diáfise da tíbia foi o local mais acometido pelo processo infeccioso (n=61; 37,4%), seguida por ordem de acometimento pelo fêmur (n=24; 14,7%), tornozelo (n=19, 11,7%), ossos do pé (n=14; 8,6%) e joelho (n=12; 7,4%). Outras regiões foram acometidas em menor proporção de forma combinada ou isoladamente. Os dados podem ser encontrados na tabela 19.

Tabela 19: Proporção de segmentos com infecção pós-traumática

Local	Osteomielite		Total
	Aguda	Crônica	
Tíbia	42 (38,9)	19 (34,5)	61 (37,4)
Fêmur	14 (13)	10 (18,2)	24 (14,7)
Tornozelo	12 (11,1)	7 (12,7)	19 (11,7)
Pé	12 (11,1)	2 (3,6)	14(8,6)
Joelho	9 (8,3)	3 (5,5)	12 (7,4)
Antebraço	4 (3,7)	2 (3,6)	6 (3,7)
Tíbia e fêmur	2 (1,9)	3 (5,5)	5 (3,1)
Mão	4 (3,7)	1 (1,8)	5 (3,1)
Úmero	2 (1,9)	3 (5,5)	5 (3,1)
Cotovelo	2 (1,9)	1 (1,8)	3 (1,8)
Coluna	1 (0,9)	1(1,8)	2 (1,2)
Clavícula	1 (0,9)	1(1,8)	2 (1,2)
Anel pélvico/acetábulo	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Tornozelo, tíbia e fêmur	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)
Calcâneo e tíbia	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Joelho e tornozelo	1(0,9)	0 (0)	1(0,6)

n (% em Osteomielite); Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

A análise comparativa dos pacientes com OPT aguda divididos nos três tempos de antibioticoterapia mostrou não haver diferenças estatisticamente significativas em relação ao sexo, história de fratura exposta, eficácia do primeiro procedimento, frequência de infecção polimicrobiana, taxa de recidiva, diabetes

mellitus, hipertensão e outras comorbidades. Foram identificadas diferenças significativas na frequência de etilismo, tabagismo e efeitos adversos. Os efeitos adversos ocorreram em 19 pacientes com osteomielite aguda (17,6%) e houve diferença estatisticamente significativa quando os três grupos foram comparados ($p=0,03$). Cinco pacientes (45%) que receberam antibioticoterapia por 24 meses apresentaram efeitos adversos. (Tabela 20)

Tabela 20: Comparação entre os três grupos de pacientes com OPT aguda

		6 semanas	12 semanas	24 semanas	Total	p
Sexo	Masculino	53 (85,4)	28 (80)	10 (91)	91 (84,2)	0,63
	Feminino	9 (14,6)	7 (20)	1 (9)	17 (15,8)	
Exposta	Sim	37 (59,6)	16 (45,8)	3 (27)	56 (51,8)	0,09
	Não	25 (40,4)	19 (54,2)	8 (73)	52 (48,2)	
Primeiro procedimento eficaz	Sim	41 (66,1)	19 (54,2)	5 (45,4)	65 (60,1)	0,25
	Não	21 (33,9)	16 (45,8)	6 (55,6)	43 (39,9)	
Comorbidades	Sim	12 (19,3)	10 (28,5)	3 (27)	25 (23,1)	0,55
	Não	50 (80,7)	25 (71,4)	8 (73)	83 (76,9)	
DM	Sim	4 (6,4)	4 (11,4)	1 (9)	9 (8,3)	0,69
	Não	58 (93,6)	31 (88,6)	10 (91)	99 (91,7)	
HAS	Sim	9 (14,5)	6 (17,1)	1 (9)	16 (14,8)	0,80
	Não	53 (85,5)	29 (82,8)	10 (91)	92 (85,2)	
Etilismo ^a	Sim	0 (0)	2 (5,7)	2 (18)	4 (3,7)	0,01
	Não	62 (100)	33 (94,2)	9 (82)	104 (96,3)	
Tabagismo ^b	Sim	0 (0)	3 (8,5)	0 (0)	3 (2,7)	0,04
	Não	62 (100)	32 (91,4)	11 (100)	105 (97,3)	

Continuação tabela 20		6 semanas	12 semanas	24 semanas	Total	p
Polimicrobiana	Sim	8 (12,9)	7 (20)	1 (9)	16 (14,8)	0,54
	Não	54 (87,1)	28 (80)	10 (91)	92 (85,2)	
Recidiva em 90 dias	Sim	3 (4,8)	0 (0)	0 (0)	3 (2,7)	0,31
	Não	59 (95,2)	35 (100)	11 (100)	105 (97,3)	
Recidiva em um ano	Sim	6 (9,6)	7 (20)	0 (0)	13 (12)	0,08
	Não	56 (90,4)	28 (80)	11 (100)	95 (88)	
Efeitos adversos ^c	Sim	9 (14,5)	5 (14,2)	5 (45,4)	19 (17,5)	0,03
	Não	53 (85,5)	30 (85,8)	6 (55,6)	89 (82,5)	
Classificação de Gustilo	I	1 (2,9)	0 (0)	1 (33,3)	2 (3,7)	0,58
	II	6 (17,1)	2 (12,5)	0 (0)	8 (14,8)	
	IIIA	25 (71,4)	11 (68,8)	2 (66,7)	38 (70,4)	
	IIIB	1 (2,9)	1 (6,3)	0 (0)	2 (3,7)	
	IIIC	2 (5,7)	2 (12,5)	0 (0)	4 (7,4)	
	Total		35	16	3	

Teste Qui-quadrado; Valores em n (% em cada semana de ATB); ^a 6 semanas = 12 semanas; 12 semanas = 24 semanas; 6 semanas diferente de 24 semanas; ^b 6 semanas diferente de 12 semanas; 12 semanas = 24 semanas; 6 semanas = 24 semanas; ^c 6 semanas = 12 semanas; seis e 12 semanas diferente de 24 semanas. Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN. DM: Diabetes mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica. Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

A análise comparativa dos pacientes com OPT crônica divididos nos três tempos de antibioticoterapia mostrou não haver diferenças estatisticamente significativas em relação a sexo, história de fratura exposta, eficácia do primeiro procedimento, frequência de infecção polimicrobiana, taxa de recidiva, etilismo, tabagismo, efeitos adversos, diabetes mellitus, hipertensão e outras comorbidades. Os efeitos adversos ocorreram em 11 pacientes com osteomielite crônica (20%) e proporcionalmente foram mais frequentes nos pacientes que receberam 24 semanas

de antibioticoterapia (38,4%) em comparação com os pacientes que receberam 6 e 12 semanas de antibiótico (22,2% e 8,3%, respectivamente), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Qui-quadrado; $p=0,08$).

Tabela 21

Tabela 21: Comparação entre os três grupos de pacientes com OPT crônica

		6 semanas	12 semanas	24 semanas	Total	p
Sexo	Masculino	11 (61,1)	19 (79,1)	9 (69,2)	39	0,43
	Feminino	7 (38,9)	5 (20,9)	4 (30,8)	16	
Exposta	Sim	7 (38,9)	15 (62,5)	5 (38,4)	27	0,21
	Não	11 (61,1)	9 (37,5)	8 (61,6)	28	
Fixador externo prévio	Sim	8 (44,4)	12 (50)	5 (38,4)	25	0,74
	Não	10 (55,5)	12 (50)	8 (61,6)	30	
Primeiro procedimento eficaz	Sim	14 (77,7)	14 (58,3)	9 (69,2)	37	0,68
	Não	4 (22,2)	10 (41,7)	4 (30,8)	18	
Comorbidades	Sim	7 (38,9)	4 (16,6)	4 (30,8)	15	0,26
	Não	11 (61,1)	20 (83,4)	9 (69,2)	40	
DM	Sim	1 (5,6)	1 (4,2)	1 (7,7)	3	0,90
	Não	17 (96,4)	23 (95,8)	12 (92,3)	52	
HAS	Sim	2 (11,1)	2 (8,3)	1 (7,7)	5	0,93
	Não	16 (88,9)	22 (91,7)	12 (92,3)	50	
Etilismo	Sim	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1	0,35
	Não	17 (94,4)	24 (100)	13 (100)	54	
Tabagismo	Sim	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1	0,35
	Não	17 (94,4)	24 (100)	13 (100)	54	
Polimicrobiana	Sim	1 (5,6)	1 (4,1)	0 (0)	2	0,70
	Não	17 (94,4)	23 (95,9)	13 (100)	53	
Recidiva em 90 dias	Sim	1 (5,6)	3 (12,5)	1 (7,6)	5 (9,0)	0,72
	Não	17 (94,4)	21 (87,5)	12 (92,4)	50 (91)	

Continuação Tabela 21		6 semanas	12 semanas	24 semanas	Total	p
Recidiva em um ano	Sim	0 (0)	2 (8,3)	1 (7,6)	3 (5,4)	0,29
	Não	18 (100)	22 (91,7)	12 (92,4)	52 (94)	
Efeitos adversos	Sim	4 (22,2)	2 (8,3)	5 (38,4)	11 (20)	0,08
	Não	14 (77,8)	22 (91,7)	8 (61,6)	44 (80)	
Gustilo	II	2 (28,5)	3 (21,4)	0 (0)	5(20)	0,55
	III A	5 (71,5)	10 (71,5)	4 (100)	19(76)	
	III C	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	1(4)	

Teste Qui-quadrado; Valores em n (% em cada semana de ATB); DM: Diabetes mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica. Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

O apêndice 2 traz as tabelas com os esquemas de antimicrobianos empregados no estudo. O esquema empírico mais utilizado foi a oxacilina e gentamicina, (n=70/ 64,8% na OPT aguda n=42/ 76,4% na OPT crônica). Esse esquema foi também o mais empregado na antibioticoterapia venosa após resultados de cultura tanto na OPT aguda quanto crônica. As fluoroquinolonas, o sulfametoxazol com trimetoprim e a amoxicilina com clavulanato foram os esquemas mais utilizados para antibioticoterapia por via oral. Esses antimicrobianos foram empregados isoladamente ou em associações de acordo com a orientação do SCIH.

Não houve associação entre o procedimento cirúrgico realizado e a ocorrência de recidiva no seguimento de 90 dias e um ano. (Tabela 22)

Tabela 22: Associação entre procedimento cirúrgico realizado e taxa de recidiva em 90 dias e um ano

Procedimento	Recidiva em 90 dias ^a	
	Não	Sim
Retirada do implante	68	4
Troca do implante	14	0
Fixador externo	20	0
Limpeza	52	4
Procedimento	Recidiva em um ano ^b	
	Não	Sim
Retirada do implante	67	5
Troca do implante	11	3
Fixador externo	16	4
Limpeza	53	4

Teste Qui-quadrado likelihood; ^a p=0,36; ^b p=0,21; Fonte: elaborada pelo autor, pacientes do HRTN

6 DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo avaliar se o tempo de antibioticoterapia adjuvante ou o fato de a OPT ser aguda ou crônica interfere no índice de recidiva da infecção três meses e um ano após a interrupção do antibiótico. Além disso, verificou se as infecções polimicrobianas têm maior taxa de recidiva ou correlacionam-se com o fato de a OPT ser aguda ou crônica.

A maioria dos pacientes incluídos no estudo foi do sexo masculino (79,8%) com idade média de 39 anos. Esse achado é compatível com outros estudos, como o de Oliveira *et al.*, que, ao acompanhar pacientes com osteomielite que receberam a antibioticoterapia domiciliar, identificaram 72% dos indivíduos do sexo masculino, com média de idade de 39 anos.(42) Em 2020, segundo dados do DATASUS, 124.222 internações foram realizadas devido a urgências e acidentes de trânsito somente na região sudeste. Destes, 83.727 (67,4%) eram do sexo masculino (Fonte: DATASUS, consultado em 26/02/2021). Esses dados ilustram a dimensão do problema e sua implicação em relação aos custos diretos e indiretos como benefícios previdenciários, afastamentos temporários, aposentadorias parciais e totais. A maioria dos pacientes incluídos no estudo encontravam-se em idade produtiva e permaneceram em tratamento pelo período mínimo de seis semanas com repercussões para o sistema produtivo e previdenciário. Em relação aos custos diretos, a redução do período de uso dos antibióticos reduziria o tempo de internação hospitalar e o valor gasto com a medicação.(6)

Neste estudo, como a população foi composta predominantemente por indivíduos jovens, houve pouca interferência das comorbidades no desfecho primário. Quarenta pacientes (24,5%) possuíam comorbidades, sendo as mais encontradas hipertensão arterial e diabetes mellitus. Nenhum paciente era portador de doença arterial vascular periférica ou apresentou descompensação do quadro clínico durante o tratamento. Esses dados vão ao encontro dos achados de Garcia del Pozo *et al.* que avaliaram pacientes com média de idade de 55 anos e prevalência de comorbidades de 22,7%. (25)

Aproximadamente 50% dos pacientes com OPT incluídos no estudo apresentaram fraturas fechadas, porém entre os pacientes com fratura exposta, a maioria foi classificada de acordo com Gustilo *et al.* (35% da população geral). (41) Esse dado reforça a gravidade das lesões e a possibilidade de comprometimento das partes moles no entorno do foco da fratura.

A duração da antibioticoterapia no tratamento de pacientes com OPT tem sustentação frágil na literatura e baseia-se primordialmente em estudos retrospectivos e opiniões de especialistas. Inúmeros princípios da abordagem são baseados na literatura sobre infecções periprotéticas. A maioria dos autores preconiza a antibioticoterapia por três meses se o implante é mantido e por seis semanas quando o mesmo é removido. (10,11,21,27,43) Este estudo buscou estudar especificamente pacientes com OPT e contribuir para a definição do tempo de antibioticoterapia adjuvante nesta categoria de indivíduos.

Este estudo incluiu exclusivamente pacientes portadores de OPT para estudar a taxa de recidiva da infecção após interrupção da antibioticoterapia. Os pacientes com OPT possuem comprometimento da circulação na região do implante, tendem a necessitar de múltiplas intervenções cirúrgicas e possuem permanência hospitalar prolongada. Os estudos que avaliam a eficácia da antibioticoterapia na osteomielite não distinguem pacientes com osteomielite primária, infecções pós-traumáticas independentemente da presença de implantes, artrite séptica e infecções em artroplastia. (12) O estudo OVIVA, publicado em 2019 no *The New England Journal of Medicine* incluiu 1054 participantes e concluiu que a antibioticoterapia oral e venosa têm eficácia semelhante no tratamento de infecções ortopédicas. O OVIVA incluiu pacientes com osteomielite crônica e aguda, independente da presença de material de osteossíntese ou prótese. (12)

A alocação dos pacientes nos três grupos foi feita por sorteio de papéis depositados num envelope pardo. A forma escolhida para alocar os pacientes gerou um número desigual de pacientes em cada grupo por tratar-se de randomização simples. No entanto, a comparação dos dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes incluídos não foi capaz de identificar diferenças entre os grupos. Desse modo, pode-se afirmar que apesar da discrepância no número absoluto de pacientes, os grupos são homogêneos, comparáveis e a exposição a diferentes tempos de antibioticoterapia será um fator determinante nos desfechos primários e secundários

avaliados. O método utilizado para definir a alocação dos pacientes tem como vantagem o cegamento do cirurgião no momento do desbridamento cirúrgico. A definição do grupo do paciente era feita na sexta e décima segunda semana após o desbridamento, desse modo o cirurgião responsável realizava o desbridamento sem saber quanto tempo duraria a antibioticoterapia adjuvante e as decisões da equipe que prestava assistência ao paciente não era influenciada pelo conhecimento do tempo de antibioticoterapia do paciente. Vale destacar que a mesma equipe que participou dos procedimentos cirúrgicos, realizou o acompanhamento hospitalar e ambulatorial dos pacientes.

O desfecho primário avaliado foi a taxa de recidiva da infecção em três e 12 meses após interrupção do antibiótico em pacientes expostos a seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia. Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a abordagem cirúrgica para desbridamento e coleta de material para cultura. Conterno e Turchi (13) em revisão sistemática da Cochrane, reuniram 248 pacientes com OPT crônica, encontrando oito estudos com número, considerado por eles, reduzido de pacientes. O número de pacientes incluídos nos estudos analisados variou entre 12 e 67 pacientes. Em quatro estudos não ficou claro se os pacientes foram operados como parte do tratamento da osteomielite. Todos os 163 pacientes incluídos nesta tese foram tratados em uma única instituição e submetidos ao tratamento cirúrgico. Destes, 55 apresentavam osteomielite crônica, o que o coloca entre os estudos com maior número de pacientes. Os autores não encontraram evidências de diferença no desfecho dos pacientes que receberam antimicrobiano pela via oral ou venosa. Esses achados foram depois corroborados pelo estudo OVIVA. (12). Devido a esses achados, o presente estudo não prorrogou o uso do antibiótico venoso, quando havia opção oral guiada por cultura.

A igualdade na taxa de recidiva de infecção observada aos três e 12 meses após a interrupção da antibioticoterapia, em pacientes expostos a seis, 12 e 24 semanas de antibiótico, ratifica o uso de antimicrobianos por seis semanas, seja em pacientes com OPT aguda ou crônica. Esse achado repercute na redução dos custos envolvidos no tratamento da OPT e na qualidade de vida dos pacientes que poderão retomar com maior rapidez a sua vida normal sem as limitações impostas pela antibioticoterapia.(12,13)

Neste estudo, diferentes tempos de antibioticoterapia foram comparados sem restringir a via de administração. Além disso, a população foi formada por pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da fratura com a utilização de algum material de osteossíntese. Com isso, todos os pacientes incluídos apresentavam, no sítio da infecção, material com potencial para formar biofilme, o que caracteriza a população do estudo como portadora de OPT associada à formação de biofilme. Essa caracterização vai de encontro aos dois estudos mais importantes sobre o tema. Na revisão da Cochrane produzida por Conterno *et al.* não há menção sobre a inclusão exclusiva de pacientes com material de osteossíntese. (13) No estudo OVIVA, foram incluídos pacientes com e sem material de osteossíntese. (12) Este estudo traz como novidade a inclusão exclusivamente de pacientes com OPT associada a material de osteossíntese. Sendo assim, destaca-se o elevado número de pacientes com um perfil específico de infecção musculoesquelética.

No presente estudo os valores para recidiva de infecção encontrados, segmentados pelos três grupos variaram de 4,2 a 5,1% em 3 meses e de 4,2 a 15,3% em 12 meses. A taxa de recidiva da infecção em pacientes submetidos ao tratamento da OPT pode chegar a 20%, variando com os critérios de cura, associação com desbridamento cirúrgico, duração do seguimento e microorganismos envolvidos. (9) Diabetes mellitus, insuficiência vascular e infecção por *Pseudomonas* são considerados fatores de risco independentes para a recidiva da infecção. (9) A população estudada neste estudo possui baixa prevalência de diabetes, não há casos de insuficiência vascular e as infecções por *Pseudomonas* corresponderam a 3% dos casos, o que justifica a reduzida taxa de recidiva encontrada. Lowenberg *et al.* descreveram 127 casos tratados por um único cirurgião, com taxa de recorrência de 1,6% em dois anos. Essa baixa incidência de recorrência é atribuída à realização dos procedimentos cirúrgicos por um único cirurgião experiente. (44) Neste estudo, o tratamento da maioria dos pacientes foi feito por médicos ortopedistas experientes responsáveis pelas cirurgias eletivas do HRTN.

A incidência de efeitos adversos nos pacientes submetidos a antibioticoterapia por 24 semanas de tratamento foi superior àqueles submetidos a seis e 12 semanas. A farmacodermia foi o efeito adverso mais reportado, seguida pela insuficiência renal aguda. No protocolo adotado pelo SCIH do HRTN os pacientes receberam cerca de uma semana de antibioticoterapia venosa empírica (geralmente oxacilina e gentamicina) seguida de uma a duas semanas de antibioticoterapia venosa

direcionada. Oliveira *et al.* acompanharam 116 pacientes submetidos a antibioticoterapia parenteral no domicílio pelo período médio de 110 dias, com apenas três complicações. Dois pacientes apresentaram infecções no cateter implantado e um paciente apresentou disfunção hepática. (42) No presente estudo, um paciente apresentou alteração das enzimas hepáticas. Stengel *et al.*, em revisão sistemática e meta-análise, avaliaram os relatórios de segurança de 771 pacientes submetidos a antibioticoterapia para osteomielite. Foram reportadas apenas 10 reações adversas graves, entre elas: crise convulsiva, pancitopenia, farmacodermia e alterações visuais (45). Nowak *et al.*, em série de 21 casos com infecções refratárias, realizaram terapia de supressão com antibióticos pela via oral em pacientes com osteomielite refratária ao tratamento. Os autores reportaram 25% de efeitos adversos relacionados à doxiciclina e fluoroquinolonas. Em três pacientes houve necessidade da suspensão da medicação devido a reações cutâneas e insuficiência renal aguda. (54) No presente estudo não houve a necessidade de interromper antecipadamente a antibioticoterapia. O tratamento foi modificado a partir da discussão do caso com a equipe do SCIH.

Um mínimo de duas semanas de antibioticoterapia venosa foi prescrito aos pacientes, baseado na observação da equipe do HRTN de que pacientes com antibioticoterapia venosa por menos de duas semanas tenderiam a apresentar pior evolução e maior recidiva da infecção, levando-se em consideração os fatores sociais, pois além do antimicrobiano os pacientes nas primeiras semanas de pós-operatório necessitam de cuidados que podem não ser disponíveis no meio social em que vivem. Essa impressão não deve ser interpretada como evidência para a utilização preferencial da antibioticoterapia venosa nos pacientes portadores de OPT. Alguns pacientes receberam antibiótico venoso por período maior devido ao tempo necessário para liberação dos resultados de cultura. O tempo médio de antibioticoterapia parenteral nos pacientes incluídos neste estudo foi de 29,71 dias na OPT aguda e 25,35 dias na OPT crônica. A antibioticoterapia subsequente foi administrada pela via oral sempre que possível, cumprindo o período estipulado para cada paciente de acordo com a randomização do estudo. Trampuz e Zimmerli defenderam a antibioticoterapia venosa para pacientes com osteomielite por período de duas a quatro semanas. Os autores não apresentaram nenhuma referência que corrobore essa conduta, porém informaram, por observação pessoal, que esses

pacientes tiveram melhor evolução quando tratados inicialmente com antibiótico venoso. (46)

A taxa de infecção polimicrobiana encontrada neste estudo variou de 4,2 a 13,6% ($p=0,39$, comparando os grupos submetidos a antibioticoterapia por seis, 12 e 24 semanas), o que vai ao encontro aos achados de Brown *et al.*, que salientaram a dificuldade para se identificar microorganismos aderidos ao biofilme nas osteomielites com implantes.(48). Essa taxa, no entanto, foi inferior à encontrada por Trampuz e Zimmerli, que reportaram infecções polimicrobianas em 27% dos indivíduos com OPT (47) e Finelli *et al.* que reportaram 25% de infecções polimicrobianas com o uso da sonicação (55). Esse dado pode ser explicado pela indisponibilidade da sonicação para a identificação de microorganismos aderidos ao biofilme, já que Yano *et al.*, em estudo realizado no Brasil, demonstraram que a sensibilidade para detecção da OPT foi de 90.4% para cultura de fluido sonicado e 56.8% para culturas de tecido periprotético. A especificidade do exame foi de 90.9% para as amostras de sonicação e 96.4%para tecido periprotético. Os autores concluíram que a sonicação poderia melhorar o diagnóstico dos microorganismos envolvidos nas OPTs.(49). Chadayammuri *et al.*, em coorte retrospectiva, demonstraram que os pacientes com osteomielite pós-traumática que evoluíram com recorrência da infecção no pós-operatório, tiveram maior incidência de infecção polimicrobiana (25,4% versus 11,4%, $p=0,042$). (33) Cuérel *et al.* estudaram as diferenças entre a osteomielite associada a implante e osteomielite sem implante. Os autores identificaram 17% de infecções polimicrobianas nos pacientes com implante e 22% naqueles sem implante ($p<0,01$). (50). Finelli *et al.*, descreveram em coorte de pacientes brasileiros, 20% de infecções polimicrobianas em infecções associadas a hastes intramedulares. (55)

Não houve correlação entre o fato de a infecção ser polimicrobiana e a taxa de recidiva da infecção em três meses e um ano. A adequação do desbridamento cirúrgico e a abordagem multidisciplinar, com discussão da antibioticoterapia com a equipe do SCIH em todos os casos, podem ter contribuído para o desfecho favorável. Metsemakers *et al.* defenderam a abordagem multidisciplinar para os pacientes com infecção polimicrobiana como um pilar essencial para obtenção do sucesso terapêutico. O SCIH se preocupa com a sensibilidade identificada no antibiograma, a biodisponibilidade do fármaco e a interferência de fatores individuais na ação do antimicrobiano. (51)

Identificou-se maior proporção de infecções polimicrobianas nos pacientes com osteomielite aguda (14,8% versus 3,6%; Qui-quadrado, $p=0,03$; odds ratio=4,6; IC 1,02-20,8). Esse achado pode ser explicado pelo histórico de tratamento prévio eficaz para determinado microorganismo, com seleção da flora encontrada nas culturas, nos pacientes com osteomielite crônica. Outra explicação é a dificuldade para se identificar os microorganismos responsáveis pela OPT crônica. Esse achado diverge do divulgado por outros autores, que associaram as infecções polimicrobianas à osteomielite crônica em pacientes com pé diabético.(43)

A comparação da taxa de recidiva dos pacientes com OPT aguda e crônica não revelou diferença entre os grupos. Garcia del Pozo *et al.*, realizaram estudo prospectivo incluindo casos de pacientes com osteomielite em que foi realizada a antibioticoterapia, com ou sem o desbridamento cirúrgico e casos em que não foi obtida adequada cobertura de partes moles. Os autores avaliaram os fatores preditivos para a recidiva da infecção, identificando que períodos de tratamento superiores a três meses, a dificuldade de se realizar a cobertura de partes moles e a não realização do tratamento cirúrgico influenciaram na taxa de recorrência, que foi de 22,6%, após seguimento médio de um ano. (25) Metsemakers *et al.*, defendem que o desbridamento cirúrgico realizado de forma adequada é fundamental para o sucesso do tratamento da OPT. (51) No presente estudo, todos os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico e coleta de material para cultura. Tal característica elimina a interferência que a ausência de uma abordagem cirúrgica poderia ter no índice de recidiva da infecção.

A escolha do último desbridamento eficaz como marco temporal para a contagem do tempo de antibioticoterapia pode justificar a reduzida taxa de recidiva encontrada neste estudo. Oitenta e três pacientes (53,3%) tiveram sucesso no controle da infecção após a primeira abordagem cirúrgica. Os demais pacientes exigiram múltiplas abordagens antes do controle da infecção. Esse achado reforça a importância do desbridamento cirúrgico no tratamento da OPT.

Os exames laboratoriais são pouco específicos para avaliação dos pacientes com OPT aguda e crônica. (20,25) No presente estudo, a média dos valores da proteína C reativa e da contagem de leucócitos dos pacientes com OPT aguda, antes do tratamento, foram estatisticamente diferentes daqueles encontrados em pacientes com OPT crônica. Esses achados não tiveram qualquer valor prognóstico

em relação à recidiva da infecção e podem ser explicados pela diferença na resposta inflamatória nesses dois grupos de pacientes e sua interferência no metabolismo da proteína C reativa no fígado e no recrutamento de leucócitos. Os dois grupos manifestaram elevação dos valores da hemossedimentação antes do desbridamento, porém sem diferença significativa entre eles. Na sexta semana após o desbridamento, observou-se que os valores da proteína C reativa nos pacientes com OPT aguda eram inferiores àqueles observados nos pacientes com OPT crônica. Atualmente outros marcadores, como o dímero-D, a interleucina 6 e a procalcitonina têm sido utilizados na avaliação dos pacientes com osteomielite. (24) Esses marcadores não foram incluídos no estudo por não serem utilizados de rotina pelo SCIH e pelo custo envolvido em sua realização.

Na maioria dos pacientes incluídos no estudo foi realizada a osteossíntese com placa e a tíbia foi o osso mais acometido (37,4%). Esse achado é justificado pela sua posição subcutânea e pelo elevado número de pacientes com história de acidente motociclístico. Holton e Smith, em estudo sobre a osteomielite pós-traumática do adulto, ressaltaram essas características anatômicas da tíbia, associadas à gravidade das lesões de partes moles, como fatores responsáveis pela predisposição desse sítio às fraturas e infecções.(23) Trampuz e Zimmerli relatam que o desbridamento em pacientes com infecção associada à osteossíntese com haste intramedular representa um desafio, considerando-se que a abordagem cirúrgica as placas é direta e o desbridamento mecânico é teoricamente mais efetivo na remoção do biofilme destes implantes.(47) Essa característica epidemiológica pode ter favorecido a reduzida taxa de recorrência e efetividade do primeiro desbridamento encontrados no presente estudo.

Os agentes bacterianos mais encontrados neste estudo foram o *Staphylococcus aureus* e o *Enterobacter cloacae*. Em menor proporção, foram encontrados o *Acinetobacter baumannii*, a *Serratia marcescens*, a *Klebsiella pneumoniae*, a *Morganella morganii* e o *Pseudomonas aeruginosa*. As culturas foram negativas em 18,9% dos pacientes e, nestes casos, a antibioticoterapia empírica foi definida pelo SCIH. Os resultados de cultura estão compatíveis com diversos estudos sobre a OPT que ressaltam que a maioria dos microorganismos são adquiridos no hospital e não tem relação com aqueles que contaminam o sítio da fratura no momento da lesão nos casos de fratura exposta.(12,14,52)

A equivalência na taxa de recidiva da infecção em pacientes que receberam diferentes tempos de antibioticoterapia adjuvante e a maior taxa de efeitos adversos nos pacientes submetidos a antibioticoterapia por 24 semanas direciona os próximos estudos para comparação entre períodos cada vez menores de antibioticoterapia. A comprovação de que a prorrogação da antibioticoterapia além de 12 semanas não interfere na taxa de recidiva, mas eleva a frequência dos efeitos adversos cria uma linha de pesquisa para identificação do período ideal de antibioticoterapia. A perspectiva é de se manter a linha de pesquisa no estudo das OPTs, porém o foco será na antibioticoterapia por períodos inferiores a três meses. Além disso, será adotada, a partir desse trabalho, a transição para a via oral o mais rápido possível.

Alguns estudos que devem seguir como desdobramentos deste são:

- 1) Avaliação da necessidade de antibioticoterapia empírica nos pacientes com cultura negativa nas OPTs
- 2) Estudo da curva de sobrevida sem infecção para os pacientes já incluídos no estudo e que receberam diferentes tempos de antibioticoterapia. Trata-se de um seguimento dos pacientes incluídos no estudo a longo prazo.
- 3) Avaliação dos pacientes submetidos a diferentes tratamentos cirúrgicos da OPT: 1) retirada do implante; 2) troca do implante; 3) fixação externa. Para tal, será necessário iniciar uma nova *coorte* de pacientes.

O estudo realizado tem como limitações:

- 1) o método de alocação dos pacientes nos grupos (randomização simples) que gerou um número desigual de pacientes em cada grupo. Nas próximas *coortes*, a proposta é utilizar uma randomização por blocos que forneceria grupos com o mesmo número de pacientes. No caso da utilização desse método é importante que a equipe cirúrgica não participe do seguimento ambulatorial para que não tenha ideia do preenchimento dos blocos.
- 2) diversidade de apresentação clínica das OPTs, inclusão de vários segmentos anatômicos no estudo e diversos dispositivos de fixação
- 3) seguimento limitado a um ano devido à aprovação pelo Comitê de Ética no segundo semestre de 2019.

- 4) ausência de exame anatomopatológico de fragmentos do tecido em torno do implante e de sonicação. Tais exames não foram realizados por não serem disponíveis no hospital.
- 5) os pacientes foram avaliados pontualmente pela equipe de nutrição e a influência do estado nutricional nos desfechos não foi avaliada.
- 6) a avaliação vascular não incluiu a realização de exames complementares como *duplex scan*. Esse fato, diminuiu a sensibilidade na identificação de doença vascular concomitante.
- 7) maioria dos pacientes possuía implantes extramedulares. Existe evidência de que infecções associadas a implantes intramedulares têm prognóstico pior (8).

7 CONCLUSÕES

Não existe diferença na taxa de recidiva da infecção em pacientes com OPT que receberam seis, 12 e 24 semanas de antibioticoterapia adjuvante na avaliação com três e 12 meses após a sua interrupção.

A taxa de recidiva das infecções polimicrobianas não é maior que a das infecções causadas por um único microorganismo nas condições observadas.

Os pacientes com OPT aguda apresentaram maior taxa de infecção polimicrobiana quando comparados aos pacientes com OPT crônica.

Não houve diferença na taxa de recidiva de infecção entre pacientes com diagnóstico de OPT aguda e crônica.

8 REFERÊNCIAS

1. Rockwood CA, Bucholz RW, Court-Brown CM, Heckman JD, Tornetta P. Rockwood and Green's Fractures in Adults [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 2213 p. Available from: <https://play.google.com/store/books/details?id=UOpkN2i5Y6sC>
2. Foster AL, Moriarty TF, Zalavras C, Morgenstern M, Jaiprakash A, Crawford R, et al. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury* [Internet]. 2021 Jan;52(1):43–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2020.06.044>
3. Thakore RV, Greenberg SE, Shi H, Foxx AM, Francois EL, Prablek MA, et al. Surgical site infection in orthopedic trauma: A case-control study evaluating risk factors and cost. *J Clin Orthop Trauma* [Internet]. 2015 Dec;6(4):220–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2015.04.004>
4. Surgeons' TASAC of, The ATLS Subcommittee, American College of Surgeons', Committee on Trauma, and the International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS®): The ninth edition [Internet]. Vol. 74, *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013. p. 1363–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01586154-201305000-00026>
5. Chan JKK, Ferguson JY, Scarborough M, McNally MA, Ramsden AJ. Management of Post-Traumatic Osteomyelitis in the Lower Limb: Current State of the Art. *Indian J Plast Surg* [Internet]. 2019 Jan;52(1):62–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1687920>
6. Hackett DJ, Rothenberg AC, Chen AF, Gutowski C, Jaekel D, Tomek IM, et al. The Economic Significance of Orthopaedic Infections [Internet]. Vol. 23, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2015. p. S1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.5435/jaaos-d-14-00394>
7. Shirwaiker RA, Springer BD, Spangehl MJ, Garrigues GE, Lowenberg DW, Garras DN, et al. A clinical perspective on musculoskeletal infection treatment strategies and challenges. *J Am Acad Orthop Surg* [Internet]. 2015 Apr;23 Suppl:S44–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.5435/JAAOS-D-14-00379>
8. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, Richards RG, Verhofstad MHJ, Borens O, et al. Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts. *Injury* [Internet]. 2018 Mar;49(3):511–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2016.09.019>
9. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Feb 1;54(3):393–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir842>
10. Johnston B, Conly J. Osteomyelitis management: More art than science? *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2007 Mar;18(2):115–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2007/968523>
11. Mader JT, Wang J, Calhoun JH. Antibiotic therapy for musculoskeletal infections. *Instr Course Lect* [Internet]. 2002;51:539–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12064145>

12. Li H-K, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 31;380(5):425–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1710926>
13. Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Sep 6;(9):CD004439. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004439.pub3>
14. Garcia del Pozo E, Collazos J, Cartón JA, Camporro D, Asensi V. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2018;31(3):217. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6166254/>
15. Haidar R, Der Boghossian A, Atiyeh B. Duration of post-surgical antibiotics in chronic osteomyelitis: empiric or evidence-based? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2010 Sep;14(9):e752–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.01.005>
16. Porto LAB, Monteiro AML, Santos SF dos, Souza C de. Epidemiology of patients treated at the Risoleta Tolentino Neves Hospital according to the type of pre-hospital care. *Rev Assoc Med Minas Gerais* [Internet]. 2015;25(2). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2238-3182.20150036>
17. Lima ALL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E, Diretrizes Panamericanas para el Tratamiento de las Osteomielitis e Infecciones de Tejidos Blandos Group. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2014 Sep;18(5):526–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.12.005>
18. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* [Internet]. 2008 Jun 1;36(5):309–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
19. Morgenstern M, Moriarty TF, Kuehl R, Richards RG, McNally MA, Verhofstad MHJ, et al. International survey among orthopaedic trauma surgeons: Lack of a definition of fracture-related infection. *Injury* [Internet]. 2018 Mar;49(3):491–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2018.02.001>
20. Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2006 Aug;19(4):349–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.qco.0000235161.85925.e8>
21. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *J Intern Med* [Internet]. 2014 Aug;276(2):111–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/joim.12233>
22. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med* [Internet]. 1970 Jan 22;282(4):198–206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197001222820406>
23. Holtom PD, Smith AM. Introduction to adult posttraumatic osteomyelitis of the tibia. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1999 Mar;(360):6–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-199903000-00003>
24. Forsberg JA, Potter BK, Cierny G 3rd, Webb L. Diagnosis and management of chronic infection. *J Am Acad Orthop Surg* [Internet]. 2011;19 Suppl 1:S8–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.5435/00124635-201102001-00003>

25. Garcia Del Pozo E, Collazos J, Carton JA, Camporro D, Asensi V. Factors predictive of relapse in adult bacterial osteomyelitis of long bones. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018 Dec 7;18(1):635. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3550-6>
26. Fraimow HS. Systemic antimicrobial therapy in osteomyelitis. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2009 May;23(2):90–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1214161>
27. Yang L, Feng J, Liu J, Yu L, Zhao C, Ren Y, et al. Pathogen identification in 84 Patients with post-traumatic osteomyelitis after limb fractures. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2020 Mar;9(2):451–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/apm.2020.03.29>
28. Gomes D, Pereira M, Bettencourt AF. Osteomyelitis: an overview of antimicrobial therapy. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 21];49(1):13–27. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1984-82502013000100003&script=sci_abstract&lng=pt
29. Gentry LO. Antibiotic Therapy for Osteomyelitis [Internet]. Vol. 4, Infectious Disease Clinics of North America. 1990. p. 485–99. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5520\(20\)30358-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5520(20)30358-5)
30. Gentry LO. Oral antimicrobial therapy for osteomyelitis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1991 Jun 1;114(11):986–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-114-11-986>
31. Uçkay I, Jugun K, Gamulin A, Wagener J, Hoffmeyer P, Lew D. Chronic osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2012 Oct;14(5):566–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-012-0286-0>
32. Fantoni M, Taccari F, Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2019 Apr;23(2 Suppl):258–70. Available from: http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201904_17500
33. Chadayammuri V, Herbert B, Hao J, Mavrogenis A, Quispe JC, Kim JW, et al. Factors associated with adverse postoperative outcomes in patients with long bone post-traumatic osteomyelitis. *Eur J Orthop Surg Traumatol* [Internet]. 2017 Oct;27(7):877–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00590-017-1962-4>
34. Tulner SAF, Schaap GR, Strackee SD, Besselaar PP, Luitse JSK, Marti RK. Long-term results of multiple-stage treatment for posttraumatic osteomyelitis of the tibia. *J Trauma* [Internet]. 2004 Mar;56(3):633–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000112327.50235.0a>
35. Jorge LS, Fucuta PS, Oliveira MGL, Nakazone MA, de Matos JA, Chueire AG, Salles MJC. Outcomes and Risk Factors for Polymicrobial Posttraumatic Osteomyelitis. *J Bone Jt Infect*. 2018 Feb 20;3(1):20-26. doi: 10.7150/jbji.22566. PMID: 29545992; PMCID: PMC5852844.
36. Laghmouche N, Compain F, Jannot A-S, Guigui P, Mainardi J-L, Lonjon G, et al. Successful treatment of *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis with antibiotic monotherapy of limited duration. *J Infect* [Internet]. 2017 Sep;75(3):198–206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.06.006>
37. Smith BJ, Heriot G, Buising K. Antibiotic treatment of common infections: more evidence to support shorter durations. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2020 Dec;33(6):433–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000680>
38. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6

- weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Mar 7;385(9971):875–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61233-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61233-2)
39. Gjika E, Beaulieu J-Y, Vakalopoulos K, Gauthier M, Bouvet C, Gonzalez A, et al. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 Aug;78(8):1114–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215116>
 40. Dudareva M, Kümin M, Vach W, Kaier K, Ferguson J, McNally M, et al. Short or Long Antibiotic Regimes in Orthopaedics (SOLARIO): a randomised controlled open-label non-inferiority trial of duration of systemic antibiotics in adults with orthopaedic infection treated operatively with local antibiotic therapy. *Trials* [Internet]. 2019;20(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13063-019-3832-3>
 41. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones [Internet]. Vol. 58, *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1976. p. 453–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.2106/00004623-197658040-00004>
 42. Oliveira PR, Felix C da S, Carvalho VC de, Giovani AM, Reis RSD, Beraldo M, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for orthopedic infections - a successful public healthcare experience in Brazil. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2016 May;20(3):272–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.03.005>
 43. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2005 May 1;9(3):127–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971205000123>
 44. Lowenberg DW, DeBaun M, Suh GA. Newer perspectives in the treatment of chronic osteomyelitis: A preliminary outcome report. *Injury* [Internet]. 2019 Jun;50 Suppl 1:S56–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2019.04.016>
 45. Stengel D, Bauwens K, Sehoul J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2001 Oct;1(3):175–88. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00094-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00094-9)
 46. Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial Agents in Orthopaedic Surgery. *Drugs* [Internet]. 2006 Jun 1;66(8):1089–106. Available from: <https://doi.org/10.2165/00003495-200666080-00005>
 47. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury* [Internet]. 2006 May;37 Suppl 2:S59–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2006.04.010>
 48. Brown MR, Costerton JW, Gilbert P. Extrapolating to bacterial life outside the test tube. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1991 May;27(5):565–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/27.5.565>
 49. Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, Nigro S, Avanzi O, Mercadante MT, et al. Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2014 Dec;52(12):4176–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02140-14>

50. Cuérel C, Abrassart S, Billières J, Andrey D, Suva D, Dubois-Ferrière V, et al. Clinical and epidemiological differences between implant-associated and implant-free orthopaedic infections. *Eur J Orthop Surg Traumatol* [Internet]. 2017 Feb;27(2):229–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00590-016-1879-3>
51. Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, Borens O, Govaert GAM, Onsea J, et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 2020 Aug;140(8):1013–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-019-03287-4>
52. Lee J. Efficacy of cultures in the management of open fractures. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1997;339:71–5. Available from: https://journals.lww.com/corr/Fulltext/1997/06000/Efficacy_of_Cultures_in_the_Management_of_Open.10.aspx
53. Papadakis MA, McPhee SJ. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*. Sixtieth edition. McGraw Hill. 2021.
54. Nowak MA, Winner JS, Beilke MA. Prolonged oral antibiotic suppression in osteomyelitis and associated outcomes in a Veterans population. *Health Syst Pharm*. 2015 Dec 1;72(23 Suppl 3):S150-5. doi: 10.2146/sp150022.
55. Finelli CA, Dos Reis FB, Fernandes HA, Dell'Aquila A, Carvalho R, Miki N, Franciozi C, Abdalla R, Salles MJC. Intramedullary reaming modality for management of postoperative long bone infection: a prospective randomized controlled trial in 44 patients. *Patient Saf Surg*. 2019 Dec 2; 13:39. doi: 10.1186/s13037-019-0215-3. PMID: 31827616; PMCID: PMC6889343.

9 APÊNDICES

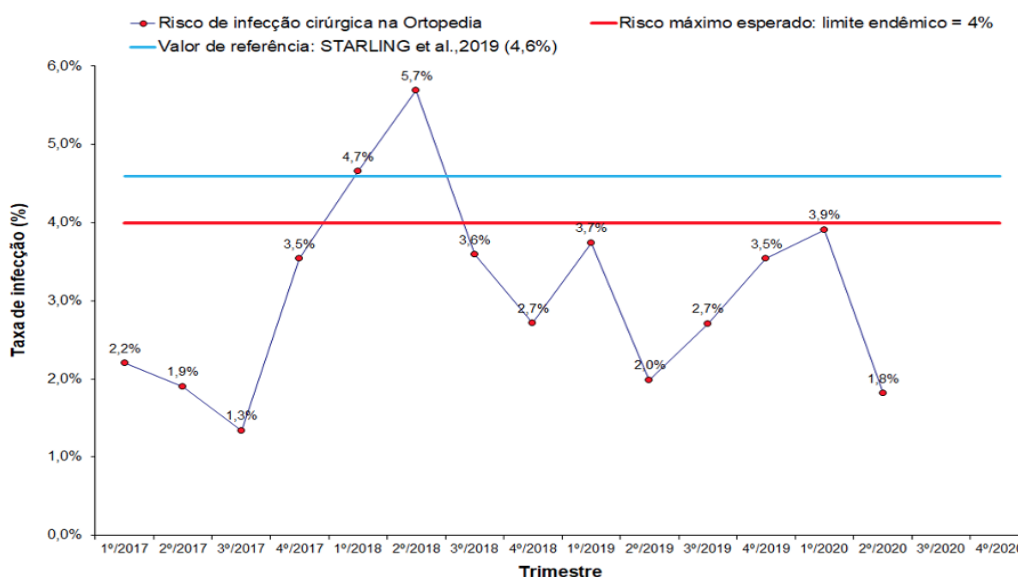
APÊNDICE 1: O MODELO ASSISTENCIAL DA CLÍNICA ORTOPÉDICA AO PACIENTE COM OSTEOMIELTE NO HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES

O Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN) é uma instituição 100% inserida na rede pública de saúde, sendo responsável pela assistência aos pacientes de urgência clínica e cirúrgica, traumatológica e não traumatológica de uma população de cerca de 1,5 milhão de habitantes.(16)

Para melhor compreensão das características da clínica cirúrgica da instituição descreve-se abaixo os indicadores do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH). Dados do relatório anual do SCIH do HRTN estão disponibilizados no anexo 4 da tese.

No HRTN, entre julho de 2019 e junho de 2020 foram realizadas 3.698 cirurgias e 148 pacientes (4%) evoluíram com infecção no pós-operatório. Dessas, 1397 eram cirurgias ortopédicas, com 42 pacientes (3,0%) evoluindo com infecção. Em todas as especialidades, exceto na cirurgia vascular, as taxas de infecção cirúrgica ficaram dentro do proposto pelos seus *benchmarks*.

Em 2018, a taxa de infecção nas cirurgias ortopédicas do HRTN sofreu um aumento que superou os valores do *benchmarking* para o município de Belo Horizonte e o limite endêmico. Tal fato gerou a revisão de protocolos institucionais para preparo pré-operatório dos pacientes. Houve maior fiscalização sobre os protocolos de cirurgia segura e adequação do antibiótico profilático. Além disso, o SCIH realizou reunião com a equipe da ortopedia reforçando a necessidade de se adequar a antibioticoprofilaxia, de se classificar corretamente o potencial de contaminação do procedimento e de se orientar o banho pré-operatório, principalmente dos pacientes provenientes do domicílio. As medidas se mostraram eficazes como está demonstrado na Figura 3, que mostra redução das taxas de infecção nos semestres subsequentes. Atualmente existem, na instituição, protocolos de preparo pré-operatório, antibioticoprofilaxia e abordagem da OPT bem definidos. Os números absolutos utilizados pelo SCIH para gerar os gráficos podem ser encontrados no anexo 4.

Figura 3: Taxa de infecção no Hospital Risoleta Tolentino Neves x linha do tempo

Fonte: Relatório do Serviço de Controle de Infecções Hospitalares do HRTN: Infecções relacionadas à assistência à saúde diagnosticadas em pacientes do Serviço de Ortopedia do Hospital Risoleta Tolentino Neves - período de Julho/2019 a Junho/2020)

O Serviço de Ortopedia do HRTN faz o treinamento de residentes de inúmeros hospitais de Belo Horizonte, entre eles: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Hospital Madre Teresa; Hospital da Baleia, além de possuir serviço próprio de residência médica credenciado pelo Ministério da Educação (MEC). Espera-se, por isso, um índice aumentado de infecção principalmente em cirurgias limpas, já que o tempo cirúrgico está acima do estimado pelo CDC (*Center for Disease Control*). Segundo dados do relatório do SCIH do HRTN (anexo 4) o índice de infecção do sítio cirúrgico é influenciado pelo grau de contaminação da cirurgia e o tempo cirúrgico. Além disso, os dados fornecidos pelo SCIH, encontrados em tabelas do anexo 4, demonstram que o tempo prolongado de internação pré-operatória aumenta significativamente a chance de infecção no pós-operatório. O risco de infecção é 7,5 vezes maior em pacientes com tempo pré-operatório de internação maior que 24 horas. Na clínica ortopédica do HRTN, 27,1% das cirurgias são realizadas 96 horas após a admissão do paciente.

No HRTN, os pacientes com infecção musculoesquelética são acompanhados pela Clínica Médica e pela equipe da residência multiprofissional que inclui profissionais da fisioterapia, terapia ocupacional, enfermagem e serviço social.

Além disso, os pacientes recebem visita inicial da equipe de psicologia e de nutrição para identificação de algum tipo de fragilidade psicológica e/ou necessidade de adequação do cardápio ou suporte nutricional. Essa característica permite a integração com a rede de assistência à saúde e garante a aderência dos pacientes ao protocolo do estudo.

A equipe assistencial do HRTN trabalha em sintonia com a rede de assistência local e intermunicipal. Os pacientes são acompanhados até a alta definitiva independentemente de estarem ou não internados na instituição, sendo monitorados pela equipe de enfermagem. Os pacientes oriundos dos municípios vizinhos receberam antibióticos adquiridos pelas secretarias municipais de saúde. A administração da medicação, quando endovenosa, foi feita pelas equipes de saúde da família nos dias de semana e nas unidades de pronto atendimento nos finais de semana. Para os pacientes de Belo Horizonte as equipes do EMAD, programa de saúde da família e unidades de pronto-atendimento ficaram responsáveis pela medicação.

APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Este documento tem por finalidade esclarecer o pesquisado, de forma clara e objetiva, sobre a pesquisa realizada: finalidade, local, duração, procedimentos utilizados, possíveis riscos e desconfortos a sua pessoa, benefícios esperados e objetivos a serem alcançados com a mesma.

A sua participação nesta pesquisa, é de livre e espontânea vontade. Sendo assim, a qualquer momento, poderá interrompê-la, recusar a se submeter a qualquer procedimento, como também dela desistir, sem qualquer penalização ou prejuízo a sua pessoa.

A presente pesquisa objetiva comparar os resultados de diferentes tempos de antibioticoterapia no tratamento da osteomielite associada a implantes para osteossíntese de membros inferiores. Para obtenção dos dados desta pesquisa você será acompanhado no ambulatório criado especificamente para esse propósito pelo período de 90 dias após o término da antibioticoterapia sistêmica. Essa avaliação consistirá em entrevista, exame clínico e preenchimento de questionário estruturado. Além disso, serão feitos exames laboratoriais conforme rotina do serviço. Ao aceitar participar da presente pesquisa, você concorda em ter a duração da antibioticoterapia para tratamento da osteomielite definida por meio de sorteio (randomização) com três possibilidades: 6, 12 ou 24 semanas de tratamento. Será garantida a plena assistência ao Sr(a) pela equipe composta pelo pesquisador responsável e seus assistentes. A randomização será feita no término da sexta semana de tratamento e tem como pré-requisito básico a ausência de sinais de infecção em atividade. Essa medida visa minimizar o risco de recidiva do processo infeccioso.

A realização da presente pesquisa trará a você e à sociedade o(s) seguinte(s) benefício(s): conhecimento sobre a necessidade de antibioticoterapia sistêmica prolongada para tratamento de pacientes com diagnóstico de osteomielite pós-osteossíntese dos membros inferiores. Avaliação realizada exclusivamente pelo pesquisador responsável e por um membro da equipe de infectologia que inclui estado clínico, controle do processo infeccioso e necessidade de reintervenções.

O principal risco relacionado à sua participação na pesquisa é o desconforto que pode existir em expor com maior detalhe a sintomatologia e limitação funcional

relacionada a infecção musculoesquelética. Para minimizar esse efeito, apenas os pesquisadores envolvidos no projeto terão acesso ao conteúdo do que foi respondido ou avaliado. Além disso, o acompanhamento pós-alta será realizado em um ambulatório específico para o estudo, dessa maneira o paciente poderá ser identificado na instituição como paciente do ambulatório de infectologia – o que pode gerar um constrangimento inicial. Toda a divulgação de resultados preserva a identidade dos participantes. As folhas de avaliação serão guardadas pelo período de 5 anos após publicação dos resultados do trabalho, com objetivo de permitir que eventuais questionamentos ou dúvidas sejam resolvidos.

A participação do pesquisado e todos os dados referentes à sua pessoa serão exclusivos para a pesquisa em questão e de inteira responsabilidade do pesquisador, que garante anonimato e total sigilo, assegurando a privacidade das informações a ele fornecidas.

Para quaisquer dúvidas e esclarecimentos, o pesquisador disponibiliza o seguinte telefone para contato +55 (31) 991390320.

Por se achar plenamente esclarecido e em perfeito acordo com este Termo de Consentimento, o pesquisado o assina, juntamente com o pesquisador, em 2 (duas) vias de igual teor e forma.

O termo seguirá em duas vias com espaço destinado para rubricas e o Comitê de ética em pesquisa (COEP) poderá ser contatado em caso de dúvidas éticas.

Belo Horizonte, MG,.....de..... de 20...

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Túlio Vinícius de Oliveira Campos

PESQUISADO

Nome completo do pesquisado _____

Nº do CPF ou doc. de Identidade _____

Assinatura _____

COEP Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901

Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005 – Telefone: 340945

APÊNDICE 3: ESQUEMAS DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPREGADOS NOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

Apêndice 3.1 Antibioticoterapia empírica empregada

	Aguda	Crônica	Total
Vancomicina Meropenem	3 (2,8)	1 (1,8)	4 (2,5)
Vancomicina Gentamicina	3 (2,8)	0 (0)	3 (1,8)
Vancomicina Ceftazidima	1 (0,9)	1(1,8)	2 (1,2)
Vancomicina Cefepime	6 (5,6)	3 (5,5)	9 (5,5)
Teicoplanina Piperacilina Tazobactam	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)
Teicoplanina Meropenem	3 (2,8)	3 (5,5)	6 (3,7)
Teicoplanina Gentamicina	3 (2,8)	1 (1,8)	4 (2,5)
Teicoplanina Cefepime	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Teicoplamina Amicacina	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)
Piperacilina Tazobactam	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Oxacilina Ceftriaxone	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Oxacilina Ceftazidima	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)

Meropenem	2 (1,9)	1 (1,8)	3 (1,8)
Clindamicina Gentamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Linezolida	1 (0,9)	0 (0)	1(0,6)
Ciprofloxacino Clindamicina	^e 1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ciprofloxacino	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ceftriaxona Metronidazol	^e 1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ceftriaxona	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Cefepime	1 (0,9)	0 (0)	1(0,6)
Oxacilina Gentamicina	70 (64,8)	42 (76,4)	112 (68,7)
Oxacilina	2	0 (0)	2 (1,2)

n (% em osteomielite)

Apêndice 3.2 Antibioticoterapia venosa empregada

	Osteomielite		
	Aguda	Crônica	Total
Vancomicina Teicoplanina Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Vancomicina Teicoplanina Gentamicina Rifampicina	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)
Vancomicina Meropenem Polimixina B Amicacina Daptomicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Vancomicina Ceftazidima Rifampicina	2 (1,9)	0 (0)	2 (1,2)
Vancomicina Cefepime Oxacilina Gentamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Vancomicina Cefepime	2 (1,9)	0 (0)	2 (1,2)
Vancomicina	0 (0)	2 (3,6)	2 (1,2)
Tigeciclina Amicacina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Teicoplanina Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Teicoplanina Meropenem Polimixina B	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Teicoplanina Gentamicina	4 (3,7)	3 (5,5)	7 (4,3)
Teicoplanina Clindamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Teicoplamina Ciprofloxacino	4 (3,7)	2 (3,6)	6 (3,7)
Teicoplamina Ceftadizima	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Teicoplanina	6 (5,6)	1 (1,8)	7 (4,3)
Polimixina B Tigeciclina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Oxacilina Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Oxacilina Meropenem	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Oxacilina Gentamicina Vancomicina Meropenem Polimixina B	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Oxacilina Gentamicina Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Oxacilina Gentamicina Ampicilina	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)

Oxacilina Gentamicina	23 (21,3)	12 (21,8)	35 (21,5)
Oxacilina Ciprofloxacino	0	1 (1,8)	1 (0,6)
Oxacilina Ceftriaxone	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Oxacilina Ceftazidima	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Oxacilina Amicacina	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)
Oxacilina	13 (12,0)	6 (10,9)	19 (11,7)
Meropenem Vancomicina	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)
Teicoplanina Meropenem	5 (4,6)	1 (1,8)	6 (3,7)
Meropenem Ampicilina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Meropenem	7 (6,5)	2 (3,6)	9 (5,5)
Linezolid	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Gentamicina Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Gentamicina	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)
Clindamicina Gentamicina	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Clindamicina Cefepime	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Clindamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ciprofloxacino SMZ TMP	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Ciprofloxacino	3 (2,8)	1 (1,8)	4 (2,5)
Ceftriaxona rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Oxacilina Ceftriaxona	2 (1,9)	1 (1,8)	3 (1,8)
Ceftriaxona Gentamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ceftriaxona	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Ceftazidima Vancomicina	0 (0)	2 (3,6)	2 (1,2)
Ceftazidima Clindamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Teicoplanina Cefepime	2 (1,9)	0 (0)	2 (1,2)
Cefepime Gentamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Cefepime Ampicilina Rifampicina	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)

Cefepime	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ampicilina Sulbactam Gentamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ampicilina Gentamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Amicacina Clindamicina	0 (0)	1 (1,8)	1 (0,6)
Amicacina Ciprofloxacino	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Amicacina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)

n (% em osteomielite)

Apêndice 3.3 Antibioticoterapia oral guiada por cultura

	Aguda	Crônica	Total
SMZ TMP Rifampicina	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
SMZ TMP	10 (9,3)	9 (16,4)	19 (11,7)
Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Levofloxacino SMZ TMP	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Levofloxacino Rifampicina	2 (1,9)	2 (3,6)	4 (2,5)
Levofloxacino	9 (8,3)	3 (5,5)	12 (7,4)
Clindamicina Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Clindamicina Ciprofloxacino Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Clindamicina Ciprofloxacino	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Clindamicina	2 (1,9)	0 (0)	2 (1,2)
Clavulin Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ciprofloxacino SMZ TMP Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ciprofloxacino SMZ TMP	14 (13)	12 (21,8)	26 (16)
Ciprofloxacino Rifampicina	3 (2,8)	0 (0)	3 (1,8)

Ciprofloxacino Clindamicina Rifampicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ciprofloxacino Clindamicina	4 (3,7)	5 (9,1)	9 (5,5)
Ciprofloxacino Cefalexina	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Ciprofloxacino Amoxicilina Clavulanato Clindamicina	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,6)
Ciprofloxacino Amoxicilina Clavulanato	15 (13,9)	3 (5,5)	18 (11,0)
Ciprofloxacino Clindamicina	1 (0,9)	1 (1,8)	2 (1,2)
Ciprofloxacino	8 (7,4)	11 (20)	19 (11,7)
Cefalexina	6 (5,6)	1 (1,8)	7 (4,3)
Amoxicilina Clavulanato	4 (3,7)	0 (0)	4 (2,5)
Amoxicilina	3 (2,8)	0 (0)	3 (1,8)

n (% em osteomielite)

10 ANEXOS

ANEXO 1: APROVAÇÃO NA CÂMARA DEPARTAMENTAL

Departamento do Aparelho Locomotor

Parecer Consubstanciado

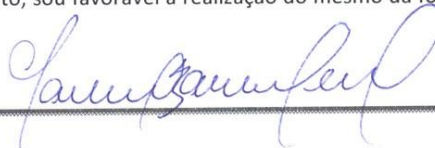
Belo Horizonte 30 de Agosto de 2017

Projeto : Estudo prospectivo randomizado que compara resultados de diferentes tempos de antibioticoterapia para tratamento da osteomielite pós-traumática nos membros inferiores

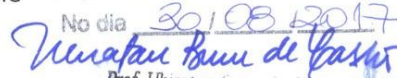
As infecções relacionadas ao tratamento ortopédico de fraturas constituem importante causa de dor crônica e limitação física. Apesar dos progressos na antibioticoterapia disponível e técnicas de debridamento a taxa de recorrência das infecções associadas a material de osteossíntese é de cerca de 20%. O objetivo desse trabalho é comparar o resultado de diferentes tempos de tratamento para infecções ortopédicas pós-osteossíntese e relacionadas a implantes em membros inferiores. Como desfecho primário propõe-se a comparação da taxa de controle do processo infeccioso (osteomielite) por período de 1 ano após interrupção da terapia em pacientes submetidos a 6, 12 ou 24 semanas antibioticoterapia.

Propõe-se um estudo longitudinal prospectivo do tipo coorte que será desenvolvido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e no Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves (HURTN-UFMG)

Após apreciação do projeto, sou favorável a realização do mesmo da forma como foi desenhado.



Daniel Soares Baumfeld
Professor Adjunto do Departamento do Aparelho Locomotor
Faculdade de Medicina - UFMG

Aprovado pela Reunião de Câmara
No dia 30/08/2017

Prof. Uburatan Brun de Castro
Chefe do Departamento Aparelho Locomotor
Faculdade de Medicina/UFMG
Insc. UFMG: 216569 e Sina 1322469

ANEXO 2: PARECER DO NÚCLEO DE ENSINO E PESQUISA DO HRTN



Parecer de Projeto de Pesquisa

Belo Horizonte, 25 de abril de 2019.

Processo Nº 10 2019

Título do Projeto: Estudo prospectivo randomizado que compara resultados de diferentes tempos de antibioticoterapia para tratamento da osteomielite pós-traumática nos membros inferiores

Pesquisadores: Dr. Túlio Vinícius de Oliveira Campos, Prof. Ad. Depto Locomotor, FM/UFMG.

Descrição/objetivos

O objetivo desse trabalho é comparar o resultado de diferentes tempos de tratamento para infecções ortopédicas pós-osteossíntese e relacionadas a implantes em membros inferiores. Como desfecho primário teremos a comparação da taxa de controle do processo infeccioso (osteomielite) por período de 90 dias após interrupção da terapia em pacientes submetidos a 6, 12 ou 24 semanas antibioticoterapia.

Relevância

As infecções relacionadas ao tratamento ortopédico de fraturas constituem importante causa de dor crônica e limitação física, gerando grande impacto social e de saúde pública. Esse estudo vislumbra, entre outros, estabelecer o tempo adequado de tratamento antimicrobiano nas osteomielites

Metodologia

Trata-se de Estudo longitudinal prospectivo. Serão incluídos pacientes com fraturas dos membros inferiores que apresentarem durante o tratamento quadro de osteomielite pós-traumática. Todos os pacientes participantes deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (vide Anexo 1: TCLE). Serão excluídos pacientes que não completaram o tratamento com antimicrobiano de acordo com o tempo definido por randomização e aqueles

Hospital Risoleta Tolentino Neves – Rua das Gabirobas, 01 - Bairro Vila Clóris – BH-MG
Cep:31.744-012 – Tel.: (31) 3459-3266
www.hrt.n.fundep.ufmg.br

RQU NGQ Ver. 02/2017



HOSPITAL

RISOLETA TOLENTINO NEVES

em que a interrupção da terapia antimicrobiana implique em prejuízo ou risco à saúde. O diagnóstico de osteomielite será estabelecido pela presença de qualquer dos seguintes critérios: secreção purulenta no sítio cirúrgico e/ou fistula ativa; ou, quadro clínico sugestivo (dor, febre, calor, rubor, aumento de volume, elevação das provas inflamatórias) com cultura colhida no ato operatório positiva. Não serão incluídos pacientes com quadro clínico sugestivo sem culturas que confirmem a presença de infecção.

Os pacientes serão randomizados em três grupos de estudo: grupo de 6 semanas de antibioticoterapia, grupo 12 semanas de antibioticoterapia e grupo 24 semanas de antibioticoterapia

O tamanho da amostra para cada grupo foi calculado pelo site lee.dante.br, obtendo-se 38 pacientes para cada grupo (três grupos de estudo), totalizando 114 pacientes.

Equipe de pesquisadores

O pesquisador responsável pelo estudo será o Dr. Túlio Vinícius de Oliveira Campos.

Financiamento/Custos

O estudo não tem patrocínio de nenhuma agência de fomento e não trará custos para a Instituição.

Aspectos éticos

Por tratar-se de estudo prospectivo o pesquisador apresentou o TCLE proposto para apresentação ao paciente, que encontra-se nos padrões da CEP-UFMG. Todos os pacientes incluídos receberão o TCLE e poderão sair do estudo no momento que quiserem.

O pesquisador apresenta carta de anuência Setorial para realização do estudo.

Parecer

Projeto de Pesquisa muito bem delimitado, dentro das normas éticas e sem custos adicionais para a Instituição. O Colegiado do NEPE/HTN é favorável à aprovação do Protocolo, com a recomendação de substituir nos documentos apresentados, a sigla COEP para "CEP", atual nomenclatura do Comitê em Ética em Pesquisa da UFMG.

Rafael Calvão Barbuto
Coordenador do NEPE
HRTN / FUNDEP / UFMG

Colegiado do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão - NEPE/HRTN

Hospital Risoleta Tolentino Neves – Rua das Gabirobas, 01 - Bairro Vila Clóris – BH-MG
Cep:31.744-012 – Tel.: (31) 3459-3266
www.hrtn.fundep.ufmg.br

RQU NGQ Ver. 02/2017

ANEXO 3: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo randomizado que compara resultados de diferentes tempos de antibioticoterapia para tratamento da osteomielite pós-traumática nos membros inferiores

Pesquisador: Tulio Vinicius de Oliveira Campos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00866418.7.0000.5149

Instituição Proponente: Hospital Risoleta Tolentino Neves

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.456.386

Apresentação do Projeto:

Estudo longitudinal prospectivo do tipo coorte onde serão incluídos 114 pacientes, maiores de 18 anos, com fraturas dos membros inferiores que apresentarem na evolução diagnóstico de osteomielite aguda ou crônica e receberam tratamento nas instituições participantes.

No TCLE, TCLE.docx, informa: "A presente pesquisa objetiva comparar os resultados de diferentes tempos de antibioticoterapia no tratamento da osteomielite associada a implantes para osteossíntese de membros inferiores. Para obtenção dos dados desta pesquisa você será acompanhado no ambulatório criado especificamente para esse propósito pelo período de 90 dias após o término da antibioticoterapia sistêmica. Essa avaliação consistirá em entrevista, exame clínico e preenchimento de questionário estruturado. Além disso, serão feitos exames laboratoriais conforme rotina do serviço. Ao aceitar participar da presente pesquisa, você concorda em ter a duração da antibioticoterapia para tratamento da osteomielite definida por meio de sorteio (randomização) com três possibilidades: 6, 12 ou 24 semanas de tratamento."

Objetivo da Pesquisa:

Segundo a PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_753187.pdf:

Objetivo Primário: O objetivo desse trabalho é comparar o resultado de diferentes tempos de tratamento para infecções ortopédicas pós-osteossíntese e relacionadas a implantes em membros inferiores. Como desfecho primário teremos a comparação da taxa de controle do processo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.456.386

infeccioso (osteomielite) por período de 90 dias após interrupção da terapia em pacientes submetidos a 6, 12 ou 24 semanas antibioticoterapia.

Objetivo Secundário:• Comparar a taxa de sucesso do tratamento de pacientes em que ocorre preservação do material de osteossíntese com aqueles em que os implantes foram removidos. • Correlacionar a evolução de pacientes submetidos a tratamento de osteomielite pós-osteossíntese de acordo com os germes identificados • Enumerar os microorganismos responsáveis pelas infecções relacionadas a implantes na instituição e calcular sua prevalência • Correlacionar o desfecho primário, ou seja, controle de infecção, com o microorganismo causador do processo infeccioso • Comparar a taxa de sucesso do tratamento dos pacientes cujo patógeno foi identificado por cultura e receberam antibioticoterapia guiada com aqueles cujo patógeno não foi identificado e receberam antibioticoterapia empírica • Comparar entre os três grupos em estudo: taxa de consolidação da fratura; tempo para consolidação da fratura; taxa de aderência ao tratamento, taxa de eventos adversos • Comparar a taxa de sucesso do tratamento para pacientes estratificados de acordo com o tempo de evolução do processo infeccioso: agudo (<4 semanas) x crônico (>4 semanas) • Comparar a taxa de sucesso do tratamento para pacientes estratificados de acordo com o tipo de osteomielite de acordo com Cierny e Marder (Cierny & Mader, 1984)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No TCLE, TCLE.docx, informa: "Será garantida a plena assistência ao Sr(a) pela equipe composta pelo pesquisador responsável e seus assistentes. A randomização será feita no término da sexta semana de tratamento e tem como pré-requisito básico a ausência de sinais de infecção em atividade. Essa medida visa minimizar o risco de recidiva do processo infeccioso. realização da presente pesquisa trará a você e à sociedade o(s) seguinte(s) benefício(s): conhecimento sobre a necessidade de antibioticoterapia sistêmica prolongada para tratamento de pacientes com diagnóstico de osteomielite pós-osteossíntese dos membros inferiores. Avaliação realizada exclusivamente pelo pesquisador responsável e por um membro da equipe de infectologia que inclui estado clínico, controle do processo infeccioso e necessidade de reintervenções. O principal risco relacionado à sua participação na pesquisa é o desconforto que pode existir em expor com maior detalhe a sintomatologia e limitação funcional relacionada a infecção musculoesquelética. Para minimizar esse efeito, apenas os pesquisadores envolvidos no projeto terão acesso ao conteúdo do que foi respondido ou avaliado. Além disso, o acompanhamento pós-alta será realizado em um ambulatório específico para o estudo, dessa maneira o paciente poderá ser identificado na instituição como paciente do ambulatório da infectologia – o que pode gerar um constrangimento inicial. Toda a divulgação de resultados preservará a identidade dos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.456.386

participantes. As folhas de avaliação serão guardadas pelo período de 5 anos após publicação dos resultados do trabalho, com objetivo de permitir que eventuais questionamentos ou dúvidas sejam resolvidos. A participação do pesquisado e todos os dados referentes à sua pessoa serão exclusivos para a pesquisa em questão e de inteira responsabilidade do pesquisador, que garante anonimato e total sigilo, assegurando a privacidade das informações a ele fornecidas."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

No PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3078916.pdf, nº do parecer 3.078.916, havia sido solicitada a carta de anuência da GEP (Gerencia de Ensino e Pesquisa) do HC-UFMG, no entanto, segundo o PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_753187.pdf, o presente estudo será desenvolvido no Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves (HURTN).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Parecer aprovado do Núcleo de ensino, pesquisa e extensão do Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves (NEPE-HURTN).

- Foram atendidas as pendências com relação aos riscos, benefícios, metodologia e anuência, do Parecer deste Comitê, nº 3.078.916, PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3078916.pdf.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado projeto para o cenário do Estudo: Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves (HURTN).

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_753187.pdf	07/07/2019 20:30:49		Aceito
Recurso Anexado	Resposta_ao_parecer_COEP.docx	07/07/2019	Tulio Vinicius de	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.456.386

pelo Pesquisador	Resposta_ao_parecer_COEP.docx	20:29:04	Oliveira Campos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doutorado_Tulio_Vinicius_de_Oliveira_Campos.docx	07/07/2019 20:21:35	Tulio Vinicius de Oliveira Campos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	07/07/2019 20:19:38	Tulio Vinicius de Oliveira Campos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_projeto_10_2019.pdf	07/07/2019 20:19:26	Tulio Vinicius de Oliveira Campos	Aceito
Outros	Estudo_prospectivo_randomizado_cama radepartamental.pdf	03/10/2018 10:54:00	Tulio Vinicius de Oliveira Campos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_coep.PDF	23/09/2018 19:53:09	Tulio Vinicius de Oliveira Campos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 16 de Julho de 2019

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO 4: DADOS DO SERVIÇO DE CONTROLE E INFECÇÃO HOSPITALAR DO HRTN

Este anexo traz os dados do relatório do SCIH do HRTN para complementar as informações da tese com dados estatísticos relevantes dos pacientes atendidos neste serviço. As tabelas e gráficos foram extraídos do relatório anual do SCIH e tiveram sua formatação mantida. A tabela abaixo resume as cirurgias realizadas no período entre 2017 e 2020.

Trimestre	Amostra de cirurgias acompanhadas	Incidência de pacientes com infecção cirúrgica	Risco de infecção cirúrgica na Ortopedia
1º/2017	318	7	2,2%
2º/2017	315	6	1,9%
3º/2017	373	5	1,3%
4º/2017	367	13	3,5%
1º/2018	408	19	4,7%
2º/2018	369	21	5,7%
3º/2018	362	13	3,6%
4º/2018	405	11	2,7%
1º/2019	374	14	3,7%
2º/2019	352	7	2,0%
3º/2019	369	10	2,7%
4º/2019	339	12	3,5%
1º/2020	358	14	3,9%
2º/2020	331	6	1,8%
3º/2020			
4º/2020			
Total	5.040	158	3,1%

Dados sobre relação entre tempo de internação pré-operatório e taxa de infecção pós-operatória. Nota-se incremento no risco relativo para infecções no pós-operatório à medida que a permanência hospitalar pré-operatória aumenta.

Tempo prévio de internação (dias)	Amostra de pacientes	Total de casos de infecção do sítio cirúrgico	Risco de infecção do sítio cirúrgico	Risco Relativo (RR)	valor-p
Zero	1.657	40	2,4%	1,0	< 0,001
Um	718	28	3,9%	1,6	
Dois	199	11	5,5%	2,3	
Três ou quatro	211	8	3,8%	1,6	
Acima de quatro dias	913	61	6,7%	2,8	
Total	3.698	148	4,0%		

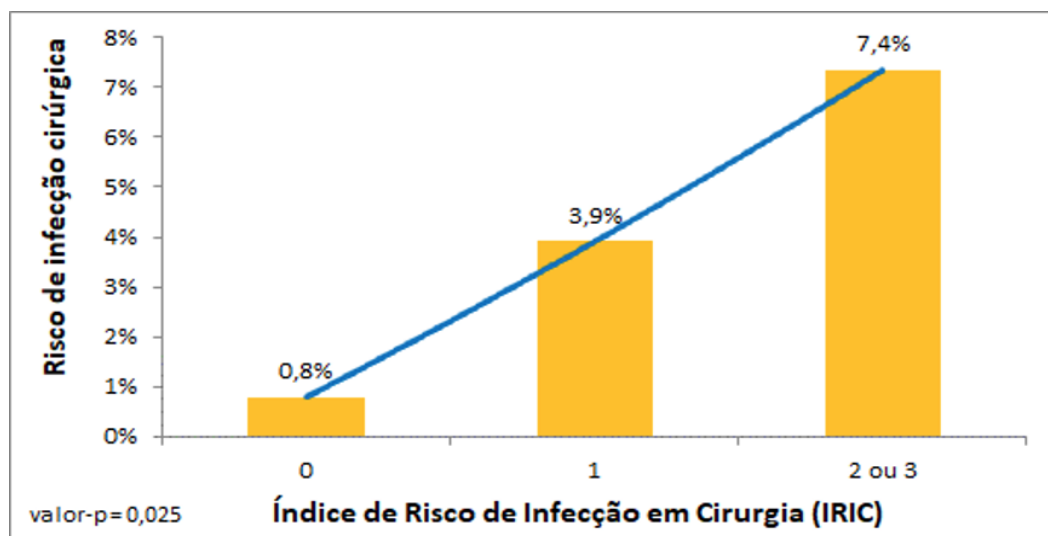
Dados da permanência hospitalar pré-operatória por clínica no HRTN

Clínica	Amostra de cirurgias	Total de cirurgias realizadas após 4 dias de internação	Percentual de cirurgias realizadas após 4 dias de internação	valor-p
Cirurgia Vascular	365	181	49,6%	< 0,001
Neurocirurgia	275	94	34,2%	
Cirurgia Ortopédica	1.397	378	27,1%	
Cirurgia Geral	891	241	27,0%	
Cirurgia Plástica	48	8	16,7%	
Obstetrícia	722	11	1,5%	
Total	3.698	913	24,7%	

Potencial de contaminação e infecções cirúrgicas no Serviço de Ortopedia (Julho de 2019 a Junho de 2020). Somente as cirurgias potencialmente contaminadas apresentaram taxas de infecção significativamente acima do *benchmark*.

Classificação da cirurgia	Amostra de cirurgias	Número de pacientes infectados	Risco de infecção cirúrgica	Benchmark: STARLING et al. (2019)	valor-p	Situação
Limpa	767	13	1,7%	2,0%	0,329	=
Potencialmente contaminada	298	13	4,4%	1,4%	0,000	+
Contaminada	251	12	4,8%	4,1%	0,466	=
Infectada	45	3	6,7%	4,5%	0,286	=

O índice de risco de infecção em cirurgia (IRIC) consiste na somatória de pontos para definir o risco de infecção em um procedimento cirúrgico. O IRIC confere 1 ponto para cirurgias contaminadas ou infectadas; 1 ponto para pacientes com risco cirúrgico definido pela classificação da American Society of Anesthesiologists (ASA) acima de 3, e; 1 ponto se o tempo cirúrgico for acima do percentil 75 do procedimento conforme tabela proposta pelo CDC. O gráfico abaixo mostra a correlação entre o risco de infecção cirúrgica para o serviço de ortopedia do HRTN e o IRIC.



Análise do perfil de pacientes e possíveis fatores de risco para infecções cirúrgicas no Serviço de Ortopedia (Julho de 2019 a Junho de 2020): somente o potencial de contaminação e a duração da cirurgia foram fatores de risco para infecção cirúrgica na Ortopedia.

Cirurgia de longa duração (acima de uma hora) ?	Amostra de cirurgias acompanhadas	Incidência de pacientes com infecção cirúrgica	Risco de infecção cirúrgica	Risco Relativo	valor-p
Sim	545	32	5,9%	5,0	< 0,001
Não	848	10	1,2%		
Total	1.393	42	3,0%		

Idade acima de 60 anos?	Amostra de cirurgias acompanhadas	Incidência de pacientes com infecção cirúrgica	Risco de infecção cirúrgica	Risco Relativo	valor-p
Sim	241	7	2,9%	1,0	0,916
Não	1.156	35	3,0%		
Total	1.397	42	3,0%		

Cirurgia de emergência?	Amostra de cirurgias acompanhadas	Incidência de pacientes com infecção cirúrgica	Risco de infecção cirúrgica	Risco Relativo	valor-p
Sim	664	17	2,6%	0,7	0,440
Não	733	26	3,5%		
Total	1.397	43	3,1%		

Cirurgia de trauma?	Amostra de cirurgias acompanhadas	Incidência de pacientes com infecção cirúrgica	Risco de infecção cirúrgica	Risco Relativo	valor-p
Sim	1.169	39	3,3%	1,9	0,343
Não	228	4	1,8%		
Total	1.397	43	3,1%		

Cirurgia com prótese?	Amostra de cirurgias acompanhadas	Incidência de pacientes com infecção cirúrgica	Risco de infecção cirúrgica	Risco Relativo	valor-p
Sim	914	26	2,8%	1,0	0,989
Não	446	13	2,9%		
Total	1.360	39	2,9%		

Cirurgia com anestesia geral?	Amostra de cirurgias acompanhadas	Incidência de pacientes com infecção cirúrgica	Risco de infecção cirúrgica	Risco Relativo	valor-p
Sim	212	8	3,8%	1,3	0,627
Não	1.182	35	3,0%		
Total	1.394	43	3,1%		

Gravidade do paciente, escore ASA maior que 2?	Amostra de cirurgias acompanhadas	Incidência de pacientes com infecção cirúrgica	Risco de infecção cirúrgica	Risco Relativo	valor-p
Sim	137	5	3,6%	1,3	0,586
Não	1.254	36	2,9%		
Total	1.391	41	2,9%		