

Preditores Clínicos e Microbiológicos de Falha Terapêutica em Infecções do Sítio Cirúrgico Esternal – Um Estudo Retrospectivo do Tipo Coorte

Clinical and Microbiology Predictors for Therapeutic Failure in Sternal Surgical Site Infections - A Retrospective Cohort Study

Jaqueline Fabiano Palazzo,¹ Diego Augusto Medeiros Santos,¹ Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen,¹ Caio Sambo,¹ Gabriel Fialkovitz da Costa Leite,¹ Samuel Terra Gallafrio,¹ Danielle Menosi Gualandro,¹ Lani Paola Bonilla Cuello,¹ Marcus Vinicius Barbosa Santos,¹ Tania Mara Varejão Strabelli,¹ Pablo Maria Alberto Pomerantzeff,¹ Fabio Biscegli Jatene,¹ Rinaldo Siciliano¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: Embora as infecções do sítio cirúrgico (ISCs) esternal após cirurgias cardíacas sejam uma importante complicação, os preditores de falha terapêutica são pouco estudados.

Objetivos: Avaliar preditores clínicos e microbiológicos de falha terapêutica de ISC esternal.

Métodos: Pacientes que apresentaram uma ISC esternal foram retrospectivamente analisados. Foram avaliados dados relacionados a características demográficas, achados clínicos, achados laboratoriais e radiológicos iniciais e tratamento da ISC índice. O desfecho primário foi falha terapêutica, incluindo relapso da infecção (ISC esternal clínica após conclusão do tratamento) ou persistência da infecção (falha no tratamento ambulatorial com antimicrobiano). A microbiologia foi avaliada na infecção índice e no desfecho. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Entre os 489 pacientes incluídos, a idade média foi 58 anos, 265 (55%) eram do sexo feminino, 185 (38%) apresentaram diabetes mellitus. A prevalência da falha terapêutica foi 14% (67), ocorrendo em um tempo mediano de 174 (± 41) dias após a cirurgia cardíaca índice. As causas mais comuns foram cocos gram-positivos e *Klebsiella pneumoniae*. Nenhum dos achados laboratoriais ou tomográficos torácicos apresentados durante a ISC esternal índice esteve relacionado ao desfecho. Após a análise multivariada, *Staphylococcus aureus*, Bacilos Gram-Negativos (BGN) resistentes a carbapenêmicos (GNB), fungos, diabetes mellitus e mediastinite /osteomielite foram preditores positivos de falha terapêutica.

Conclusões: BGN resistentes a carbapenêmicos, fungos e *S. aureus* emergentes foram associados a um maior risco de falha terapêutica na ISC esternal. Além disso, DM e infecções profundas de lesões esternais foram fatores contribuintes. Suas implicações clínicas e o papel exato dos microrganismos multirresistentes requerem mais estudos.

Palavras-chave: Infecção da Ferida Cirúrgica; Cirurgia Torácica; Mediastinite; Falha de Tratamento.

Abstract

Background: Although sternal surgical site infections (SSI) are an important complication after cardiac surgeries, predictors of treatment failure are poorly studied.

Objectives: The aim of this study is to assess the clinical and microbiology predictors of a sternal SSI therapeutic failure.

Methods: Patients who presented a sternal SSI were retrospectively analyzed. Data regarding demographic characteristics, clinical findings, initial laboratory and radiologic findings and treatment of index sternal SSI were evaluated. Primary outcome was treatment failure, comprising infection relapse (clinical sternal SSI after complete treatment) or infection persistence (outpatient antimicrobial treatment failure). The microbiology was assessed at the index infection and in the outcome. P -values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: Among 489 included patients, mean age was 58 years, 265 (55%) were female, 185 (38%) had diabetes mellitus. The overall prevalence of therapeutic failure was 14% (67), occurring in a median of 174 days (± 41) after index cardiac surgery. Most frequent etiologies were cocci Gram-positive and *Klebsiella pneumoniae*. None of laboratory or thoracic tomographic findings presented during the index sternal SSI was related to

Correspondência: Caio Sambo •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: caiosambo1912@gmail.com

Artigo recebido em 09/07/2024, revisado em 11/11/2024, aceito em 05/02/2025

Editor responsável pela revisão: Alexandre Colafranceschi

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240464>

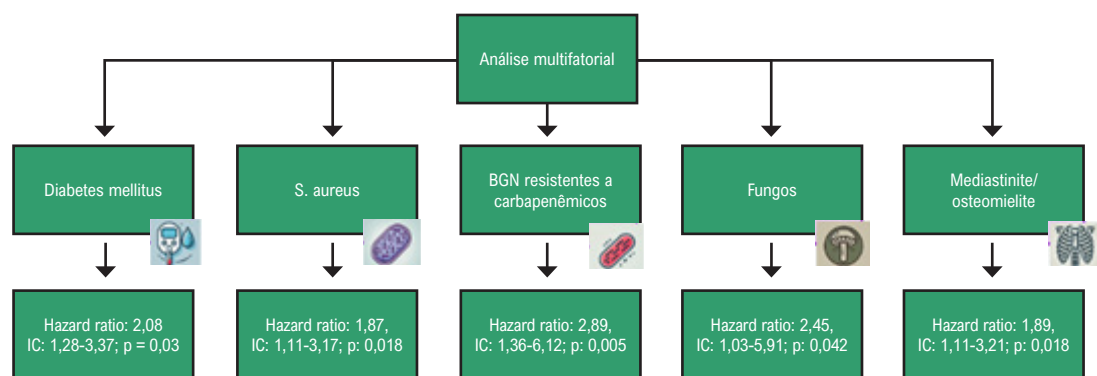
outcome. After multivariate analysis, *Staphylococcus aureus*, carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (GNB), fungi, diabetes mellitus and presence of mediastinitis/osteomyelitis were positive predictors of therapeutic failure.

Conclusions: Emerging carbapenem-resistant GNB, fungi and *S. aureus* were etiologies associated with higher risk of therapeutic failure in sternal SSI. DM and deep sternal wound infections were also contributing factors. Its clinical implications and the exact role of multi-resistant microorganism itself are subject for more studies.

Keywords: Surgical Wound Infection; Thoracic Surgery; Mediastinitis; Treatment Failure.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Preditores Clínicos e Microbiológicos de Falha Terapêutica em Infecções do Sítio Cirúrgico Esternal – Um Estudo Retrospectivo do Tipo Coorte



Arq Bras Cardiol. 2025; 122(4):e20240464

Análise multivariada de fatores associados com falha terapêutica nas infecções de sítio cirúrgico esternal.

Introdução

A infecção em sítio cirúrgico (ISC) é uma complicação pós-operatória importante, representando a terceira maior causa de infecção associada à assistência à saúde.¹ Embora mais de 50% das infecções das feridas operatórias sejam preveníveis,² elas representam a principal causa de internação prolongada (com períodos de internação mais de duas vezes mais longos), e uma das principais causas de reinternação.³⁻⁶ Assim, a ISC constitui uma carga financeira com impacto negativo sobre a qualidade de vida e todos os sistemas de saúde, aumentando os custos em até 240%.⁷⁻¹⁰

Entre as ISCs, a infecção da ferida esternal é um evento particularmente preocupante devido à potencial rápida progressão para mediastinite.¹¹⁻¹³ Apesar de sua baixa incidência, variando entre 0,5-5,0%, a mediastinite pós-cirúrgica tem uma taxa de mortalidade alta, entre 15 e 47%, em contraste à mortalidade geral de 2-4% por outras complicações cardíacas.¹⁴⁻¹⁸ Ainda, o tratamento da mediastinite pós-cirúrgica é complexo, e geralmente inclui desbridamento, uso precoce e adequado de antibióticos, e fechamento com retalho muscular.¹⁹⁻²³

A ISC recorrente é comum, com estudos prévios relatando uma taxa de ocorrência entre 2% e 60%.²³⁻²⁶ Como esses

estudos focam principalmente em comparar técnicas cirúrgicas e o manejo de feridas esternais, pode-se encontrar uma ampla gama de definições de reinfecção/reocorrência de infecção, o que dificulta a estimativa de sua real prevalência. Apesar de sua importância clínica, há escassez de estudos com foco em fatores de risco para recorrência de infecção. Diante disso, o objetivo do presente estudo é avaliar preditores clínicos e microbiológicos para falha terapêutica na infecção da ferida esternal.

Métodos

Este é um estudo retrospectivo conduzido em um centro de cardiologia quaternário. Trata-se de um hospital com 70% dos leitos destinados a pacientes cirúrgicos, em que são realizadas 3800-4000 cirurgias cardíacas anualmente. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (número 31593814.8.0000.0068); o consentimento do paciente não foi obtido pela natureza do estudo.

Entre janeiro de 2016 e dezembro de 2019, foram avaliados pacientes com diagnóstico de ISC após serem submetidos à cirurgia cardiotorácica. Pacientes com idade inferior a 15 anos ou que foram a óbito durante a mesma internação hospitalar

foram excluídos. ISC esternal foi definida de acordo com *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) / *National Healthcare Safety Network* (NHSN).²⁷ Todos os pacientes com evidência clínica de ISC esternal foram avaliados por uma equipe multidisciplinar composta por cirurgião plástico, cirurgião cardíaco e especialista em doenças infecciosas. A equipe de controle de infecções realiza diariamente uma vigilância ativa em unidades de internação e visitas médicas após a alta para a avaliação de ISC e orientação na fase final da terapia. Protocolos institucionais recomendaram regime empírico de antibiótico, geralmente com vancomicina e quinolona, de acordo com recomendações internacionais.¹⁹

A duração do tratamento foi de 30 dias ou mais em pacientes submetidos a desbridamento cirúrgico. Todas as mudanças nos procedimentos com antimicrobianos foram feitas de acordo com as orientações do infectologista.

O Dia 0 foi o primeiro dia de sintomas clínicos, correspondendo ao dia de inclusão no estudo. Os pacientes foram acompanhados em consultas ambulatoriais regulares até julho de 2021.

Os pacientes encaminhados a outras instituições foram contatados por telefone para verificar seus estados de saúde e convidados a comparecerem no hospital se necessário. Mediastinite/osteomielite pós-esternotomia foi definida de acordo com os CDC/NHSN,²⁸ caracterizando infecções de lesões esternais profundas. Um dos seguintes critérios era necessário: (1) cultura bacteriana positiva de tecido mediastinal/ósseo; (2) evidência clínica de mediastinite/osteomielite durante a cirurgia; ou (3) uma das seguintes condições clínicas – dor torácica, instabilidade do esterno, febre (38°C) e secreção purulenta do mediastino ou achados radiológicos sugestivos de mediastinite/osteomielite. ISC índice foi o primeiro episódio infeccioso na esternotomia mediana. A cirurgia cardíaca índice foi a última abordagem cardíaca. Quanto ao tratamento da ISC índice, foram avaliados desbridamento cirúrgico inicial e tempo para terapia efetiva com antibiótico, definida de acordo com o perfil de sensibilidade da bactéria. O período de incubação foi definido como o período entre a cirurgia cardíaca índice e desbridamento inicial ou o dia do início de um antibiótico empírico para casos tratados não cirurgicamente.

Os dados foram coletados do registro hospitalar e os pacientes avaliados por sexo, idade e presença de Diabetes Mellitus (DM). Dados laboratoriais foram coletados em até três dias após o Dia0, e dados tomográficos considerados válidos se obtidos em até sete dias do Dia0. Os pacientes foram classificados de acordo com o tipo de cirurgia e se houvesse histórico de esternotomia mediana.

Somente culturas obtidas por técnica estéril do dreno da ferida ou da biópsia tecidual foram aceitas para análise microbiológica. Todos os isolados bacterianos foram identificados por espectrometria de massa e a sensibilidade foi testada usando o sistema MS Vitek 2 system (BioMérieux). Os perfis de resistência foram definidos de acordo com o M100-S25 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). A resistência aos carbapenêmicos foi considerada se fosse identificada resistência a imipenem, meropenem ou ertapenem. Outro padrão de resistência considerado foi o

de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina. Estafilococos coagulase-negativos (ECN) e contaminantes de pele foram considerados válidos microbiologicamente somente se estivessem presentes duas ou mais amostras obtidas em ocasiões separadas. Infecção de corrente sanguínea (ICS) foi definida de acordo com as definições do CDC/NHSN para ICS secundária.²⁷

Nosso desfecho primário foi falha terapêutica da ISC esternal índice, definida como relapso da infecção (recorrência do quadro clínico de ISC no esterno, com reinício de antibióticos após a resolução clínica), ou persistência da infecção (tratamento antimicrobiano ambulatorial e readmissão hospitalar). Os pacientes que apresentaram diferentes culturas de microrganismos durante o desfecho foram considerados como reinfecção e não como falha terapêutica.

Análise estatística

Os dados categóricos foram resumidos como número e porcentagem. A distribuição dos dados contínuos foi avaliada por histogramas e pelo teste de Shapiro-Wilk. Médias e desvios padrões dos dados com distribuição normal e medianas e Intervalos Interquartis (IIQs) dos dados assimétricos foram descritos. O teste t de *Student* para dados assimétricos foi usado para comparar variáveis com distribuição normal, e o teste de Wicoxon para variáveis contínuas sem distribuição normal. O teste exato de Fisher foi usado para variáveis categóricas. Um conjunto de variáveis preditoras que poderiam estar associadas com o desfecho foi pré-definido. Realizamos um rastreamento univariado com um ponto de corte para o p-valor de 0,1. As variáveis preditoras foram incluídas em um modelo de regressão multivariada de Cox. Em seguida, realizamos um procedimento de seleção *backwards*, escolhendo o melhor modelo de ajuste de acordo com os Critérios de Informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (AIB). Avaliamos o pressuposto de riscos proporcionais usando o gráfico log-log e resíduos de Schoenfeld. A curva de incidência cumulativa foi construída pelo método Nelson-Aalen. Os pacientes foram incluídos somente uma vez, no Dia0, e o tempo final definido como morte por qualquer causa ou primeira ocorrência do desfecho. A análise estatística foi realizada usando o programa Stata SE 16.0; valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Durante o período do estudo, 16 330 cirurgias cardíacas foram realizadas e 588 episódios de ISC esternal (3,6%) foram identificados. Entre esses, 14% (84/588) foram excluídos por morte durante a internação índice e 3% (15/588) por perda de seguimento (Figura 1). Dos 489 restantes, o desfecho primário ocorreu em 14% (67/489) em uma mediana de 174 (IIQ $\pm$ 41,2) dias após a cirurgia cardíaca índice. Entre eles (49/67) foram considerados relapsos de infecção, e 27% (18/67) persistência da infecção, com a última ocorrendo em 15 (IIQ $\pm$ 36) dias. O período médio de acompanhamento foi de dois anos (0,002- 489). Dados clínicos, demográficos e terapêuticos da ISC índice são apresentados na Tabela 1 e a incidência cumulativa na Figura 2.

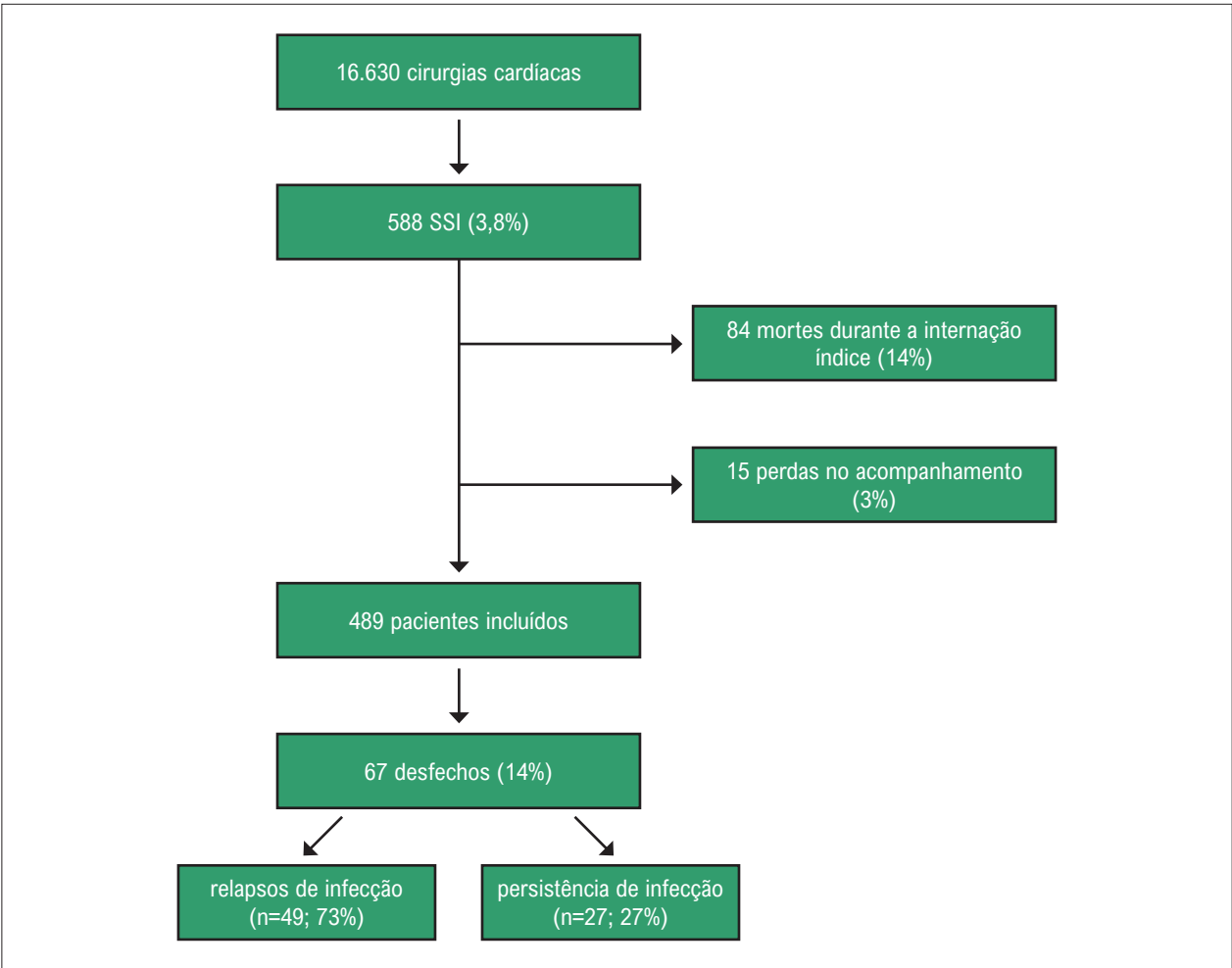


Figura 1 – Diagrama do estudo e critérios de exclusão.

Tabela 1 – Características da população do estudo e análise univariada

Características basais / Variáveis	Todos os pacientes n=489 (%)	Falha terapêutica n=67 (13,7%)	Sem falha terapêutica n=422 (86,2%)	IC95%	Valor p
Idade média, anos	58,3 (±15)	60,8 (±14)	57,9 (±15)	0,93-3,57	0,14
≥50 anos	377 (77,1)	57 (85,0)	10 (14,9)		0,059
Sexo feminino	265 (54,2)	40 (59,7)	225 (53,3)		0,36
Diabetes mellitus	185 (37,8)	36 (53,7)	149 (35,3)	1,25-3,28	0,003
Cirurgia cardíaca índice					
Bypass da artéria coronária	229 (54,0)	40 (69,0)	189 (51,6)	1,11-2,97	0,014
Esternotomia mediana prévia	54 (11,0)	10 (14,9)	44 (10,4)		0,29
Apresentação clínica e tratamento da ISC índice					
Período de incubação ≥28 dias	94 (19,2)	13 (19,4)	81 (19,2)		1,00
Dreno purulento da ferida	427 (88,4)	63 (96,9)	364 (87,1)	1,08-18,1	0,007
Deiscência ≥ 3cm	52 (10,6)	7 (10,4)	45 (10,7)		1,00
Febre	118 (24,5)	21 (31,7)	97 (23,4)		0,17

Artigo Original

Infecção de corrente sanguínea secundária	89 (19,8)	18 (26,9)	71 (16,)	0,99-2,93	0,06
Mediastinite/osteomielite	88 (18,0)	22 (32,8)	66 (15,6)	1,41-3,93	0,002
Demora em iniciar antibioticoterapia efetiva ≥ 3 dias ^b	93 (19,0)	19 (28,4)	64 (17,5)	1,01-2,94	0,05
Cirurgia de desbridamento	259 (52,9)	42 (62)	217 (51,4)		0,12
Achados radiológicos					
Desalinhamento anormal	9 (1,9)	3 (4,5)	6 (1,4)		0,11
Diástase/deiscência esternal	34 (7,0)	5 (7,5)	29 (6,9)		0,8
Esclerose/erosão esternal	9 (1,8)	0	9 (2,1)		0,62
Reabsorção do esterno	9 (1,8)	1 (1,5)	8 (1,9)		1,00
Pré-esternal ^c	131 (26,8)	20 (29,9)	111 (26,4)		0,55
Pós-esternal ^c	205 (42)	29 (43,3)	176 (41,8)		0,89
Etiologia da ISC índice					
Cultura positiva	337 (68,9)	52 (77,6)	285 (67,5)		0,12
S.aureus	108 (22,1)	23 (34,3)	85 (20,1)	1,14-3,15	0,016
SARM	18 (3,7)	5 (7,5)	13 (3,1)		0,085
CoNs	148 (30,3)	16 (23,9)	132 (31,3)		0,25
Streptococcus	11 (2,2)	1 (1,5%)	10 (2,4)		1,00
BGN	127 (26)	26 (38,8)	101 (23,9)	1,30-5,72	0,016
BGN resistentes a carbapenêmicos	25 (5,1)	8 (11,9)	17 (4,0)		0,018
Fungos	23 (4,7)	6 (9,0)	17 (4,0)	0,94-5,06	0,09
Enterococcus species	27 (5,5)	4 (6,0)	23 (5,5)		0,78
Contaminantes na pele	15 (3,1)	3 (4,5)	12 (2,8)		0,44
Valores laboratoriais no Dia 0					
Creatinina (mg/dL)		1,34 ($\pm 1,1$)	1,32 ($\pm 1,32$)		0,94
Proteína C-reativa (mg/L)		123,3 ($\pm 90,0$)	119,6 ($\pm 96,3$)		0,79
Leucócitos (mg/L)		11,022 (± 4782)	10,826 (± 4845)		0,77
Plaquetas (mg/L)		387.983 (± 131)	300.977 (± 136)		0,5

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; S. aureus: *Staphylococcus aureus*; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; ECN: *estafilococos coagulase-negativos*; BGN: *bacilos gram-negativos*; ISC: infecção de sítio cirúrgico; Contaminantes da pele: *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium spp.*, *Micrococcus luteus*, *Propionibacterium sp.*; a: infecção de sítio cirúrgico; b: ajuste de antibióticos devido à resistência bacteriana; c: coleção de fluidos e edema de tecidos moles.

Quanto à ISC esternal índice, o período de incubação foi de 16 dias (± 10) e o tempo para a terapia efetiva com antibióticos foi de seis dias ($\pm 2,8$ dias). Um total de 259 de 489 pacientes (53%) foram submetidos a um desbridamento inicial na ISC índice. O tempo entre D0 e o primeiro desbridamento foi de dois dias ($\pm 1,5$), e o tempo para o fechamento externo foi 14 dias ($\pm 0,7$). No subgrupo de pacientes com ISC esternal índice classificado como mediastinite/osteomielite, 93% (82/88) foram desbridamento na ISC esternal índice, com participação da equipe de cirurgia plástica em 92% (76/82) dos casos em todos, realizou-se terapia de fechamento assistido por vácuo. Entre os pacientes com falha terapêutica da ISC esternal índice, 62% (42/67) haviam se submetido a

desbridamento inicial para tratamento da ICS índice. Entre os 38% dos pacientes (28/67) que receberam uma abordagem conservadora inicialmente, 42% (12/28) foram submetidos a desbridamento tardio devido a essa falha terapêutica prévia. Osteomielite ocorreu em 31% (21/67) de todos os desfechos e em 95% (21/22) das falhas terapêuticas no grupo mediastinite/osteomielite.

Culturas de 84% (413/489) das ISCs esternais índices foram obtidas; 84,5% (347/413) delas eram positivas, entre as quais 6,3% (21/347) foram consideradas contaminação e foram excluídas. Os microorganismos mais comumente encontrados foram S. aureus (22%), ECN (30 %) e bacilos gram-negativos (BGN) (26%). Das BGN, *Enterobacteriaceae* foram 85%, com *Klebsiella pneumoniae* correspondendo a 41% e bactérias

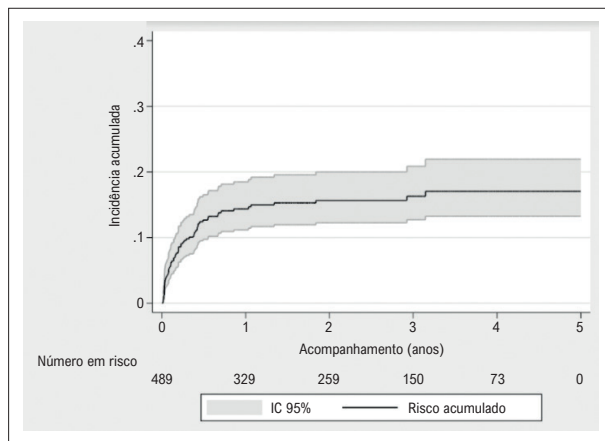


Figura 2 – Curva de Nelson-Aalen mostrando a incidência acumulada.

não fermentadoras 21%, com *Pseudomonas aeruginosa* representando 52% delas. Infecções polimicrobianas (≥ 2 etiologias) ocorreram em 25% (83/347).

As infecções por BGN foram as principais causas de falha terapêutica, responsáveis por 58% (39/67) dos desfechos. Entre as 39 ocorrências de falha terapêutica, 29 foram classificadas como relapso de infecção e 10 como persistência de infecção. *S. aureus* foi responsável por 59% (23/39) das falhas terapêuticas, 70% (16/23) foram submetidos a desbridamento para tratamento da ISC índice. Infecção por BGN ocorreu em 39% (26/67) das falhas terapêuticas – 16 foram casos de relapso de infecção e 10 de persistência de infecção. *Enterobacteriaceae* foram responsáveis por 76% (20/26) dos desfechos, sendo 70% (14/20) por *Klebsiella pneumoniae*. Entre os oito desfechos causados por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos, 75% (6/8) foram causados por *Klebsiella pneumoniae* e 25% (2/8) por *Pseudomonas aeruginosa*. Desbridamento da ISC índice foi realizado em 100% (8/8) das falhas terapêuticas em BGN resistentes a carbapenêmicos. Vinte e três infecções foram causadas por fungos e mais de 90% (21/23) foram causadas por *Candida spp.*, com uma prevalência de 66% (14/21) de *C. albicans*. Somente um caso foi devido à infecção por *Aspergillus fumigatus* e um devido a *Trichosporon asahii*. Todas as oito falhas terapêuticas foram por *C. albicans*, sendo que 50% (4/8) foram consideradas persistência de infecção. O desbridamento cirúrgico inicial havia sido realizado em 83% (5/6). As variáveis que continuaram estatisticamente significativas são apresentadas na Tabela 2 e na Figura Central.

Discussão

O presente estudo sugere um importante papel da etiologia de ISC esternal na falha terapêutica, principalmente se BGN resistentes a carbapenêmicos estejam envolvidos. Além disso, infecção profunda de ferida esternal e DM também pioraram o prognóstico da ferida.

A taxa global de falha terapêutica foi de 14%; escolhemos adotar uma definição abrangente, com combinação de

desfechos, enfatizando a dificuldade em se tratar ISC esternal. Recorrências de ISC foram discutidas em estudos prévios comparando técnicas cirúrgicas para o manejo de feridas esternais,²³⁻²⁶ geralmente sem uma definição clara. Um estudo retrospectivo do tipo coorte envolvendo 43 casos de mediastinite pós-cirúrgica²⁵ apresentou um total de 31% de reinfecções, com um período mediano de acompanhamento de quatro anos. Neste estudo, reinfecção foi definida como uma infecção de ferida esternal profunda após pelo menos uma tentativa de tratamento adequado ou nova intervenção cirúrgica após a alta hospitalar. Outra revisão retrospectiva de 118 mediastinite pós-esternotomia²³ relatou uma taxa de reinfecção de 9%, sem especificar a definição de desfecho. Em outro estudo,²⁴ 101 pacientes com mediastinite pós-esternotomia, confirmada por cultura, foram analisados retrospectivamente, com uma taxa de recorrência de fístula esternal de 6%. Outro estudo do tipo coorte com 92 pacientes²⁶ relatou uma taxa de reinfecção de 9,7%. Nesse estudo,²⁶ recorrência de infecção foi definida como secreção purulenta, cultura de sangue positiva na presença de deiscência esternal e sinais sistêmicos de sepse. Um estudo²⁰ com 267 casos de infecções de feridas esternais profundas também relataram uma taxa de recorrência de infecção de 9,7%, sem uma definição específica de recorrência de infecção. Além disso, em nossa população, a maior proporção de relapsos de infecção com uma ocorrência mais tardia (cerca de seis meses) é compatível com a alta taxa de osteomielite envolvida, e sugere uma possível invasão óssea subclínica/não suspeita em relação à primeira ISC esternal.

DM é um fator de risco reconhecido para ICS esternal, por dificultar a cicatrização óssea e de feridas, influenciando negativamente a vascularização e a função imune.¹²⁻¹⁶ O estudo atual reforça o papel do DM na piora do prognóstico da infecção, evidenciando-o como um fator de risco para falha terapêutica.

O desbridamento cirúrgico é atualmente considerado a terapia principal para mediastinite pós-operatória, com o fechamento assistido por vácuo mostrando resultados favoráveis quanto à diminuição da recorrência de infecção.^{23,25,26} Um estudo coorte²³ com 118 pacientes relatou uma redução significativa na taxa de reinfecção entre os pacientes tratados com fechamento assistido por vácuo em comparação aos tratados com terapia convencional, de 18% para 2,9%.²³ Uma redução na taxa de reinfecção de 60% para 10% com terapia assistida por vácuo foi observada em um estudo coorte com 43 pacientes.²⁵ Outro estudo relatou uma menor taxa de mortalidade em 90 dias quando o fechamento assistido por vácuo foi usado em comparação a técnicas convencionais entre 101 pacientes,²⁴ mas sem diferença significativa na recorrência de fístula esternal. No presente caso, mais de 90% dos casos de mediastinite/osteomielite foram tratados com desbridamento.

Em relação às análises microbiológicas, *S. aureus* foi o segundo patógeno mais prevalente envolvido na ISC esternal, mas a causa mais prevalente de falha terapêutica e um fator de risco independente dessa complicação. O NHSN²⁹ descreveu o *S. aureus* como o patógeno mais comum na ISC, principalmente para cirurgias ortopédicas, obstétricas/ginecológicas, e cardíacas, com uma incidência de 27% nessas últimas. Um estudo³⁰ coorte relatando 126 casos de mediastinite pós-esternotomia encontrou uma maior proporção de ECN (46%) e *S. aureus*

Artigo Original

Tabela 2 – Modelo multivariado de Cox dos fatores associados com o tempo para falha terapêutica

Variáveis	Hazard-ratio	Intervalo de confiança de 95%	Valor p
Diabetes mellitus	2,08	1,28- 3,37	0,003
S. aureus	1,87	1,11-3,17	0,018
Bacilos gram-negativos resistentes a carbapenêmicos	2,89	1,36-6,12	0,005
Fungos	2,47	1,03- 5,91	0,042
Mediastinite/osteomielite	1,89	1,11-3,21	0,018

como a segunda causa principal (26%). Além disso, 109 infecções de lesão esternal também apresentaram uma prevalência um pouco mais alta (36,7%) em comparação a *S. aureus* (30%) em outro estudo.³¹ Outro estudo do tipo coorte de 291 infecções de ferida esternal¹² também relatou que o *S. aureus* foi o segundo patógeno mais comum (16,5%), causando 80% dos casos de mediastinite pós-cirúrgica. Uma revisão sistemática de mais de 3500 osteomielites³² encontrou que *S. aureus* esteve relacionado com um risco mais alto de falha terapêutica em pacientes com osteomielite vertebral. A literatura também já chamou a atenção para mediastinite causada por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (SARM),^{33,34} porém, em nosso estudo, o papel do SARM na falha terapêutica não foi avaliado devido à sua baixa prevalência.

Mediastinite pós-cirúrgica causada por fungo tem uma incidência que varia entre 1,6% e 7,5% nos poucos artigos existentes.^{35,36} Uma série de relatos de caso de 11 pacientes com infecções de feridas esternais profundas causadas por *C. albicans*³⁶ mostrou uma alta prevalência de osteomielite: seis pacientes apresentaram osteomielite esternal, um apresentou osteomielite e mediastinite, e quatro apresentaram infecções de feridas profundas que provavelmente envolviam osso. Ainda, três pacientes sofreram relapso de infecção após seis meses de terapia antifúngica efetiva. Uma revisão de 76 casos de infecções de ferida esternal causada por *Candida spp.*³⁷ encontrou uma taxa de 33% de relapso de infecção, definido como reintervenção. No presente estudo, observou-se uma prevalência de 4,7% de *Candida spp.* na ISC esternal. Apesar de sua baixa incidência, a infecção por *Candida spp.* parece ser um fator de risco independente para falha terapêutica.

BGNs resistentes aos carbapenêmicos emergentes são geralmente relatadas em infecções associadas à saúde,²⁹ principalmente em infecções associadas ao dispositivo, com poucos estudos avaliando sua participação na ISC.^{38,39} Um estudo prospectivo do tipo coorte com 50 pacientes³⁸ avaliou infecção por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenêmicos em ISC abdominal e encontrou uma taxa de mortalidade mais alta associada a tumor sólido/metástase, choque séptico e transfusão de sangue. Um estudo nacional multicêntrico do tipo coorte, conduzido na Arábia Saudita,³⁹ mostrou uma prevalência de 73% de ISC por BGN após *bypass* coronário, com uma incidência de até 10,8% de resistência antimicrobiana (incluindo resistência a cefalosporina, carbapenêmicos e multidrogas). Outro estudo do tipo coorte com 33 pacientes mostrou uma taxa de mortalidade de 33% associada com mediastinite pós-cirúrgica causada por BGN resistente a

carbapenêmicos.⁴⁰ Em um estudo⁴¹ do tipo coorte com 142 pacientes com infecções de pele e tecidos moles causadas por *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenêmicos, 26 (24,5%) eram ISC, sendo o segundo tipo mais prevalente de lesão. Além disso, o estudo mostrou uma taxa de mortalidade hospitalar de 15,5%, e que aproximadamente metade dos sobreviventes receberam alta para outro local para receberem suporte clínico mais intensivo. Nosso estudo sugere que, apesar de sua prevalência mais baixa, a infecção por BGN resistentes a carbapenêmicos é um fator de risco para falha terapêutica na ISC esternal, uma vez que foi detectada entre pacientes com alta prevalência de desbridamento cirúrgico, fechamento assistido por vácuo e terapia com antibióticos prolongada. Esse resultado é plausível, considerando as opções terapêuticas restritas e as condições clínicas mais complexas associadas a essa etiologia.

Limitações

Dado o seu delineamento retrospectivo, os autores não conseguiram evitar totalmente as variáveis de confusão, tirar conclusões quanto à causalidade, e avaliar o status funcional ou o progresso clínico dos pacientes. Além disso, por ser um estudo unicêntrico do tipo coorte, não foi possível alcançar validação externa.

Conclusão

A presença de BGN resistentes a carbapenêmicos, fungos e *S. aureus* foi associada a um risco mais alto de falha terapêutica da ISC esternal. Além disso, DM e infecções profundas de lesões esternais foram fatores contribuintes. Suas implicações clínicas e o papel exato dos microrganismos multirresistentes requerem mais estudos.

Agradecimentos

Minha sincera gratidão a todos aqueles que contribuíram para este artigo. Agradeço profundamente por todo apoio e direcionamento recebido do meu supervisor e a todos que generosamente dedicaram seu tempo e esforço para ajudar neste projeto.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Palazzo JF, Cuello LPB, Siciliano R; Obtenção de dados: Palazzo JF, Santos DAM, Cuello LPB; Análise e interpretação dos dados: Palazzo JF, Siciliano R; Análise estatística: Besen BAMP; Redação do manuscrito:

Palazzo JF, Sambo C, Strabelli TMV, Siciliano R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Santos DAM, Sambo C, Leite GFC, Gallafrio ST, Gualandro DM, Santos MVB, Strabelli TMV, Pomerantzeff PMA, Jatene FB, Siciliano R.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo CAAE 31593814.8.0000.0068. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

- Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-91. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the Proportion of Healthcare-Associated Infections that are Reasonably Preventable and the Related Mortality and Costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(2):101-14. doi: 10.1086/657912.
- Bratzler DW, Hunt DR. The Surgical Infection Prevention and Surgical Care Improvement Projects: National Initiatives to Improve Outcomes for Patients Having Surgery. *Clin Infect Dis.* 2006;43(3):322-30. doi: 10.1086/505220.
- Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C. Impact of Surgical Site Infection on Healthcare Costs and Patient Outcomes: A Systematic Review in Six European Countries. *J Hosp Infect.* 2017;96(1):1-15. doi: 10.1016/j.jhin.2017.03.004.
- Mazzeffi M, Gammie J, Taylor B, Cardillo S, Haldane-Lutterodt N, Amoroso A, et al. Healthcare-Associated Infections in Cardiac Surgery Patients with Prolonged Intensive Care Unit Stay. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(4):1165-70. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.041.
- Perrault LP, Kirkwood KA, Chang HL, Mullen JC, Gulack BC, Argenziano M, et al. A Prospective Multi-Institutional Cohort Study of Mediastinal Infections after Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):461-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.078.
- Graf K, Ott E, Vonberg RP, Kuehn C, Haverich A, Chaberny IF. Economic Aspects of Deep Sternal Wound Infections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):893-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.10.005.
- Redžek A, Mironicki M, Gvozdenović A, Petrović M, Čemerlić-Adić N, Ilić A, et al. Predictors for Hospital Readmission after Cardiac Surgery. *J Card Surg.* 2015;30(1):1-6. doi: 10.1111/jocs.12441.
- Broex EC, van Asselt AD, Bruggeman CA, van Tiel FH. Surgical Site Infections: How High are the Costs? *J Hosp Infect.* 2009;72(3):193-201. doi: 10.1016/j.jhin.2009.03.020.
- Speir AM, Kasirajan V, Barnett SD, Fonner E Jr. Additive Costs of Postoperative Complications for Isolated Coronary Artery Bypass Grafting Patients in Virginia. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):40-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.076.
- Omran AS, Karimi A, Ahmadi SH, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N, et al. Superficial and Deep Sternal Wound Infection after More than 9000 Coronary Artery Bypass Graft (CABG): Incidence, Risk Factors and Mortality. *BMC Infect Dis.* 2007;7:112. doi: 10.1186/1471-2334-7-112.
- Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. Superficial and Deep Sternal Wound Complications: Incidence, Risk Factors and Mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(6):1168-75. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00991-5.
- Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, Ross CS, Morton JR, Norotsky M, et al. Mediastinitis and Long-Term Survival after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):2004-7. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01814-2.
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Sternal Wound Complications after Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: Early and Late Mortality, Morbidity, and Cost of Care. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(2):179-87. doi: 10.1016/0003-4975(90)90136-t.
- Balachandran S, Lee A, Denehy L, Lin KY, Royle A, Royle C, et al. Risk Factors for Sternal Complications after Cardiac Operations: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(6):2109-17. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.047.
- Bryan CS, Yarbrough WM. Preventing Deep Wound Infection after Coronary Artery Bypass Grafting: A Review. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(2):125-39.
- Karra R, McDermott L, Connelly S, Smith P, Sexton DJ, Kaye KS. Risk Factors for 1-Year Mortality after Postoperative Mediastinitis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(3):537-43. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.04.037.
- Ottino G, De Paulis R, Pansini S, Rocca G, Tallone MV, Comoglio C, et al. Major Sternal Wound Infection after Open-Heart Surgery: A Multivariate Analysis of Risk Factors in 2,579 Consecutive Operative Procedures. *Ann Thorac Surg.* 1987;44(2):173-9. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62035-8.
- Abu-Omar Y, Kocher GJ, Bosco P, Barbero C, Waller D, Gudbjartsson T, et al. European Association for Cardio-Thoracic Surgery Expert Consensus Statement on the Prevention and Management of Mediastinitis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(1):10-29. doi: 10.1093/ejcts/ezw326.
- Baillot R, Cloutier D, Montalin L, Côté L, Lellouche F, Houde C, et al. Impact of Deep Sternal Wound Infection Management with Vacuum-Assisted Closure Therapy Followed by Sternal Osteosynthesis: A 15-Year Review Of 23,499 Sternotomies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):880-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.09.023.
- Douville EC, Asaph JW, Dworkin RJ, Handy JR Jr, Canepa CS, Grunkemeier GL, et al. Sternal Preservation: A Better Way to Treat Most Sternal Wound Complications after Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1659-64. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.082.
- Sjögren J, Malmjö M, Gustafsson R, Ingemansson R. Poststernotomy Mediastinitis: A Review of Conventional Surgical Treatments, Vacuum-Assisted Closure Therapy and Presentation of the Lund University Hospital Mediastinitis Algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(6):898-905. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.09.020.
- Petzina R, Hoffmann J, Navasardyan A, Malmjö M, Stamm C, Unbehauen A, et al. Negative Pressure Wound Therapy for Post-Sternotomy Mediastinitis Reduces Mortality Rate and Sternal Re-Infection Rate Compared to Conventional Treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(1):110-3. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.01.028.

24. Sjögren J, Gustafsson R, Nilsson J, Malmjö M, Ingemansson R. Clinical Outcome after Poststernotomy Mediastinitis: Vacuum-Assisted Closure versus Conventional Treatment. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(6):2049-55. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.12.048.
25. Steingrimsdóttir S, Gottfredsson M, Gudmundsdóttir I, Sjögren J, Gudbjartsson T. Negative-Pressure Wound Therapy for Deep Sternal Wound Infections Reduces the Rate of Surgical Interventions for Early Re-Infections. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(3):406-10. doi: 10.1093/icvts/ivs254.
26. Gaudreau G, Costache V, Houde C, Cloutier D, Montalin L, Voisine P, et al. Recurrent Sternal Infection Following Treatment with Negative Pressure Wound Therapy and Titanium Transverse Plate Fixation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):888-92. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.07.043.
27. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion. Surgical Site Infection Event (SSI). Atlanta: CDC; 2022.
28. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Healthcare Quality Promotion. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Atlanta: CDC; 2022.
29. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Adult Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(1):1-18. doi: 10.1017/ice.2019.296.
30. Gårdlund B, Bitkover CY, Vaage J. Postoperative Mediastinitis in Cardiac Surgery - Microbiology and Pathogenesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(5):825-30. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00084-2.
31. Lu JC, Grayson AD, Jha P, Srinivasan AK, Fabri BM. Risk Factors for Sternal Wound Infection and Mid-Term Survival Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(6):943-9. doi: 10.1016/s1010-7940(03)00137-4.
32. Huang CY, Hsieh RW, Yen HT, Hsu TC, Chen CY, Chen YC, et al. Short-versus Long-Course Antibiotics in Osteomyelitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(3):246-60. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.01.007.
33. Mekontso-Dessap A, Kirsch M, Brun-Buisson C, Loïsan D. Poststernotomy Mediastinitis Due to *Staphylococcus Aureus*: Comparison of Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Cases. *Clin Infect Dis.* 2001;32(6):877-83. doi: 10.1086/319355.
34. Tom TS, Kruse MW, Reichman RT. Update: Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* Screening and Decolonization in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(2):695-702. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.02.010.
35. Glower DD, Douglas JM Jr, Gaynor JW, Jones RN, Oldham HN Jr. Candida Mediastinitis after a Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(1):157-63. doi: 10.1016/0003-4975(90)90382-g.
36. Malani PN, McNeil SA, Bradley SF, Kauffman CA. Candida Albicans Sternal Wound Infections: A Chronic and Recurrent Complication of Median Sternotomy. *Clin Infect Dis.* 2002;35(11):1316-20. doi: 10.1086/344192.
37. Arkan AA, Omay O, Kanko M, Horuz E, Yağlı G, Kağan EY, et al. Treatment of Candida Sternal Infection Following Cardiac Surgery - A Review of Literature. *Infect Dis.* 2019;51(1):1-11. doi: 10.1080/23744235.2018.1518583.
38. Mora-Guzmán I, Rubio-Pérez I, González RM, García DD, Martín-Pérez E. Surgical Site Infection by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. A Challenge for Today's Surgeons. *Cir Esp.* 2020;98(6):342-9. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.11.006.
39. El-Saed A, Balkhy HH, Alshamrani MM, Aljohani S, Alsaedi A, Al Nasser W, et al. High Contribution and Impact of Resistant Gram Negative Pathogens Causing Surgical Site Infections at a Multi-Hospital Healthcare System in Saudi Arabia, 2007-2016. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):275. doi: 10.1186/s12879-020-4939-6.
40. Abboud CS, Monteiro J, Strykowski ME, Zandonadi EC, Barbosa V, Dantas D, et al. Post-Surgical Mediastinitis Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Clinical, Epidemiological and Survival Characteristics. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(5):386-90. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.015.
41. Henig O, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, et al. A Prospective Observational Study of the Epidemiology, Management, and Outcomes of Skin and Soft Tissue Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx157. doi: 10.1093/ofid/ofx157.

