UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FATORES PREDITORES E DESFECHOS DE INFECÇÕES RELACIONADAS A FRATURA ORTOPÉDICA POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS

JULIO CEZAR GONÇALVES CORDEIRO DOS SANTOS

Porto Alegre

2026

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FATORES PREDITORES E DESFECHOS DE INFECÇÕES RELACIONADAS A FRATURA ORTOPÉDICA POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS

JULIO CEZAR GONÇALVES CORDEIRO DOS SANTOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Orientador(a): Profa. Dra. Maria Helena Rigatto

Porto Alegre

2026

CIP - Catalogação na Publicação

Gonçalves Cordeiro dos Santos, Julio Cezar
FATORES PREDITORES E DESFECHOS DE INFECÇÕES RELACIONADAS A FRATURA ORTOPÉDICA POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS / Julio Cezar Gonçalves Cordeiro dos Santos. -- 2026.
78 f.
Orientadora: Maria Helena Rigatto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2026.

1. Infecção Óssea. 2. Bactérias Gram-Negativas. 3. Resistência a Carbapenêmicos. 4. Ortopedia. I. Rigatto, Maria Helena, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

JULIO CEZAR GONÇALVES CORDEIRO DOS SANTOS

FATORES PREDITORES E DESFECHOS DE INFECÇÕES RELACIONADAS A FRATURA ORTOPÉDICA POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em: 27 de janeiro de 2026.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Prehn Zavascki
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof.ª Dra. Ana Maria Sandri
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dr. Diego Rodrigues Falci
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Marcelo Teodoro Ezequiel Guerra
Universidade Luterana do Brasil

Prof.ª Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

“O espelho e os sonhos são coisas semelhantes, é como a imagem do homem diante de si próprio”
(José Saramago)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.ª Dra. Maria Helena Rigatto, pelo apoio contínuo, pela confiança e pela paciência, desde o período da residência, bem como pelas contribuições fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus preceptores do HCPA pelo grande aprendizado e por proporcionarem oportunidades que contribuíram de forma decisiva para minha formação profissional e acadêmica.

Aos amigos que construí ao longo da trajetória, pelo incentivo e pela presença, que foram essenciais durante o processo de elaboração desta dissertação.

À minha família, pelo suporte, pelo incentivo e pelo afeto constantes, mesmo à distância, tornando possível a conclusão desta etapa.

RESUMO

Base teórica: A infecção relacionada à fratura (IRF) é uma complicação relevante da traumatologia ortopédica, associada a reintervenções, maior tempo de internação e piora funcional. O manejo é particularmente desafiador na presença de bacilos gram-negativos multirresistentes, especialmente aqueles resistentes aos carbapenêmicos, que restringem opções terapêuticas e podem comprometer desfechos. Diante de trajetórias clínicas complexas e com múltiplos eventos concorrentes, métodos integrativos de desfecho, como o DOOR (Desirability of Outcome Ranking), podem fornecer avaliação mais abrangente.

Objetivo: Determinar o perfil microbiológico das IRF, quantificar a proporção de bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos (BGN-RC) entre os isolados e avaliar o impacto clínico desses patógenos por meio da metodologia DOOR, em comparação com outras etiologias.

Métodos: Realizou-se uma coorte retrospectiva de pacientes adultos (≥18 anos) com IRF diagnosticada entre 2016 e 2024, conforme critérios confirmatórios clínicos, intraoperatórios, microbiológicos e/ou histopatológicos. Foram coletadas variáveis demográficas e clínicas, marcadores de gravidade do trauma, achados microbiológicos (isolados em culturas e fenótipos de resistência) e desfechos clínicos em um ano. A comparação entre grupos etiológicos baseou-se em análises descritivas e inferenciais e foi complementada por análise DOOR para avaliação integrada de desfechos.

Resultados: Foram incluídos 132 pacientes, predominantemente homens (68,9%) e vítimas de acidentes de trânsito (74,2%). Houve predominância de bacilos Gram-negativos (56,8%), superando os Gram-positivos (51,5%). Os patógenos mais frequentes foram *Enterobacterales* (34,1%) e *Pseudomonas aeruginosa* (23,5%). Entre as *Enterobacterales*, 28,9% apresentaram resistência aos carbapenêmicos.
Menor tempo entre fratura e infecção foi associado à infecção por BGN-RC. Os casos de BGN-RC associaram-se a maior tempo de internação (mediana: 41 vs. 20 dias) e elevada frequência de déficit motor persistente (84,6%), quando comparados às infecções causadas por outros perfis de patógenos. Na análise DOOR, a probabilidade de um melhor desfecho favoreceu o grupo sem resistência aos carbapenêmicos (57,5%), embora sem diferença estatisticamente significativa nesta amostra (p=0,18).

Conclusão: Nesta coorte de IRF, observou-se elevada prevalência de bacilos Gram-negativos e alta taxa de resistência aos carbapenêmicos. Embora a análise DOOR não tenha atingido significância estatística, os dados clínicos indicam maior gravidade, internações prolongadas e sequelas funcionais nas infecções por *Enterobacterales* resistentes.

Palavras-chave: Infecção Óssea; Bactérias Gram-Negativas; Resistência a Carbapenêmicos; Traumatologia; Resultado do Tratamento.

ABSTRACT

Background: Fracture-related infection (FRI) is a relevant complication in orthopedic trauma, associated with reinterventions, prolonged hospital stay, and functional decline. Management is particularly challenging in the presence of multidrug-resistant Gram-negative bacilli, especially those resistant to carbapenems, which restrict therapeutic options and may compromise outcomes. Given the complex clinical trajectories and multiple concurrent events, integrative outcome methods, such as DOOR (Desirability of Outcome Ranking), can provide a more comprehensive assessment.

Objective: To determine the microbiological profile of FRI, quantify the proportion of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (CR-GNB) among isolates, and evaluate the clinical impact of these pathogens using the DOOR methodology, in comparison with other etiologies.

Methods: A retrospective cohort study was conducted on adult patients (≥18 years) with FRI diagnosed between 2016 and 2024, according to confirmatory clinical, intraoperative, microbiological, and/or histopathological criteria. Demographic and clinical variables, trauma severity markers, microbiological findings (culture isolates and resistance phenotypes), and clinical outcomes at one year were collected. Comparison between etiological groups was based on descriptive and inferential analyses and was complemented by DOOR analysis for integrated outcome assessment.

A total of 132 patients were included, predominantly men (68.9%) and victims of traffic accidents (74.2%). Gram-negative bacilli predominated (56.8%), exceeding Gram-positive organisms (51.5%). The most frequent pathogens were *Enterobacterales* (34.1%) and *Pseudomonas aeruginosa* (23.5%). Among *Enterobacterales*, 28.9% were carbapenem-resistant. Cases of carbapenem-resistant GNB (CR-GNB) were associated with a longer length of stay (median: 41 vs. 20 days) and a high frequency of persistent motor deficit (84.6%) when compared with infections caused by other pathogen profiles. In the DOOR analysis, the probability of a better outcome favored the group without carbapenem resistance (57.5%), although no statistically significant difference was observed in this sample ($p = 0.18$).

Conclusion: In this FRI cohort, a high prevalence of Gram-negative bacilli and a high rate of carbapenem resistance were observed, with signs of greater clinical severity among infections by resistant *Enterobacterales*. Although the DOOR analysis favored the group without carbapenem resistance, the difference was not statistically significant in this sample.

Keywords: Bone Infections; Gram-Negative Bacteria; Carbapenem Resistance; Orthopedics; Treatment Outcome

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Classificação de Gustilo-Anderson 17
Tabela 2 — Critérios Diagnósticos para Infecções Relacionadas à Fraturas..... 22
Tabela 3 — Antibioticoprofilaxia conforme Gustilo-Anderson..... 26
Tabela 4 – Resumo dos principais estudos clínicos..... 30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações da pesquisa 14
Figura 2 — Marco conceitual do estudo sobre infecção relacionada à fratura (IRF), destacando a presença de bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos (BGN-CR) como exposição de interesse e seus potenciais efeitos sobre desfechos clínicos e funcionais 354

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ERC	*Enterobacterales* resistentes a carbapenêmicos
BGN	Bacilos Gram-negativos
BGN-RC	Bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenêmicos
CGP	Cocos Gram-positivos
CoNS	*Staphylococcus* coagulase-negativos
CRPA	*Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos
DOOR	*Desirability of Outcome Ranking*
ESBL	Betalactamase de espectro estendido
GA	Gustilo-Anderson
IIQ	Intervalo interquartil
IPP	Infecção periprotética
IRF	Infecção relacionada à fratura
KPC	*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*
MMR	Microrganismos multirresistentes
MRSA	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
PCR	Proteína C-reativa
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 **INTRODUÇÃO** 10
2 **BUSCA BIBLIOGRÁFICA** 13
3 **REVISÃO DA LITERATURA** 15
3.1 BIOFILME BACTERIANO 15
3.2 CLASSIFICAÇÃO DE GUSTILO-ANDERSON (GA) 17
3.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DAS IRF 18
3.3.1 **Diagnóstico microbiológico** 19
3.3.2 **Outros exames complementares** 21
3.4 CLASSIFICAÇÃO TEMPORAL DAS IRF 22
3.5 TRATAMENTO 24
3.6 PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS IRF 25
3.7 PROFILAXIA ANTIMICROBIANA 26
3.8 AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS 28
4 **MARCO CONCEITUAL** 33
5 **JUSTIFICATIVA** 36
6 **OBJETIVOS** 37
6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 38
7 **ARTIGO** 41
INTRODUCTION 44
METHODS 44
RESULTS 46
DISCUSSION 48
CONCLUSION 49
SUPPLEMENTARY MATERIAL 57
REFERENCES 60
8 **CONSIDERAÇÕES FINAIS** 70
9 **PERSPECTIVAS FUTURAS** 73
10 **ANEXOS** 74

1 **INTRODUÇÃO**

A Infecção Relacionada à Fratura (IRF), também denominada Fracture-Related Infection (FRI) na literatura internacional, constitui uma complicação grave na traumatologia ortopédica, associada à morbidade significativa, prolongamento das internações hospitalares e custos elevados para os sistemas de saúde (Metsemakers et al., 2018). A incidência desta condição varia substancialmente conforme o tipo de fratura, o grau de lesão de partes moles e o contexto assistencial. Em fraturas fechadas submetidas à fixação interna, as taxas de infecção situam-se entre 1% e 5%, enquanto em fraturas expostas de alta energia, a contaminação no momento do trauma e o dano tecidual extenso elevam significativamente o risco infeccioso, com taxas que podem atingir 30% ou mais, especialmente em fraturas classificadas como Gustilo-Anderson tipo III (Metsemakers et al., 2018; Graan-Balogh et al., 2022).

Além do impacto clínico direto, a IRF está associada a desfechos funcionais desfavoráveis, incluindo retardo ou falha de consolidação óssea, necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas de desbridamento e revisão, perda funcional permanente do membro e, em casos extremos, amputação ou óbito (Bezstarosti et al., 2022). Estudos demonstram que pacientes com IRF apresentam tempo médio de hospitalização significativamente prolongado (20-55 dias) e taxas de mortalidade hospitalar que podem atingir 5-10%, particularmente em infecções por patógenos multirresistentes (Bezstarosti et al., 2022; Santos et al., 2018). Do ponto de vista econômico, a IRF gera despesas significativas, com trabalhos demonstrando aumento aproximado de 6,5 vezes nos gastos quando a fixação apresenta essa complicação (Seidelman & DeBaun, 2025; Iliadis et al., 2021).

O desenvolvimento de IRF é multifatorial, relacionando-se tanto à gravidade do trauma quanto às condições do hospedeiro. A literatura destaca a importância crítica de aspectos do cuidado, como a cobertura de partes moles em até 72 horas, visto que atrasos superiores a sete dias elevam o risco de recorrência (Depypere et al., 2020). Em coortes brasileiras, comorbidades como câncer e o uso prévio de antibióticos também foram identificados como variáveis associadas ao risco (Santos et al., 2022). Adicionalmente, a infecção associa-se frequentemente à formação de biofilme nos implantes de osteossíntese, estrutura que confere proteção contra as

defesas do hospedeiro e aumenta a tolerância aos antimicrobianos, tornando o desbridamento cirúrgico uma etapa fundamental do tratamento (Moriarty et al., 2022; Metsemakers et al., 2018).

Além disso, nas IRF, desfechos binários isolados (p. ex., erradicação microbiológica ou necessidade de nova cirurgia) não sintetizam adequadamente o impacto clínico, pois o curso costuma envolver múltiplas reintervenções, eventos adversos do tratamento, amputação e, principalmente, perda funcional. Por isso, a análise de resultados deve integrar efetividade e segurança em uma visão centrada no paciente. O Desirability of Outcome Ranking (DOOR) atende a essa necessidade ao hierarquizar resultados clínicos globais em um desfecho composto e ordenado, permitindo distinguir trajetórias com diferentes níveis de benefício–risco e comparar estratégias terapêuticas de forma mais pragmática. Esse racional foi formalizado e operacionalizado, por exemplo, em infecção protética articular por meio de uma abordagem Delphi para construção do DOOR (Johns et al., 2022).

O tratamento da IRF apresenta dificuldades devido à variação dos agentes etiológicos e à resistência antimicrobiana. Enquanto dados da literatura internacional indicam o *Staphylococcus aureus* como patógeno mais frequente, estudos brasileiros mostram predominância de bacilos Gram-negativos (até 77,8% em algumas séries) e frequente identificação de microrganismos multirresistentes, como *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (blaKPC) (Tuon et al., 2019; Santos et al., 2022). Tais dados indicam que fraturas expostas graves favorecem infecções por patógenos resistentes, o que limita a eficácia de protocolos de antibioticoterapia empírica (Graan & Balogh, 2022). A literatura que embasa as diretrizes globais enfatiza que o perfil epidemiológico e os padrões de resistência diferem regionalmente, o que restringe a aplicação direta de dados globais em contextos locais (Depypere et al., 2020).

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil microbiológico das infecções relacionadas a fraturas (FRI) em pacientes adultos atendidos em um hospital terciário de referência em trauma ortopédico e identificar fatores de risco associados a FRI causadas por bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos, em comparação com infecções por outros patógenos bacterianos. Adicionalmente, buscou-se avaliar os desfechos clínicos em um seguimento de um ano, incluindo necessidade de reintervenções cirúrgicas, reinternações hospitalares, sequelas

funcionais, amputação e mortalidade, bem como explorar o impacto da resistência aos carbapenêmicos por meio de uma análise de Desirability of Outcome Ranking (DOOR). Nossa hipótese é de que pacientes com infecções por BGN resistentes aos carbapenêmicos teriam pior desfecho global no DOOR.

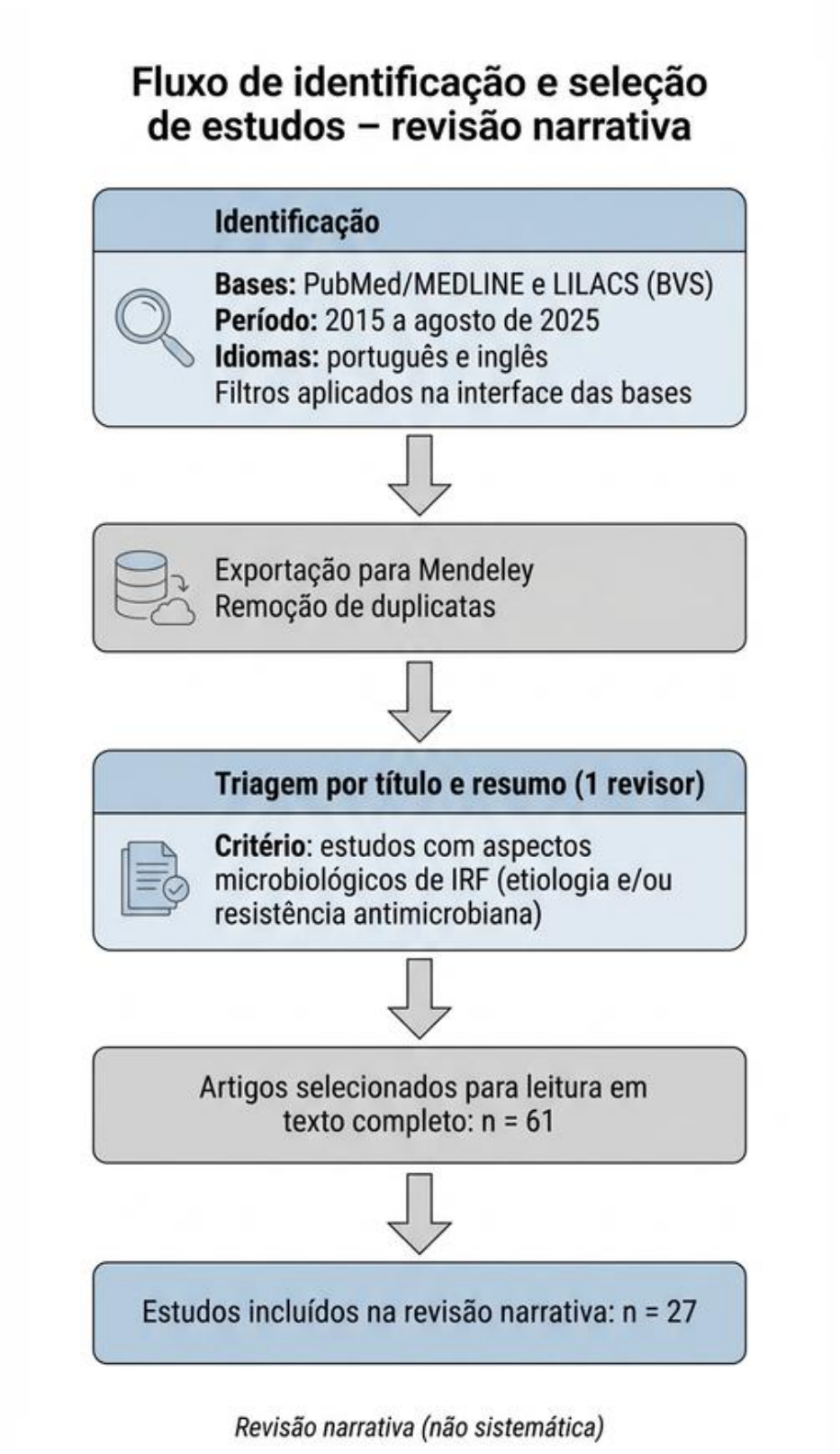
2 **BUSCA BIBLIOGRÁFICA**

Foi realizada uma busca bibliográfica estruturada de literatura sobre infecção relacionada à fratura, com ênfase em aspectos microbiológicos e resistência antimicrobiana. A busca foi conduzida nas bases PubMed/MEDLINE e LILACS (BVS), contemplando publicações no período de 2015 a agosto de 2025, nos idiomas português e inglês.

No PubMed/MEDLINE, a estratégia foi organizada em três conceitos: (1) fracture-related infection; (2) microbiology; e (3) antimicrobial resistance. Para explorar a interseção entre os temas, foram executadas combinações pareadas (1+2; 1+3; 2+3) e, posteriormente, a combinação tripla (1+2+3), utilizando o campo “Title/Abstract” nas expressões combinadas. Os filtros de idioma (inglês e português) e de intervalo temporal (2015–agosto de 2025) foram aplicados na interface da base. Na LILACS (BVS), foi utilizada expressão equivalente com os mesmos termos e operadores booleanos, aplicando-se filtros de idioma e período conforme os recursos da plataforma.

Os resultados foram exportados para o aplicativo Mendeley, utilizado como gerenciador de referências para organização e remoção de duplicatas. A seleção dos estudos foi conduzida por um único revisor, por meio de triagem de título e resumo, priorizando publicações que abordassem aspectos microbiológicos das IRF. Ao final, 61 artigos foram selecionados para leitura completa, sendo 27 incluídos na revisão narrativa por atenderem aos critérios estabelecidos e por contribuírem diretamente para a construção da revisão de literatura.

Figura 1 — Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações da pesquisa



Fonte: **Fluxograma elaborado com apoio da ferramenta SciSpace AI Research**

3 **REVISÃO DA LITERATURA**

A IRF deve ser compreendida como uma infecção associada a biomateriais, na qual o implante de osteossíntese atua como substrato para adesão microbiana e subsequente organização em biofilme. Enquanto Depypere et al. (2020) sintetizam a IRF como um fenômeno de interface entre corpos estranhos, tecido desvitalizado e imunidade local comprometida, Graan & Balogh (2022) destacam que, no trauma grave, essa interface é agravada por lesão extensa de partes moles e maior probabilidade de colonização/contaminação por patógenos hospitalares. A adesão inicial ao biomaterial progride para uma comunidade estruturada em que microrganismos secretam uma matriz protetora, condicionando gradientes físicos e metabólicos e favorecendo persistência (Depypere et al., 2020; Graan & Balogh, 2022).

A IRF deve ser distinguida da Infecção Periprotética (IPP). Enquanto a IPP envolve articulações artificiais, a IRF ocorre no contexto da consolidação óssea, o que implica critérios diagnósticos e manejos distintos (McNally et al., 2020).

O desenvolvimento de IRF envolve a interação complexa entre condições do hospedeiro, mecanismo do trauma, contaminação bacteriana e abordagem terapêutica. A fisiopatologia da IRF é centrada em dois processos fundamentais: a resposta inflamatória local ao trauma ósseo e de partes moles, e a formação de biofilme bacteriano. (Depypere et al., 2020).

O trauma ósseo resulta em formação de hematoma fraturário, que serve como meio de cultura rico em nutrientes para bactérias. A presença de tecido desvitalizado, a hipóxia local e a instalação de material de síntese (implantes metálicos) criam um ambiente propício para a colonização e proliferação bacteriana. A resposta imune local está frequentemente comprometida devido à lesão vascular e à presença de tecido necrótico.

3.1 BIOFILME BACTERIANO

A formação de biofilme bacteriano em implantes ortopédicos constitui um fator crítico na patogênese, persistência e resistência ao tratamento das IRF (Metsemakers et al., 2018; Moriarty et al., 2016). O biofilme consiste em uma

comunidade estruturada e organizada de microrganismos, sésseis ou aderidos a superfícies, encapsulados em uma matriz extracelular autoproduzida composta por polissacarídeos (substância polimérica extracelular - EPS), proteínas, DNA extracelular (eDNA) e outros biopolímeros, que adere firmemente a superfícies bióticas (tecidos) e abióticas (implantes metálicos, cimento ósseo) (Metsemakers et al., 2018).

A formação de biofilme ocorre em etapas sequenciais: (1) adesão inicial de células bacterianas planctônicas à superfície do implante, mediada por forças físico-químicas e interações específicas através de adesinas bacterianas; (2) adesão irreversível e início da produção de matriz extracelular; (3) maturação do biofilme, com formação de estrutura tridimensional contendo canais de água para transporte de nutrientes e remoção de metabólitos; (4) dispersão de células planctônicas a partir do biofilme maduro, que podem colonizar novos sítios ou disseminar para corrente sanguínea (Moriarty et al., 2016).

A arquitetura do biofilme confere múltiplas vantagens adaptativas às bactérias, incluindo: (1) proteção contra antimicrobianos, devido à penetração limitada de antibióticos através da matriz, presença de células metabolicamente inativas (persisters) no interior do biofilme que são tolerantes a antimicrobianos, e expressão de genes de resistência específicos do fenótipo séssil; (2) evasão da resposta imune, pela limitação da penetração de células fagocíticas e anticorpos, e modulação da resposta inflamatória; (3) resistência a estresses ambientais, como dessecação, variações de pH e temperatura; (4) cooperação metabólica entre diferentes espécies em biofilmes polimicrobianos (Metsemakers et al., 2018; Moriarty et al., 2016).

Em IRF, tanto cocos Gram-positivos quanto bacilos Gram-negativos são capazes de formar biofilme. *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativos (CoNS) são reconhecidos como formadores prolíficos de biofilme através da produção de polissacarídeo intercelular de adesão (PIA/PNAG), proteínas de superfície e eDNA. Entre os BGN, *Pseudomonas aeruginosa* é particularmente reconhecida por sua capacidade de formar biofilmes robustos, mediados pelos polissacarídeos alginato, Pel e Psl (*Pseudomonas* lectin e polysaccharide synthesis locus, respectivamente), enquanto membros da ordem *Enterobacterales*, como

Escherichia coli e *Klebsiella spp*., formam biofilmes predominantemente por meio de fímbrias, proteínas curli e produção de celulose. (Moriarty et al., 2016).

As implicações clínicas da formação de biofilme em IRF são profundas: (1) a erradicação da infecção com antibioticoterapia isolada é improvável, exigindo remoção cirúrgica do material de síntese contaminado; (2) as concentrações de antimicrobianos necessárias para erradicar bactérias em biofilme podem ser 100 a 1.000 vezes superiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) para células planctônicas, frequentemente excedendo níveis clinicamente alcançáveis; (3) infecções associadas a biofilme tendem a apresentar curso clínico indolente, com sintomas sutis e marcadores inflamatórios pouco elevados, dificultando o diagnóstico; (4) culturas convencionais podem ser falsamente negativas, pois a liberação de bactérias do biofilme é intermitente (Metsemakers et al., 2018; Moriarty et al., 2016).

Essa fisiopatologia explica por que a remoção cirúrgica do biofilme e do tecido necrótico é um pilar indispensável do tratamento da IRF, e porque a antibioticoterapia isolada é frequentemente insuficiente para erradicar a infecção, especialmente em infecções crônicas estabelecidas.

3.2 CLASSIFICAÇÃO DE GUSTILO-ANDERSON (GA)

A classificação de Gustilo-Anderson (GA), embora descrita inicialmente em 1969 e revisada em 1984, permanece como a ferramenta mais utilizada para classificar a gravidade da lesão de tecidos moles em fraturas expostas e, consequentemente, estratificar o risco infeccioso e o prognóstico. A classificação divide as fraturas expostas em três categorias principais com base na extensão da ferida cutânea, no grau de lesão de partes moles e na presença de contaminação ou lesão vascular (Gustilo & Anderson, 1976).

Tabela 1 — Classificação de Gustilo-Anderson

Tipo I	Ferida cutânea com extensão menor do que 1 cm e limpa/minimamente suja
Tipo II	Ferida cutânea com extensão maior do que 1 cm e menor que 10cm, porém sem avulsão, retalho ou dano importante de partes moles
Tipo III	IIIA – Ferimento >10cm com extenso dano tecidual, mas com adequada cobertura do

periósteo;
IIIB – Ferimento >10cm com extenso dano tecidual, contaminação significativa, ou tecido inadequado para cobrir periósteo;
IIIC – Qualquer fratura aberta associada a lesão vascular que necessite de reparo.

Fonte: Gustilo, R. B., & Anderson, J. T. (1976). Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 58(4), 453–458.

Lesões de alta energia, classificadas como GA tipo III, especialmente aquelas com extensa perda de cobertura de partes moles (IIIB) ou com lesão vascular associada (IIIC), apresentam as maiores taxas de infecção. Estudos contemporâneos confirmam a validade preditiva desta classificação, com séries reportando taxas de infecção superiores a 50% em fraturas GA tipo IIIC (Graham et al., 2019; Samai & Vilella, 2018).

Além da classificação de GA, outros fatores de estratificação de risco incluem: localização da fratura (fraturas de tíbia têm maior risco), mecanismo do trauma (alta energia versus baixa energia), tempo decorrido entre o trauma e a primeira intervenção cirúrgica (a regra clássica das "6 horas de ouro" para desbridamento, embora questionada em estudos recentes, ainda é amplamente referenciada), presença de contaminação grosseira (especialmente em ambientes agrícolas ou aquáticos), e comorbidades do paciente (diabetes, tabagismo, obesidade, imunossupressão).

3.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DAS IRF

O diagnóstico de IRF baseia-se na integração de critérios clínicos, laboratoriais, radiológicos e microbiológicos. Em 2018, um consenso internacional liderado por Metsemakers et al. e publicado no Journal of Orthopaedic Trauma estabeleceu critérios diagnósticos padronizados para IRF, com o objetivo de uniformizar definições para pesquisa clínica e prática assistencial (Metsemakers et al., 2018). Estes critérios foram desenvolvidos através de metodologia Delphi modificada, envolvendo especialistas internacionais em cirurgia ortopédica, infectologia e microbiologia, e classificam o diagnóstico de IRF em critérios

confirmatórios (diagnóstico definitivo) e critérios sugestivos (diagnóstico provável quando pelo menos três critérios estão presentes) (Metsemakers et al., 2018).

O diagnóstico de IRF é confirmado na presença de pelo menos um critério confirmatório. Na ausência destes, uma combinação de critérios sugestivos deve levantar forte suspeita e guiar investigação adicional, preferencialmente com coleta de material intraoperatório para análise microbiológica e histopatológica.

A coleta adequada de material para cultura é de suma importância. Recomenda-se a coleta de múltiplas amostras (idealmente 3 a 5) de tecido profundo durante procedimento cirúrgico, evitando-se swabs superficiais ou de trajetos fistulosos que frequentemente resultam em contaminação com microbiota cutânea. As amostras devem ser coletadas antes da administração de antibióticos, quando possível, e processadas para culturas aeróbias, anaeróbias e, em casos selecionados, para micobactérias e fungos. O uso de técnicas de sonicação de implantes removidos pode aumentar o rendimento diagnóstico ao desagregar biofilmes e liberar bactérias sésseis para cultura (Sousa et al., 2021).

3.3.1 **Diagnóstico microbiológico**

O diagnóstico microbiológico de IRF é fundamental para orientar a antibioticoterapia direcionada e requer atenção rigorosa à técnica de coleta, processamento e interpretação dos resultados (Metsemakers et al., 2018; Graan-Balogh et al., 2022).

A coleta adequada de material para cultura é crítica para o diagnóstico microbiológico. As recomendações atuais incluem (Metsemakers et al., 2018; Graan-Balogh et al., 2022):

1) Momento da coleta: Idealmente, amostras devem ser coletadas antes do início da antibioticoterapia ou após suspensão de antimicrobianos por pelo menos 2 semanas (quando clinicamente viável), para minimizar culturas falsamente negativas. 2) Tipo de amostra: Amostras teciduais profundas (osso, tecido de partes moles periimplantar) são superiores a swabs superficiais. Recomenda-se coleta de pelo menos 3-5 amostras de tecido de diferentes sítios para aumentar sensibilidade e permitir diferenciação entre patógeno verdadeiro e contaminante (crescimento em ≥2 amostras sugere patógeno verdadeiro). 3) Técnica asséptica: Desbridamento e

limpeza da área com remoção de tecido desvitalizado antes da coleta de amostras profundas, para evitar contaminação com microbiota cutânea. 4) Cultura de fístula/ferida aberta: Culturas de swab de fístula ou ferida aberta têm baixo valor preditivo positivo (alta taxa de contaminação com microbiota cutânea) e não devem ser utilizadas isoladamente para guiar tratamento. No entanto, podem ter valor preditivo negativo razoável (ausência de crescimento sugere baixa probabilidade de infecção por aquele patógeno).

Amostras devem ser processadas em laboratório de microbiologia com experiência em culturas de infecções osteoarticulares. Recomendações incluem (Graan-Balogh et al., 2022):

1) Meios de cultura: Utilização de meios enriquecidos (ágar sangue, ágar chocolate) e meios seletivos conforme indicação clínica. 2) Tempo de incubação prolongado: Incubação por 7-14 dias (ao invés dos 3-5 dias convencionais) é recomendada para IRF, especialmente em pacientes com uso prévio de antibióticos, para permitir crescimento de bactérias de crescimento lento ou metabolicamente suprimidas. 3) Cultura de biofilme: Técnicas de sonicação de implantes removidos podem aumentar a sensibilidade da cultura ao desagregar biofilme aderido ao material, liberando bactérias viáveis. Esta técnica demonstrou sensibilidade superior à cultura de tecido adjacente ao implante em infecções periprotéticas e pode ter aplicação em IRF com material de síntese. 4) Teste de sensibilidade antimicrobiana: Realização obrigatória de antibiograma (teste de sensibilidade) para todos os isolados, preferencialmente com determinação de concentração inibitória mínima (CIM) para antimicrobianos de interesse terapêutico (especialmente em BGN-RC, onde valores de CIM orientam escolha de dose e esquema de infusão).

A interpretação de culturas em IRF requer consideração do contexto clínico (Metsemakers et al., 2018): 1) Cultura positiva em ≥2 amostras com mesmo microrganismo: Altamente sugestivo de patógeno verdadeiro. 2) Cultura positiva em 1 amostra: Considerar contaminação vs patógeno verdadeiro (avaliar relevância clínica do microrganismo, sintomas, marcadores inflamatórios). 3) Crescimento de CoNS ou *Cutibacterium acnes*: Frequentemente contaminantes, mas podem ser patógenos verdadeiros em IRF de instalação tardia; correlação clínica é essencial. 4) Cultura negativa: Não exclui IRF; pode ocorrer em 10-30% dos casos devido a uso

prévio de antibióticos, baixa carga bacteriana, crescimento lento ou bactérias fastidiosas

Métodos moleculares (PCR, sequenciamento de DNA 16S rRNA, metagenômica) têm sido investigados para diagnóstico de IRF, com potencial vantagem de detectar DNA bacteriano mesmo em pacientes sob antibioticoterapia e identificar bactérias não cultiváveis. No entanto, estes métodos ainda não são padronizados para uso rotineiro em IRF, apresentam custo elevado, e não fornecem informação sobre sensibilidade antimicrobiana, permanecendo como ferramentas de pesquisa ou uso em casos selecionados com alta suspeita clínica e culturas repetidamente negativas (Graan-Balogh et al., 2022).

3.3.2 **Outros exames complementares**

Marca dores inflamatórios séricos como PCR e VHS são inespecíficos, mas podem auxiliar no diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento. A PCR tipicamente eleva-se precocemente (dentro de 6-8 horas) e normaliza-se mais rapidamente com tratamento efetivo (dentro de 1-2 semanas), enquanto a VHS eleva-se e normaliza-se mais lentamente. Valores de PCR >10 mg/L após as primeiras 6 semanas pós-operatórias ou elevação secundária após normalização inicial são sugestivos de infecção. Contudo, a ausência de elevação não exclui IRF, especialmente em infecções crônicas de baixo grau.

Métodos de imagem incluem radiografias simples (que podem mostrar osteólise, soltura de implantes, sequestros ósseos, mas frequentemente são normais em infecções precoces), tomografia computadorizada (melhor para avaliar consolidação óssea e presença de sequestros), ressonância magnética (excelente para avaliar partes moles e medula óssea, mas artefatos de implantes metálicos limitam sua utilidade), e cintilografia com leucócitos marcados ou FDG-PET (maior acurácia, mas custo elevado e disponibilidade limitada). Nenhum método de imagem isolado tem sensibilidade e especificidade suficientes para confirmar ou excluir IRF definitivamente, sendo o diagnóstico baseado em combinação de critérios clínicos, laboratoriais, de imagem e microbiológicos (Morgenstern et al., 2018).

Tabela 2 — Critérios Diagnósticos para Infecções Relacionadas à Fraturas

Critérios Confirmatórios (presença de pelo menos um confirma o diagnóstico de IRF)	1. Fístula, deiscência da ferida ou exposição do implante/osso comunicando com a fratura
	2. Presença de pus no sítio da fratura durante cirurgia ou aspiração
	3. Isolamento do mesmo microrganismo (fenótipo idêntico) em pelo menos duas amostras separadas de tecido profundo ou fluido da fratura (excetuando-se swab superficial ou do trato de fístula)
	4. Achados histopatológicos de infecção em tecido profundo (≥5 neutrófilos por campo de alta potência em 5 campos, ou visualização de microrganismos em coloração de Gram ou outras)
Critérios Sugestivos (na ausência de critérios confirmatórios, a presença de qualquer um destes indica necessidade de aprofundamento da investigação)	1. Sinais flogísticos locais persistentes ou recorrentes (dor, calor, rubor, edema, drenagem)
	2. Alterações radiológicas sugestivas de infecção (osteólise perimplantar progressiva, soltura do implante, sequestros ósseos, reação periosteal)
	3. Elevação persistente de marcadores inflamatórios séricos (Proteína C Reativa - PCR, Velocidade de Hemossedimentação - VHS)
	4. Cultura positiva em uma única amostra de tecido profundo ou fluido da fratura
	5. Leucocitose no líquido articular adjacente (se aplicável)

Fonte: Critérios diagnósticos para IRF conforme consenso internacional (Metsemakers et al., 2018). Critérios confirmatórios estabelecem diagnóstico definitivo quando presente um ou mais. Critérios sugestivos estabelecem diagnóstico provável quando três ou mais estão presentes. Adaptado de Metsemakers WG, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. J Orthop Trauma. 2018;32(7): e109-e120.

3.4 CLASSIFICAÇÃO TEMPORAL DAS IRF

A classificação temporal das IRF, proposta inicialmente para infecções periprotéticas e adaptada para IRF, distingue infecções precoces (< 2 semanas pós-trauma ou pós-cirurgia), tardias (2-10 semanas) e de instalação tardia (> 10

semanas) (Metsemakers et al., 2018; Bezstarosti et al., 2022). Esta estratificação temporal tem importantes implicações microbiológicas, terapêuticas e prognósticas, refletindo diferentes mecanismos de inoculação bacteriana e perfis de patógenos (Bezstarosti et al., 2022).

Infecções Precoces (< 2 semanas):Infecções precoces resultam tipicamente de inoculação bacteriana direta no momento do trauma (fraturas expostas) ou durante o procedimento cirúrgico inicial (contaminação intraoperatória). O perfil microbiológico é caracterizado por maior proporção de BGN, especialmente em fraturas expostas de alta energia com contaminação ambiental, além de S. aureus e microbiota polimicrobiana. BGN representam até 56% dos isolados em infecções precoces em algumas séries, refletindo contaminação com microbiota ambiental e cutânea (Bezstarosti et al., 2022; Santos et al., 2018). Clinicamente, infecções precoces tendem a apresentar sinais inflamatórios exuberantes (dor, edema, eritema, drenagem purulenta) e marcadores inflamatórios elevados (Bezstarosti et al., 2022).

Infecções Tardias (2-10 semanas): infecções tardias apresentam perfil microbiológico intermediário, com proporções variáveis de S. aureus, CoNS e BGN. Podem resultar de inoculação no momento do trauma/cirurgia com período de latência, bacteremia hematogênica ou contaminação em procedimentos cirúrgicos subsequentes (Metsemakers et al., 2018).

Infecções de Instalação Tardia (> 10 semanas):Infecções de instalação tardia são predominantemente causadas por patógenos de baixa virulência, especialmente CoNS e *Cutibacterium acnes*, que formam biofilme em implantes e apresentam curso clínico indolente. S. aureus também pode causar infecções tardias, geralmente por via hematogênica (bacteremia de foco distante). BGN são menos frequentes em infecções tardias, exceto em contextos de bacteremia nosocomial ou imunossupressão (Metsemakers et al., 2018; Graan-Balogh et al., 2022).

A classificação temporal auxilia na escolha de antibioticoterapia empírica inicial: infecções precoces em fraturas expostas requerem cobertura de amplo espectro incluindo BGN (e considerar BGN-RC em contextos de alta endemicidade), enquanto infecções tardias podem ser tratadas inicialmente com cobertura anti-estafilocócica, com expansão de espectro conforme resultados de cultura (Metsemakers et al., 2018).

3.5 TRATAMENTO

O tratamento da IRF exige abordagem multidisciplinar, combinando cirurgia e antibioticoterapia, frequentemente por períodos prolongados. O desbridamento cirúrgico é o principal pilar terapêutico, visando a remoção completa do tecido desvitalizado, sequestros ósseos e, sempre que possível, do biofilme. A decisão sobre o manejo do implante de osteossíntese é complexa e deve considerar múltiplos fatores: momento da infecção (precoce versus tardia), estabilidade da fixação, status de consolidação da fratura, e patógeno envolvido.

Se a fratura não está consolidada e a fixação permanece estável, pode-se tentar a retenção do implante associada a um desbridamento exaustivo e antibioticoterapia prolongada (estratégia DAIR - Debridement, Antibiotics, and Implant Retention). Esta estratégia tem maiores chances de sucesso em infecções precoces (menos de 3-4 semanas), causadas por patógenos sensíveis aos antibióticos disponíveis, e quando o desbridamento pode ser realizado de forma completa (Foster et al., 2020; Baecker et al., 2020).

Contudo, em infecções crônicas estabelecidas, com implantes soltos, ou causadas por patógenos multirresistentes (especialmente BGN-RC), a remoção do material de síntese é frequentemente necessária para o controle da infecção. Estudos demonstram que a remoção do implante está fortemente associada a melhores taxas de controle infeccioso. Em uma série de infecções por Enterobactérias multirresistentes, o controle da infecção foi alcançado em 100% dos casos com remoção do implante versus apenas 33% com retenção ($p=0,001$) (Metsemakers et al., 2018). Após remoção do implante, opções incluem fixação externa, fixação interna temporária com posterior troca, ou tratamento conservador até consolidação, dependendo da localização e padrão da fratura.

A antibioticoterapia deve ser idealmente guiada por culturas e testes de sensibilidade. A duração típica é prolongada, geralmente de 6 a 12 semanas, podendo ser dividida em fase intravenosa inicial seguida de administração por via oral.

3.6 PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS IRF

No que tange ao perfil microbiológico das Infecções Relacionadas a Fraturas (IRFs), a literatura apresenta um consenso: os cocos Gram-positivos são os agentes predominantes. Revisões abrangentes (Graan e Balogh, 2022; Moriarty et al., 2022; Rupp et al., 2024) consolidam o *Staphylococcus aureus* como o patógeno mais comum e virulento, seguido pelos estafilococos coagulase-negativos (CoNS), relevantes formadores de biofilme em infecções crônicas. Contudo, este perfil varia conforme o trauma. Em fraturas expostas de alta energia e com contaminação ambiental, a incidência de Bacilos Gram-negativos (BGN) — incluindo *P.aeruginosa* e *Enterobacterales* — aumenta substancialmente, predominando também nas infecções polimicrobianas (Graham et al., 2019; Wong et al., 2022).

O desafio global reside na crescente resistência antimicrobiana. Além da constante preocupação com MRSA, destaca-se a emergência de BGN produtores de ESBL e resistentes a carbapenêmicos, o que limita as opções terapêuticas (Foster et al., 2020). Um estudo no nordeste da China (2011-2020) exemplifica essa complexidade: 47% das bactérias isoladas foram BGN (principalmente *P. aeruginosa*, *E. coli* e *K. pneumoniae*), taxa que sobe para 65,5% em infecções polimicrobianas. Observou-se ali elevada resistência a cefalosporinas de terceira geração e aumento da multirresistência em infecções tardias, embora a resistência a carbapenêmicos ainda não fosse elevada naquele recorte (Wang et al., 2021).

No cenário brasileiro, a escassez de dados nacionais é uma lacuna, mas estudos em São Paulo sugerem uma transição epidemiológica. Entre 2005 e 2012, um hospital universitário identificou o padrão clássico com predomínio de Gram-positivos (53%), mas com importante participação de BGN (45%), destacando-se *P. aeruginosa* em fraturas fechadas e *Acinetobacter baumannii* nas expostas, este último com alta resistência ao imipenem (Oliveira et al. (2016). Contrastando com esses dados, um estudo em centro de trauma durante a pandemia da COVID-19 (2020-2021) revelou um cenário distinto entre 21 pacientes com IRF: predominância absoluta de enterobactérias (77,7%, com destaque para *K. pneumoniae*), ausência de S. aureus e 33,3% de microrganismos multirresistentes (MMR) (Santos et al. (2022).

Esses dados sugerem um possível aumento na incidência de BGN e MMR no período pós-pandêmico a nível regional. O aumento de infecções por MMR, sobretudo BGN resistentes a carbapenêmicos (BGN-RC), é crítico em países com recursos limitados, pois exige o uso de antimicrobianos de resgate, elevando o risco de eventos adversos, o tempo de internação e os custos. Somado às dificuldades técnicas do tratamento cirúrgico e à presença de biofilme, torna-se imperativo o monitoramento epidemiológico local e a identificação de preditores de multirresistência para aprimorar os protocolos de prevenção e tratamento (Nordmann e Poirel (2019).

3.7 PROFILAXIA ANTIMICROBIANA

A antibioticoprofilaxia cirúrgica é uma intervenção crítica em fraturas expostas, visando atingir concentrações bactericidas teciduais precocemente para prevenir a instalação de infecção. A eficácia da profilaxia é intrinsecamente dependente da administração precoce, idealmente na primeira hora após o trauma, um princípio fortemente corroborado pela literatura (Whitehouse et al., 2017).

O pilar da estratégia profilática é a estratificação do risco de infecção baseada na classificação de Gustilo-Anderson, que dita a escolha do espectro antimicrobiano:

Tabela 3 — Antibioticoprofilaxia conforme Gustilo-Anderson

Classificação	Microrganismos mais prevalente	Profilaxia
Tipo I e II	Cocos Gram-positivos da própria pele do paciente, como *Staphylococcus aureus*	Cefalosporina de primeira geração, como a cefazolina
Tipo III	Risco de contaminação por BGN ambientais	Ampliação do espectro com a adição de um aminoglicosídeo, como a gentamicina
Traumas rurais ou agrícolas	Cobrir espécies de *Clostridium sp*	Protocolo deve ser suplementado com penicilina cristalina

Fonte: Recomendações de antibioticoprofilaxia para fraturas abertas estratificadas pela classificação de Gustilo-Anderson. As recomendações incluem cobertura de cocos Gram-positivos (cefalosporina de 1ª geração) para todas as fraturas abertas, com adição de cobertura para Gram-negativos (aminoglicosídeo ou cefalosporina de 3ª geração) em fraturas tipo III, e consideração de cobertura anaeróbia (penicilina) em fraturas com contaminação fecal ou telúrica extensa. A duração da profilaxia é geralmente de 24-72 horas, com tendência a durações mais curtas (24h) em fraturas tipo I-II e até 72h em tipo III. Adaptado de diretrizes internacionais (Metsemakers et al., 2018; Bezstarosti et al., 2022). Importante: Em contextos de alta endemicidade de BGN-RC, considerar ajustes na escolha de profilaxia, embora evidências para uso de carbapenêmicos ou outros agentes de amplo espectro em profilaxia sejam limitadas e não recomendadas rotineiramente devido a risco de indução de resistência.

Para fraturas de baixa energia (Tipo I e II), onde os contaminantes mais prováveis são cocos Gram-positivos da própria pele do paciente, o regime de escolha é uma cefalosporina de primeira geração, como a cefazolina. Para fraturas de alta energia (Tipo III), o risco de contaminação por BGN ambientais aumenta de forma significativa tornando necessário a ampliação do espectro com a adição de um aminoglicosídeo, como a gentamicina (Samai & Vilella, 2018).

Em cenários de contaminação específica, como em traumas rurais ou agrícolas (contato com solo, fezes animais), o protocolo deve ser suplementado com penicilina cristalina para prover cobertura contra espécies de *Clostridium* sp, prevenindo o desenvolvimento de gangrena gasosa e tétano (embora profilaxia para tétano com imunoglobulina e vacina seja também essencial).

A duração da profilaxia é outro ponto crítico. A recomendação atual preconiza a manutenção dos antibióticos por um período não superior a 24 horas após o desbridamento inicial e o fechamento da ferida, sendo descontinuada em um máximo de 48 a 72 horas, mesmo que múltiplas intervenções cirúrgicas de desbridamento sejam necessárias antes do fechamento definitivo (Foster et al., 2020; Rupp et al., 2024). Profilaxia prolongada além deste período não demonstrou redução adicional nas taxas de infecção e está associada a um aumento de resistência antimicrobiana e infecções por patógenos multirresistentes.

Contudo, a adequação dos regimes profiláticos tradicionais tem sido questionada. Um estudo avaliando a extensão rotineira de aminoglicosídeo em fraturas tipo III não encontrou redução clara nas taxas de infecção (Hoff et al., 2020). Outro estudo de fraturas expostas documentou altas taxas de infecção por BGN

(frequentemente resistentes) e questionou a adequação de regimes baseados apenas em cefazolina (Sudduth et al., 2020). Estes achados sugerem que protocolos profiláticos podem necessitar adaptação baseada em epidemiologia local de resistência, especialmente em contextos de alta prevalência de BGN multirresistentes.

3.8 AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS

A avaliação de desfechos em infecção relacionada à fratura (IRF) é complexa e multidimensional, abrangendo componentes microbiológicos (controle/erradicação da infecção), clínicos (consolidação óssea e necessidade de reintervenções), funcionais (recuperação da capacidade funcional e qualidade de vida) e de sobrevida (mortalidade) (Bezstarosti et al., 2022; Metsemakers et al., 2018). Essa heterogeneidade contribui para ampla variação de resultados entre estudos, influenciada por gravidade do trauma, perfil microbiológico, adequação do controle de foco e tempo de seguimento (Metsemakers et al., 2018).

Entre os desfechos microbiológicos e clínicos mais utilizados, destaca-se a cura/erradicação da infecção, frequentemente definida por ausência de sinais clínicos, normalização de marcadores inflamatórios e ausência de recorrência após o término do tratamento, com seguimento comumente em torno de 12 meses; as taxas de cura variam aproximadamente de 50% a 90% conforme gravidade, patógeno e adequação terapêutica (Metsemakers et al., 2018). Em contrapartida, a falha terapêutica corresponde à persistência ou recorrência de sinais infecciosos, com necessidade de antimicrobianos adicionais e/ou reintervenções, podendo evoluir para cronicidade. A IRF associa-se ainda a pior consolidação óssea, com aumento de retardo de consolidação e não-união, frequentemente acompanhados de maior número de procedimentos cirúrgicos (desbridamentos, revisões e reconstruções), com média de 2 a 4 intervenções em séries publicadas (Metsemakers et al., 2018). Desfechos graves incluem amputação, descrita em proporções relevantes em IRF grave, especialmente em fraturas Gustilo-Anderson tipo III e em infecções polimicrobianas ou por microrganismos multirresistentes, além de mortalidade hospitalar reportada em torno de 2% a 10%, mais elevada em idosos, pacientes com comorbidades, politrauma e infecções por patógenos

multirresistentes (Metsemakers et al., 2018). Em coorte brasileira, Santos et al. (2018) observaram mortalidade hospitalar de 5,4%, e Bezstarosti et al. (2022) identificaram tendência de piora de desfechos no período da pandemia de COVID-19.

Do ponto de vista funcional, a IRF impacta retorno à função pré-lesão, reinserção em atividades de vida diária e trabalho, dor crônica e limitação de mobilidade, podendo ser mensurada por instrumentos como LEFS, SMFA e SF-36 (Metsemakers et al., 2018). Mesmo após controle microbiológico, pacientes com IRF frequentemente mantêm pior qualidade de vida e desempenho funcional quando comparados a fraturas sem infecção (Metsemakers et al., 2018).

Diante da multiplicidade de desfechos, o Desirability of Outcome Ranking (DOOR) foi proposto como abordagem ordinal que integra cura, eventos adversos do tratamento, necessidade de reintervenções e sobrevida em uma classificação única, oferecendo alternativa mais abrangente do que desfechos binários (Evans et al., 2015). Embora desenvolvido em outros cenários infecciosos, o DOOR tem potencial aplicação em IRF, porém ainda carece de validação formal específica, exigindo consenso sobre categorias, momento de avaliação e viabilidade de coleta sistemática de múltiplos domínios (Evans et al., 2015).

Diversos fatores prognósticos associam-se a piores desfechos em IRF, incluindo idade avançada, comorbidades (como diabetes, insuficiência renal crônica, doença vascular periférica, imunossupressão e neoplasia ativa), tabagismo e desnutrição; gravidade da fratura (especialmente Gustilo-Anderson tipo III), extensão de lesão de partes moles e fraturas de tíbia; infecção polimicrobiana, patógenos de maior virulência (como *S. Aureus*), presença de biofilme, resistência antimicrobiana e atraso diagnóstico/terapêutico; além de aspectos do tratamento, como adequação do desbridamento, adequação da terapia empírica inicial e cobertura de partes moles insuficiente (Bezstarosti et al., 2022; Santos et al., 2018; Metsemakers et al., 2018).

A resistência antimicrobiana, particularmente entre BGN-RC, associa-se a maior falha terapêutica, maior mortalidade, internações mais prolongadas, maior necessidade de reintervenções e maior custo, além de piores desfechos funcionais, incluindo maior risco de amputação e limitação permanente (Bezstarosti et al., 2022; Santos et al., 2018). Em estudos brasileiros, foram relatadas internações mais

longas em pacientes com BGN-RC (média de 55 dias versus 20 dias) (Bezstarosti et al., 2022; Santos et al., 2018). Bezstarosti et al. (2022) também reportaram aumento da proporção de BGN-RC em IRF durante a pandemia de COVID-19 (33,3%), com impacto negativo nos desfechos, reforçando a importância de vigilância epidemiológica e uso racional de antimicrobianos (Bezstarosti et al., 2022).

Tabela 4 – Resumo dos principais estudos clínicos

Autor(es) e ano	País / contexto	Desenho do estudo	População / amostra	Intervenção / exposição	Comparador / controle	Principais resultados
Santos et al. (2022)	Brasil; Hospitalar (centro especializado em trauma)	Coorte prospectiva (Mar/2020 - Mar/2021); seguimento ≥ 12 meses	N=132 adultos; inclusão: cirurgia de estabilização de fratura; exclusão: coluna, óbito < 7d	Fatores de risco para FRI (uso prévio de antibióticos e câncer)	Pacientes sem FRI (análise de risco e prevalência)	Incidência de 15,9%. Predomínio de Gram-negativos (77,8%), com 33,3% MDR. Risco independente: uso prévio de ATB (**PR: 7,0; 95% IC: 2,2-22,4; p=0,001**) e câncer (**PR: 9,8; 95% IC: 2,0-48,8; p=0,005**).
Lu et al. (2022)	Reino Unido; Hospitalar (centro de trauma de grande porte)	Coorte retrospectiva (Jan/2015 - Jan/2021); seguimento ≥ 12 meses	N=102 pacientes com FRI (35 expostas, 67 fechadas); idade média 49,7 anos	Variáveis preditivas de falha (obesidade, tipo de fratura, manejo do implante)	Pacientes com sucesso no tratamento da FRI	Falha em 23,5%. Família *Staphylococcus* foi o patógeno mais comum. Risco para falha: Obesidade (**OR: 2,52; 95% IC: 0,26-4,82; p=0,006**) e Gustilo 3c (**OR: 4,68; 95% IC: 2,04-9,78; p=0,004**).
Onsea et al. (2022)	Multinacional (Bélgica, Holanda e EUA); hospitalar terciário	Coorte retrospectiva multicêntrica; seguimento ≥ 18 meses	N=637 suspeitos de FRI (480 confirmados, 157 controles)	Presença de critérios confirmatórios e sugestivos de FRI	Grupo controle (suspeitos, mas sem diagnóstico final pela equipe multidisciplinar)	Sensibilidade da cultura profunda: 88% (**95% IC: 84,8-90,8**). Presença de ≥ 1 sinal confirmatório clínico ou microbiológico: **Sens. 97,5% e Espec. 100% (AUROC: 0,99; p < 0,001)**.

Oliveira et al. (2016)	Brasil; Hospitalar terciário acadêmico	Estudo retrospectivo (2005-2012); seguimento ≥ 1 ano	N=11.030 pacientes submetidos à fixação interna de fraturas	Fraturas expostas vs. fechadas	Fraturas fechadas	Incidência de 14,7% em expostas vs. 4,2% em fechadas (**p < 0,001**). *S. aureus* predominante (23-33%), com **72% de MRSA**. *A. baumannii* comum em fraturas expostas.
Zhang et al. (2022)	China; Hospitalar (maior centro de trauma do sudoeste)	Estudo retrospectivo (Jan/2012 - Dez/2017)	N=9.900 fraturas de ossos longos; 535 diagnosticados com FRI (5,4%)	Sexo, tipo de fratura (exposta vs. fechada) e causa da lesão	Infecção monomicrobiana (MI) vs. polimicrobiana (PI)	105 cepas MDR (MRSA 8,8%; *E. coli* ESBL 5,8%). Risco para PI: Sexo feminino (**OR: 4,19; 95% IC: 1,21-14,49; p=0,024**). Risco para MI: Fratura exposta (**OR: 3,13; 95% IC: 1,68-5,82; p < 0,001**).
Wang et al. (2021)	China; Hospitalar (três hospitais terciários no Nordeste)	Estudo retrospectivo multicêntrico (2011-2020)	N=744 pacientes com FRI de uma base de 48.186 cirurgias	Características clínico-epidemiológicas e padrões de resistência	Comparação descritiva de incidência e patógenos	Incidência de 1,5%. *S. aureus* foi o mais comum (29,3%); 25,3% de MRSA com resistência à clindamicina/eritromicina **> 80%**.
Hellebrekers et al. (2019)	Holanda; Hospitalar (centro de trauma Nível 1)	Coorte pré/pós-implementação (2014 vs. 2017)	N=101 pacientes com suspeita ou confirmação de FRI	Implementação de protocolo estruturado de amostragem (min. 5 amostras)	Amostragem de cultura *ad-hoc* (histórico)	Protocolo estruturado aumentou positividade em feridas abertas (**86% vs. 67%; p=0,034**) e detecção de polimicrobianas em infecções precoces (**p=0,048**).
Corrigan et al. (2022)	Multinacional (UK e Holanda); Hospitalar especializado	Estudo retrospectivo multicêntrico (2015-2019); seg. ≥ 1 ano	N=433 pacientes com FRI (51 precoces, 82 atrasadas, 300 tardias)	Classificação cronológica da infecção (precoce, atrasada, tardia)	Comparação cruzada entre grupos cronológicos	*S. aureus* (31%) foi o mais comum em todos os grupos (**p=0,20**). Tardia teve maior taxa de cultura negativa (**24% vs. 4%; p < 0,0001**). Precoce/atrasada mais polimicrobiana (59% e 56%).

Hotchen et al. (2023)	Reino Unido; Hospitalar (centro de referência especializado)	Coorte prospectiva (Jan/2019 - Mar/2020)	N=141 pacientes com infecção óssea (60% com FRI)	Amostragem microbiológica pré-referenciamento (swabs e biópsias simples)	Amostragem intraoperatória profunda (padrão-ouro)	Concordância total de apenas 25%. Risco de não concordância: presença de fístula (**OR: 11,3; 95% IC: 2,84-56,6; p=0,001**) e resultados de amostras cirúrgicas prévias (**OR: 23,0; p=0,011**).
Depypere et al. (2022)	Bélgica; Hospitalar universitário (Leuven)	Coorte retrospectiva (2015-2019)	N=191 pacientes (194 FRIs); 66% homens; mediana de 54 anos	Associação entre virulência do patógeno e apresentação clínica	Patógenos de alta vs. baixa virulência	*S. aureus* (31,4%) seguido por *S. epidermidis* (25,8%). Virulentos em monomicrobianas associados a pus (**p=0,002**) e fístula (**p=0,030**).
Tuon et al. (2019)	Brasil; Hospitalar (referência para trauma em Curitiba)	Estudo transversal retrospectivo (2014-2017)	N=147 pacientes com infecção de sítio cirúrgico pós-trauma	Perfil microbiológico em biópsias de osso vs. tecidos moles	Positividade entre amostras de osso e tecidos moles	56,5% das infecções por Gram-negativos. *S. aureus* (34%) teve maior positividade em amostras ósseas (**OR: 1,29; 95% IC: 1,01-1,70; p=0,04**). Baixo MRSA (12%).

4 **MARCO CONCEITUAL**

Diversos fatores estão associados à ocorrência de infecção relacionada à fratura (IRF), conforme representado na Figura 2. Esses fatores podem ser organizados em quatro domínios principais — paciente, trauma, tratamento e ambiente hospitalar — e atuam de forma inter-relacionada, influenciando o risco de IRF, o perfil etiológico e a evolução clínica.

No domínio do paciente, incluem-se idade avançada, comorbidades (p.ex., diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, doença vascular periférica), alterações do estado nutricional (desnutrição ou obesidade), tabagismo, etilismo e condições associadas à imunossupressão (corticosteroides, quimioterapia ou terapias biológicas). No domínio do trauma, destacam-se o mecanismo (alta versus baixa energia), o tipo de fratura (aberta versus fechada), a gravidade do comprometimento de partes moles (classificação de Gustilo-Anderson), a localização anatômica, a presença de lesões associadas (politrauma, lesão vascular, síndrome compartimental) e o grau de contaminação.

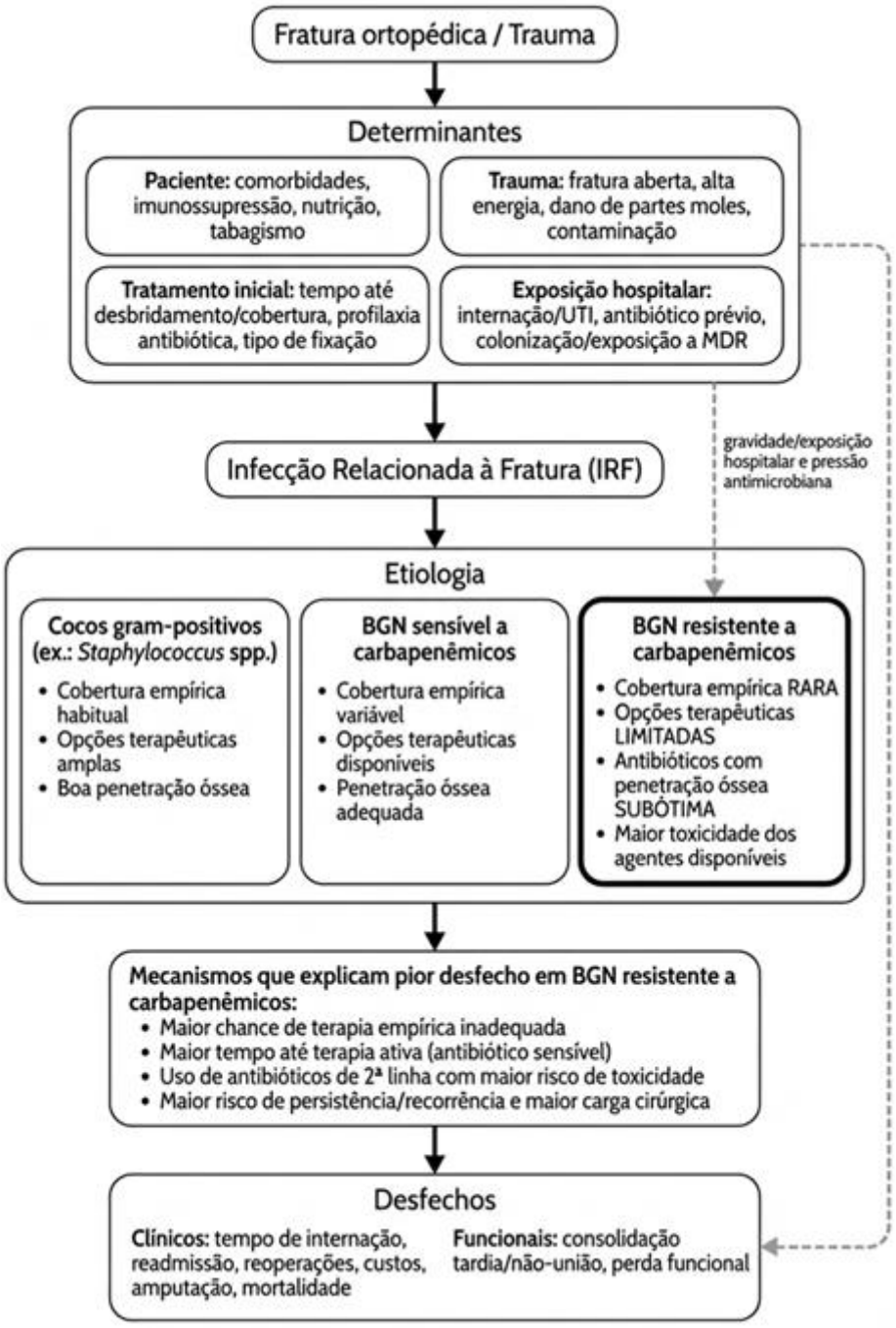
Fatores relacionados ao tratamento incluem o tempo entre o trauma e a primeira intervenção cirúrgica, a adequação do desbridamento inicial, o tipo de fixação (interna versus externa), o uso e a adequação da antibioticoprofilaxia, a necessidade de múltiplas cirurgias e a duração do procedimento. No ambiente hospitalar, são relevantes o tempo de internação pré-operatória, a permanência em unidade de terapia intensiva (UTI), o uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro, a exposição a microrganismos multirresistentes e a aderência às medidas de controle de infecção.

Uma vez estabelecida, a IRF pode se associar a desfechos desfavoráveis, incluindo necessidade de reintervenções cirúrgicas, reinternações, prolongamento do tempo de internação, consolidação óssea retardada ou não-união, perda funcional do membro, amputação e mortalidade, além de maior uso de antimicrobianos com potencial toxicidade e aumento de custos.

Nesse contexto, a participação de bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos (BGN-RC) tem sido reportada com crescente relevância em séries contemporâneas e representa um subgrupo de especial interesse clínico. A ocorrência de BGN-RC pode contribuir para piores trajetórias por mecanismos como

maior probabilidade de terapia empírica inadequada, maior tempo até antibioticoterapia ativa e necessidade de esquemas de segunda linha com maior risco de eventos adversos, além de potencial aumento da carga cirúrgica (p.ex., reintervenções e necessidade de remoção de implantes) em cenários de falha de controle do foco. Adicionalmente, deve-se considerar que a presença de BGN-RC pode refletir maior gravidade do trauma e maior exposição assistencial, o que reforça a necessidade de análises que controlem fatores de confusão.

Figura 2 — Marco conceitual do estudo sobre infecção relacionada à fratura (IRF), destacando a presença de bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos (BGN-RC) como exposição de interesse e seus potenciais efeitos sobre desfechos clínicos e funcionais



Fonte: Elaboração própria, com auxílio da ferramenta de IA SciSpace (geração/diagramação do fluxograma).

5 **JUSTIFICATIVA**

O presente estudo busca avaliar o perfil microbiológico das Infecções Relacionadas à Fratura (IRF) em um contexto epidemiológico de altas taxas de bacilos gram-negativos (BGN) multirresistentes e estabelecer os fatores preditores para a ocorrência de resistência aos carbapenêmicos e seus desfechos clínicos.

A escassez de dados epidemiológicos atualizados somada a uma mudança no perfil das bactérias causadoras destas infecções, especialmente com aumento de BGN resistentes aos carbapenêmicos reportado em várias regiões, justifica esta análise. Embora a literatura internacional estabeleça que cocos Gram-positivos, particularmente *Staphylococcus aureus*, são os patógenos mais frequentes em IRF, estudos recentes demonstram participação crescente de BGN, especialmente em fraturas expostas de alta energia e em contextos de alta endemicidade de resistência antimicrobiana.

A resistência aos carbapenêmicos representa uma ameaça de saúde pública de primeira ordem, pois estes antibióticos são considerados agentes de última linha para infecções graves por BGN. A emergência de resistência a esta classe limita drasticamente as opções terapêuticas, frequentemente restringindo o tratamento a agentes com perfis de toxicidade desfavoráveis (como polimixinas) ou a novos agentes de custo elevado e disponibilidade limitada.

A correta avaliação dos dados coletados neste trabalho poderá ajudar na elaboração de protocolos de prevenção e de tratamento, otimizando o uso de antibióticos e minimizar os riscos de morbimortalidade ao paciente.

Portanto, este estudo se justifica pela necessidade de caracterização epidemiológica em um contexto de alta prevalência de resistência antimicrobiana, pela escassez de dados nacionais sobre o tema, e pelo potencial impacto dos resultados na melhoria da prevenção, e tratamento de IRF,

6 **OBJETIVOS**

Este estudo tem como objetivo caracterizar a microbiologia das infecções relacionadas a fratura, bem como investigar fatores de risco para infecção por bactérias multirresistentes, sobretudos os bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos e desfechos clínicos relacionados.

6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar o perfil microbiológico e clínico dos pacientes com Infecções Relacionadas a Fraturas (IRF);
2. Comparar os desfechos clínicos (tempo de internação, necessidade de reintervenção, resultados funcionais e óbito entre pacientes com infecções por carba R e demais infecções bacerianas;
3. Construção de um escore *Desirability of Outcome Ranking* (DOOR) para avaliar infecções relacionadas a fratura.
4. Explorar desfecho DOOR no grupo carba- vs demais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bezstarosti H, van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, Obremskey W, McNally MA, et al. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. Vol. 139, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. Springer Verlag; 2019. p. 61–72.
2. Corrigan RA, Sliepen J, Dudareva M, IJpma FFA, Govaert G, Atkins BL, et al. Causative Pathogens Do Not Differ between Early, Delayed or Late Fracture-Related Infections. Antibiotics [Internet]. 2022 July 1 [cited 2025 Nov 30];11(7):943.
3. Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R, Senneville E, Moriarty TF, Obremskey WT, et al. Pathogenesis and management of fracture-related infection. Vol. 26, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2020. p. 572–8.
4. Depypere M, Sliepen J, Onsea J, Debaveye Y, Govaert GAM, IJpma FFA, et al. The Microbiological Etiology of Fracture-Related Infection. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022 July 7 [cited 2025 Nov 30];12:934485.
5. Gitajn I, Werth P, O'toole R v., Joshi M, Jevsevar D, Wise B, et al. Microbial Interspecies Associations in Fracture-Related Infection. J Orthop Trauma [Internet]. 2022 June 1 [cited 2025 Nov 29];36(6):309–16.
6. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, Trampuz A, Morgenstern M, Obremskey WT, et al. Diagnosing Fracture-Related Infection: Current Concepts and Recommendations. J Orthop Trauma. 2020 Jan 1;34(1):8–17.
7. Graan D, Balogh ZJ. Microbiology of fracture related infections. Journal of Orthopaedic Surgery. 2022 Sept 1;30(3).
8. Hellebrekers P, Rentenaar RJ, McNally MA, Hietbrink F, Houwert RM, Leenen LPH, et al. Getting it right first time: The importance of a structured tissue sampling protocol for diagnosing fracture-related infections. Injury. 2019 Oct 1;50(10):1649–55.
9. Hotchen AJ, Corrigan RA, Dudareva M, Bernard A, Ferguson J, Atkins BL, et al. Pre-Referral Microbiology in Long Bone Infection: What Can It Tell Us? Antibiotics. 2023 Jan 1;12(1).
10. Iliadis AD, Shivji F, Debuka E, Trompeter A, Narayan B, Heidari N. Current concepts in the prevention, diagnosis and treatment of fracture-related

infection (FRI). Vol. 31, European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2021. p. 957–66.

11. Johns BP, Dewar DC, Loewenthal MR, Manning LA, Atrey A, Atri N, et al. A desirability of outcome ranking (DOOR) for periprosthetic joint infection – a Delphi analysis. J Bone Jt Infect [Internet]. 2022 Nov 10 [cited 2025 Sept 10];7(6):221.

12. Lu V, Zhang J, Patel R, Zhou AK, Thahir A, Krkovic M. Fracture Related Infections and Their Risk Factors for Treatment Failure—A Major Trauma Centre Perspective. Diagnostics. 2022 May 1;12(5).

13. McNally M, Dudareva M, Govaert G, Morgenstern M, Metsemakers WJ. Definition and diagnosis of fracture-related infection. EFORT Open Rev. 2020 Oct 1;5(10):614–9.

14. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. Injury. 2018 Mar 1;49(3):505–10.

15. 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. 2020 Aug 1;140(8):1013–27.

16. Metsemakers WJ, Onsea J, Neutjens E, Steffens E, Schuermans A, McNally M, et al. Prevention of fracture-related infection: a multidisciplinary care package. Vol. 41, International Orthopaedics. Springer Verlag; 2017. p. 2457–69.

17. Morgenstern M, Kühl R, Eckardt H, Acklin Y, Stanic B, Garcia M, et al. Diagnostic challenges and future perspectives in fracture-related infection. Injury. 2018 June 1;49:S83–90.

18. Oliveira PR, Carvalho VC, da Silva Felix C, de Paula AP, Santos-Silva J, Lima ALLM. The incidence and microbiological profile of surgical site infections following internal fixation of closed and open fractures. Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition). 2016 July;51(4):396–9.

19. Onsea J, van Lieshout EMM, Zalavras C, Sliepen J, Depypere M, Noppe N, et al. Validation of the diagnostic criteria of the consensus definition of fracture-related infection. Injury. 2022 June 1;53(6):1867–79.

20. Polmear M, Hagen JE, Schrank GM, Heng M, Marcano-Fernández FA, Jeray KJ, et al. Deep Infections after Open and Closed Fractures. Journal of Bone and Joint Surgery [Internet]. 2025 June 18 [cited 2025 Nov 29];107(Suppl 1):71–9.

21. Santos EC, Prebianchi S, Santos IN, Kurihara MN, Dell'Aquila A, Finelli C, et al. Prior use of antibiotics and immunosuppression are risk factors for fracture-related infection during the COVID-19 pandemic period: a Brazilian prospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 2022 Dec 1;23(1).

22. Seidelman J, DeBaun M. Fracture-Related Infections. Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2025 Sept 1 [cited 2025 Nov 29];39(3):437–48.

23. Stevenson MC, Slater JC, Sagi HC, Bedoya FP, Powers-Fletcher M v. Diagnosing Fracture-Related Infections: Where Are We Now? [Internet]. 2022.

24. Thompson E, Qureshi A. Pathogens in FRI – Do bugs matter? - An analysis of FRI studies to assess your enemy. J Orthop [Internet]. 2024 July 1 [cited 2025 Nov 29];53:59–72.

25. Tuon FF, Cieslinski J, Ono AFM, Goto FL, Machinski JM, Mantovani LK, et al. Microbiological profile and susceptibility pattern of surgical site infections related to orthopaedic trauma. Int Orthop [Internet]. 2019 June 3 [cited 2025 Nov 29];43(6):1309–13.

26. Wang B, Xiao X, Zhang J, Han W, Hersi SA, Tang X. Epidemiology and microbiology of fracture-related infection: a multicenter study in Northeast China. J Orthop Surg Res. 2021 Dec 1;16(1).

27. Yim GH, Hardwicke JT. The Evolution and Interpretation of the Gustilo and Anderson Classification. Vol. 100, Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. Lippincott Williams and Wilkins; 2018.

28. Zhang Z, Liu P, Wang W, Wang S, Li B, Li J, et al. Epidemiology and Drug Resistance of Fracture-Related Infection of the Long Bones of the Extremities: A Retrospective Study at the Largest Trauma Center in Southwest China. Front Microbiol [Internet]. 2022 July 12 [cited 2025 Nov 29];13.

8 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo caracterizou, em uma coorte de 132 pacientes com infecção relacionada à fratura (IRF) atendidos em hospital terciário de referência, um cenário microbiológico e clínico de alta relevância para a prática em traumatologia ortopédica. A amostra foi composta predominantemente por homens jovens, frequentemente vítimas de acidentes de trânsito, com baixa carga de comorbidades. Esse perfil demográfico é particularmente relevante porque desloca o impacto da IRF para além do episódio agudo: trata-se de uma população em idade produtiva, cuja evolução pode culminar em condição crônica, com repercussões funcionais duradouras e potenciais consequências laborais, econômicas e psicossociais.

Do ponto de vista microbiológico, observou-se elevada participação de bacilos Gram-negativos, com predominância de *Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa*. Identificou-se, ainda, proporção expressiva de resistência aos carbapenêmicos entre *Enterobacterales*, sugerindo que a resistência antimicrobiana constitui componente relevante da carga assistencial em IRF nesse contexto. Clinicamente, os casos associados a *Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos apresentaram sinais de maior gravidade, refletidos por maior mediana de tempo de internação e elevada frequência de déficit motor persistente. Em conjunto, esses achados reforçam a necessidade de vigilância microbiológica contínua, estratégias de prevenção e otimização do manejo cirúrgico e antimicrobiano, especialmente em fraturas expostas e traumas de alta energia.

Um ponto forte do estudo foi a incorporação de uma abordagem integrativa de desfechos por meio da metodologia DOOR (Desirability of Outcome Ranking), que busca sintetizar, em métrica ordinal, múltiplos eventos clinicamente relevantes que compõem a trajetória de pacientes com IRF. Embora a análise DOOR tenha favorecido o grupo sem resistência aos carbapenêmicos, a ausência de significância estatística global nesta amostra sugere limitação de poder para detectar diferenças pequenas a moderadas e indica a necessidade de confirmação em amostras maiores e com maior padronização de dados.

O trabalho contribui ao oferecer evidência local em um tema no qual dados internacionais podem não refletir adequadamente o contexto epidemiológico e assistencial de serviços de trauma, sobretudo em cenários com elevada carga de

acidentes e circulação de patógenos resistentes. A caracterização do perfil etiológico e dos fenótipos de resistência pode subsidiar revisão de rotinas de coleta microbiológica, aprimoramento de fluxos diagnósticos, qualificação da antibioticoterapia empírica e fortalecimento de práticas de stewardship antimicrobiano, alinhadas ao perfil regional de resistência.

As limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Trata-se de estudo retrospectivo, sujeito a vieses de seleção e de informação. A avaliação microbiológica baseou-se em métodos rotineiros, sem incorporação sistemática de técnicas mais acuradas (como biologia molecular e MALDI-TOF), o que pode ter influenciado a identificação de patógenos e a detecção de mecanismos de resistência. Não houve protocolo padronizado de coleta sistemática de amostras ao longo do período estudado, o que pode ter gerado heterogeneidade na qualidade e no número de culturas por paciente. Adicionalmente, informações faltantes no prontuário e falhas de registro limitaram a reconstituição fidedigna da terapia antimicrobiana (esquemas, doses, duração, transições), com possível inconsistência também na administração, especialmente quando parte do tratamento ocorreu fora do ambiente hospitalar, dificultando a identificação de antibióticos utilizados e a avaliação de adesão.

Além disso, pelo desenho e pelas fontes de dados disponíveis, não é possível afastar a influência de variáveis assistenciais e de processo de cuidado que podem ter contribuído para a ocorrência, a persistência ou o perfil microbiológico das infecções observadas. Em particular, não se pode excluir, de forma robusta, a possibilidade de falhas assistenciais (por exemplo, atrasos em desbridamento/cobertura de partes moles, inconsistência na coleta intraoperatória, lacunas na profilaxia/terapia empírica), contaminação intra-hospitalar, variabilidade no seguimento de protocolos clínicos ao longo do tempo e diferenças entre equipes e unidades assistenciais. Esses elementos podem atuar como confundidores relevantes, especialmente ao interpretar achados de resistência antimicrobiana e desfechos, e reforçam a necessidade de estudos prospectivos com coleta padronizada e auditoria de processos.

Por fim, análises comparativas por etiologia podem estar sujeitas a confundimento residual, dado o entrelaçamento entre gravidade do trauma,

complexidade cirúrgica, tempo de exposição a antibióticos e risco de infecção por patógenos resistentes.

Em síntese, os achados indicam elevada participação de bacilos Gram-negativos e proporção relevante de resistência aos carbapenêmicos entre *Enterobacterales* em IRF, com sinais de maior gravidade clínica e potencial impacto funcional persistente em uma população jovem e majoritariamente sem comorbidades. Esses resultados reforçam a urgência de estratégias institucionais para padronização de coleta microbiológica, qualificação do registro terapêutico, ampliação de capacidade diagnóstica e fortalecimento de protocolos assistenciais e de controle de infecção. Estudos futuros, idealmente prospectivos, com protocolos uniformes, métodos microbiológicos avançados, auditoria de processos de cuidado e amostras maiores, são necessários para confirmar a magnitude do impacto clínico da resistência aos carbapenêmicos em IRF e orientar intervenções efetivas que reduzam sequelas e mitiguem repercussões laborais e psicossociais de longo prazo.

9 **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Os achados deste estudo abrem múltiplas avenidas para pesquisas futuras e aprimoramentos na prática clínica:

Estudos prospectivos multicêntricos: Estudos prospectivos envolvendo múltiplos centros de trauma no Brasil permitiriam validação externa dos fatores de risco identificados, caracterização mais precisa da variabilidade regional nos padrões de resistência, e desenvolvimento de escores preditivos validados para estratificação de risco.

Estudos de custo efetividade: Análises econômicas detalhadas do impacto de infecções por BGN-RC, incluindo custos diretos (hospitalização, antibióticos, cirurgias, materiais) e indiretos (perda de produtividade, incapacidade), e avaliação de custo efetividade de intervenções preventivas e terapêuticas.

Estudos de qualidade de vida e desfechos funcionais: Estudos prospectivos com seguimento de longo prazo (12-24 meses) utilizando instrumentos validados de qualidade de vida para quantificar o impacto destas infecções na perspectiva do paciente e identificar preditores de recuperação funcional.

Desenvolvimento e validação de ferramentas de decisão clínica: Desenvolvimento de escores preditivos ou algoritmos de decisão clínica (potencialmente incorporando aprendizado de máquina) para auxiliar na identificação de pacientes de alto risco e na escolha de antibioticoterapia empírica, com validação prospectiva e avaliação de impacto na prática clínica.

10 ANEXOS

Checklist STROBE

Lista de pontos essenciais que devem descrever-se na publicação de estudos observacionais

	Ponto	Recomendação	Ref
Título e Resumo	1	(a) Indique, no título e no resumo, o desenho do estudo com um termo habitualmente usado	39
		(b) disponibilize no resumo uma sinopse informativa e equilibrada do que foifeito e do que foi encontrado	39
Introdução			
Contexto/ /fundamentos	2	Explique as razões e os fundamentos científicos para a realização dainvestigação	40
Objectivos	3	Indique os objectivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-estabelecidas	40
Métodos			
Desenho do estudo	4	Apresente no princípio do documento os elementos chave do desenho do estudo	41
Contexto	5	Descreva o contexto, os lugares e as datas relevantes, incluindo os períodos derecrutamento, exposição, acompanhamento e colheita de dados	41
Participantes	6	(a) *Estudos de coorte*: apresente os critérios de elegibilidade, assim como asfontes e o método de selecção dos participantes. Especifique os métodos de acompanhamento. *Estudos de caso-controlo*: Apresente os critérios de elegibilidade assim como asfontes e o processo de diagnóstico dos casos e os métodos de selecção dos controlos. Disponibilize as razões para a selecção dos casos e dos controlos. *Estudos transversais*: Apresente os critérios de elegibilidade assim como asfontes e os métodos de selecção dos participantes	41,47
		(b) *Estudos de coorte*: nos estudos emparelhados, disponibilize os critérios parao emparelhamento e o número de participantes expostos e não expostos. *Estudos de casos e controlos*: nos estudos emparelhados, disponibilize oscritérios para o emparelhamento e o número de controlos por cada caso	NA
Variáveis	7	Defina claramente todas as variáveis: de resposta, exposições, preditivas, deconfusão e modificadoras do efeito. Se aplicável, apresente os critérios de diagnóstico.	41-42
Fontes de dados/ /medidas	8*	Para cada variável de interesse, forneça as fontes de dados e os detalhes dos métodos de avaliação (medida). Se existir mais que um grupo, especifique acomparabilidade dos processos de medida.	41-42
Vieses	9	Especifique todas as medidas adoptadas para contrariar potenciais fontes de viés	NA
Tamanho amostral	10	Explique como se determinou o tamanho amostral	NA
Variáveis quantitativas	11	Explique como se trataram as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável,explique que grupos se definiram e porquê.	42-43
Métodos estatísticos	12	(a) Especifique todos os métodos estatísticos incluindo os usados para controlarfactores de confundimento	42-43
		(b) Especifique todos os métodos utilizados para analisar subgrupos einteracções	43
		(c) Explique o tratamento dos dados ausentes (*missing data*)	NA
		(d) *Estudo de coortes*: se aplicável, explique como foram abordadas as perdas deacompanhamento *Estudo de casos-controlos*: se aplicável, explique como se emparelharam oscasos e os controlos	NA

		Estudos transversais: se aplicável, especifique como se leva em consideração naanálise a estratégia de amostragem	*NA*
		(e) Descreva as análises de sensibilidade	
Resultados			
Participantes	13	(a) Descreva o número de participantes em cada fase do estudo; por exemplo números dos participantes potencialmente elegíveis, os analisados para serem incluídos, os confirmados elegíveis, os incluídos no estudo, os que tiveram umacompanhamento completo e efectivamente analisados	43
		(b) Descreva as razões da perda de participantes em cada fase	43
		(c) Considere o uso de um diagrama de fluxo	54
Dados descritivos	14	Descreva as características dos participantes no estudo (por exº demográficas,clínicas, sociais) e a informação sobre as exposições e os possíveis factores deconfusão	44-45
		(b) Indique o número de participantes com dados ausentes em cada variável deinteresse	NA
		(c) *Estudos de coortes*: resuma o período de acompanhamento (por exº média etotal)	41-42
Dados das variáveis	15*	*Estudos de coortes*: descreva o número de eventos-resultado, ou medidas-resumoao longo do tempo	*47-49*
		Estudos caso-controlo: descreva o número de participantes em cada categoria deexposição, ou disponibilize medidas-resumo de exposição	
		Estudos transversais: descreva o número de eventos-resultado, ou disponibilizemedidas-resumo	
Resultados principais	16	Disponibilize estimativas não ajustadas e, se aplicável, ajustadas por factores deconfusão, assim como a sua precisão (por exº intervalos de confiança de 95%). Especifique os factores de confusão pelos quais se ajusta e as razões para incluí-los	46-49
		(b) Se categoriza variáveis contínuas, descreva os pontos de corte	NA
		(c) Se for pertinente, pondere acompanhar as estimativas de risco relativo comestimativas de risco absoluto para um período de tempo relevante	NA
Outras análises	17	Descreva outras análises efectuadas (de subgrupos, interacções ou análises desensibilidade)	42-43, 46,49
Discussão			
Resultados chave	18	Resuma os resultados principais dos objectivos do estudo	50-52
Limitações	19	Discuta as limitações do estudo, tendo em conta possíveis fontes de viés ou imprecisão. Discuta tanto sobre a direcção como sobre a magnitude de qualquerpossível viés.	51-52
Interpretação	20	Apresente uma interpretação global prudente dos resultados considerando os objectivos, as limitações, a multiplicidade de análise, os resultados de estudossimilares e outras provas empíricas relevantes.	50-52
Generalização	21	Discuta a possibilidade de generalizar os resultados (validade externa)	NA
Outra informação			
Financiamento	22	Especifique o financiamento e o papel dos patrocinadores do estudo e, seaplicável, do estudo prévio em que se baseia o presente estudo.	53