

**BIANCA MARIA MAGLIA ORLANDI**

**Predição de risco de infecção profunda do sítio cirúrgico  
após cirurgia de revascularização miocárdica: elaboração e  
validação de um modelo de risco no REPLICCAR II**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo,  
para a obtenção do título de Doutora em  
Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e  
Cardiovascular  
Orientador: Prof. Dr. Omar Asdrúbal Vilca  
Mejia

**São Paulo  
2021**

**BIANCA MARIA MAGLIA ORLANDI**

**Predição de risco de infecção profunda do sítio cirúrgico  
após cirurgia de revascularização miocárdica: elaboração e  
validação de um modelo de risco no REPLICCAR II**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo,  
para a obtenção do título de Doutora em  
Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e  
Cardiovascular  
Orientador: Prof. Dr. Omar Asdrúbal Vilca  
Mejia

**São Paulo  
2021**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Orlandi, Bianca Maria Maglia  
Predição de risco de infecção profunda do sítio  
cirúrgico após cirurgia de revascularização  
miocárdica : elaboração e validação de um modelo de  
risco no REPLICCAR II / Bianca Maria Maglia  
Orlandi. -- São Paulo, 2021.  
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.  
Orientador: Omar Asdrúbal Vilca Mejía.

Descritores: 1.Previsões 2.Estudo de validação  
3.Ponte de artéria coronária 4.Mediastinite  
5.Infecção de ferida cirúrgica 6.Melhoria de  
qualidade

USP/FM/DBD-213/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## Dedicatória

*Aos meus avós, nonna Angelina e nonno Dino Maglia, (in memoriam) exemplos de vida, amor e dedicação. Minha eterna gratidão.*

*À minha mãe, Caetana Laura, por toda a inspiração e o orgulho concretizado na minha pessoa como fonte inesgotável de amor, coragem, determinação e bravura. Sua presença pode ser sentida em cada passo de minha jornada científica e profissional. Sou grata por ter seu apoio e confiança.*

*À minha madrinha, Maria Rosa, pelo carinho e apoio. Por toda a inspiração como profissional, estímulo e perseverança. Por acreditar na minha essência e capacidade de aprender e discernir. Minha melhor amiga e confidente, minha segunda mãe. Sou grata por ter sua companhia, confiança e amizade.*

*Ao meu padrinho, Aldo, uma inspiração de vida e luta, também foi o melhor exemplo de pai. Incentivou-me a acreditar nos meus sonhos e a buscar meus objetivos. Agradeço-lhe a compreensão e o amor incondicional.*

*Ao meu primo, Siro, um irmão de vida, a quem dedico eterno amor e carinho.*

*À Dona Edda, minha professora inesquecível, a quem devo grande parte de meu aprendizado matemático e raciocínio lógico rápido. Minha eterna gratidão.*

## Agradecimentos

*Ao Professor Dr. Omar Mejia, excelente mestre, por quem tenho grande admiração e respeito, sempre fonte de inspiração. Agradeço-lhe o apoio, a trajetória compartilhada e a inesgotável ajuda na elaboração desta tese.*

*À Professora Dra. Sharon-Lise Normand, de Harvard, por cujo trabalho tenho enorme admiração. Agradeço-lhe a parceria e a colaboração em prol de melhoria dos resultados para a gestão de qualidade e segurança em cirurgia cardíaca no Brasil.*

*A Haley Abing, que me recebeu na Universidade de Harvard e me guiou nos primeiros passos para a obtenção do parecer ético e do uso de dados do estudo REPLICCAR II.*

*À Profa. Dra. Evelinda Trindade, por quem sinto imensa admiração, carinho e respeito. Uma grande amiga e excelente profissional. Sou grata por toda a inspiração profissional e a orientação ao longo desta trajetória.*

*Ao Prof. Dr. Fábio Jatene, ótimo médico e profissional comprometido em sua missão com a saúde. Exemplo de mestre a quem devo grande respeito pelo aprendizado e apoio no desenvolvimento desta tese.*

*Ao Prof. Dr. Luiz Lisboa, excelente médico e pesquisador. Um profissional por quem tenho grande admiração e com quem compartilho muitos aprendizados.*

*À Dra. Tania Strabelli, pela orientação e envolvimento em estratégias para prevenção de infecções relacionadas à assistência.*

*Aos colegas Gabrielle Borgomoni, Camila Peres de Souza Arthur, Daniela de Lima Pes, Mariana Kabakura, Maxim Goncharov, Debora Maziero, por todo o aprendizado ao longo deste processo e por compartilharem tantos momentos inesquecíveis na busca de questões científicas e*

*participação em eventos. Uma experiência e crescimento incrível a partir de nossa troca de conhecimentos.*

*Aos hospitais parceiros e seus colaboradores no estudo REPLICCAR II, por me receberem nas visitas de auditoria de qualidade e por participarem ativamente para a estratégia de coleta de dados: Hospital Samaritano Paulista (Dr. Valter Furlan, Nilza Lastra, Mariana Okada, Dr. Pedro Gabriel de Barros e Silva); Hospital de Base de São José de Rio Preto (Dr. Marcelo Nakazone, Dra. Mariana Pastor); Beneficência Portuguesa (Dr. Alexandre Souza, Flavia Cortez, Gilmar Silveira da Silva); Hospital Albert Einstein (Dr. Marcelo Katz); Santa Casa de Marília (Dr. Marcos Tiveron); Santa Casa de São Paulo (Dra. Valquiria Campagnucci, Dr. Gabriel Mitsumoto, MD). A todos, meu total agradecimento.*

*Aos colegas do Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA) do Rio de Janeiro, Prof. Dr. Jorge Zubelli e Jennifer Loría. Agradeço a orientação e as grandes discussões para compreender e sanar meus questionamentos.*

*Ao Ministro da Saúde, FAPESP e PPSUS.*

*“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando  
à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha  
mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras,  
enquanto o imenso oceano da verdade continua  
misterioso diante de meus olhos”.*

*Isaac Newton*

## Normatização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

*Lista de Abreviaturas*

*Lista de Símbolos*

*Lista de Tabelas*

*Lista de Figuras*

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO .....	01
2. OBJETIVOS .....	05
2.1 Objetivo primário .....	05
2.2 Objetivo secundário .....	05
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	06
3.1 Histórico das infecções de sítio cirúrgico .....	06
3.2 Registros de dados e escores de predição .....	7
3.3 Programas de qualidade em cirurgia cardíaca .....	11
3.4 Experiências no Brasil .....	12
3.5 Avaliação econômica em prevenção .....	15
4. MÉTODOS .....	18
4.1 População e amostra .....	18
4.2 Aprovação ética .....	18
4.3 Descrição das variáveis e validade do banco de dados .....	18
4.4 Auditoria interna .....	20
4.5 Análise de dados .....	21
4.5.1 Limpeza, organização e completude do banco de dados para análise .....	21
4.5.2 Elaboração do modelo de predição .....	23
4.5.3 Avaliação do modelo .....	23
4.5.4 Validação interna e externa .....	24
4.6 Reclassificação NRI e IDI .....	25
4.7 Análise de custo .....	26
5. RESULTADOS .....	27
5.1 Criação do Modelo DEWINSORE .....	27

5.2. Validação interna .....	30
5.3. Validação externa .....	31
5.4 Calibração <i>in-the-large</i> .....	33
5.5 Reclassificação NRI e IDI .....	35
5.6. Pareamento da amostra para avaliação de custo .....	36
5.6.1 Avaliação de custo incremental ajustado ao risco .....	39
6. DISCUSSÃO .....	41
6.1 Modelos preditivos para DSWI em CRM.....	41
6.2 Custo incremental da DSWI pós CRM ajustado ao risco .....	48
7. CONCLUSÃO.....	53
ANEXOS	
ANEXO I Parceria acadêmica entre REPLICCAR II e a Harvard Medical School	
ANEXO II Carta de aceite na Harvard University	
ANEXO III Aprovação ética do Estudo REPLICCAR II na Harvard University	
ANEXO IV <i>Harvard University Data Use Agreement (DUA) 19-1460</i>	
ANEXO V Carta referente às atividades exercidas por Bianca em Harvard	
ANEXO VI Parecer do Comitê de ética em pesquisa do HCFMUSP	
ANEXO VII Parecer do Comitê de Ética para a inclusão do atual projeto de estudo	
8. REFERÊNCIAS.....	71

## Lista de Abreviaturas

DSWI – *Deep sternal wound infection*/ Infecção profunda de ferida esternal

CRM - Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

SUS - Sistema Único de Saúde

NYHA - *New York Heart Association*

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

STS - *Society of Thoracic Surgeons*

STS PredDeep - *Prediction model for DSWI Society of Thoracic Surgeons*

DEWINSORE - **DE**ep **W**ound **I**nfection **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation

REPLICCAR II - Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular do Estado de São Paulo

HCUP NIS - *Healthcare Cost and Utilization Project National Inpatient Sample*

ISC - Infecção de sítio cirúrgico

NNISS - *National Nosocomial Infection Surveillance System*

SENIC - *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*

CDC - *Centers for Disease and Control*

ASA – *American Society of Anesthesiology*

NHSN - *National Health Surveillance Network*

NQF - Fórum Nacional de Qualidade

MS – Ministério da Saúde

PCIRAS - Programa de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência de Saúde

DOH - *Department of Health*/ Departamento de Saúde

AHA - *American Heart Association*

Mass-DAC – *Massachusetts Data Analysis Center*

NHS – *National Health System*

InCor – Instituto do Coração

HC/ FMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

PPSUS – Programa de Pesquisa para o SUS

*BART - Bayesian Additive Regression Trees*

*LASSO – Least Absolute Shrinkage and Selector Operator*

*MICE - Multivariate imputation by chained equations*

*MCAR - Missing completely at random*

*ROC - Receiver Operating Characteristic*

*AUC – Area under the curve*

## Lista de Símbolos

<b>mg/dL:</b>	miligrama por decilitro
<b>mg/ml:</b>	miligrama por milímetro
<b>°C:</b>	grau Celsius
<b>Kg/m<sup>2</sup>:</b>	quilograma por metro quadrado
<b>mm<sup>3</sup>:</b>	milímetro cúbico de sangue

## Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 1 Características basais da amostra de pacientes submetidos à CRM com e sem DSWI (n= 4085). REPLICCAR II, São Paulo, Brasil, 2021.	27
Tabela 2 Variáveis selecionadas pela Regressão de LASSO ( <i>10-fold cross-validation</i> ). <i>DEWINSORE</i> , REPLICCAR II, INCOR HCFMUSP, 2021.	29
Tabela 3 Características basais e fatores de risco dos grupos de treinamento (REPLICCAR II) e validação externa (STS Samaritano Paulista). São Paulo, Brasil 2021.	31
Tabela 4 Calibração <i>in-the-large</i> (com quatro quartis) para os escores <i>PredDeepSTS</i> e <i>DEWINSORE</i> na validação externa e treinamento do modelo. São Paulo, Brasil, 2021.	34
Tabela 5 Reclassificação Net (NRI) entre os modelos <i>DEWIN</i> e STS. São Paulo, Brasil, 2021.	35

## Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 Custo em dólares da cirurgia de revascularização miocárdica na Grã-Bretanha com e sem as complicações mais frequentes. (Fonte: Bruce E Keogh, 2007).	03
Figura 2 Fluxograma das etapas de limpeza e organização dos dados da base de dados do Estudo REPLICCAR II para a elaboração do modelo <i>DEWINSORE</i> . INCOR HCFMUSP, 2021.	22
Figura 3 Validade interna do <i>DEWINSORE</i> , pelo método bayesiano ( <i>BART Machine</i> ), dividindo aleatoriamente 50% da amostra do Estudo REPLICCAR II em Treinamento e 50% da amostra em Validação. INCOR HCFMUSP, 2021.	24
Figura 4 Validação externa do <i>DEWINSORE</i> na amostra do REPLICCAR II (n= 4.085) versus a amostra do Hospital Samaritano Paulista ( <i>STS Adult Cardiac Surgery Database</i> ) dos anos de 2015-2016 (n= 498). INCOR HCFMUSP, 2021.	25
Figura 5 Curva ROC para discriminação do novo modelo <i>DEWINSORE</i> versus o STS. <i>PredDeep</i> . REPLICCAR II (n= 4.085), São Paulo, Brasil, 2021.	29
Figura 6 Curva ROC do <i>DEWINSORE</i> referente à validação interna pelo modelo bayesiano ( <i>BART machine</i> ). REPLICCAR II, São Paulo, Brasil, 2021.	30
Figura 7 Curva ROC para discriminação do <i>DEWINSORE</i> e STS <i>PredDeep</i> na amostra de validação externa (STS Samaritano Paulista). São Paulo, Brasil, 2021.	33

Figura 8 Calibração <i>in-the-large</i> do <i>DEWINSCORE</i> e <i>STS PredDeep</i> para validação externa (STS Samaritano Paulista). São Paulo, Brasil, 2021.	34
Figura 9 Distribuição pré e pós-pareamento por escore de propensão na amostra de pacientes do INCOR para avaliação de custo. São Paulo, Brasil, 2021.	36
Figura 10 Dispersão do tempo de permanência pré e pós-operatório entre os grupos. São Paulo, Brasil, 2021.	37
Figura 11 Dispersão do tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e unidades de internação entre os grupos de infectados e controle. São Paulo, Brasil, 2021.	38
Figura 12 Avaliação da distribuição de custo ajustado ao risco por setores dos casos infectados e não infectados após CRM. INCOR HCFMUSP, São Paulo, Brasil, 2021.	39
Figura 13 Custo ajustado ao risco médio total da internação dos casos infectados e não infectados após CRM. INCOR HCFMUSP, São Paulo, Brasil, 2021.	40

## RESUMO

Orlandi BMM. *Predição de risco de infecção profunda do sítio cirúrgico após cirurgia de revascularização miocárdica: elaboração e validação de um modelo de risco no REPLICCAR II* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

As infecções profundas da ferida esternal (DSWI) após a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) afetam a morbidade, o tempo de internação, além dos custos hospitalares. O objetivo deste estudo foi desenvolver um modelo preditivo para DSWI até 30 dias após CRM (DEWINSORE) e avaliar o impacto no custo médio de uma internação com e sem o evento infeccioso. O DEWINSORE foi desenvolvido de um coorte prospectivo, multicêntrico de adultos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio isolada como procedimento primário (Estudo REPLICCAR II). Foi realizada uma regressão logística multivariada de LASSO, validada interna e externamente, comparando discriminação, calibração in-the-large (CL), melhoria de reclassificação (NRI) e melhoria de discriminação integrada (IDI), avaliadas entre o novo modelo DEWINSORE e o padrão ouro para DSWI após cirurgia cardíaca, o STS PredDeep. A avaliação de microcusteio foi realizada em amostra pareada e risco, ajustada por escore de propensão. O DEWINSORE atingiu AUROC de 0,81 (IC 95% 0,77–0,86) na validação interna. Nos dados de validação externa, a AUROC foi de 0,83 (IC 95% 0,72–0,95). Em comparação com o modelo STS PredDeep, o modelo teve um NRI de 29% e uma melhora de predição de 6,5% (IDI). No entanto, tanto o STS PredDeep quanto o DEWINSORE tiveram baixa calibração na amostra de validação externa. Ainda, a variação de custo médio demonstrou um aumento de 180% para o custo de uma infecção profunda e de 291% para uma mediastinite. Desenvolvemos um modelo de risco robusto que pode ser aplicado como ferramenta de melhoria da qualidade para orientar os profissionais de saúde a atuarem de forma proativa na gestão de custo, qualidade e segurança, além de prevenção de DSWI após cirurgia de revascularização do miocárdio.

Descritores: Previsões; Estudo de validação; Ponte de artéria coronária; Mediastinite; Infecção de ferida cirúrgica; Melhoria de qualidade.

## ABSTRACT

Orlandi BMM. *A specific prediction model for deep sternal wound infection after coronary artery bypass surgery: development and validation on REPLICCAR II Study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Deep sternal wound infections (DSWI) after coronary artery bypass grafting (CABG) frequently affect morbidity, length of stay and hospital costs. We develop a predictive model for 30-day DSWI after CABG (DEWINSOCORE) and evaluate the economic impact on costs related to DSWI using propensity match and risk adjusted. The DEWINSOCORE model was created through a multicenter cohort of adults undergoing CABG surgery (REPLICCAR II Study) database, using least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) logistic regression, internally and externally validated comparing discrimination, calibration in-the-large (CL), net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI), trained on, between the new model and a gold standard for DSWI after cardiac surgery, the Society of Thoracic Surgeons (STS) PredDeep. The DEWINSOCORE model achieved c-index of 0.81 (95% CI 0.77–0.86) for internal validation. In the validation data, c-index = 0.83 (95% CI 0.72–0.95). Compared to the STS PredDeep model, predictions improved by 6.5% (IDI). However, both STS PredDeep and DEWINSOCORE had poor calibration. Still, compared to control the cost variation increased 180% for a DSWI and 291% for Mediastinitis. We have developed a robust risk model that can be applied as a cost management and quality improvement tool to guide healthcare professionals to proactively act in prevention of DSWI after CABG surgery.

Descriptors: Forecasting; Validation Study; Coronary artery bypass; Mediastinitis; Surgical wound infection; Quality improvement.

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção profunda de ferida esternal (DSWI) é uma grave complicação relacionada a procedimentos de cirurgia cardíaca, está diretamente relacionada à mortalidade e ao aumento de custos. Pacientes com DSWI permanecem internados por períodos prolongados, fazem uso de antimicrobianos, muitas vezes são submetidos a reintervenções cirúrgicas, necessitam de exames complementares diários, enfim, aumentam significativamente o custo de uma internação<sup>1</sup>. Em cirurgia cardíaca, sua incidência pode variar de 1% a 8%<sup>2</sup>, sendo que, para CRM isolada, a variação é de 0,5% a 4,0%<sup>3,4</sup>. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, em 2012, foram realizados mais de 102 mil procedimentos de cirurgia cardíaca, sendo que 80% das cirurgias de revascularização do miocárdio (CRM) são realizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>5</sup>.

As infecções profundas podem acometer fáscia e musculatura do esterno, contudo existem casos extremos como a mediastinite e a osteomielite. A mediastinite pós-operatória é definida como infecção e, ou inflamação do tecido conjuntivo do mediastino associada à osteomielite do esterno, com ou sem instabilidade, podendo atingir o espaço retrosternal. Possui patogenia complexa e multifatorial e está associada a morbidade e mortalidade significativas<sup>6</sup>. A prevalência de mediastinite no pós-operatório varia de 0,4% a 5,0%; contudo, a mortalidade desta complicação é alta, variando entre 14% e 47%<sup>7</sup>. Diversos fatores foram relacionados com a ocorrência de mediastinite, clínicos do próprio paciente, tais como angina estável ou instável, classe funcional NYHA (*New York Heart Association*) elevada, obesidade, diabetes, doença vascular, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou relacionados à complexidade do procedimento: cirurgia cardíaca prévia, uso de ambas as artérias torácicas internas (BITA), procedimento cirúrgico prolongado (acima de cinco horas), reintervenção cirúrgica no período de até quatro dias de pós-operatório, transfusão sanguínea no pós-operatório, entre outros<sup>8</sup>.

Assim, a análise de dados e a avaliação de fatores de risco relacionados a

desfechos clínicos em cirurgia cardíaca está totalmente relacionada com abordagens para a melhoria contínua da qualidade e a segurança do paciente<sup>9</sup>. Ferramentas para a avaliação de fatores de risco e a elaboração de modelos estão se tornando essenciais para aprimorar a qualidade da assistência, a tomada de decisões clínicas, além da orientação e discussão de riscos visando à obtenção do consentimento do paciente<sup>10</sup>.

Os riscos se destacam entre os aspectos a serem discutidos com o paciente. O escore da STS (*Society of Thoracic Surgeons*) é o modelo amplamente aceito que avalia, além de mortalidade operatória, oito outros desfechos, dentre eles a DSWI (STS *PredDeep*). Contudo, o modelo STS *PredDeep* apresentou uma limitação importante quanto à incidência de infecção com frequência de 0,5% no máximo, deixando o modelo pouco confiável e sujeito a ajustes com resultados em nível elevado<sup>11</sup>.

Atualmente, é conhecido que modelos de predição de risco desenvolvidos com base em uma quantidade de variáveis referentes a características basais e clínicas necessitam de uma quantidade adequada de desfechos, caso contrário, estes modelos podem apresentar baixo desempenho quando aplicados em novas coortes de pacientes. O principal motivo estatístico é o *overfitting model* (modelos superequipados), que tendem a subestimar a probabilidade de um evento em pacientes de baixo risco e superestimá-lo em pacientes com alto risco, consequentemente afetando a decisão clínica e a orientação correlacionada<sup>12</sup>.

O modelo do STS *PredDeep* foi criado, englobando os principais procedimentos cirúrgicos com uma variável indicadora para cada uma das principais cirurgias cardíacas. Este método foi aplicado na tentativa de reduzir a heterogeneidade, tendo visto a baixa prevalência de DSWI na amostra. Contudo, os autores reportam que, com exceção da CRM com uso das artérias torácicas internas, os principais fatores de risco para DSWI (diabetes, obesidade, imunossupressão, doença pulmonar crônica grave) não deveriam variar drasticamente entre os tipos de procedimentos. Estes achados sugerem mais uma limitação do modelo STS *PredDeep*<sup>11</sup>.

Além do escore do STS, diversos estudos foram realizados para o desenvolvimento de modelos de risco para infecção profunda em cirurgia cardíaca. Em 2010, Magedanz e colegas elaboraram um instrumento para avaliação do risco de

mediastinite em CRM pela Divisão de Cirurgia Cardiovascular de Pernambuco, Recife<sup>8</sup>. A prevalência de mediastinite foi de 3,3%, e os autores identificaram cinco preditores: presença de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); obesidade; reintervenção cirúrgica; angina classe IV e necessidade de politransfusão sanguínea no pós-operatório<sup>8</sup>. Apesar de ter obtido boa discriminação, o modelo teve limitações referentes ao estudo em somente um único centro e avaliação retrospectiva de 2.809 pacientes submetidos à CRM e à Cirurgia Valvar Associada<sup>13</sup>.

Mais recentemente, dados publicados em 2015 apontaram que permanência prolongada, reabordagem cirúrgica e readmissões foram fortemente associadas às causas infecciosas e representaram um custo adicional estimado de aproximadamente 38 mil dólares, dos quais 47% estiveram relacionados aos serviços de terapia intensiva. Relataram, ainda, um aumento no tempo de permanência hospitalar de aproximadamente 14 dias e, dependendo do grau de comprometimento da infecção<sup>14,15</sup>, acrescidos com 16,1% de readmissões hospitalares<sup>14</sup>. Além disso, a ocorrência de mediastinite pode aumentar o custo da CRM em até três vezes, comparada a uma intervenção sem complicações, de acordo com um estudo realizado na Grã-Bretanha (Figura 1).

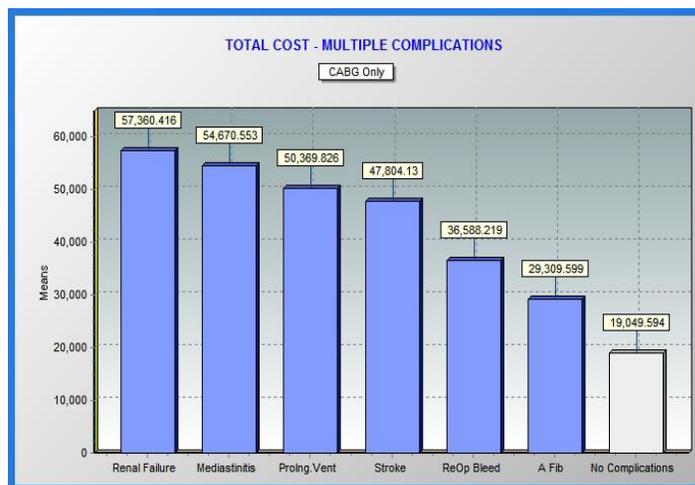


Figura 1. Custo em dólares da cirurgia de revascularização miocárdica na Grã-Bretanha com e sem as complicações mais frequentes. (Fonte: Bruce E Keogh, 2007).

No Brasil, em 2017, o custo total consolidado na admissão hospitalar para CRM foi de US\$ 10.885.856, estimando-se o custo de US\$7.993 dólares<sup>16</sup> por paciente. Em

comparação, um estudo de 2009, publicado nos Estados Unidos, com dados da *Healthcare Cost and Utilization Project National Inpatient Sample (HCUP NIS)*, reportou um aumento de permanência hospitalar de 9,7 dias para pacientes com ISC (infecção de sítio cirúrgico), com aumento de custo de US\$ 20.842 por admissão<sup>17</sup>.

Em suma, a predição de infecção continua a representar um grande desafio para gestores de saúde, influenciando a implementação de ações contínuas para a melhoria da qualidade e segurança do paciente em cirurgia cardíaca, considerando que acarreta elevação de custos e aumenta a mortalidade.

O presente estudo visa a aprimorar a avaliação de risco individual do paciente ao desenvolver e validar o *DEWINSORE (DEep Wound INfection System for Cardiac Operative Risk Evaluation)*. O *DEWINSORE* vem ao encontro da necessidade de criar um instrumento de avaliação de risco específico para DSWI. Este trabalho utilizou o banco de dados multicêntrico do Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular do Estado de São Paulo (REPLICCAR II) e, por meio de técnicas de aprendizado de máquina e métodos bayesianos modernos, foi possível individualizar a estratificação de risco e direcionar a prevenção de infecção cirúrgica aos pacientes submetidos à CRM. Ainda, como objetivo secundário, foi verificado o impacto nos custos, comparando os casos de DSWI com um grupo de pacientes pareados, ajustados ao risco e, sem a complicação.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo primário

- Elaborar e validar um modelo de predição de risco de infecção de ferida operatória profunda e de órgão e cavidade (DSWI), o ***DEWINSORE (DEep Wound INfection System for Cardiac Operative Risk Evaluation)***, para pacientes submetidos à CRM isolada.

### 2.2 Objetivo secundário

- Estimar o custo médio a mais (%) de uma CRM com DSWI (separando infecção profunda e mediastinite), comparado ao de uma internação sem complicação infecciosa.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Histórico das infecções de sítio cirúrgico

As infecções hospitalares ganharam muita atenção desde a descoberta de patógenos e a implantação de métodos de higiene e limpeza para conter surtos infecciosos. Estes avanços foram introduzidos por grandes nomes como Florence Nightingale, Louis Pasteur, Ignaz Philip Semmelweis, Robert Koch, Alexander Fleming. Nos Estados Unidos, o componente NNISS (*National Nosocomial Infection Surveillance System*) foi introduzido em meados de 1985 por meio do projeto SENIC (*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*). O *Risk Index* foi um método proposto pelo CDC (*Centers for Disease and Control*) para elaborar o componente NNISS. No total, 58.998 cirurgias foram avaliadas no ano de 1970 com o objetivo de prever a probabilidade de um paciente desenvolver um escore prognóstico de infecção de sítio cirúrgico, independentemente de ser cirurgia cardíaca. Foi realizada uma análise de regressão logística múltipla com dez fatores de risco, dos quais quatro foram considerados significativos: (1) operação abdominal; (2) tempo de cirurgia superior a duas horas; (3) cirurgia classificada como contaminada ou suja; (4) ter três ou mais diagnósticos de comorbidades<sup>18</sup>. Tradicionalmente, as taxas de infecção de sítio cirúrgico foram estratificadas quanto a baixo, médio e alto risco, nas quais três fatores foram igualmente ponderados, incluindo: (1) pontuação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA escore); (2) classificação de cirurgia contaminada ou suja; (3) duração do procedimento cirúrgico<sup>19</sup>.

Nesta disciplina, uma iniciativa mais abrangente se desenvolveu apenas em 2011. Um estudo do NHSN (*National Health Surveillance Network*) desenvolveu um método de análise para avaliar o risco de infecção cirúrgica em 39 tipos de procedimentos cirúrgicos. Inicialmente, foram avaliados os dados de características do paciente e do hospital, na segunda etapa foram criados os modelos para os 39 tipos de procedimentos do NHSN e, mediante análise univariada, foram selecionadas as variáveis para a modelagem multivariada. Após a conclusão da análise primária, os desfechos foram alterados apenas para as DSWI detectadas na hospitalização e reinternação para abordagem apropriada de relatórios públicos, consistentes com o Fórum Nacional de Qualidade de

2008 (NQF), que orientou para a exclusão de infecções superficiais e aquelas detectadas após a alta hospitalar. Houve ainda outras limitações no modelo NQF pois, na análise para cirurgia cardíaca, foram identificadas questões relevantes quanto ao tipo de anestesia, gênero, idade, ASA score, classificação da ferida cirúrgica, tempo de cirurgia e hospitais com mais de 200 leitos<sup>18</sup>.

No Brasil também houve iniciativas nesta disciplina. As ações governamentais surgiram com a publicação das Portarias de Nº 196/83, 930/92 e 2.616/98 do Ministério da Saúde (MS) que normatizaram e regulamentaram medidas de prevenção e controle de infecção hospitalar<sup>20,21</sup>. A Portaria do MS nº 196, de 24 de junho de 1983, instituiu a implantação de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar em todos os hospitais do país, independentemente de sua natureza jurídica<sup>22</sup>. A Lei Federal 9.431, de 6 de janeiro de 1997 tornou obrigatória a manutenção de um programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do país e a Portaria 2.616/98 expediu em forma de anexos, diretrizes e normas para a prevenção e o controle de infecções hospitalares<sup>23</sup>. O objetivo foi determinar critérios e conceitos para a vigilância epidemiológica e a notificação de infecções, além de ter um parâmetro de avaliação da efetividade das ações realizadas pelo Programa de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência de Saúde (PCIRAS). Desde então, a implantação do PCIRAS foi disseminada entre os hospitais<sup>24</sup> no Brasil, a exemplo do que acontecia mundialmente.

### **3.2 Registros de dados e escores de predição**

Os modelos de predição clínica para a presença da doença (diagnóstico) ou um evento relacionado ao curso da doença (prognóstico) se tornaram essenciais para a medicina moderna. Os avanços de marcadores biológicos e de imagem promoveram abordagens prognósticas e puderam estimar múltiplos preditores e seus respectivos efeitos relativos<sup>25</sup>. Uma revisão sistemática realizada no período de 1973 até 2013 considerou o número de publicações existentes no que diz respeito a escores de predição de risco. Siontis e colegas reportaram um total de 127 escores publicados por 88 autores diferentes. Dentre estes, cerca de 20% se destinaram a avaliar prognóstico em doenças cardiovasculares e 30% eram referentes a mortalidade<sup>12</sup>.

Historicamente, o primeiro escore de risco específico para cirurgia cardíaca foi descrito em 1975 por Loop e colegas, em um estudo com 60 óbitos de pacientes submetidos à CRM (de 1967 a 1973). Os autores identificaram cinco fatores por meio da análise discriminante multivariada, dentre eles: (1) cardiomegalia; (2) doença triarterial; (3) disfunção generalizada ou cicatriz segmental do ventrículo esquerdo; (4) pressão diastólica terminal elevada no ventrículo esquerdo e (5) insuficiência cardíaca congestiva descompensada. Além disto, os autores reportaram que, dentre os pacientes no 99º percentil de risco (16% da amostra avaliada pelo autor), apenas 0,34% continuavam vivos<sup>26</sup>.

Em 1988, o *Medical Officer* (Comissário do Estado de Saúde), ao avaliar os dados do Registro de Cirurgias Cardíacas de Nova Iorque, foi confrontado pela alta variabilidade dos dados de mortalidade e complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Em 1989, juntamente com um Comitê Consultivo em Cardiologia (*State's Cardiac Advisory Committee*) foi criado um grupo responsável pela avaliação da qualidade do cuidado, levando em consideração que a severidade dos doentes poderia ser diferente entre instituições, visto que havia grande variação nos desfechos e mortalidade. Inicialmente, os pacientes do Registro de Cirurgias Cardíacas de Nova Iorque eram divididos em subgrupos de acordo com categorias diagnósticas documentadas nos dados administrativos. Foi apenas em 1992 que os dados clínicos foram integrados ao conjunto de dados deste registro e os instrumentos de predição de mortalidade operatória em 30 dias passaram a demonstrar melhor acurácia. Devido à preocupação do Departamento de Saúde (*Department of Health, DOH*) sobre a qualidade e acurácia dos registros, ficou delegado ao Programa de Serviço Cardíaco da Universidade de Saúde Pública de Albany, desde auditorias de qualidade para avaliar fatores de risco em instituições com registros insuficientes ou pouco consistentes, até a limpeza de dados perdidos e sua análise completa. Os hospitais seguiam os critérios e definições para a correta coleta de dados e em cada local, bem como um coordenador de estudos clínicos acompanhava e interagiu com o *DOH*. Em situações em que os dados possuíam qualidade precária para a análise adequada, muitas vezes os dados eram retornados e, em algumas situações, a instituição se encarregava de contratar um

profissional para a coleta adequada de registros de cirurgia cardíaca. Todo este comprometimento gerava relatórios anuais ajustados por instituição e, com sua evolução e volume de operações, também passou a ser mensurado o desempenho por cirurgião. Esta medida de desempenho passou a disponibilizar em tempo real os valores observados e preditos, bem como a compará-los por regressão logística mediante uso de métodos de eliminação de variáveis (*stepwise*). O coeficiente de regressão, a probabilidade e o intervalo de confiança, assim obtidos, foram então e estão atualmente ajustados de acordo com as características de risco de cada paciente. Assim, podem demonstrar as variações maiores entre as instituições, considerando uma taxa de referência de média da mortalidade no nível estadual<sup>27</sup>.

Com os avanços tecnológicos e a ampla aceitação científica para tratamento de grandes bases de dados, o número de escores preditivos cresceu de acordo com a necessidade de cada instituição. Neste contexto, diferentes modelos de estratificação de risco para mortalidade operatória em cirurgia cardíaca foram desenvolvidos, como o *Parsonnet Scoring System* (PSS), *Cleveland Clinic Scoring System* (CCSS), *The Society of Thoracic Surgeons National Database Risk Scoring System* (STS), o *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE), entre outros<sup>28</sup>.

Os escores com maior capacidade de generalização e validade, utilizados e descritos na literatura científica mundial são: (i) o EuroSCORE II, para mortalidade operatória em 30 dias, desenvolvido com técnicas de regressão uni e multivariada por uso de amostragem dividindo grupos para teste e validação, *bootstrap*, (ii) o *Society of Thoracic Surgeons* (STS). Muitos outros escores existem e são individualizados para aplicabilidade em cirurgia cardíaca do contexto exposto, porém somente o STS contempla também a morbidade pós-operatória<sup>7</sup>. O STS foi inicialmente introduzido por Fred Edwards na década de 1980. Edwards explorava o uso de técnicas bayesianas para diagnóstico de doenças e começou a utilizar métodos de predição de risco em cirurgia cardíaca. Os estudos iniciais eram limitados pela questão de amostras pequenas e estudos restritos, unicêntricos. Apenas em 1994 Edwards, Clark e Schwartz publicaram, o que seria posteriormente o início do escore STS, um estudo a partir do uso de técnicas bayesianas para ajuste de risco em cirurgia cardíaca<sup>11</sup>.

O escore STS não avalia apenas mortalidade operatória, mas também oito outros desfechos: reoperação; mediastinite e infecção profunda do esterno (DSWI - *deep sternal wound infection*); acidente vascular cerebral permanente; ventilação mecânica acima de 24 horas; insuficiência renal; tempo de permanência prolongado; reinternação em menos de 30 dias e composição de morbimortalidade<sup>11</sup>.

A revisão inicial das covariáveis do escore STS identificou mais de 50 variáveis pré-operatórias e mais de cem potenciais parâmetros para inclusão no modelo geral. Para acessar empiricamente a confiabilidade e verificar limitações teóricas de tantas covariáveis, foi utilizada a amostragem por *bootstrap*<sup>11</sup>.

Há, entretanto, uma evidência clara na busca de modelos mais simples. Estudos demonstraram que modelos menos complexos e com poucas variáveis possuem maior adesão de especialistas na prática clínica<sup>29,30</sup>. Por exemplo, um modelo de sucesso com poucas variáveis e alto poder preditivo foi proposto por Ranucci e colaboradores para predição de mortalidade operatória em pacientes de cirurgia cardíaca eletiva com inclusão de apenas três variáveis: idade, creatinina e fração de ejeção (ACE)<sup>31</sup>.

Entretanto, para infecção de ferida operatória, os modelos com baixo número de variáveis, alta heterogeneidade e unicêntricos apresentaram baixo poder preditivo. Alguns exemplos são o NNISS *Risk Index* e o ACRI (*Australian Clinical Risk Index*). Em 2017, Figuerola-Tejerina et al. avaliaram a habilidade destes escores para a predição de infecção de ferida operatória em cirurgia cardíaca. Os autores analisaram 1.657 procedimentos cardíacos em uma única instituição, no período de 2011 a 2015. No grupo de CRM (n= 281 pacientes), a discriminação do ACRI teve um resultado, medido em Área sob a Curva Característica de Operação do Receptor, *Area Under the Curve of the Receiver Operating Characteristic Curve, AUC ROC*, de 0,70 (IC95% 0,50-0,80) e o NNISS obteve poder de discriminação menos elevado, com AUC ROC de 0,60 (IC95% 0,40-0,70)<sup>32</sup>.

Entretanto, a simplicidade de modelos preditivos pode ter boa adesão de especialistas, mas também pode afetar a análise dos grupos populacionais e potenciais fatores de risco ao longo do tempo, comprometendo os resultados e impossibilitando a avaliação comparativa entre diferentes instituições<sup>33</sup>. Em 2015, a atualização da base de

dados do STS demonstra a captação de novos fatores de risco relacionados a mortalidade, indicando que o volume de informação melhora nosso conhecimento referente a características demográficas e comorbidades que impactam o risco operatório. Neste aspecto, pacientes mais graves e com mais comorbidades se beneficiariam de um modelo mais extenso<sup>34,35</sup>. Em conclusão, modelos pequenos podem obter boa calibração, contudo modelos maiores ganham em acurácia, discriminação e melhor subsidiam a tomada de decisões para uma avaliação individual do paciente<sup>35</sup>.

### **3.3 Programas de qualidade em cirurgia cardíaca**

A interpretação adequada das taxas de desfecho ajustadas ao risco ou razão entre valores observados e preditos é indispensável. Devido a diferentes considerações técnicas, incluindo o grande número de covariáveis clínicas comparadas entre os doentes, cada hospital deve padronizar a taxa de desfecho ou a razão entre casos observados e níveis preditos, com base no perfil epidemiológico dos pacientes que atende. Estes resultados são utilizados por programas de qualidade para designar centros de excelência, classificar instituições e determinar níveis de reembolso mais elevados para programas com melhor desempenho<sup>36</sup>.

No início de 2002, o Departamento de Saúde Pública de Massachusetts solicitou a avaliação de dados clínicos e vitais de 14 programas de cirurgia cardíaca, com a participação da base de dados do STS e submissão dos dados para análise pelo Mass-DAC (*Massachusetts Data Analysis Center*). Os relatórios públicos de desfechos clínicos para CRM foram publicados de 2002 a 2014, e a análise de desempenho por cirurgião, de 2003 a 2010. Após 12 anos de notificação pública mandatória, a mortalidade em CRM ajustada ao risco de Massachusetts foi menor do que as taxas de mortalidade nacionais dos Estados Unidos, sem evidência conclusiva de diferenças de risco. Os programas atípicos apresentaram influências transitórias e inconsistentes na mortalidade esperada e na participação percentual, em relação aos casos de CRM de Massachusetts. O estudo aponta que os resultados comparados em nível nacional sustentam a ideia de relatórios públicos como mecanismos de educação para pacientes e, potencialmente, pressionar os programas institucionais para melhorar resultados nos cuidados à saúde<sup>37</sup>.

Os Programas de Melhoria Contínua de Qualidade em Cirurgia Cardíaca representam um novo contexto para a gestão de qualidade de registros e direcionam o conceito moderno de avaliação de dados em tempo real, estratificação de risco, desempenho por cirurgião, além de uma plataforma colaborativa. Gerald O'Connor, diretor de pesquisa de um dos mais efetivos programas de qualidade em cirurgia cardíaca, aponta que os dados representam meios, não o fim. Servem para direcionar ações e resolver problemas. Dados podem oferecer respostas para as questões mais relevantes da cirurgia cardíaca. Para o médico “Qual o meu desempenho?”; para o paciente “Quais são os meus riscos?” e para os profissionais “Como podemos melhorar?”. Com o uso de tecnologia da computação, a ciência de dados conta com técnicas modernas de aprendizado de máquina (*machine learning*) e aplicação da inteligência artificial. A força tarefa da Associação Americana de Cirurgia Torácica (AATS) aponta a necessidade de foco nas questões de interesse para oferecer avanços e garantir o correto ajuste de risco para a avaliação de desempenho por cirurgião. A tecnologia da computação mudou a perspectiva de colaboração, tornando acessível a melhoria de qualidade com dados direcionados, específicos e em tempo real<sup>38</sup>.

No Brasil, os Programas de Qualidade em Cirurgia Cardíaca foram considerados imperiosos pela consulta pública de 2004 (nº2, de 30 de setembro de 2004), com a necessidade de implementação de Registros Brasileiros em Cardiologia e Cirurgia Cardíaca, como método fundamental para a avaliação e gestão dos procedimentos de alta complexidade cardiovascular. Em suma, o programa visa à melhoria da qualidade da atenção à saúde cardiovascular no Brasil. Aliás, a implementação dos registros foi estabelecida na Portaria nº 1.169/GM, de 15 de julho de 2004, com base na Política Nacional de Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade<sup>39</sup>.

### **3.4 Experiências no Brasil**

Em 2011, Farsky e colegas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo realizaram uma avaliação de risco multivariada para DSWI. O estudo observou uma incidência de DSWI de 7,2% e identificou cinco fatores de risco por meio de

regressão múltipla: (1) sexo feminino; (2) IMC > 40; (3) diabetes; (4) número de artérias coronárias acometidas; (5) uso bilateral de artéria torácica interna<sup>40</sup>. No mesmo ano, a publicação com a validação do escore MagedanzSCORE foi feita por meio de uma análise retrospectiva de 500 pacientes submetidos à CRM. Contudo, a validação externa com dados de mais de uma instituição não pôde ser executada e, mais uma vez, foram avaliados pacientes de uma única instituição. Neste sentido, a validação interna apontou a calibração com área sob a curva ROC de 0,96 (IC 95% 0,95 – 0,98)<sup>13</sup>.

Outro estudo brasileiro, realizado em 2017, por Siciliano e colegas em uma instituição do Estado de São Paulo, aponta a criação e a validação de um modelo para o diagnóstico precoce de mediastinite após cirurgia cardiorácica. O modelo atingiu o poder de discriminação com AUC ROC de 0,74 no banco de treinamento e de 0,71 na amostra de validação interna. Neste estudo, os dados observados foram retrospectivos (entre abril de 2007 e junho de 2017) e unicêntrico, limitando a validade externa e generalização do modelo<sup>41</sup>.

Sem dúvida, modelos bem confeccionados, com amostras homogêneas e multicêntricas, são capazes de garantir, após a validação externa, a generalização dos achados, ou seja, medir a probabilidade de desfechos com boa acurácia, independentemente do local onde tiver sido utilizado. Se, ainda, após a validação externa, o modelo apresentar diferenças significativas, deve-se avaliar a instituição individualmente quanto à aderência aos protocolos, treinamento das equipes e organização do hospital. Desta forma, o maior desafio para atingir uma boa acurácia preditiva é obter dados multicêntricos, por tipo de procedimento, garantindo homogeneidade e com as variáveis que são relevantes para cada desfecho de interesse. Neste contexto, a inteligência artificial tem papel importante, favorecendo desenvolver modelos adequados sem aumentar a complexidade para os especialistas<sup>28</sup>.

Outro modelo de escore, o InsCor, foi criado em 2013, para predição de mortalidade operatória em cirurgia cardíaca desenvolvido pela Divisão de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cardiopneumologia do INCOR – HCFMUSP. Entretanto, este ainda estava limitado porque os dados foram extraídos do sistema de

prontuário eletrônico de uma única instituição, no período de maio de 2008 a julho de 2010, com inclusão de 3.000 pacientes operados de doença coronariana e, ou valvar. Neste estudo, a mortalidade observada foi de 8,9% e as variáveis preditoras encontradas foram dez: (1) sexo feminino; (2) fração de ejeção < 30%; (3) CRM associada a cirurgia valvar; (4) creatinina > 2mg/dL; (5) tratamento da valva aórtica; (6) reoperação; (7) tratamento da valva tricúspide; (8) idade  $\geq$  70 anos; (9) infarto recente; (10) eventos (incluiu pelo menos uma das seguintes situações prévias à cirurgia - balão intra-aórtico, choque cardiogênico, taquicardia ou fibrilação ventricular, intubação orotraqueal, insuficiência renal aguda, uso de drogas inotrópicas e massagem cardíaca)<sup>42</sup>.

O desenvolvimento subsequente foi o Registro Paulista de Cirurgias Cardiovascular (REPLICCAR). O REPLICCAR foi criado para coletar dados de dez instituições do Estado de São Paulo, em 2013, com o apoio da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, do Conselho de Ciência e Tecnologia, das Políticas Públicas do Sistema Único de Saúde e da Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (Edital FAPESP Nº: 2012/51229-5). O REPLICCAR envolveu onze centros do Estado de São Paulo e, em sua primeira versão, gerou um modelo de aprendizado em máquina para a Iniciativa de Melhoria da Qualidade e Segurança, o SPSScore, disponível via *web* pelo *link*: <http://replிக்கar.incor.usp.br:3838/prediction/>. Na amostra estudada, o SPSScore demonstrou poder de discriminação superior ao EuroSCORE II e ao STS na predição de mortalidade com AUC ROC 0,90 vs. 0,76 e 0,70; reoperação AUC ROC de 0,84 vs. 0,55 e 0,51; e qualquer morbidade AUC ROC de 0,80 vs. 0,65 e 0,64, respectivamente ( $p < 0.001$ )<sup>43</sup>.

Em 2016, com o objetivo de melhorar continuamente a qualidade e sustentabilidade, foi aprovado o REPLICCAR II (Edital FAPESP Nº: 2016/15163-0), com participação de nove instituições do Estado de São Paulo e em parceria com a Dra. Sharon-Lise T. Normand, do Departamento de Saúde Pública da *Harvard Medical School*. Durante o período de coleta de dados, o Estudo REPLICCAR II participou de auditorias de qualidade dos registros (2018-2019) com a intenção de garantir a validade dos dados e acurácia na predição de desfechos clínicos, como preconizado pelos grandes registros de dados em cirurgia cardíaca<sup>44</sup>.

A Universidade de Harvard, além de ter parceria firmada com o estudo REPLICCAR II, é uma das mais renomadas instituições de ensino do mundo e conta com renomados cientistas, dentre os quais a Dra. Normand, uma influente bioestatística. Ela desenvolveu métodos estatísticos analíticos para a comparação de dados entre instituições e desempenho médico, pelo uso de desfechos clínicos e medidas baseadas em processos. Em 2002, serviu no Centro de Análise de Dados de Massachusetts (Mass-DAC), na coordenação, análise e descrição de qualidade de cuidados em adultos submetidos a cirurgia cardíaca. Em 2009 ingressou na *American Heart Association* (AHA) e tornou-se membro associado da Sociedade de Cirurgias Cardiorácicas (STS). Atualmente, é professora no Departamento de Saúde Pública da *Harvard Medical School* e do Departamento de Bioestatística da *Harvard TH Chan School of Public Health*. Em janeiro de 2021, por meio do edital de estágio internacional (CAPES *PrInt*), tive a oportunidade de passar seis meses sob supervisão da Dra. Normand no desenvolvimento do instrumento preditivo *DEWINSORE*. Os documentos e cartas encontram-se nos anexos (do ANEXO I ao ANEXO V).

O objetivo principal do estágio em Harvard foi desenvolver uma ferramenta de predição de DSWI, baseada em dados clínicos com foco na melhoria da assistência e, principalmente, na redução de custos relacionados a infecção profunda no pós-operatório. Em adição, os dados padronizados podem futuramente ser comparados aos das instituições do Brasil e do mundo, além de direcionar estratégias de melhoria da prática clínica, de acordo com a realidade local.

### **3.5 Avaliação econômica em prevenção**

Os relatos na literatura nacional e internacional sobre o impacto das infecções na morbimortalidade pós-operatória mostraram igualmente a importância das avaliações econômicas nesta disciplina. A partir do destaque atual de aumento da pressão econômica, os gastos com a prestação de saúde estão limitados e escassos em muitos países, tornando necessário um entendimento aprofundado do impacto econômico das infecções, bem como dos determinantes e gastos motivadores específicos.

A avaliação de custos para infecção de ferida operatória envolve diversos aspectos relacionados à prevenção, tratamento, readmissões e reoperações. O conhecimento dos custos por meio do risco ajustado é fundamental para informação e implementação de ações efetivas por gestores de qualidade<sup>45</sup>.

Administradores de saúde e gestores hospitalares devem estimar os custos financeiros adicionais relacionados à DSWI, visando a verificar a intensidade do problema e a direcionar a adoção de medidas dos programas de controle de infecção para alocar recursos e atuar efetivamente em sua prevenção<sup>46</sup>.

A identificação e mensuração dos custos da atenção à saúde apresentam grande complexidade, pois estes têm como contexto a realidade econômica em que a tecnologia está sendo adotada. Outra perspectiva de análise para essas avaliações parte do reconhecimento do paciente e do cuidador como agentes importantes no processo, de maneira a verificar como hábito, renda e padrão de consumo podem ser afetados, permitindo a ideia de custo social<sup>47</sup>.

As Diretrizes Brasileiras (Ministério da Saúde, REBRATS) para as análises de custos sugerem a seguinte sequência estruturada: 1. Definir a perspectiva do estudo. 2. Definir o método para a coleta de dados de custos, o qual pode ser baseado na abordagem *botom-up* ou microcusteio (técnica denominada “de baixo para cima”), (utilização de prontuários, questionários) ou *top-down* ou macrocusteio (técnica “de cima para baixo”, em português). Dada a complexidade de alguns estudos, pode haver casos em que ambas as abordagens sejam usadas, o que reforça a necessidade de descrição detalhada dos componentes de custos incluídos na avaliação econômica<sup>47</sup>.

O microcusteio é o método de estimativa de custo que envolve a enumeração direta e o custo de cada insumo consumido no tratamento de um paciente em particular, permitindo alto grau de detalhamento. O microcusteio melhora a precisão na estimativa de custeio e reflete a real aplicação de recursos e valor econômico, utilizando dados detalhados sobre os recursos utilizados e os custos unitários de cada tecnologia<sup>48</sup>. Em contraste, estudos com tabelas de ressarcimento geralmente refletem valores ou encargos de reembolso (DATASUS). Cada técnica apresenta vantagens e desvantagens. O detalhamento não pode ser obtido pelo macrocusteio, cujos componentes incluem valores agregados, o que pode ser simples, mas pouco

transparente. O macrocusteio pode, entretanto, abranger e avaliar variabilidade regional interinstitucional (validade externa). Por outro lado, o microcusteio reflete as características da amostra, cujo grau de generalização pode ser menor se a amostra for pequena e o estudo empírico for de representatividade restrita. A escolha pela técnica, então, depende do grau de precisão e confiabilidade requeridas pelo estudo, assim como pela viabilidade da obtenção dos dados. A técnica mista combina micro e macrocusteio, usando o último na inexistência do primeiro, portanto apresenta as vantagens e desvantagens de ambas as técnicas combinadas. A técnica mista é descrita nas Diretrizes Brasileiras (Ministério da Saúde, REBRATS) e foi adotada pelo Manual de Custeio do *National Health System* (NHS), da Inglaterra, bem como frequentemente empregada em estudos de custos de doença, análise de custos e estudos de custo-efetividade. O microcusteio é a melhor opção de valoração para serviços mais complexos. O microcusteio é denominado “microcusteio de custos operacionais, diretos e fixos”, sobretudo quando recursos humanos têm peso maior<sup>47</sup>, correspondem a outra rubrica de gasto com folha de pagamento ou devem ser dimensionados e valorizados de maneira diversa<sup>47</sup>.

## 4 MÉTODOS

Estudo observacional, multicêntrico, de coorte prospectivo realizado na Divisão de Cirurgia Cardiovascular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC/FMUSP), no período de agosto de 2017 até julho de 2019.

### 4.1 População e amostra

A amostra foi composta de pacientes submetidos a CRM realizadas em centros de referência em cirurgia cardiovascular no Estado de São Paulo: o (1) InCor-HC/FMUSP; (2) Beneficência Portuguesa; (3) Hospital Samaritano Paulista; (4) Santa Casa da Misericórdia de Marília, (5) Hospital de Base de São José do Rio Preto; (6) Hospital Israelita Albert Einstein e (7) Santa Casa da Misericórdia de São Paulo.

### 4.2 Aprovação ética

O estudo foi submetido para apreciação e recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (parecer CEP 2.507.078) do InCor e de cada centro participante. O financiamento foi realizado pela FAPESP (Convênio CNPq PPSUS FAPESP 16/15163-0) (ANEXOS VI e VII).

O atual projeto também passou pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Harvard (Boston, Massachusetts), onde recebeu aprovação (*Protocol IRB20-0057*) e foi formalizado por meio de um termo para uso de dados (*data use agreement* – DUA19-1460), de forma a proteger qualquer identificador das instituições, cirurgiões ou registros hospitalares pertencentes ao estudo REPLICCAR II. Os documentos encontram-se disponíveis como anexo.

### 4.3 Descrição das variáveis e validade do banco de dados

Os dados foram provenientes do registro prospectivo e multicêntrico do REPLICCAR II, desenvolvido na plataforma REDCap (<https://www.project-redcap.org>) por meio da licença estabelecida com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

As variáveis incluídas e suas definições estão de acordo com o STS escore versão 2.9 (ano de 2017 e total de 760 variáveis de estudo). O livro de códigos (*codebook*) pode ser acessado pelo link: <http://www.sts.org/registries-research-center/sts-national-database/adult-cardiac-surgery-database/data-collection>.

As DSWI são classificadas de acordo com o grau de comprometimento do tecido, ou seja, infecção superficial representa o acometimento da pele e tecido subcutâneo, a infecção profunda afeta fáscia e músculo e a infecção de órgão/ cavidade está relacionada às regiões anatômicas manipuladas durante o procedimento. O diagnóstico foi realizado de acordo com critérios internacionais estabelecidos pelo NHSN (*National Health Surveillance Network*) do *Centers for Disease and Control* (CDC)<sup>49</sup>. O tratamento varia conforme o grau de acometimento, contudo os casos de infecções profundas e de órgão/ cavidade possuem maior complexidade e risco para o paciente, sendo necessária, em muitos casos, a reabordagem cirúrgica para debridamento e coleta de material para identificação do micro-organismo responsável.

O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) dos hospitais participantes realizou a vigilância epidemiológica e o rastreamento dos casos que preencheram os critérios definidos para infecção. A vigilância pós-alta no seguimento dos pacientes foi realizada por meio de contato telefônico 30 dias após o procedimento cirúrgico. Os pacientes foram questionados quanto ao estado de saúde e avaliados quanto à definição de infecção cirúrgica.

Neste estudo, foram selecionadas sete instituições participantes do REPLICCAR II, que tiveram a participação do SCIH para a conferência dos desfechos infecciosos de acordo com estes critérios e definições do NHSN. Ainda, as instituições de estudo dispõem de programas de qualidade hospitalar e realizam o Protocolo de Prevenção para Cirurgias Seguras da Organização Mundial de Saúde.

Para garantir a homogeneidade da amostra, no estudo foram considerados os casos de DSWI diagnosticados em pacientes até 30 dias após a CRM. Este critério segue as definições internacionais de vigilância epidemiológica e tem a intenção de garantir que casos mais complexos, com múltiplas complicações, que venham a desenvolver infecção de ferida operatória secundária ou, como complicação final, não entrem para esta avaliação<sup>49</sup>. As infecções superficiais também foram incluídas no banco do

REPLICCAR II, contudo não foram utilizadas para a composição do modelo de predição: *DEWINSORE*.

#### 4.4 Auditoria interna

Para a auditoria interna dos dados incluídos na plataforma REDCap, todos os envolvidos na coleta de dados receberam treinamento prévio e o material ficou disponível na plataforma para consulta (com acesso seguro de usuário e senha). Aqui, quatro investigadores qualificados (*data managers*) participaram de visitas nos hospitais participantes do REPLICCAR II. Sendo assim, no primeiro ano de registro duas auditorias de qualidade foram organizadas e executadas, uma direta - no período de seis meses e outra indireta – um ano. Estas análises de qualidade dos registros não apenas quantificaram dados inconsistentes e faltantes, mas foram um gatilho para os indivíduos envolvidos no REPLICCAR II melhorarem a coleta de dados (que durou dois anos)<sup>44</sup>.

Foram incluídos para a análise os pacientes que cumpriam os critérios diagnósticos para CRM, de acordo com Guidelines<sup>50</sup>, sendo:

- (1) Lesão de tronco  $\geq 50\%$ .
- (2) Lesão da artéria proximal  $\geq 50\%$ .
- (3) Doença bi- ou triarterial com estenose arterial  $\geq 50\%$  e fração de ejeção  $\leq 35\%$ .
- (4) Lesão hemodinâmica de artéria patente com estenose  $\geq 50\%$  e sintomas de angina equivalente, CCS IV ou angina instável (com resposta insuficiente na terapia medicamentosa).
- (5) Infarto agudo do miocárdio sem sucesso na intervenção percutânea.
- (6) Deterioração clínica pós-intervenção percutânea.

Garantindo os critérios de inclusão e as variáveis que confirmam estes critérios, o banco de dados do estudo REPLICCAR II manteve rigorosidade quanto à avaliação de qualidade dos registros do estudo observacional por meio de completude, precisão e acurácia<sup>44</sup>.

## 4.5 Análise de dados

Os dados foram analisados em programa estatístico STATA versão 16 (StataCorp, Texas, USA) e *software* R Studio.

Por meio do do STATA foi avaliada a distribuição dos dados pelo Teste de *Shapiro Wilk*. Categorias foram descritas em frequências absoluta e relativa, com variáveis numéricas expressas em média, desvio-padrão e intervalo de confiança de 95%. O Teste *t* de *Student* ou *Mann Whitney* foi aplicado para verificar a diferença estatística, de acordo com a distribuição de normalidade dos dados. A análise de associação foi feita pelo Teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher.

A atribuição de dados pelo método de MICE foi realizada no *software* R Studio, utilizando os pacotes: *tidyverse*, *devtools*, *heaven*, *mice*, *ggplot2* and *VIM*. Após a atribuição dos dados perdidos pelo método de *MICE* em dez replicações, foram avaliados separadamente o ponto de estimativa e erro padrão de cada banco completo e, ao final, verificamos a distribuição por meio das proporções e histogramas do banco de dados.

Além disso, a avaliação de risco multivariada foi elaborada por meio de regressão logística binária e múltipla, com método de LASSO com dez passos de validação cruzada (*10-fold cross-validation*). As variáveis referentes a risco foram categorizadas em binárias para a elaboração do modelo de predição e verificadas quanto ao erro padrão e coeficientes. Foram considerados significativos os valores de *p* menores que .05.

A validade interna foi realizada pelo método bayesiano de regressão (BART *Machine*), com os parâmetros: número de árvores (50), número de *burn-in* (250), interações pós *burn-in* (1000), *alpha*= 0,95, *beta*= 2, *k*= 2, *q*= 0,9 e *nu*= 3. A amostra foi dividida aleatoriamente pela metade entre treinamento (*n*= 2.049, *p*= 55) e teste (*n*= 2.036, *p*=55). A análise foi executada no *software* R Studio pelo uso dos pacotes: *bartmachine*, *caret* e *pROC*.

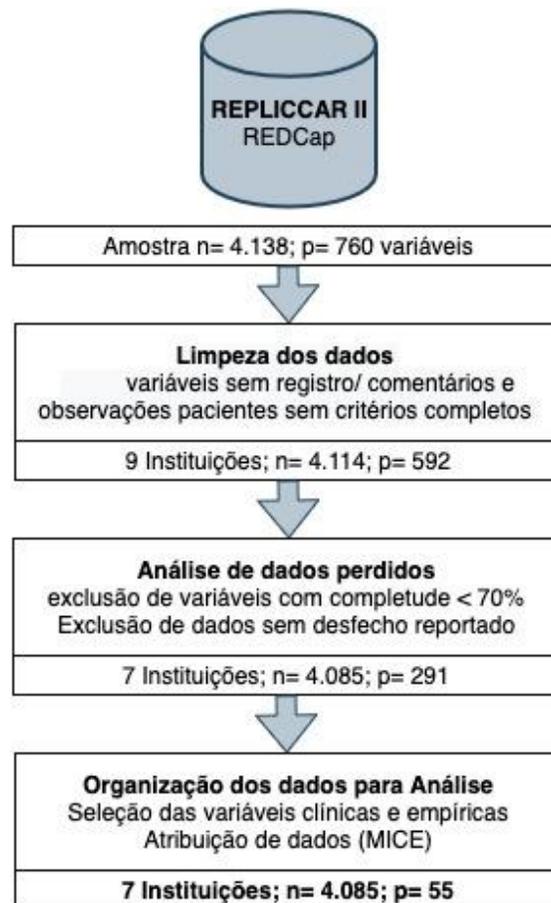
### 4.5.1 Limpeza, organização e completude do banco de dados para análise

Inicialmente os dados foram organizados em planilha Excel, em que foram incluídos dados de todos os centros participantes (nove instituições do Estado de São Paulo). A limpeza dos dados consistiu na avaliação de completude das variáveis do

banco e contemplou a porcentagem de dados perdidos e o tipo de perda de dados (*missing completely at random* - MCAR) da base de dados do estudo REPLICCAR II. Para gerar o modelo foi realizada a atribuição dos dados perdidos para as variáveis com mais de 70% de completude, utilizando o método estatístico de atribuição múltipla. Desta forma, foi considerada a probabilidade de DSWI para pacientes que desenvolveram infecções até 30 dias, ou não infectados que morreram antes desse período, mas tinham características relacionadas à DSWI. Sendo assim, foram realizadas dez atribuições de dados pela técnica MICE, cujos valores foram preenchidos, considerando a probabilidade de DSWI em até 30 dias.

No fluxograma abaixo, estão descritas as etapas de avaliação para limpeza e organização dos dados (Figura 2):

*Figura 2 Fluxograma das etapas de limpeza e organização da base de dados do Estudo REPLICCAR II para a elaboração do modelo DEWINSCORE. INCOR HCFMUSP, 2021.*



#### 4.5.2 Elaboração do modelo de predição

Todos os pacientes incluídos na análise tinham critérios de cirurgia preenchidos (n= 4.085) e 55 variáveis com sugestão clínica e empírica demonstraram estar associadas a DSWI em até 30 dias de pós-operatório.

No quadro 1, abaixo, estão descritas as etapas, desde a limpeza da base de dados do REPLICCAR II até a aplicação do método de seleção das variáveis do modelo:

Quadro 1 Etapas de organização da base de dados para o desenvolvimento do *DEWINSORE*. INCOR HCFMUSP, 2021.

(I) Limpeza, organização da base de dados do estudo REPLICCARII.
(II) Seleção das variáveis candidatas para a DSWI em pacientes submetidos a CRM de acordo com a literatura médico-científica. Todas as variáveis candidatas envolveram tanto credibilidade clínica como empírica.
(III) Completude dos dados faltantes pelo método de MICE ( <i>Multivariate imputation by chained equations</i> ) <sup>51</sup> .
(IV) Avaliação de risco competitivo entre morte e infecção ( <i>competing risk</i> ) <sup>52</sup> , sendo realizada uma análise de tempo de sobrevida, visto que pacientes com risco de infecção poderiam ter ido a óbito antes da ocorrência do evento.
(V) Regressão de LASSO ( <i>Least Absolute Shrinkage and Selector Operator</i> ) para regularização e seleção das 55 variáveis (características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes) que apresentaram associação significativa para DSWI. A regressão de LASSO é um método estatístico de aprendizado em máquina ( <i>machine learning</i> ) que realiza tanto a seleção como a regularização estatística das variáveis com o objetivo de aumentar a acurácia para a predição e interpretabilidade do modelo estatístico <sup>53</sup> .

#### 4.5.3 Avaliação do modelo

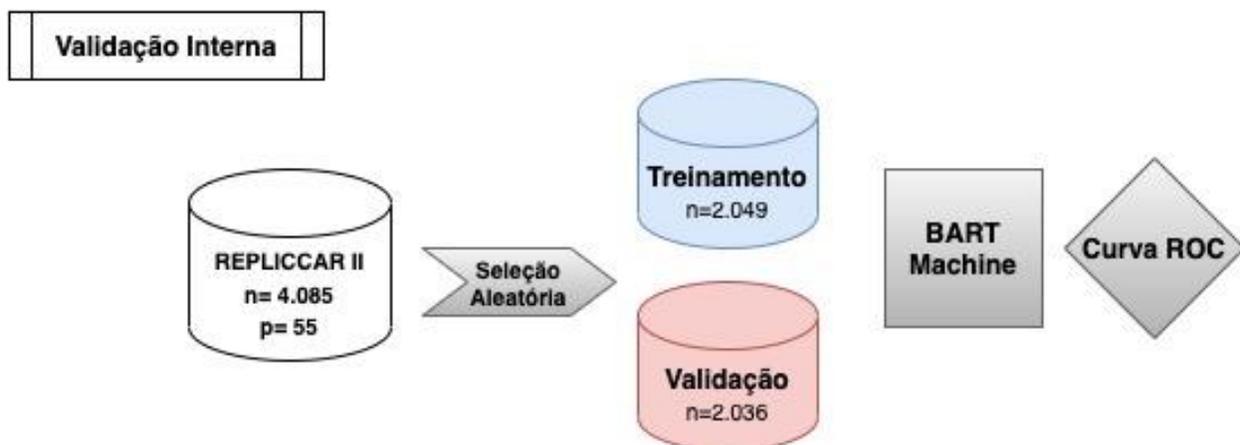
Com relação à validação do modelo, utilizamos a curva de calibração *in-the-large* em função das críticas relacionadas à técnica do Teste de *Hosmer-Lemeshow* na formulação do EuroSCORE II<sup>54</sup>. A calibração será plotada em gráfico de Diagrama de

Dispersão (*Calibration Curve*) e a análise de discriminação será avaliada pela área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), na qual serão considerados de boa discriminação e acurácia os valores de área sob a curva ROC acima de 0,75.

#### 4.5.4 Validação interna e externa

Para a avaliação de desempenho, o modelo foi comparado quanto à calibração e discriminação do padrão ouro (STS para infecção profunda)<sup>29</sup>. Na validação interna os dados foram aleatoriamente divididos entre amostra de treinamento (50%) e validação (50%). Em seguida, um método de aprendizado em máquina (*machine learning*) BART (*Bayesian Additive Regression Trees*) foi utilizado para avaliar a discriminação dos dados das amostras de treinamento e validação (Figura 3).

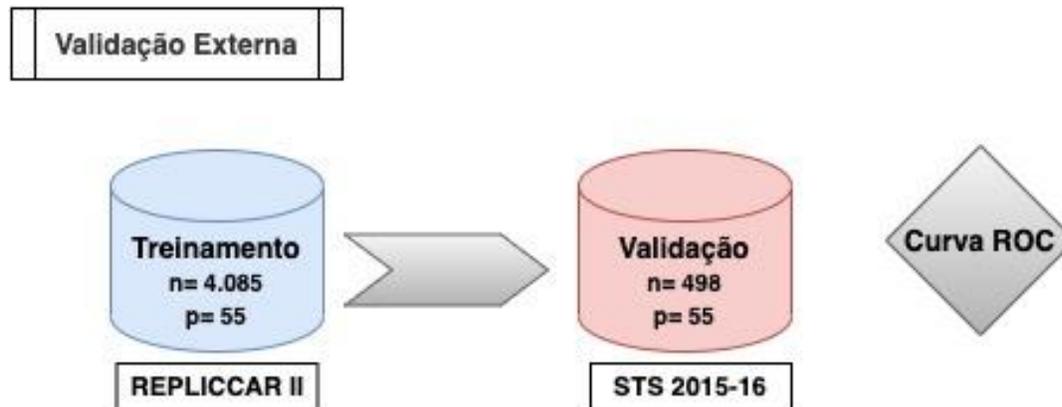
Figura 3 Validade interna do DEWINSORE pelo método bayesiano (BART Machine), dividindo aleatoriamente 50% da amostra do estudo REPLICCAR II em treinamento e 50% da amostra em validação. INCOR HCFMUSP, 2021.



Para validação externa, foi utilizado o banco de dados de 2015-2016 (dados do Hospital Samaritano Paulista de outro período, diferente daqueles utilizados na criação do modelo) de um dos hospitais participantes, com 498 procedimentos de CRM isolada (Figura 3). Também nesta amostra houve comparação quanto à calibração (*in-the-large*)

e à discriminação (Curva ROC) do novo modelo, chamado de DEWINSORE, *versus* o padrão ouro do STS para infecção profunda esternal (*PredDeep*).

Figura 4 Validação externa do DEWINSORE na amostra do REPLICCAR II (n= 4.085) versus a amostra do Hospital Samaritano Paulista (STS Adult Cardiac Surgery Database) dos anos de 2015-2016 (n= 498). INCOR HCFMUSP, 2021.



#### 4.6 Reclassificação (NRI - *Net Reclassification Improvement*) e Melhora de Discriminação Integrada (IDI - *Integrated Discrimination Improvement*)

Para verificar o desempenho do modelo novo comparado ao antigo, foi utilizado o cálculo de NRI, de acordo com a fórmula abaixo<sup>54</sup>:

$$NRI = [(P_{subindo|E}) - (P_{descendo|E})] + [(P_{subindo|NE}) - (P_{descendo|NE})]$$

Onde,

P= probabilidade; E= evento; NE= não evento.

O NRI é focado nas tabelas de reclassificação construídas separadamente para os pacientes que apresentaram eventos e para os casos de não eventos. É utilizado para quantificar o movimento correto de aumento e redução dos casos, de acordo com as categorias (quintiles).

O IDI não necessita das categorias e foca nas diferenças entre a Sensibilidade Integrada (SI) e “1- Especificidade” para modelos com e sem o evento.

$$IDI = (\bar{p}_{novo\ modelo|E} - \bar{p}_{novo\ modelo|NE}) - (\bar{p}_{modelo\ antigo|E} - \bar{p}_{modelo\ antigo|NE})$$

No qual p é a probabilidade média predita pelos modelos estudados.

#### 4.7 Análise de custo

O método de microcusteio, contendo o rateio de recursos e serviços, foi utilizado para executar a avaliação de custo, os grupos foram homogeneizados por meio do escore de propensão (*Propensity Score Matching*), pelo uso de regressão logística e *caliper* de 0.05 com relação ao desfecho de infecção profunda esternal. Mediastinite e osteomielite foram avaliadas separadamente.

Na análise de microcusteio, os valores referentes aos recursos adicionais de estadia, cuidados assistenciais, fármacos e insumos médicos foram avaliados no pré e pós-operatório dos pacientes com e sem infecção.

As variáveis independentes foram: duração do pré-operatório em dias, sexo, índice de massa corporal, diabetes, hipertensão, pneumonia, insuficiência renal, dislipidemia, hematócrito abaixo de 40%, DPOC e *status* cirúrgico de urgência.

Com os grupos equilibrados quanto ao risco pré-operatório, os casos foram pareados entre pacientes com e sem infecção. Para esta análise, foram considerados somente os casos do Instituto do Coração (INCOR HC FMUSP), pela diversidade e heterogeneidade nos sistemas de custo. Desta forma, o custo incremental ajustado ao risco foi calculado subtraindo do custo dos casos, o custo médio dos controles. A variação percentual (porcentagem de aumento) foi calculada conforme equação abaixo. Os dados foram reportados em média e intervalo de confiança de 95%.

$$\text{Variação percentual (\%)} = \frac{(\text{custo inf} - \text{custo controle})}{\text{custo controle}} \times 100$$

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Criação do modelo *DEWINSORE - DEep Wound Infection SCORE*

No total 4.085 pacientes foram incluídos; destes, 2,47% tiveram infecções profundas (DSWI) em até 30 dias (n= 101). Considerando o risco competitivo de mortalidade, foram observados 104 óbitos em 30 dias. Destes, 3% morreram por DSWI no período. A média total de idade foi de 63,3 anos com intervalo de confiança de 95% entre 62,9 e 63,5. A média total de IMC foi de 27 kg/cm<sup>2</sup> (IC95% 26,9 – 27,2) e as comorbidades mais frequentes foram diabetes (49%), hipertensão arterial (88%), dislipidemia (62%) e infarto prévio (52%). As características da amostra entre infectados e não infectados estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 Características basais da amostra de pacientes submetidos à CRM com e sem DSWI (n= 4.085). REPLICCAR II, São Paulo, Brasil, 2021.

	DSWI				Valor de p
	Sim (n= 101)		Não (n= 3.984)		
	n	%	n	%	
<b>Idade (anos)*</b>	63,6 ± 9,5		63,2 ± 9,2		0.777
<b>Gênero</b>					0.000
Feminino	50	49,5	2.984	74,9	
Masculino	51	50,5	1.000	25,1	
<b>Tipo de admissão</b>					0.001
Eletivo	43	42,6	2.216	55,6	
Urgência / emergência	35	34,7	762	19,1	
Transferência	22	21,8	986	24,7	
Outro	1	1,0	20	0,5	
<b>Índice de massa corporal - IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	29,0 ± 5,5		27,4 ± 4,3		0.018
<b>Diabetes</b>	72	71,3	1.938	48,6	0.000
<b>Falha renal</b>	13	12,9	283	7,1	0.027
<b>Diálise</b>	5	5,0	76	1,9	0.030
<b>Doença pulmonar crônica</b>	1	1,0	196	4,9	0.040
<b>Terapia broncodilatadora</b>	4	4,0	97	2,4	0.086
<b>Pneumonia</b>	5	5,0	436	10,9	0.031
<b>Infarto prévio</b>					0.022
< 21 dias	27	26,7	711	17,8	
<b>Hemoglobina (mg/dL)*</b>	12,6 ± 1,86		13,5 ± 1,79		0.000
<b>Hematócrito (%)*</b>	38 ± 5,1		40 ± 4,9		0.000
<b>Leucócitos (mm<sup>3</sup>)*</b>	8,9 ± 0,75		8,6 ± 1,6		0.094
<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)*</b>	12,3 ± 0,32		12,2 ± 0,31		0.054
<b>Angina CCS 4</b>	15	14,9	408	10,2	0.081
<b>Insuficiência cardíaca</b>	15	14,9	373	9,4	0.075

<b>NYHA ≥ III</b>	3	3,0	140	3,5	0.052
<b>Anticoagulantes</b>	46	45,5	1.465	36,8	0.071
<b>Doença triarterial</b>	15	14,9	1.060	26,6	0.001
<b>Insuficiência aórtica</b>					0.000
Mínima	22	21,8	345	8,7	
Discreta	14	13,9	577	14,5	
Moderada	1	1,0	47	1,2	
<b>Insuficiência mitral</b>					0.004
Mínima	19	18,8	587	14,7	
Discreta	44	43,6	1344	33,7	
Moderada	9	8,9	200	5,0	
<b>Insuficiência tricúspide</b>					0.000
Mínima	30	29,7	637	16,0	
Discreta	21	20,8	675	16,9	
Moderada	4	4,0	36	0,9	
<b>Status da cirurgia</b>					0.000
Eletiva	54	53,5	2.600	65,3	
Urgência	43	42,6	1.371	34,4	
Emergência	4	4,0	13	0,3	
<b>Menor temperatura Intraoperatória (°C)*</b>	33,2 ± 1,9		33,8 ± 1,9		0.001
<b>Duração da cirurgia (horas)*</b>	5,9 ± 1,7		4,7 ± 1,6		0.000
<b>Tempo de perfusão (minutos)*</b>	87,1 ± 31,6		75,5 ± 29,2		0.000
<b>Tempo de anóxia (minutos)*</b>	69,8 ± 30,8		58,4 ± 24,8		0.001
<b>Uso da artéria torácica interna (ITA)</b>					
Direita	20	19,8	476	11,9	0.017
Esquerda	95	94,1	3714	93,2	0.470
Ambas (BITA)	19	18,8	450	11,3	0.019
<b>Uso da artéria radial</b>	10	9,9	177	4,4	0.010
<b>Hemoglobina intraoperatória (mg/dL)*</b>	8,9 ± 1,6		9,2 ± 2,1		0.001
<b>Hematócrito intraoperatório (%)*</b>	26,6 ± 5,2		28,0 ± 5,3		0.008
<b>Maior glicose intraoperatória (mg/dL)*</b>	205,1 ± 61,4		179,6 ± 59,9		0.000
<b>Transfusão sanguínea intraoperatória</b>	30	29,7	700	17,6	0.002

\*Média ± Desvio-padrão

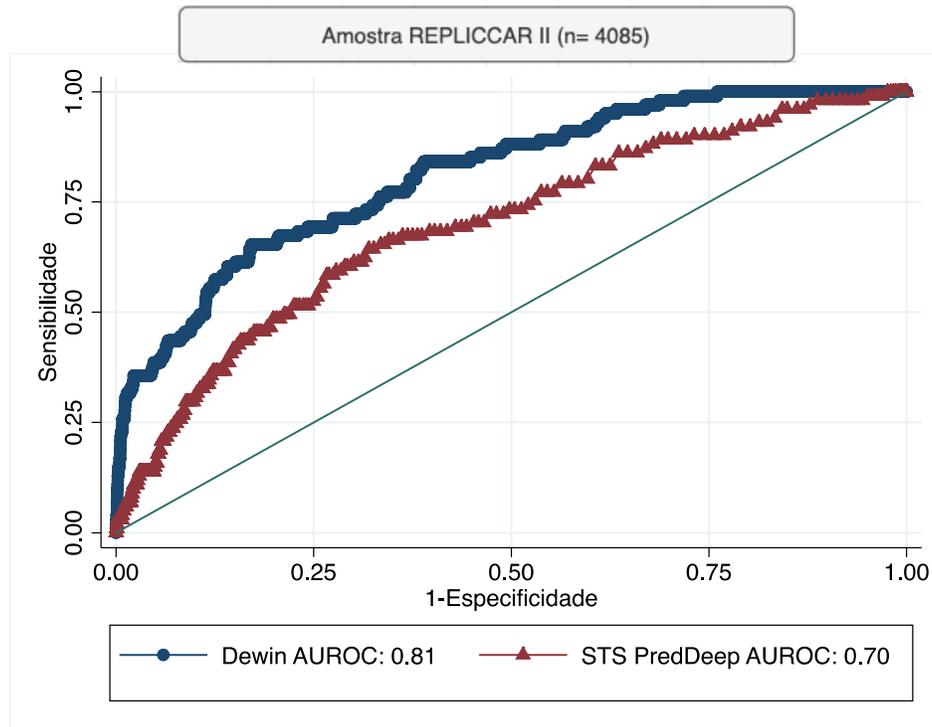
Dentre as 55 variáveis incluídas no modelo foram selecionadas pela regressão logística de LASSO 27 variáveis com  $\lambda = 0,002$  e variação (*deviance*) pós-validação cruzada de 0,191. Após a avaliação dos coeficientes penalizados, foi selecionado o modelo com melhor ajuste, com sete variáveis e  $\lambda$  de 0,006. Na Tabela 2 estão descritos os coeficientes ativos no modelo.

Tabela 2 Variáveis selecionadas pela Regressão de LASSO (10-fold cross-validation). *DEWINSORE*, REPLICCAR II, INCOR HCFMUSP, 2021.

Covariantes	Coefficiente	Erro padrão
Sexo F	0,246	0,267
IMC	0,041	0,025
Diabetes	0,134	0,279
Hemoglobina pré-operatória	-0,182	0,236
Status emergência	0,132	0,793
Duração da cirurgia	0,433	0,091
BITA	0,020	0,308
Constante	-3,851	-

Após a criação do modelo, foi verificada a discriminação do *DEWINSORE* pela área sob a curva ROC. Os resultados foram comparados com o escore para infecção profunda da STS, o *STS PredDeep* (Figura 5). O *DEWINSORE* obteve uma AUC ROC de 0,81 (IC95% 0,77 – 0,86) e o *STS PredDeep* AUC ROC de 0,70 (IC95% 0,64 – 0,75), sendo estatisticamente diferentes ( $\chi^2 = 20,94$ ; Prob >  $\chi^2 = 0.000$ ).

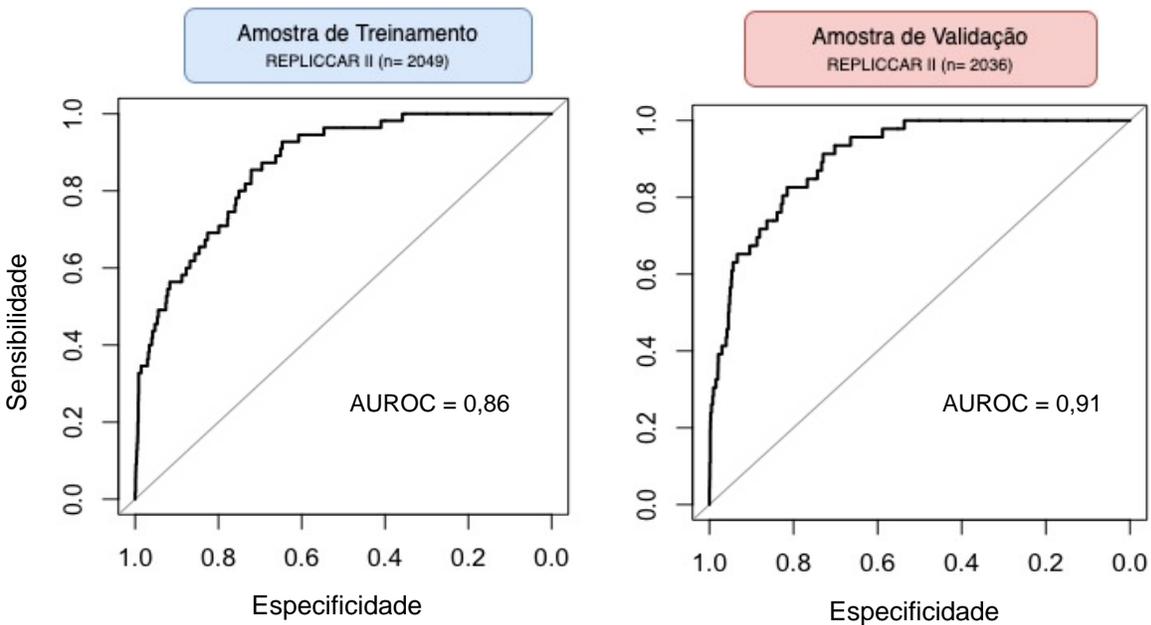
Figura 5 Curva ROC para discriminação do novo modelo *DEWINSORE* versus o *STS PredDeep*. REPLICCAR II (n= 4.085), São Paulo, Brasil 2021.



## 5.2 Validação interna

Para a validação interna, foi utilizado o modelo bayesiano BART, no qual a amostra de 4.085 pacientes foi dividida de forma aleatória (utilizando o *software* estatístico RStudio) entre treinamento (50%) e validação (50%). No grupo de treinamento (n= 2.049), o método de aprendizado em máquina com as variáveis do *DEWINSORE* atingiu uma AUC ROC de 0,86 com erro de classificação de 0,027. No grupo de validação (n= 2.036), o modelo bayesiano chegou a um poder de discriminação de 0,91 (erro de classificação de 0,023) com a base de dados do *DEWINSORE* (Figura 6).

Figura 6 Curva ROC do *DEWINSORE* referente à validação interna pelo modelo bayesiano (BART machine). REPLICCAR II, São Paulo, Brasil, 2021.



### 5.3 Validação externa

A validação externa, realizada a partir dos dados do Hospital Samaritano Paulista 2015-2016, incluiu 498 pacientes de CRM isolada. A média de idade foi de 61,7 (DP=9,5), 78,5% eram do gênero feminino; 54,6%, diabéticos, e 88% tinham hipertensão arterial. A Tabela 3 demonstra a heterogeneidade entre as características da amostra de treinamento (REPLICCAR II) e esta validação externa.

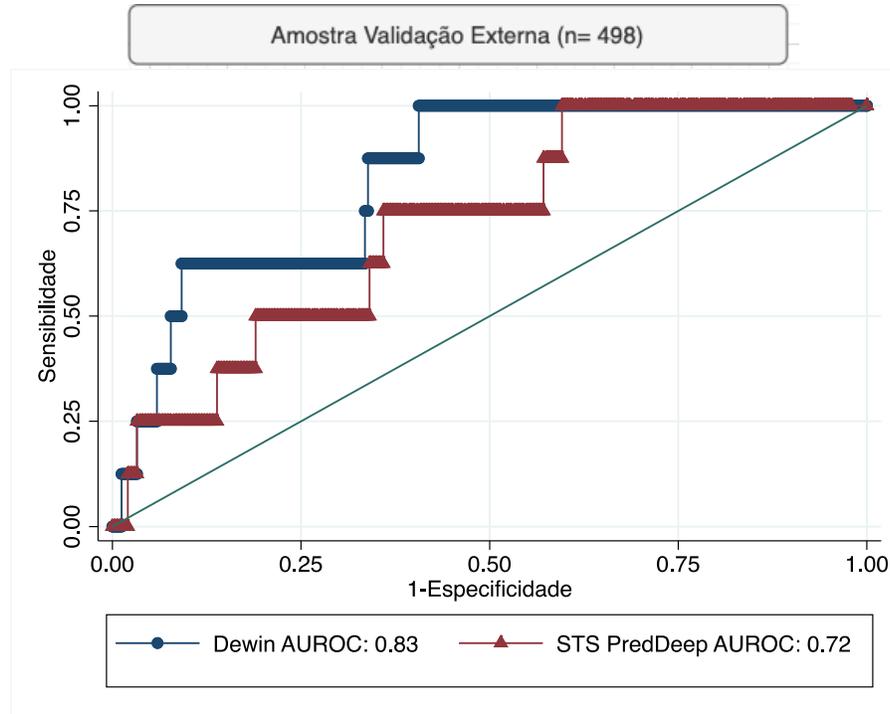
Tabela 3 Características basais e fatores de risco dos grupos de treinamento (REPLICCAR II) e validação externa (STS Samaritano Paulista). São Paulo, Brasil, 2021.

	Treinamento (n= 4.085)		Validação (n= 498)		Valor de p
	n	%	n	%	
<b>Idade (anos)</b>	63,3 +/- 9,2		61,7 +/- 9,5		0.000
<b>Gênero feminino</b>	3.094	75,74	391	78,51	0.040
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,0 +/- 4,3		28,2 +/- 4,5		0.000
<b>Clearance de creatinina (ml/min)</b>	100,8 +/- 129		83,6 +/- 31,5		0.003
<b>Diabetes</b>	2.010	49,20	272	54,62	0.023
<b>Insulinodependente</b>	573	14,03	74	14,86	0.614
<b>Falha renal</b>	296	7,25	15	3,01	0.000
<b>Doença pulmonar crônica</b>	197	4,82	35	7,03	0.034
<b>Doença arterial periférica</b>	287	7,03	29	5,82	0.317
<b>Doença cerebrovascular</b>	394	9,65	54	10,84	0.395
<b>Hemoglobina (mg/dL)</b>	13,5 +/- 1,8		13,9 +/- 1,7		0.000
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,2 +/- 1,1		1,2 +/- 1,0		0.366
<b>Classe funcional angina CCS</b>					0.000
I	1.988	48,67	294	59,04	
II	980	23,99	107	21,49	
III	694	16,99	80	16,06	
IV	423	10,35	17	3,41	
<b>Arritmia</b>	126	3,08	38	7,63	0.000
<b>Bloqueadores de cálcio</b>	694	16,99	58	11,65	0.002
<b>Anticoagulantes</b>	1.511	36,99	93	18,67	0.000
<b>Doença coronariana</b>	3.984	97,53	498	100,00	0.000
<b>Número de vasos afetados</b>					0.000
1	42	1,03	8	1,61	
2	372	9,11	49	9,84	
3	1.075	26,32	441	88,55	
>3	2.641	64,65	0	0,00	
<b>Status da cirurgia</b>					0.001
Eletiva	2.654	64,97	281	56,43	
Urgência	1.414	34,61	216	43,37	
Emergência	17	0,42	1	0,20	
<b>Tempo de pré-operatório (dias)</b>	4,5 +/- 5,2		1,9 +/- 2,7		0.000
<b>Menor temperatura Intraoperatória (°C)</b>	33,8 +/- 1,9		32,7 +/- 1,9		0,000
<b>Duração da cirurgia (horas)</b>	4,8 +/- 1,6		5,4 +/- 1,2		0.000
<b>Tempo de perfusão (minutos)</b>	75,8 +/- 29,3		85,7 +/- 40,7		0.000
<b>Uso da artéria radial</b>	187	4,58	17	3,41	0.234

Balão intra-aórtico	175	4,28	5	1,00	0.000
Menor hemoglobina intraoperatória (mg/dL)	9,2 +/- 2,1		9,3 +/- 1,3		0.472
Maior glicemia Intraoperatória (mg/dL)	180,3 +/- 60		145 +/- 46,5		0.000
Transfusão sanguínea intraoperatória	730	17,87	134	26,91	0.000
Dupla artéria torácica interna (BITA)	469	11,48	45	9,04	0.103
Antibiótico profilaxia cirúrgica	4.067	99,56	498	100,00	0.138
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	227.517 +/- 66.463		219.656 +/- 62.788		0.012
Pneumonia	441	10,80	21	4,22	0.000
Intervenção percutânea prévia	624	15,28	218	43,78	0.000
Terapia broncodilatadora	68	1,66	13	2,61	0.130
Doença artéria torácica	9	0,22	5	1,00	0.003
Síncope	77	1,88	17	3,41	0.023
Choque cardiogênico	23	0,56	0	0,00	0.093
Ressuscitação	8	0,20	0	0,00	0.323
Hipertensão arterial	3.602	88,18	434	87,15	0.504
Dislipidemia	2.515	61,57	338	67,87	0.006
Hematócrito (%)	39,9 +/- 5		40,9 +/- 4,6		0.000
Fração de ejeção (%)	57,6 +/- 12,2		58,6 +/- 10,2		0.101
Doença hepática	57	1,40	15	3,01	0.006
Depressão	103	2,52	12	2,41	0.880
Imunossupressão	26	0,64	7	1,41	0.055
Histórico familiar doença cardíaca	659	16,13	205	41,16	0.000
Câncer	80	1,96	25	5,02	0.000
Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	8,2 +/- 7,6		7,9 +/- 2,3		0.430
Insuficiência cardíaca prévia	388	9,50	86	17,27	0.000
Infarto prévio	2.162	52,93	215	43,17	0.000
Infecção profunda de ferida esternal (DSWI)	101	2,47	8	1,61	0.231

A prevalência observada de DSWI foi de 1,61% e a média predita do escore para infecção profunda do STS foi de 0,24 e 2,65 pela avaliação por *DEWINSORE*. A AUC ROC foi de 0,72 (IC95% 0,56 – 0,88) e 0,83 (IC95% 0,72 - 0,95) para o STS e *DEWINSORE* na amostra de validação, respectivamente (Figura 7).

Figura 7 Curva ROC para discriminação do DEWINSCORE e STS PredDeep na amostra de validação externa (STS Samaritano Paulista). São Paulo, Brasil, 2021.



#### 5.4 Calibração *in-the-large*

No que diz respeito à calibração *in-the-large*, foram divididas quatro categorias estatísticas (quartis), verificando que o *DEWINSCORE* teve valores observados e preditos muito próximos e demonstraram ótima calibração comparados aos do STS na amostra de treinamento, na qual o STS subestimou o risco de DSWI na amostra multicêntrica avaliada (Tabela 4).

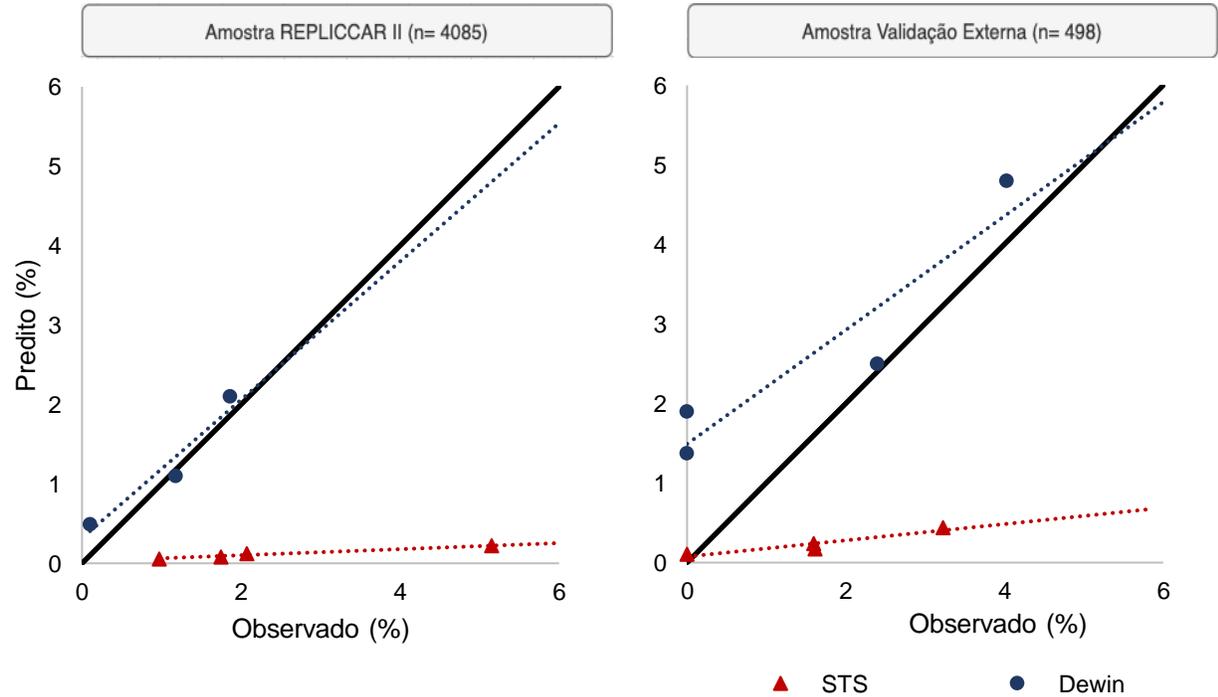
Entretanto, na amostra de validação externa o STS subestimou o risco de infecção, enquanto o *DEWINSCORE* o superestimou (Figura 8).

Tabela 4 Calibração *in-the-large* (com quatro quartis) para os escores *PredDeepSTS* e *DEWINSORE* na validação externa e treinamento do modelo. São Paulo, Brasil, 2021.

Quartis	Amostra de treinamento (n= 4.085)						Amostra de validação externa (n= 498)					
	DEWIN			STS			DEWIN			STS		
	n	P	O	n	P	O	n	P	O	n	P	O
1	1022	0.5	0.1	1028	0.1	1.0	125	1.4	0	125	0.1	0
2	1021	1.1	1.2	1032	0.1	1.7	124	1.9	0	124	0.2	1.6
3	1021	2.1	1.9	1015	0.1	2.1	125	2.5	2.4	125	0.2	1.6
4	1021	6.2	6.8	1010	0.2	5.2	124	4.8	4.0	124	0.4	3.2

n: número de observações; O: observado; P: predito.

Figura 8 Calibração *in-the-large* do *DEWINSORE* e *STS PredDeep* para validação externa (*STS Samaritano Paulista*). São Paulo, Brasil, 2021.



### 5.5. Reclassificação pelo NRI (*Net Reclassification improvement*) e IDI (*Integrated discrimination improvement*)

O NRI e IDI foram propostos como alternativas para comparar e avaliar a melhora quanto a AUC entre os modelos de risco. Desta forma, considerando o NRI, o novo modelo apresentou uma melhora nas classificações de 29% comparado ao modelo antigo (STS *PredDeep*), no que diz respeito à predição de infecção profunda. O IDI representa a melhora em média das predições do novo modelo comparado ao modelo antigo. Neste estudo, o IDI foi de 0,065, demonstrando que a curva de discriminação do novo modelo (DEWIN) apresentou melhora média nas predições de eventos de cerca de 6,5% a mais do que o escore original (STS *PredDeep*).

Tabela 5 Reclassificação Net (NRI) entre os modelos DEWIN e STS. São Paulo, Brasil, 2021.

Evento (DSWI)		Quintiles	DEWIN					Total
			1	2	3	4	5	
<b>Não</b>	STS	1	379	217	138	67	36	837
		2	223	221	175	137	63	819
		3	128	181	172	184	123	788
		4	71	132	203	187	186	779
		5	16	57	122	224	342	761
	Total		817	808	810	799	750	3984
<b>Sim</b>	STS	1	0	2	3	1	2	8
		2	0	3	0	4	6	13
		3	0	2	2	2	6	12
		4	0	1	0	4	16	21
		5	0	1	2	7	37	47
	Total		0	9	7	18	67	101

Linha inteira: Probabilidade descendo.

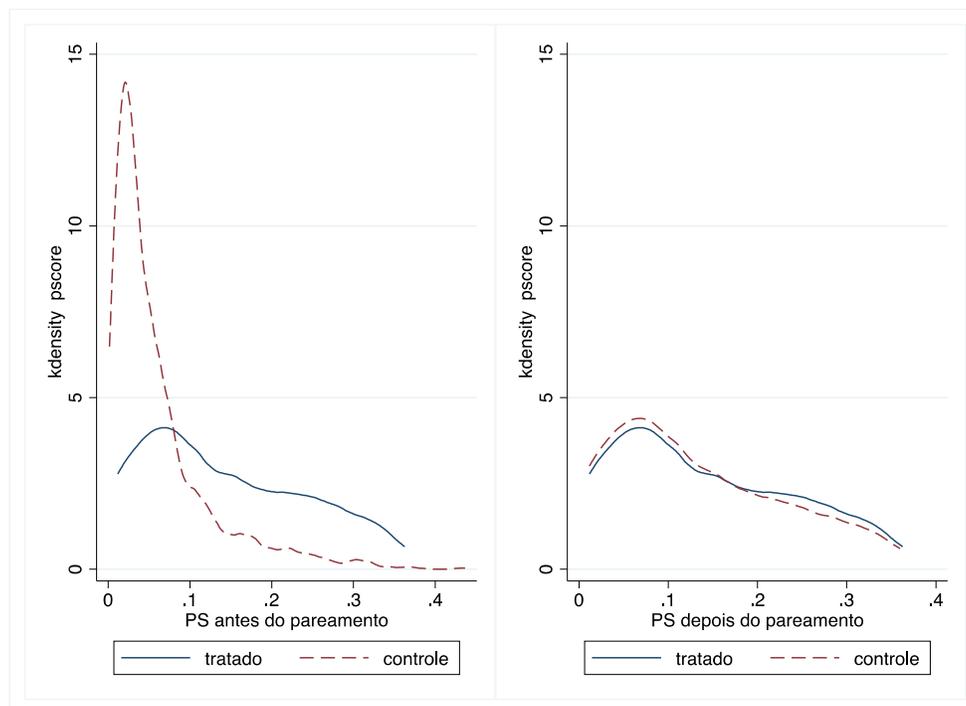
Linha pontilhada: Probabilidade subindo.

## 5.6 Pareamento da amostra para avaliação de custo

Com a intenção de reduzir o viés e garantir homogeneidade para a avaliação de custo foram analisados os dados de apenas uma instituição, o Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP.

No total, 1.120 observações de CRM isolada como procedimento primário do banco REPLICCAR II foram utilizadas para homogeneizar (PSM) características dos pacientes infectados e não infectados. A prevalência de infecção profunda de esterno (incluindo as mediastinites e osteomielites) foi de 6,16% (69/ 1.121), das quais 1,4% foram mediastinites. Dentre os pacientes infectados, a mortalidade hospitalar (total de óbitos) foi de 8,7%, sendo a mortalidade operatória (até 30 dias) de 1,4% (n= 1). O risco de morte predito pelo STS no grupo de pacientes infectados foi em média de 1,14% (DP= 0,9). Já o risco predito de infecção profunda (STS *PredDeep*) foi de 0,19% (DP=0,1). Entre os pacientes que não apresentaram episódios infecciosos, a média de risco de morte foi de 1,1% e de 0,12% para infecção profunda.

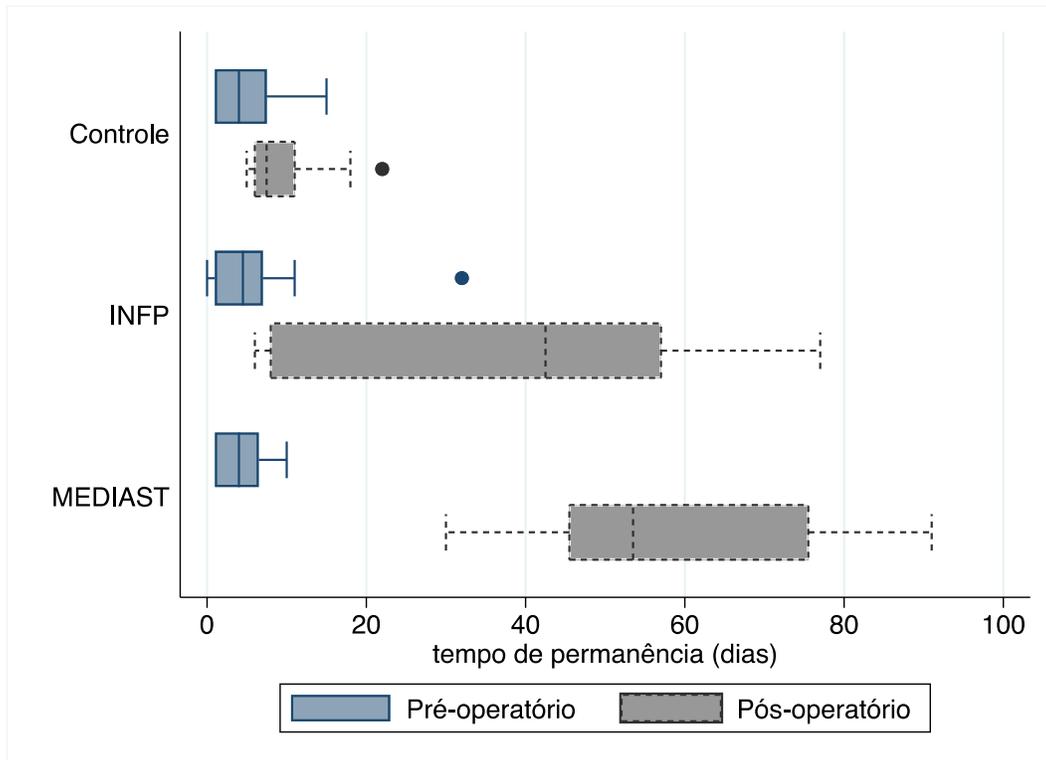
Figura 9 Distribuição pré e pós-pareamento por escore de propensão na amostra de pacientes do INCOR para avaliação de custo. São Paulo, Brasil, 2021.



Devido a características de severidade dos doentes, para garantir melhor comparação e pareamento entre casos, dividimos as InfP e Mediast em grupos para comparação com os controles. No total, 53 InfP e 16 Mediast foram pareadas por escore de propensão para homogeneização e seleção dos pacientes do grupo controle (não infectados). A distribuição e heterogeneidade da amostra antes e após o pareamento pode ser observada na Figura 9.

Após o cálculo do escore de propensão, o gênero feminino (51%;  $p= 0.010$ ) e a glicemia pré-operatória (média de 151 mg/dL;  $p= 0.047$ ) demonstraram associação significativa para pacientes do grupo InfP, comparado ao grupo controle. Já com relação ao pareamento dos casos de mediastinite, observamos boa homogeneização entre os grupos para todas as variáveis de características prévias.

Figura 10 Dispersão do tempo de permanência pré e pós-operatório entre os grupos. São Paulo, Brasil, 2021.



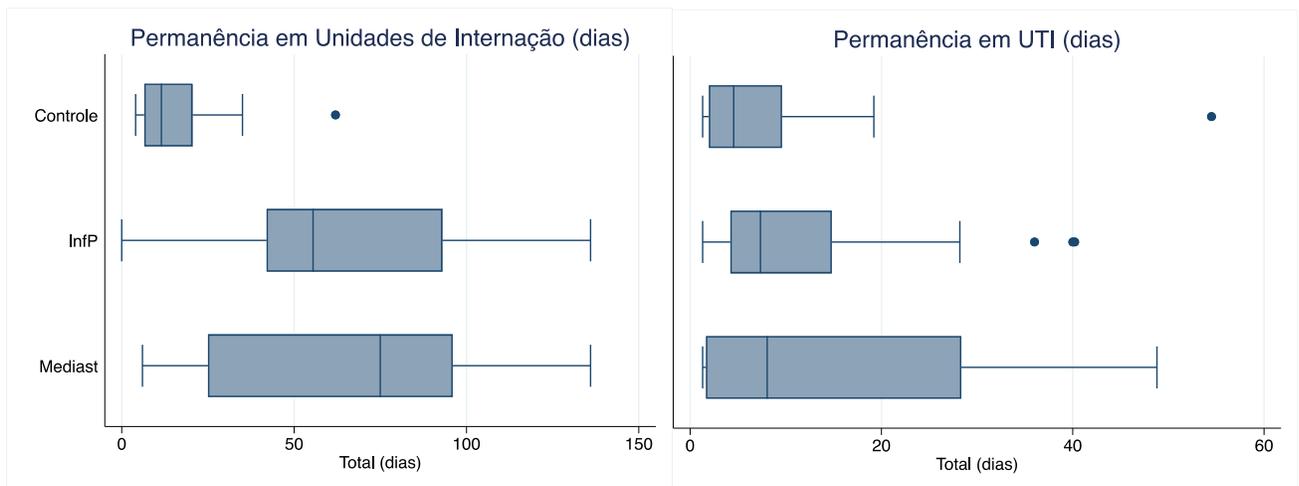
Na Figura 10, acima, verificamos a distribuição do tempo de permanência comparando os pares combinados dos casos infectados e não infectados. A variável de tempo pré-operatório foi utilizada como um dos parâmetros para o escore de propensão;

desta forma, não verificamos diferenças significativas entre os grupos nesse período. Entretanto, como esperado, o tempo de permanência pós-operatório apresentou maior dispersão com diferenças significativas para os pacientes com complicações infecciosas, tanto no grupo InfP, como no Mediast.

Mesmo com pareamento e homogeneização de fatores e características pré-operatórias entre os grupos, verificamos diferenças significativas entre o tempo de permanência em UTI e Enfermaria, além dos desfechos clínicos pós-operatórios, ambos associados diretamente aos custos hospitalares. A mediana de dias em unidades de internação foi de 12 (IQR 7-21) para o grupo controle; 56 (IQR 42-93) para o grupo InfP e 75 (IQR 25-96) para o grupo Mediast. Com relação ao tempo de UTI, a mediana do grupo controle foi de 5 dias (IQR 2-10); de 7 dias para o grupo InfP (IQR 4-15) e de 8 dias para o grupo Mediast (IQR 2-28). Na Figura 11 observamos as diferenças por setores de internação hospitalar entre os grupos avaliados.

No que diz respeito aos desfechos pós-operatórios, no grupo de infectados observamos maior frequência de falência renal (30% *versus* 13% no grupo controle); sepse (29% e nenhum caso no grupo controle) e pneumonia (3,0% *versus* 1,9% no grupo controle).

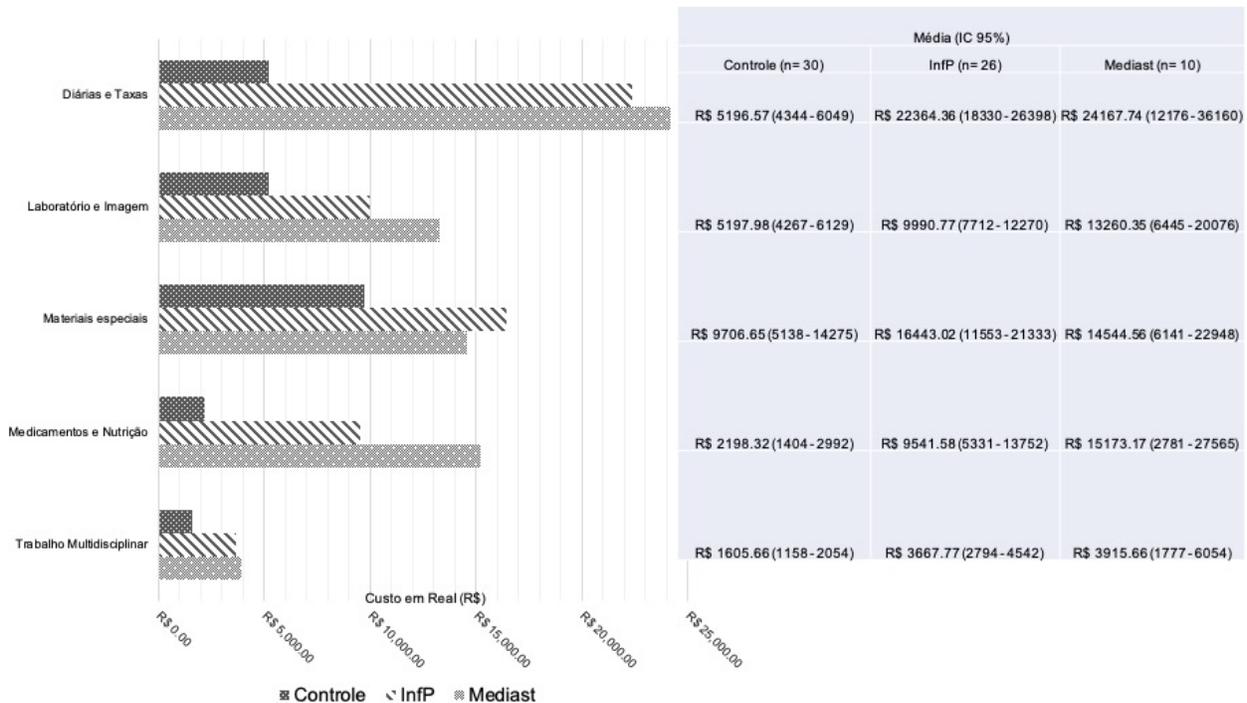
Figura 11 Dispersão do tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e unidades de internação entre os grupos de infectados e controle. São Paulo, Brasil, 2021.



### 5.6.1 Avaliação de custo incremental ajustado ao risco

Com relação à análise de microcusteio, os recursos adicionais de estadia, laboratório e imagem, cuidados assistenciais, fármacos e insumos médicos entre os grupos avaliados estão descritos na Figura 12.

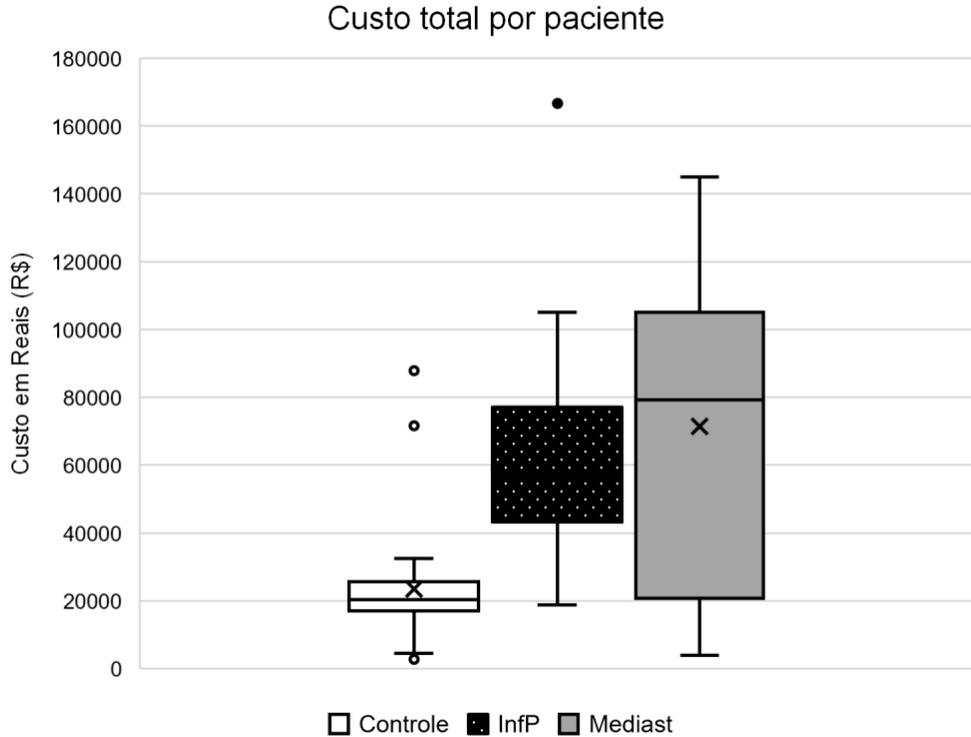
Figura 12 Avaliação da distribuição de custo ajustado ao risco por setores dos casos infectados e não infectados após CRM. INCOR HCFMUSP, São Paulo, Brasil, 2021.



Observamos o aumento de custo com relação a descrição dos principais itens utilizados. O custo de diárias e taxas para estadia hospitalar e de uso de medicamentos demonstrou um aumento de 4,3 vezes para os casos de InfP, comparado ao grupo controle. O grupo de InfP também demonstrou maior uso de materiais especiais (1,7 vezes superior ao do grupo controle), devido aos protocolos de prevenção da mediastinite com orientação para o uso de curativo a vácuo.

Quanto aos casos de mediastinite, o maior aumento foi no uso de medicamentos e nutrição, com acréscimo de custo de 6,9 vezes, seguido do valor referente às diárias hospitalares com elevação de 4,7 vezes, comparado ao grupo controle. Ainda, exames laboratoriais e de imagem demonstraram elevação de 2,6 vezes para estes pacientes.

Figura 13 Custo ajustado ao risco médio total da internação dos casos infectados e não infectados após CRM. INCOR HCFMUSP, São Paulo, Brasil, 2021.



A mediana por paciente em cada grupo foi de R\$20.304 para o grupo controle, R\$56.844 para o grupo InfP e R\$79.337 para o grupo Mediast. O custo incremental ajustado ao risco do grupo InfP foi de R\$38.046 (IC95% 25.472 – 50.620) e, do grupo Mediast, R\$47.953 (IC95% 12.136 – 83.769). Na Figura 13 verificamos a diferença de custo entre os grupos, sendo que o custo aumentou três vezes entre os casos de mediastinites/ osteomielites, quando comparados com o grupo controle. Neste sentido, a variação de custo médio calculada demonstrou um aumento de 180% para o custo de uma infecção profunda e de 291% para uma mediastinite.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Modelos preditivos para DSWI em CRM

O desenvolvimento de modelos prognósticos que combinam características clínicas de doentes, fatores de risco e prática cirúrgica têm o objetivo de produzir predições sobre desfechos futuros que guiem e orientem a decisão médica na prática intra-hospitalar<sup>51</sup>. Modelos de risco estão sendo utilizados com mais frequência para a gestão de custo, mensuração de qualidade, melhora da prática clínica, relatórios voluntários públicos e pesquisas científicas.

Nos Estados Unidos, o STS por meio de relatórios de desempenho público e voluntário atua como um processo de busca de melhores práticas de gestão clínica para a cirurgia cardíaca. É um método de “*benchmarking*”, no qual os hospitais divulgam seu trabalho pela competência e comprometimento com a qualidade e segurança dos pacientes. A base de dados para cirurgia cardíaca em adultos (ACSD) é gerenciada e coordenada por grupos multidisciplinares altamente qualificados que buscam soluções para garantir a qualidade, acurácia e competência dos registros clínicos<sup>56</sup>. No banco ACSD do STS, a incidência de DSWI é baixa (menos de 0.5%) e consiste no agregado de diversos procedimentos cirúrgicos, não apenas CRM, como no estudo em questão. Possivelmente, a baixa frequência do evento resulta em grandes dificuldades para uma avaliação de risco por categoria cirúrgica e torna o modelo mais abrangente com todos os procedimentos agregados. No entanto, no que tange à calibração, um estudo aponta que o STS *PredDeep* subestima o risco de infecção e, ainda, possui baixa discriminação pela AUROC (0,68) para pacientes submetidos à CRM<sup>56</sup>.

Diferenças entre o gerenciamento de serviços de saúde e desempenho entre países podem afetar a discriminação do modelo. Um exemplo é o MagedanzSCORE (2010), desenvolvido no Brasil com uma análise retrospectiva de pacientes submetidos a CRM e cirurgia valvar associada. A análise de dados perdidos ou incompletos não é reportada pelos autores e não há registros sobre a avaliação de qualidade do banco de dados. Ainda, o desenvolvimento e validação do Magedanz foram executados na mesma população de doentes, referentes a uma única instituição, o que oferece uma visão pobre quanto às métricas reais em outros hospitais<sup>8,13</sup>.

No atual estudo, a incidência de DSWI foi de 2,47% (30 dias de seguimento) e a amostra foi constituída apenas de pacientes submetidos à CRM isolada, como procedimento primário. Todas as 55 variáveis candidatas no modelo do *DEWINSORE* são características clínicas pré e intraoperatórias de amplo reconhecimento científico para DSWI (Tabela 1), entretanto, apenas sete foram consideradas pela regressão de LASSO: sexo feminino<sup>3,56,57,58</sup>, IMC<sup>57,60,61,62</sup>, diabetes<sup>1,57,60,61,62,63</sup>, hemoglobina<sup>62</sup>, *status* de cirurgia de emergência<sup>57,62,64,65</sup>, duração da cirurgia (acima de quatro horas)<sup>3,62,63,66</sup> e uso de dupla artéria torácica interna (BITA)<sup>57,65</sup>.

Inicialmente, devido ao amplo reconhecimento do Projeto SENIC, o modelo de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do NHSN foi aceito por muitos anos. No entanto, críticas referentes ao desenvolvimento do índice de risco do sistema NNIS, como a ausência de variáveis clínicas, aplicação de métodos multivariados, ausência de validação interna e externa e baixa descrição do impacto do modelo tornaram seu uso limitado e pouco factível. Ainda, o modelo utiliza o escore ASA para medir comorbidades, o que atualmente não é considerada a melhor opção de análise pela falta de objetividade e precisão científica<sup>18,66</sup>.

Berríos-Torres e colaboradores (Atlanta, EUA, 2012) criaram novo modelo preditivo de risco para avaliar infecções cirúrgicas em CRM, com base nos dados de vigilância epidemiológica do NSHN. Variáveis referentes a gênero feminino, número de leitos hospitalares, ASA, tempo de cirurgia e hospitais-escola<sup>3</sup>. Apesar destas variáveis serem correspondentes de características interessantes para a gestão de infecção hospitalar, em geral, para um modelo preditivo clínico específico não é a melhor solução.

Outro escore preditivo para DSWI, foi Alfred *hospital risk index*, desenvolvido por um hospital terciário de Victoria (Austrália, 2014). A instituição, com cerca de 650 procedimentos de CRM por ano, também segue os critérios e definições diagnósticas do NHSN. Os autores avaliaram, de dezembro de 1996 a novembro de 2000, os procedimentos de CRM realizados por uma análise de regressão logística multivariada com “*forward*” e “*backward stepwise*” e identificaram quatro fatores de risco: obesidade, doença cerebrovascular, diabetes insulino dependente e tempo de cirurgia acima de cinco horas<sup>66</sup>.

Em contrapartida, Siciliano e colegas (2020) desenvolveram um modelo prognóstico para mediastinite com dados de dez anos (2007 a 2017), referentes a uma instituição de grande porte, referenciada para cirurgia cardíaca no Estado de São Paulo. Os autores avaliaram 950 infecções cirúrgicas, também seguindo critérios e definições do CDC-NHNS. As variáveis selecionadas pela análise multivariada foram: sexo masculino, hemoculturas positivas, contagem de leucócitos/ mm<sup>3</sup>, derrame pleural bilateral e diástase do esterno na tomografia. A discriminação do modelo foi de AUROC 0,74 na amostra de treinamento e 0,72 na amostra de validação interna<sup>41</sup>.

Uma outra análise com 2.768 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (56% CRM e 44% tratamento valvar) identificou na análise de regressão multivariada o uso de balão intra-aórtico, diálise pré-operatória e intervenção vascular extracardíaca. Na análise univariada, os autores haviam identificado outros fatores como diabetes, creatinina (mg/dL) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%). Este estudo, no entanto, não teve a avaliação discriminatória e calibração, sendo apenas uma análise de fatores de risco<sup>61</sup>.

Fatores intraoperatórios, como o tempo de cirurgia e uso de BITA também já haviam sido descritos na literatura científica. No que diz respeito ao uso de dupla artéria torácica interna (BITA), a esqueletização da artéria torácica interna (ITA) foi derivada como uma estratégia para limitar o grau de desvascularização durante a retirada do conduto pela preservação intencional dos ramos colaterais e do suprimento venoso da parede torácica. Esta técnica, comprovadamente, preserva o fluxo sanguíneo esternal e minimiza a dor pós-operatória e tem sido defendida como um método atraente para diminuir a incidência de DSWI, particularmente entre pacientes diabéticos de alto risco<sup>65</sup>.

O sistema mais elaborado e específico para infecções graves em CRM foi desenvolvido por Fowler e colegas, a partir do uso da base de dados nacional americana do STS, observando 331.429 cirurgias de CRM de 2002 a 2003. Os autores criaram uma pontuação de risco com base em 12 variáveis. Pacientes com infecções profundas graves tinham maior probabilidade de óbito do que pacientes que não experimentaram o evento (17% *versus* 3%) e maior probabilidade de permanência hospitalar acima de 14 dias (47% *versus* 6%). Os autores desenvolveram dois modelos, um com características

pré-operatórias (*c-index* de 0,69) e outro com ambas, pré e intraoperatórias combinadas (*c-index* de 0,71). As variáveis descritas foram: IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>, hemodiálise, choque cardiogênico, idade acima de 85 anos, tratamento imunossupressor, diabetes, tempo de perfusão acima de 200 minutos, uso de balão intra-aórtico e presença de duas ou mais anastomoses distais<sup>60</sup>.

Diversos sistemas de escore e modelos preditivos foram delineados com o principal objetivo de prever infecções cirúrgicas após cirurgia cardíaca, porém suas habilidades discriminatórias são limitadas ou não reportadas e o uso destes instrumentos ainda não se tornou comum para a classe médica e para a prática clínica em geral. No entanto, diversos estudos relatam que a aplicação de modelos preditivos oferece personalização do tratamento do doente, além de assistência para a tomada de decisões clínicas<sup>1</sup>.

O DEWIN, com as 55 variáveis incluídas no modelo, atingiu pelo método bayesiano (BART) na validação interna uma AUROC de 0,91. Ainda, a validação externa do DEWIN ocorreu em uma base de dados de uma instituição do Estado de São Paulo, participante do registro do STS desde 2014. A discriminação externa do DEWIN atingiu AUROC de 0,83, enquanto o STS *PredDeep* obteve AUROC de 0,72. Contudo, o DEWIN superestimou o risco de DSWI na coorte de validação externa, enquanto o STS o subestimou. O DEWIN foi desenvolvido em uma amostra multicêntrica, composta em sua maioria de pacientes atendidos no sistema público de saúde. Sendo assim, acreditamos que este fator possa ter contribuído para o baixo desempenho da calibração na validação externa do modelo, sendo recomendado o ajuste de risco entre instituições com recalibração ou remodelagem. Vale recordar que estes modelos de aprendizado em máquina são flexíveis e passíveis de inclusão de variáveis e observações em tempo real, facilitando estas adequações<sup>38</sup>.

O novo modelo foi criado com vista no correto momento para atuação da equipe multidisciplinar, ou seja, recomendamos o uso a partir do pré-operatório, no máximo, até a entrada do paciente na UTI. A ideia principal é estabelecer um time profissional multidisciplinar com uma comunicação clara, organizada e efetiva quanto ao plano de recuperação do doente. Este plano de recuperação inclui a prevenção das DSWI e deve

ser pensado em equipe, de acordo com o risco individualizado, a fim de evitar maiores complicações, reduzir permanência hospitalar e custos.

Os protocolos de prevenção ou plano de recuperação pós-CRM poderiam ser elaborados para os pacientes com risco elevado, em parceria com a equipe de controle de infecção e gestores de cirurgia cardíaca, contando sobre orientações específicas ou personalizadas para prevenção da DSWI. Idealmente, as métricas de protocolos de prevenção deveriam ser incluídas no bando de dados do sistema, de forma que futuras avaliações pudessem mensurar não apenas o impacto destes protocolos, como também as oportunidades de melhoria.

A calibração é um aspecto importante na construção de modelos, durante esta fase, os parâmetros são ajustados até que a replicação dos campos de métricas seja considerada razoável e constitua justificativa suficiente para o uso do atual instrumento. É necessário manter a coleta de dados guiada por rigorosos registros de qualidade e critérios para a adequada inserção de dados, de forma que seja possível atingir excelente acurácia para as predições, considerando que, constantemente, a informação esteja contaminada com ruídos<sup>67</sup>.

Sem dúvida, no que diz respeito à calibração, buscamos um modelo único para fazer diversas predições<sup>67</sup>. Na Figura 7, o STS claramente subestima o risco de infecção tanto na amostra de validação interna, como na validação externa. Estes dados sugerem que a calibração do modelo para o combinado de procedimentos cirúrgicos pode não ser uma boa alternativa para desfechos de DSWI.

O uso da AUCROC, por muitos anos, tem sido a primeira escolha para avaliar diagnósticos ou modelos prognósticos. A curva ROC compara predições entre a variação total de risco, demonstrando o quanto o modelo pode classificar probabilidades preditas. Pode ser útil para a classificação, cujo interesse é a discriminação entre aqueles com e sem o evento. A curva ROC acessa diretamente a discriminação e não é afetada pela calibração, ou quão bem o risco predito combina com os eventos observados<sup>68</sup>. O risco estimado ou predito e o quanto eles são capazes de predizer o risco atual podem ser aspectos mais relevantes para um modelo prognóstico do que valores de sensibilidade e especificidade, nos quais as curvas ROC são baseadas. Mesmo para testes diagnósticos, pacientes e médicos estão interessados em saber se possuem ou não

determinada doença, não exatamente a probabilidade de ter um teste positivo, caso haja a presença de doença, como expresso pela sensibilidade e especificidade. Quando temos um paciente hipertenso, ele não está interessado em saber que pacientes hipertensos estão mais propensos a ter IAM, mas no risco real de ter um IAM por hipertensão. O valor preditivo pode ter maior utilidade do ponto de vista clínico para modelos prognósticos, nos quais a questão clínica é a probabilidade de desenvolver a doença no futuro, em razão dos fatores de risco prévios<sup>69</sup>.

A comparação entre modelos e a avaliação de mudanças nas categorias estratificadas do escore de risco podem ser de relevância prática para os cuidados clínicos de doentes, possibilitando mensurar o impacto das estratégias aplicadas e sua evolução, a piora da categoria de risco; contudo, devem ser trabalhadas no contexto clínico entre as equipes de cuidados<sup>68,69</sup>.

A reclassificação clínica de risco é uma alternativa que considera a estratificação de categorias individuais de risco e o quão bem os modelos classificam os indivíduos nestas categorias<sup>69</sup>. Para ter acesso à recalibração entre uma ampla dispersão de risco, é recomendado, pelo menos, o uso de quatro estratos, de forma que o risco estimado tenha maior homogeneidade. Além do número de estratos, é importante avaliar se as alterações são precisas, para isso são comparados os riscos observados e preditos de cada modelo separadamente na tabela de reclassificação<sup>68</sup>.

O NRI se tornou popular na literatura médica científica, pois registra as proporções, aumentando e caindo nas categorias estratificadas de risco de casos e não casos separadamente. Se os pontos de corte forem baseados em critérios clínicos, o uso do NRI poderá indicar se existem probabilidade na classificação de risco que possam afetar decisões referentes à prática clínica<sup>68</sup>. Contudo, quando não forem estabelecidos pontos de corte, o uso do IDI e da curva ROC serão indispensáveis.

O IDI envolve todos os possíveis cortes de risco e quantifica em conjunto a melhoria geral na sensibilidade e especificidade. Desta forma, a “sensibilidade” na curva ROC é estimada pela média das probabilidades preditas de um evento para aqueles que apresentaram eventos e a AUC de “1-especificidade” é estimada pela média das probabilidades preditas de um evento para aqueles que não apresentaram eventos<sup>55,70</sup>. O IDI representa as diferenças integradas de “sensibilidade” e “1-especificidade”, como

uma medida de melhoria de desempenho de um novo modelo comparado ao padrão ouro<sup>55</sup>.

No caso do DEWIN, avaliamos o modelo de predição quanto às características e práticas clínicas das instituições do Estado de São Paulo, comparamos com o padrão ouro (STS *PredDeep*) e utilizamos o mínimo de quatro estratos na recalibração. Comparado ao STS *PredDeep*, o modelo de risco do DEWIN demonstrou uma melhoria de 29% no NRI e de 6,5% no IDI. Estes resultados de melhoria de discriminação foram descritos por Biancari e colegas em uma análise prospectiva, com a participação de 16 instituições de seis países europeus (Inglaterra, Finlândia, França, Alemanha, Itália e Suíça). Os autores, nesse estudo, identificaram uma taxa de DSWI igual à atual análise com 2,5% *versus* 2,47% no DEWIN. Foram descritos fatores de risco, entre eles, cinco também identificados pelo modelo DEWIN. Os preditores foram: sexo feminino, IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ , taxa de filtração glomerular  $<45\text{mL/min/1.73m}^2$ , diabetes, DPOC, fibrilação atrial pré-operatória, estado crítico pré-operatório e uso de BITA. O modelo atingiu melhor discriminação comparado a diferentes escores aplicados nas instituições europeias (*Alfred hospital risk index*<sup>66</sup>, *Friedman score*<sup>71</sup> e *Brompton-Harefield infection score*<sup>72</sup>). Contudo, nenhum destes escores é internacionalmente reconhecido, validado e utilizado na prática clínica em geral. Os dados de recalibração pelo IDI para os escores avaliados no estudo em questão variou de 1,2% a 2,1%; contudo, a comparação com o STS *PredDeep* (padrão ouro) não foi avaliada neste estudo<sup>57</sup>.

No que diz respeito a limitações: I) a completude de dados para a análise, uma característica bastante frequente e pouco reportada de grandes coortes observacionais foi identificada na auditoria de qualidade realizada ao longo deste estudo. Este trabalho demanda recursos para o constante acompanhamento pelas equipes e envolvimento dos grupos, de forma que seja possível garantir o máximo de acurácia na informação coletada<sup>44</sup>. Outra limitação do estudo pode estar associada ao desenvolvimento exclusivo para procedimentos primários, em que pacientes de cirurgias prévias poderiam ser avaliados ou subdivididos como grupos para análise, sendo um fator de risco apontado na literatura. Outra questão muito importante é o adequado uso de critérios e definições para DSWI, com o seguimento completo de 30 dias, que pode variar entre instituições<sup>56,57</sup>. No atual estudo, observamos cerca de 6% de perda de seguimento ou

seguimento incompleto; contudo, este seguimento fez parte da equipe REPLICCAR II e não podemos garantir sua continuidade após o término do estudo.

Esta informação acurada, seguindo critérios e definições, é uma questão essencial para executar um prognóstico exato para o paciente, o que simultaneamente considera um número de fatores e providencia uma estimativa do risco absoluto de um evento<sup>68,73</sup> e, para DSWI, é um grande desafio. Cirurgiões e clínicos necessitam de modelos acurados para suporte e assistência na tomada de decisão, visão geral de cada caso para garantir qualidade de cuidados e educação do doente. Avaliações contínuas do desempenho do modelo e inclusão de variáveis suspeitas são fundamentais para ser assertivo e não degradar a discriminação do modelo com o tempo. Alguns modelos são constantemente reajustados para mudanças temporais<sup>11,75,76,77</sup>.

Ainda, como relatado por Strabelli e colegas, esses sistemas de estratificação de risco podem ser usados para investigação, gestão individual de doentes ou para racionalizar a utilização de recursos em hospitais. Sua revisão periódica é essencial pois tanto características dos pacientes, como recursos diagnósticos e terapêuticos podem mudar ao longo do tempo<sup>77</sup>. Os serviços de controle de infecção poderiam dispor de um instrumento diagnóstico facilitador para as ações de vigilância epidemiológica e medidas preventivas. Sendo assim, instrumentos preditivos podem, de antemão, facilitar a prevenção desses eventos e tornar a gestão de qualidade e segurança mensurável e bem direcionada.

## **6.2 Custo incremental da DSWI pós CRM ajustado ao risco**

As implicações econômicas de complicações cirúrgicas em CRM são pouco documentadas, especialmente na realidade de nosso país. Um estudo brasileiro realizado por Borges (2005) reporta resultados do custo direto da DSWI após cirurgia cardíaca. A autora avaliou, durante o período de janeiro de 1999 a dezembro de 2000, 3.181 cirurgias cardíacas, com pareamento dos grupos (casos e controles) de uma instituição do Estado de São Paulo. Os resultados obtidos vão de encontro aos achados obtidos neste estudo, sendo reportada uma variação de custo (em reais) para infecção profunda de 136% e para mediastinite de 300%<sup>78</sup>.

Complicações são o maior gatilho para a variabilidade de custo de procedimentos cirúrgicos, no que diz respeito a tempo de permanência hospitalar prolongado e uso contínuo de recursos hospitalares. Dentre as complicações pós-operatórias mais frequentes, a infecção profunda e a pneumonia são as que demonstram maior impacto na permanência prolongada hospitalar<sup>79</sup>.

Lapar e colegas reportam uma incidência de 0,4% de DSWI, com um tempo mediano de permanência de oito dias (máximo de 44 dias). O custo adicional de uma infecção foi de US\$33.318 dólares<sup>79</sup>. Estes achados combinam com o atual estudo, no que diz respeito ao tempo mediano de permanência hospitalar dos casos infectados.

Mehaffey e colaboradores avaliaram pacientes de CRM de 2006 a 2015, da base de dados ACSD do STS com 36.588 procedimentos. A incidência de DSWI foi de 0,1% com custo incremental de US\$19.835 dólares<sup>80</sup>. Ainda, nos últimos dez anos, as instituições tiveram um gasto de US\$256 mil dólares em infecções profundas<sup>80</sup>, o que seria cerca de 1,4 milhão de reais brasileiros. Como esperado, nesta análise também evidenciamos um custo elevado de uma InfP comparado a CRM sem evento infeccioso (três vezes maior em média), considerando o ajuste de risco por escore de propensão para pacientes com características prévias homogêneas.

Análises semelhantes foram reportadas na literatura, como o Programa de Melhoria de Qualidade do Departamento Cirúrgico do Hospital de Veteranos (Iowa, EUA), cujos autores observaram uma diferença de US\$25.721 dólares para casos de infecção profunda. Por outro lado, na amostra analisada, apenas 2,5% dos casos se referem a cirurgias torácicas, sem citação do custo diferencial desses procedimentos<sup>45</sup>.

Outro estudo com risco ajustado para avaliação econômica avaliou sete categorias cirúrgicas: neurológica, cardíaca, colorretal, de mama, gastrointestinal, ortopédica, de ginecologia e obstetrícia. Dentre elas, os autores reportaram maior custo relacionado à permanência prolongada para cirurgias cardíacas, em que apenas 1,16% apresentou infecções de ferida cirúrgica. No geral, as hospitalizações por cirurgias cardiovasculares com infecção tiveram o maior impacto absoluto significativo com relação aos não infectados, com mediana de custo incremental de US\$29.239 dólares<sup>7</sup>.

Questões práticas e relevantes para a análise de custo foram descritas por Potter et al. (2020) em uma revisão sistemática de trabalhos de avaliação econômica com uso

do microcusteio. Os autores relatam poucos trabalhos sobre este assunto, apenas dois (3,3%) dos estudos sobre microcusteio abordam complicações cirúrgicas e nenhum está relacionado ao tópico em questão na atual análise executada. Ainda, Potter descreve uma tabela com as recomendações para o uso eficiente da metodologia de microcusteio como uma avaliação de detalhamento do uso de recursos em cirurgia, um mapa de processos descrevendo o fluxo normal (Figura 13) e os principais fatores de custo “*key cost drivers*”<sup>81</sup>.

Recentemente, uma publicação referente ao protocolo de rápida recuperação de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca<sup>82</sup> demonstrou o fluxo de atendimento contendo o mapa detalhado de processos para o protocolo baseado no risco pré-operatório do doente submetido a CRM e cirurgias valvares. Além disso, a rápida recuperação após estes procedimentos teria potencial benéfico para a redução do tempo de permanência hospitalar no pós-operatório com rápida recuperação. Sistemas detalhados que otimizem processos e efetivem a comunicação entre as equipes multidisciplinares representam a chegada da inovação tecnológica como o futuro da assistência de cirurgia cardíaca, garantindo as melhores práticas de qualidade e segurança.

“Uma considerável fonte de mortalidade e complicações, as infecções pós-operatórias em cirurgia cardíaca são consideradas potencialmente evitáveis além de implicar em aumento excessivo de custos hospitalares”. Hadaya e colegas (2021) relatam o impacto das infecções pós-operatórias de cirurgias cardíacas eletivas nas readmissões em 90 dias e uso de recursos hospitalares. Os autores já reportam a redução desses eventos após a introdução de modelos de risco baseados nas características clínicas, mas aponta que a base nacional de dados para avaliação de desfechos se mantém limitada. A análise executada avaliou uma coorte retrospectiva de 2016 a 2018 de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca na base nacional de dados de readmissões e relatou significativamente que 15,2% dos pacientes infectados com critérios para infecção relacionada à assistência (incluindo outras infecções, além da ferida operatória) reinternaram em 90 dias, e que a mortalidade também foi superior (5,1% vs. 2,0%,  $p < 0.000$ ), comparando a casos sem o desfecho<sup>83</sup>.

Taylor et al. (1990), em uma publicação sobre os determinantes de aumento de custos hospitalares para CRM, reportam a relação significativa para complicações,

dentre as quais infecção profunda, falência respiratória e uso de balão intra-aórtico. Os autores citam a dificuldade para acessar a qualidade de programas de cirurgia, principalmente no que diz respeito ao registro sujeito a *bias* e incompletude de informações. Apontam, ainda, que uma potencial correlação entre estas complicações e a média de gastos hospitalares poderia providenciar indicações de melhorias para os programas de qualidade em cirurgia cardíaca<sup>84</sup>.

As intervenções de qualidade nem sempre estão relacionadas com aumento de custos hospitalares, pois se concentram na otimização de um processo organizacional existente. O melhor investimento é uma equipe capacitada para lidar com métricas e implementação de estratégias de qualidade. Alguns exemplos são: o atendimento médico concentra-se nos pacientes; protocolos baseados nas melhores evidências disponíveis; decisões tomadas por equipe multidisciplinar; dados em tempo real para mostrar protocolos de melhoria de qualidade; benefícios das intervenções e seu impacto nos pacientes, além de educação médica levando a mudanças positivas.

É necessário estabelecer prioridades adequadas entre os grupos de pacientes com uma seleção eficaz para tratamento, observando características particulares, com base no risco de complicações e na probabilidade de sobrevida, reabilitação e qualidade de vida aceitável. Os escores de risco têm se tornado uma ferramenta importante na avaliação do paciente, como idade, gravidade da doença cardíaca, comorbidade no tipo de procedimento cardíaco. No entanto, a maioria dos sistemas de pontuação são usados para prever a mortalidade e é necessário um refinamento adicional para pontuações de risco de morbidade específicas para prever o resultado e os custos hospitalares<sup>85</sup>.

Os benefícios de dispor de uma base de dados estruturada, coordenada por uma equipe capacitada, com modelos preditivos acurados para gestão de risco são inúmeros, tanto para pacientes submetidos a CRM e seus familiares, como para avaliação clínica direcionada para assistência, mensuração de protocolos de qualidade, gestores de instituições hospitalares, além da indústria de produtos hospitalares que focam na geração de valor.

A ampla utilização de tecnologias para a assistência de saúde no Brasil deve contemplar a evolução das medidas interventivas para contribuir, de maneira assertiva e bem direcionada, evitando gastos desnecessários e perda de tempo das equipes. O uso

da tecnologia no ambiente hospitalar não substitui, mas colabora com o profissional para ações rápidas e com foco na necessidade, sendo este o maior lucro que evita também os problemas futuros. O investimento na inovação traz facilidades e uma visão excepcional para todos os profissionais envolvidos no processo, principalmente no quesito de permitir o envolvimento e participação dos pacientes em seus cuidados e na orientação de qualidade.

Adicionalmente, a inclusão ou cruzamento para as bases de dados de custos hospitalares pode favorecer a evidência quanto ao investimento em prevenção de infecção. Reconhecer os impactos dos programas de qualidade ainda é um desafio para a comunidade científica em âmbito internacional, sendo fundamental na criação de um modelo assertivo para a gestão e correto investimento em recursos hospitalares. No modelo DEWIN, se for incorporado para trabalhar em uma plataforma que extraia dados de sistemas hospitalares e, ou disponha de coleta de dados, poderá incluir variáveis para novos marcadores, disponibilizando a abordagem dos protocolos preventivos e seus impactos no risco do doente, antes de experimentar o evento. Para pacientes com maior risco de infecção podemos criar protocolos com uso de materiais especiais (curativos impregnados, a vácuo, fios de sutura com antimicrobianos, etc.), continuidade de antimicrobianos no pós-operatório imediato, entre outras medidas preventivas mais acuradas. Estes recursos não são disponibilizados para todos os pacientes, visto o risco individual e o custo do procedimento baseado no risco. Ao invés de ter um custo elevado para a instituição, o reconhecimento de risco e direcionamento de protocolos podem demonstrar custo-benefício, simplesmente comparados a um evento de DSWI pós CRM.

Este estudo, no entanto, teve como objetivo secundário avaliar o aumento de custo relacionado ao evento em uma amostra homogênea de pacientes submetidos a CRM isolada. O impacto deste instrumento para a gestão de qualidade, segurança e custos demanda implementação tecnológica e conhecimento dos fatores; mas, principalmente, educação médica quanto à cultura de dados, o que significa um grande desafio nos hospitais brasileiros.

## 7 CONCLUSÃO

- ⇒ Este modelo simples e parcimonioso, o *DEWINSORE*, propõe sete variáveis para predizer o risco de infecção profunda de ferida após CRM isolada: sexo, IMC, diabetes, baixa hemoglobina, cirurgia de emergência, tempo da cirurgia e uso de BITA.
- ⇒ Na validação externa, o *DEWINSORE* teve boa discriminação e foi melhor que o STS *PredDeep*. No entanto, na calibração teve baixo desempenho, assim como o STS, superestimando os pacientes de baixo risco.
- ⇒ O NRI e IDI demonstraram melhora nas categorizações e discriminação integrada para predição do risco de DSWI para o *DEWINSORE* em relação ao STS *PredDeep*.
- ⇒ A variação de custo médio calculada demonstrou um aumento de 180% para o custo de uma infecção profunda e de 291% para uma mediastinite em relação a internação sem complicação infecciosa.
- ⇒ A identificação destes fatores e o uso do *DEWINSORE* podem ajudar as equipes multidisciplinares na tomada de decisões, no sentido de atuarem efetivamente na gestão de qualidade e segurança para a prevenção da DSWI após CRM.

**ANEXOS**

## ANEXO I Parceria acadêmica entre REPLICCAR II e a Harvard Medical School



HARVARD MEDICAL SCHOOL  
Department of Health Care Policy

HARVARD T. H. CHAN SCHOOL OF PUBLIC  
HEALTH Department of Biostatistics



Sharon-Lise T. Normand, Ph.D.  
Professor of Health Care Policy (Biostatistics)

July 22, 2016

Omar Mejia, M.D.  
Division of Cardiac Surgery  
Heart Institute of São Paulo Medical School  
Brazil

Dear Dr. Mejia,

I am delighted to serve as an **Academic Adviser** and provide you statistical advice for the study *“Expansion and Enhancement of “Paulista Cardiovascular Surgery Registry” through partnership with the MASS-DAC for Quality Improvement Programs in Cardiac Surgery at the São Paulo State Public Healthcare System.”* As you are aware, I serve as Director of the Massachusetts Data Analysis Center (Mass-DAC), a data-coordinating center that collects, monitors, and validates patient specific outcome data for all hospitals in the Commonwealth of Massachusetts that perform open heart surgery or angioplasty. Mass-DAC has been public reporting on surgical outcomes since 2002 and angioplasty outcomes since 2003. We will have the opportunity to establish a baseline comparison between the Commonwealth of Massachusetts and São Paulo State to be used in open heart surgery assessment. I am happy to provide recommendations for the improvement of surgical outcomes in São Paulo State based on our empirical findings. Finally, I will participate in an annual videoconference with you and your team, and funds permitting, I will visit in São Paulo at a mutually agreed-upon time.

I enjoyed learning about your program and the work you are doing. I hope to hear from you soon. Do not hesitate if I can provide you with further information.

Warmest Regards,

Sharon-Lise Normand  
[www.massdac.org](http://www.massdac.org)

## ANEXO II Carta de aceite na Harvard University



HARVARD MEDICAL SCHOOL  
Department of Health Care Policy

HARVARD T.H. CHAN SCHOOL OF PUBLIC  
HEALTH Department of Biostatistics



---

Sharon-Lise T. Normand, Ph.D.  
S. James Adelstein Professor of Health Care Policy

May 6, 2019

Bianca Maria Maglia Orlandi  
Faculty of Medicine, University of Sao Paulo  
Brazil

Dear Ms. Orlandi,

I am delighted to learn you have funding to visit the Department of Health Care Policy in the Harvard Medical School from January 10, 2020 through July 9, 2020. During that time, I will advise you on implementation of statistical approaches to assessing the quality of cardiac surgery. Using your study data from the REPLICCAR II study, I will help you complete the hospital quality project including guidance on data cleaning, imputation procedures, and hierarchical model estimation. Moreover, methods to develop a model predictive of deep sternal wound infections and a model predictive of mediastinitis will be applied to your data.

I look forward to continuing my collaboration with you and Dr. Meija on your innovative work in assessing the quality of cardiac surgery in Brazil.

Please do not hesitate to contact me should you require other information.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Sharon-Lise Normand".

Sharon-Lise Normand

## ANEXO III Aprovação ética do Estudo REPLICCAR II na Harvard University



Harvard Faculty of Medicine  
Office of Human Research Administration  
90 Smith Street, 3rd Floor  
Boston, MA 02120  
Federalwide Assurance FWA00007071

### Notification of Initial Study Approval

January 30, 2020

Sharon-Lise Normand  
sharon@hcp.med.harvard.edu

**Protocol Title:** REPLICCAR II  
**Principal Investigator:** Sharon-Lise Normand  
**Protocol #:** IRB20-0057  
**Funding Source:** CAPES;  
**Review Date:** 1/30/2020  
**STUDY Effective Date:** 1/30/2020  
**IRB Review Type:** Expedited  
**IRB Review Action:** Approved

The Institutional Review Board (IRB) of the Harvard Faculty of Medicine approved this Initial Study. This approval does not expire and you will not be required to submit an annual renewal application. However, you are responsible for submitting the following to the IRB, as applicable. Any change or update to the research must be submitted in ESTR via a Modification. Once the study is eligible for closure, a closure request must be submitted in ESTR via the Close Study activity. All reports of new information must be submitted in ESTR via the Report New Information activity. If you are unsure what to submit, contact the Harvard Faculty of Medicine IRB office for further assistance.

This approval includes the following:

- Initial Application, IRB20-0057
- IRB Protocol: 2020\_01\_28\_HLC Research Protocol\_REPLICCAR\_CLEAN.docx (0.02)

Additionally, the IRB has reviewed the following documents:

- Ancillary Approvals/Permissions: Original study: initial approval and amendment to add Bianca Orlandi (0.01)
- Ancillary Approvals/Permissions: English translation\_plataforma agreement.pdf (0.01)
- Ancillary Approvals/Permissions: Plataforma\_data collection platform\_approval.pdf (0.01)
- IRB Authorization Agreement (IAA) Request: English translation\_original IRB approval.pdf (0.01)
- Other: LOS\_Normand.pdf (0.01)

## ANEXO IV Harvard University Data Use Agreement (DUA) 19-1460

**Agreement ID:** DUA19-1460

**Agreement Name:** REPLICCAR II

**INCOMING DATA USE AGREEMENT** (the “Agreement”) between INCOR, hereinafter referred to as “Data Provider,” and President and Fellows of Harvard College on behalf of Harvard Medical School, Department of Health Care Policy, located at 25 Shattuck Street, Suite 509, Boston, MA 02115, hereinafter referred to as “Harvard.” Data Provider and Harvard may hereinafter be referred to individually as a “Party,” and collectively as the “Parties.” The effective date of this Agreement shall be the date of execution (the “Effective Date”).

**WHEREAS**, Data Provider shall make the Data, as defined below, available to Harvard as described herein;

**WHEREAS**, the research contemplated by this Agreement will further the instructional and research objectives of Harvard in a manner consistent with its status as a non-profit, tax-exempt, educational institution.

**NOW, THEREFORE**, the Parties hereto agree as follows:

1. **PURPOSE.** Data Provider shall provide the Data to Harvard at no cost, for the purpose set forth in Exhibit A (the “Purpose”). The Data shall not be used except as authorized under this Agreement. For purposes of this Agreement, a “Harvard Researcher” is an individual who (i) is a faculty member, fellow, student, or employee of Harvard and (ii) needs to access the Data for the Purpose. The Data will be made available only to Harvard Researchers. The Data shall not be further distributed to others, including without limitation, employees or representatives of Harvard other than the Harvard Researchers, without Data Provider’s prior written consent.

In no circumstances shall the Data be used in connection with the diagnosis or treatment of human subjects.

2. **DATA.** “Data” means the confidential and proprietary information that is described in Exhibit B, to be disclosed by Data Provider to Harvard and Harvard Researchers in accordance with this Agreement.
3. **TERM.** The term of this Agreement commences on the Effective Date, and expires upon the earlier of: (i) June 30, 2020 or (ii) termination under Section 10.
4. **LICENSE TO USE DATA.** Subject to the terms and conditions of this Agreement, Data Provider hereby grants to Harvard and Harvard Researchers the non-exclusive, irrevocable, royalty-free rights: (i) to use the Data and research results derived from the Data for teaching and research, and related scholarly activities, including those listed in the Purpose; (ii) to use the Data in raw and aggregated form, as well as in combination with other data sets; and (iii) subject to Sections 6 and 7, to publish, reproduce or otherwise publicly disclose the research results and other products of the research.

Nothing in this Agreement will be construed to confer on Harvard any ownership interest, license or other rights as to the Data or any other intellectual property of the Data Provider, except as expressly stated in this Agreement.

5. **INTELLECTUAL PROPERTY.** Harvard or Harvard Researchers, as the case may be under Harvard intellectual property policy, shall own the entire right, title and interest, including all patents, copyrights, and other intellectual property rights, in and to (i) all research results based on, derived from or using the Data, and (ii) all tangible materials, inventions, discoveries, works of authorship, software, information, and data, in each case, conceived or developed by Harvard Researchers in the performance of the Purpose.

6. **PUBLICATION.** Harvard and Harvard Researchers will be free to distribute and publish research results and other products of their research in works such as academic journals, books, online publications, unpublished working papers, reports, information included in presentations for academic seminars and conferences, and other materials derived from, based on or using the Data. Prior to any such public use, Harvard Researchers will provide Data Provider with a thirty (30) day period in which to review each proposed publication in confidence, provided that the scope and purpose of such review will be limited to the identification of Data contained in the publication which Data Provider does not consent to disclose. At the end of the 30-day review period, Harvard and/or Harvard Researchers will have the right to publish. For the avoidance of doubt, once a work has been reviewed, the content may be further disclosed in substantially the same form on multiple occasions without additional review by Data Provider.

Harvard agrees to recognize the contribution of Data Provider as the source of the Data in all written or oral public disclosures concerning Harvard's research using the Data, as appropriate in accordance with scholarly standards.

Harvard will provide Data Provider with at least one copy of the final versions of all published papers generated under this Agreement.

7. **CONFIDENTIALITY.** Harvard (i) will use reasonable care to protect the security of the Data, (ii) will limit access to the Data to authorized recipients as provided in Section 1, and (iii) will not at any time during or after the term of this Agreement disclose Data to persons other than Harvard Researchers without first obtaining Data Provider's prior written consent, except as otherwise required by law in which case Harvard shall, unless prohibited by law, notify Data Provider prior to such disclosure. Harvard will report promptly to Data Provider any disclosure of the Data not authorized by this Agreement of which it becomes aware.

Notwithstanding the foregoing, in no event is information Data if it: (a) was lawfully in the possession of Harvard or Harvard Researchers before receipt from Data Provider under this Agreement; (b) is or becomes publicly available other than as a result of a breach of this Agreement by Harvard or Harvard Researchers; (c) is received by Harvard or Harvard Researchers from a third party having an apparent bona fide right to disclose the information to Harvard; or (d) is independently developed by Harvard or Harvard Researchers without use of the Data.

Notwithstanding anything to the contrary herein, Data Provider may be identified as the source of the Data. Furthermore, each Party may disclose both the existence and purpose of the relationship that is the subject of this Agreement, including the existence of this Agreement.

The Data shall be provided to Harvard by means of electronic files, access to which shall be encrypted, or otherwise transmitted securely by Data Provider (e.g., secure file sharing system, such as Accellion or an encrypted IronKey secure flash drive).

8. **REPRESENTATIONS AND WARRANTIES.** Data Provider warrants that it has the right to disclose the Data to Harvard and Harvard Researchers.

ALL DATA ARE PROVIDED "AS IS." EXCEPT AS PROVIDED IN THE FIRST SENTENCE OF THIS SECTION, DATA PROVIDER MAKES NO REPRESENTATION OR WARRANTY, EXPRESS OR IMPLIED, REGARDING THE DATA'S ACCURACY, COMPLETENESS OR USE. THERE ARE NO EXPRESS OR IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR THAT THE USE OF THE DATA WILL NOT INFRINGE ANY PATENT, COPYRIGHT, TRADEMARK, OR OTHER PROPRIETARY RIGHTS.

HARVARD AND HARVARD RESEARCHERS MAKE NO REPRESENTATIONS OR WARRANTIES OF ANY KIND CONCERNING THE PURPOSE AND RESEARCH RESULTS AND DISCLAIM ALL REPRESENTATIONS AND WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING, WITHOUT

LIMITATION, WARRANTIES OF MERCHANTABILITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, AND NONINFRINGEMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS.

9. **USE OF NAME.** Except as expressly provided in this Agreement, neither Party shall use or register the other Party's name (alone or as part of another name, and in any language) or any logos, seals, insignia or other words, symbols or devices that identify the other Party, including any school, unit, division or affiliate ("Names") for any marketing, publicity, or promotional purposes in connection with this Agreement or the Purpose, except with the prior written approval of, and in accordance with restrictions required by the Party whose Name is to be used. The foregoing notwithstanding, the Parties agree that each Party may make factual statements regarding the existence and purpose of the relationship that is the subject of this Agreement, without written permission from the other Party. In any such statements, the relationship of the Parties shall be accurately and appropriately described.
10. **TERMINATION.** This Agreement shall expire as of the date described in Section 3, unless extended by agreement of the Parties, or terminated earlier under this Section. Either Party may terminate this Agreement for any reason upon thirty (30) days' prior written notice to the other Party. Data Provider may terminate this Agreement immediately if Harvard is determined to be in breach of this Agreement.

Upon the earliest to occur – either termination or expiration of this Agreement – Data Provider may instruct Harvard in writing to either destroy or return the Data to Data Provider within a reasonable time limit, but not less than thirty (30) days from the date of notification. Notwithstanding the foregoing, Harvard may retain one copy of the Data to the extent necessary to comply with the records retention requirements under any law or regulation and for the purposes of research integrity and verification.

11. **LIMITATION OF LIABILITY.** IN NO EVENT SHALL EITHER PARTY BE LIABLE TO THE OTHER FOR ANY INDIRECT, PUNITIVE, CONSEQUENTIAL, OR SPECIAL DAMAGES, INCLUDING LOST REVENUES OR PROFITS, ARISING FROM BREACH OF THE TERMS IN THIS AGREEMENT, NEGLIGENCE, STRICT LIABILITY OR OTHER TORT, OR ANY OTHER CAUSE.
12. **GOVERNING LANGUAGE.** The English language version of this Agreement shall be the official version. The Agreement may be translated, if necessary, but the English language version shall govern in the event of any inconsistencies between the two.
13. **GOVERNING LAW.** This Agreement will be governed by, and construed in accordance with, the substantive laws of the Commonwealth of Massachusetts, without giving effect to any choice or conflict of law provision, except that questions affecting the construction and effect of any patent shall be determined by the law of the country in which the patent shall have been granted. Subject to the provisions of Section 14, any action, suit or other proceeding arising under or relating to this Agreement (a "Suit") shall be brought in a court of competent jurisdiction in the Commonwealth of Massachusetts, and the Parties hereby consent to the sole jurisdiction of the state and federal courts sitting in the Commonwealth of Massachusetts. Each Party agrees not to raise any objection at any time to the venue of any Suit in any of the specified courts, irrevocably waives any claim that Suit has been brought in any inconvenient forum and further irrevocably waives the right to object, with respect to any Suit, that such court does not have any jurisdiction over such Party.
14. **ARBITRATION.** In the event of any controversy or claim arising out of or relating to any provision of this Agreement or the breach thereof, the Parties shall try to settle such conflicts amicably between themselves. Any such conflict which the Parties are unable to resolve shall be decided through arbitration conducted as set forth in this paragraph and otherwise in accordance with the then current Rules of Conciliation and Arbitration of the International Chamber of Commerce. The arbitration shall be before a single arbitrator mutually selected by the Parties or, in the absence of such agreement, appointed in accordance with said Rules. The demand for arbitration shall be filed within a reasonable time after the controversy or claim has arisen, and in no event after the date upon which institution of legal proceedings based on such controversy or claim would be barred by applicable statute of limitations periods. The arbitration shall be conducted in English. The administrative fees of the arbitration and the arbitrator's fees shall be shared equally by the Parties, provided that the arbitrator

may award such costs, as well as attorneys' fees, to the prevailing Party in addition to any award of damages or other relief. The arbitrator shall be bound by any applicable limits or disclaimers of liability and other pertinent provisions contained in this Agreement. The arbitrator's decision shall be final and binding on both Parties and either Party may apply to any court having jurisdiction for enforcement of the decision. The Parties shall keep the claim, evidence, proceedings and decision in the arbitration confidential except as to their professional advisors, as required to enforce or appeal the decision, or as otherwise required by law or regulation. Nothing in this paragraph shall limit the right of a Party to seek injunctive or other equitable or emergency relief from a court having jurisdiction with respect to any actual or threatened breach of this Agreement.

15. **COMPLIANCE WITH LAW.** Data Provider and Harvard will perform under this Agreement in compliance with all requirements of all laws, rules, regulations, and professional standards applicable to the transfer of the Data and the performance of research for the Purpose. The Parties shall cooperate with each other to facilitate compliance with these laws, regulations and standards.
16. **NON-DISCRIMINATION.** Discrimination with respect to any aspect of this Agreement and the underlying research on the basis of race, color, gender or gender identity, sexual orientation, national or ethnic origin, religion, age, health condition or disability, political beliefs, or veteran status, shall be grounds for termination of this Agreement by either Party.
17. **NOTICES.** Any notice under this Agreement, excluding the actual provision of Data, may be delivered in person, or sent by fax, by electronic mail, by registered or certified mail, postage prepaid, or by recognized delivery service, to the appropriate addresses listed in Exhibit C or to the most recent contact information provided by the recipient (by means of notice complying with this paragraph), and such notice shall be deemed to have been given when so delivered, sent by fax or electronic mail, or mailed.
18. **INDEPENDENT CONTRACTOR.** The Parties are independent contractors and neither Party shall be deemed to be an agent or employee of the other Party. Neither Party shall have authority to make any statements, representations or commitments of any kind on behalf of the other Party, or to take any action which shall be binding on the other Party.
19. **ASSIGNMENT.** This Agreement and all rights and obligations hereunder shall not be assigned, whether through merger or consolidation, by operation of law or otherwise, without the written consent of the other Party, and any attempt to assign without such consent shall be void.
20. **MODIFICATION AND WAIVER.** No modification or waiver of any provision of this Agreement or any Exhibit shall be valid unless in writing, and executed by duly-authorized representatives of both Parties. A valid waiver of a breach of any provision of this Agreement shall not be deemed a waiver of any subsequent breach, nor shall it impair any underlying rights or remedies. A failure by one of the Parties to assert its rights hereunder shall not be deemed a waiver of such rights.
21. **SEVERABILITY.** If any provision of this Agreement is or becomes invalid, is ruled invalid by any court of competent jurisdiction, or is deemed unenforceable, it is the intention of the Parties that the remainder of this Agreement shall not be affected unless the invalid provision materially affects the rights of the Parties.
22. **COUNTERPARTS.** This Agreement may be executed in two or more counterparts, and by facsimile or electronic transmission, each of which will be deemed to be an original, but all of which together shall constitute one and the same instrument.
23. **ENTIRE AGREEMENT.** Unless otherwise specified, this Agreement and its Exhibits embody the entire understanding between Data Provider and Harvard for the Purpose, and any prior or contemporaneous representations, either oral or written, are hereby superseded.

**IN WITNESS WHEREOF,** Data Provider and Harvard have executed this Agreement as of the date last signed below.

## ANEXO V Carta referente às atividades exercidas pela Bianca em Harvard



HARVARD MEDICAL SCHOOL  
Department of Health Care Policy

HARVARD T.H. CHAN SCHOOL OF  
PUBLIC HEALTH Department of Biostatistics



Sharon-Lise T. Normand, Ph.D.  
S. James Adelstein Professor of Health Care Policy

August 11, 2020

Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

**RE: Bianca Orlandi**

I write this letter to describe the scholarly activities undertaken by Ms. Orlandi during her visit at Harvard Medical School in Boston, MA, U.S. Ms. Orlandi arrived at Harvard January 10, 2020 and departed on June 10, 2020. During her time here, Ms. Orlandi participated in meetings of an on-going cardiac surgery study, undertook analyses for her doctoral degree using her REPLICAR study data, attended various short courses and workshops (I summarize these below), and familiarized herself with day-to-day research activities (including data security training and human subjects training).

Ms. Orlandi participated in a research study that aims to develop better risk adjustment strategies for assessing operative mortality among persons undergoing congenital heart surgery. She attended research meetings of the Harvard team, contributed to discussions regarding the surgery data, data quality, interpretation of findings, and hypothesis generation. This research complemented her PhD research where she is examining the quality of hospital care following cardiac surgery among adults in Brazil. Ms. Orlandi and I met weekly to discuss her research hypotheses and analytical approaches. These approaches included data cleaning, the use of multiple imputation to fill in missing data, and newer analytical techniques capitalizing on high dimensional data. The specific techniques included the lasso and Bayesian additive regression trees. Ms. Orlandi made substantial progress in familiarizing herself with these approaches and learned to use the R software. This software is free and includes packages to undertake more modern analytics. I was very impressed by Ms. Orlandi's quick study of R and her application of these techniques to her data.

I was delighted to have Ms. Orlandi visit and regret the COVID-19 pandemic interfered with her stay. I am happy to have a chance to work with her. In my opinion, her visit to Harvard was very successful. If you do have any questions, please do not hesitate to contact me.

Regards,

Sharon-Lise T. Normand  
S. James Adelstein Professor of Health Care Policy  
Harvard Medical School

Workshops and Short Courses: Health Care Policy Data Security and Compliance Training; Research Ethics and Compliance Training ([www.citiiprogram.org](http://www.citiiprogram.org)); Algorithmic Bias in Medicine; Introduction to Command-line Interface; Introduction to R Studio; DataCamp

## ANEXO VI Parecer do Comitê de ética em pesquisa do HCFMUSP



4506/17/006  
 USP - HOSPITAL DAS  
 CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
 MEDICINA DA UNIVERSIDADE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Ampliação e Aprimoramento do Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular através de parceria com o Registro do Estado de Massachusetts/Harvard University para melhoria da qualidade dos Programas em Cirurgia Cardíaca no Sistema Único de Saúde

**Pesquisador:** Omar Asdrúbal Vilca Mejía

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** (66919417.6.0000.0068) - P

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.025.294

#### Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, estadual e de registro de casos consecutivos com análise transversal após 6 meses de coleta no REPLICCAR realizada pelo Mass-DAC/Harvard University. O projeto vai estar focado na qualidade da coleta dos dados, na análise em conjunto dos relatórios, visando a avaliação da morbimortalidade em 30 dias no REPLICCAR e sua comparação ao grupo de Massachusetts. Na sequência, será realizada a implementação voluntária em cada centro, de até 3 iniciativas apontadas nos relatórios, por um período de 3 meses. Posteriormente, uma nova análise será feita pelo Mass-DAC/Harvard University, 1 ano após a implementação das iniciativas de qualidade.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto da implementação das melhorias da qualidade nos pacientes submetidos a Cirurgia de Revascularização Miocárdica nos Centros participantes do estudo através da parceria com o MASS-DAC. Os objetivos secundários incluem: Avaliação econômica com modelagem de custos médios por procedimento; • Identificar os pacientes com maior risco de complicações nos diversos subgrupos cirúrgicos e na relação custo/benefício; • Analisar os relatórios fornecidos pelo Registro do Estado

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

**UF:** SP **Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.025.294

de Massachusetts (Mass-DAC) sobre nosso desempenho em função da morbimortalidade ajustada ao perfil de risco dos pacientes, assim como da estrutura e recursos disponíveis; • Criação de áreas relevantes de pesquisa junto ao grupo de Mass-DAC/ Harvard University para melhoria contínua dos nossos resultados mediante a implementação de protocolos e dispositivos custo/eficazes; • Criação da calculadora SPscore para predição de risco de morbimortalidade nos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca no Estado de São Paulo.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não existe nenhum risco adicional na elaboração da pesquisa, nem para os pacientes que serão tratados e operados de acordo com a indicação e rotina institucional, nem para os centros, em ambos os casos cujos códigos permitirão manter confidencialidade e sigilo.

Os benefícios podem ser múltiplos. A parceria com o Mass-DAC/Harvard University será praticamente uma auditoria externa para avaliar nossos resultados e aprender como reportar dados de forma correta. Além disso, poderá facilitar o aprimoramento de protocolos de atendimento.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, estadual e de registro de casos consecutivos com análise transversal após 6 meses de coleta. A coleta de dados será feita online através de uma plataforma própria, já construída no sistema REDCap e gerenciada pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os desfechos de interesse são: A. Estrutura e recursos instalados (definidos como conjunto de departamentos, processos, abordagens e pessoal, oferecidos para diagnose, terapia e reabilitação que forem utilizados para estes casos). B. Morbidade: • Tempo de Internação hospitalar • Tempo de Internação em cuidados intensivos • Ocorrência de Acidente vascular cerebral permanente • Ventilação prolongada • Infecção profunda do estômago • Insuficiência renal • Reoperação • Ocorrência de eventos cardiovasculares adversos C. Mortalidade cirúrgica (definida como óbito por qualquer causa ocorrido em até 30 dias após o procedimento cirúrgico).

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os documentos obrigatórios foram apresentados adequadamente. Foi considerada adequada a dispensa do TCLE porque os dados e as informações necessárias para este estudo já são registrados em bancos de dados existentes nos hospitais participantes.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5ª andar

**Bairro:** Cerqueira César **CEP:** 05.403-010

**UF:** SP **Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.025.294

Cronograma	Cronograma.docx	30/03/2017 14:04:07	Omar Asdrúbal Vilca Mejia	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPPSUS2016.docx	29/03/2017 21:02:56	Omar Asdrúbal Vilca Mejia	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 20 de Abril de 2017

*Alfredo Jose Mansur*

Assinado por:

**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador)

COMISSÃO CIENTÍFICA  
RECEBIDO

*03/04/17*

*Henrique*

**Endereço:** Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira César

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappesq.admin@hc.fm.usp.br

## ANEXO VII Parecer do Comitê de Ética para a inclusão do atual projeto de estudo



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Ampliação e Aprimoramento do Registro Paulista de Cirurgia Cardiovascular através de parceria com o Registro do Estado de Massachusetts/Harvard University para melhoria da qualidade dos Programas em Cirurgia Cardíaca no Sistema Único de Saúde

**Pesquisador:** Omar Asdrúbal Vilca Mejía

**Área Temática:**

**Versão:** 8

**CAAE:** 66919417.6.1001.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.507.078

**Apresentação do Projeto:**

Nova documentação foi submetida.

**Objetivo da Pesquisa:**

Abrange a inclusão de nova pesquisadora, Bianca Maria Magli Orlandi, bem como de um subprojeto intitulado "Predição de Infecção Profunda de Sítio Cirúrgico após Cirurgia de Revascularização Miocárdica: Elaboração e Validação de um Modelo de Risco do RepllicarII". Este subtema servirá para Pós-Graduação em Cirurgia Cardíaca, sob a orientação do Prof. Fábio Jatene.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Sem alterações.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O subprojeto e a nova pesquisadora são regulares e se justificam.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não se aplica.

**Recomendações:**

Não há.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.507.078

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1074076_E6.pdf	07/02/2018 18:43:33		Aceito
Outros	Bianca_DispensaTCLE_REPLICCARII.pdf	07/02/2018 18:30:21	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	ANEXO__2_Repliccar_II_CODEBOOK.pdf	07/02/2018 18:29:41	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Bianca012018CORRIGIDO.pdf	07/02/2018 18:28:25	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	carta_compromisso_pos_BIANCA.pdf	07/02/2018 18:27:51	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	parecerPCAR_4506_BIANCA_ANONIMIZADO.pdf	07/02/2018 18:27:04	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	CARTA_INCLUSAO.jpg	11/10/2017 15:46:37	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	CARTA_DANIELA.jpg	06/10/2017 14:51:08	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	Inclusao_Mariana.pdf	22/08/2017 13:58:40	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	Inclusao_Luiz.pdf	22/08/2017 13:58:23	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	CARTA_DE_INCLUSAO_ALUNO.pdf	21/07/2017 13:24:00	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	CARTA_CENTROS_4506.pdf	11/07/2017 09:11:23	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	PARECER_SCEM_4506_17_006.pdf	10/07/2017 15:14:37	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	EmendaBPREPLICCARII.pdf	10/05/2017 15:22:27	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CO_ASSINADO_4506_17_006.pdf	10/04/2017 16:21:30	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Folha de Rosto	FR_ASSINADA_4506_17_006.pdf	10/04/2017 16:20:52	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	30/03/2017 16:35:17	Omar Asdrúbal Vilca Mejía	Aceito

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.507.078

Outros	PARECERComissaoCientifica.pdf	30/03/2017 14:39:20	Omar Asdrúbal Vilca Meija	Aceito
Brochura Pesquisa	BrochuraREPLICCARII.doc	30/03/2017 14:37:36	Omar Asdrúbal Vilca Meija	Aceito
Outros	AnexoA.pdf	30/03/2017 14:34:30	Omar Asdrúbal Vilca Meija	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoInstituicao.pdf	30/03/2017 14:30:13	Omar Asdrúbal Vilca Meija	Aceito
Outros	CAPesqREPLICCARII.pdf	30/03/2017 14:24:20	Omar Asdrúbal Vilca Meija	Aceito
Declaração do Patrocinador	PatrocinadorFAPESP.pdf	30/03/2017 14:23:18	Omar Asdrúbal Vilca Meija	Aceito
Orçamento	AnaliseOrcamentaria.pdf	30/03/2017 14:07:51	Omar Asdrúbal Vilca Meija	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	30/03/2017 14:04:07	Omar Asdrúbal Vilca Meija	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPPSUS2016.docx	29/03/2017 21:02:56	Omar Asdrúbal Vilca Meija	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 22 de Fevereiro de 2018

Assinado por:  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## 8 REFERÊNCIAS

1. Bustamante-Munguira J, Herrera-g F, Á MR-. A New Surgical Site Infection Risk Score: Infection Risk Index in Cardiac Surgery. *J Clin Med*. 2019;8(480):1–12.
2. Júnior CA, Mendes JR, Dourado G de O, Rodrigues EM, Al. E. Infecções em pacientes no pós-operatório em cirurgia cardíaca: uma revisão integrativa. *Rev Pre Infec e Saúde*. 2015;(1):59–73.
3. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg* 2017.
4. Dordetto PR, Pinto GC, Rosa TC de C. Patients submitted to cardiac surgery: sociodemographic characteristics, clinical epidemiological profile and complications. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2015;18(3):144–9.
5. Titinger DP, Augusto L, Lisboa F, La B, Matrangolo R, Roberto L, et al. Custos das Cirurgias Cardíacas Segundo o Risco Pré-Operatório no Sistema Público de Saúde Brasileiro. *Arq Bras Cardiol*. 2015.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada a Assistência à Saúde. 2 ed. Brasília, 2017.
7. Lissovoy G De, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: Incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *American Journal of Infection Control*. 2009;37(5):387-97..
8. Magedanz EH, Bodanese LC, Guaragna JCVDC, Albuquerque LC, Martins V, Minossi SD, et al. Elaboração de escore de risco para mediastinite pós-cirurgia de revascularização do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(2):154–9.
9. Oliveira HM de, Silva CP, Lacerda RA. Policies for control and prevention of infections related to healthcare assistance in Brazil: a conceptual analysis. *Rev Esc Enferm USP*. 2016;50(3):505–11.

10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº. 36 de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. DOU. Nº 143 (jul.2013), Seção I, p.32-33.
11. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1—Background, Design Considerations, and Model Development. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(5):1411–8.
12. Siontis GCM, Tzoulaki I, Castaldi PJ, Ioannidis JPA. External validation of new risk prediction models is infrequent and reveals worse prognostic discrimination. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(1):25–34.
13. Sá MPBDO, Figueira ES, Santos CA, Figueiredo OJ, Lima ROA, Rueda FG De, et al. Validação do MagedanzSCORE como preditor de mediastinite após cirurgia de revascularização miocárdica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(3):386–92.
14. Findeisen A, Arefian H, Doenst T, Hagel S, Pletz MW, Hartmann M, et al. Economic burden of surgical site infections in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2019;55(3):494–500.
15. Jacobs JP, Shahian DM, Prager RL, Edwards FH, McDonald D, Han JM, et al. The Society of Thoracic Surgeons National Database 2016 Annual Report. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(6):1790–7.
16. Silva GS da, Colósimo FC, Sousa AG De. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Cost Coverage by the Brazilian Unified Health System (SUS). *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32(4):253–9.
17. Greco G, Shi W, Michler RE, Meltzer DO, Ailawadi G, Hohmann SF, et al. Costs associated with health care-associated infections in cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):15–23.
18. Haley R, Culver D, White J, Morgan W, Emori T, VP M, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol.* 1985;121(2):182–205.

19. Mu Y, Edwards JR, Horan TC, Berrios-Torres SI, Fridkin SK. Improving Risk-Adjusted Measures of Surgical Site Infection for the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(10):970–86.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 196, de 24 de junho de 1983. Dispõe sobre instruções para o controle e prevenção das infecções hospitalares. *Diário Oficial da União*, Brasília, 25 jun. 1983. Seção 1, p. 1.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 930, de 27 de agosto de 1992. Dispõe sobre novas normas gerais para o controle de infecções hospitalares e revoga a Portaria n. 196/83 [Internet]. Brasília; 1992 [citado 2020 ago. 10].
22. Brasil. Lei n. 9.431, de 06 de janeiro de 1997. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de Programas de Controle de Infecções Hospitalares nos hospitais do país [Internet]. Brasília; 1997 [citado 2020 ago. 10]. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1997/lei-9431-6-janeiro-1997-352339-veto-19786-pl.html>
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.616, de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares [Internet]. Brasília; 1998 [citado 2020 ago. 10]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616\\_12\\_05\\_1998.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html)
24. Brasil. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA intensifica controle de infecção em serviços de saúde. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(3):475-78.
25. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: Seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1925–31.
26. Loop FD, Berrettoni JN, Pichard A, et al. Selection of the candidate for myocardial revascularization; a profile of high risk based on multivariate analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1975 Jan;69(1):40-51.

27. Hannan EL, Cozzens K, King SB, Walford G, Shah NR. The New York State cardiac registries: History, contributions, limitations, and lessons for future efforts to assess and publicly report healthcare outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2309–16.
28. Kartal E, Balaban ME. Machine learning techniques in cardiac risk assessment. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;26(3):394–401.
29. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Accuracy, calibration and clinical performance of the EuroSCORE: can we reduce the number of variables? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(3):724-9.
30. Tu JV, Sykora K, Naylor CD. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough? Steering Committee of the Cardiac Care Network of Ontario. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1317-23.
31. Ranucci M, Castelvechio S, Conte M, Megliola G, Speziale G, Fiore F, et al. The easier, the better: age, creatinine, ejection fraction score for operative mortality risk stratification in a series of 29,659 patients undergoing elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(3):581-6.
32. Figuerola-Tejerina A, Bustamante E, Tamayo E, Mestres CA, Bustamante-Munguira J. Ability to predict the development of surgical site infection in cardiac surgery using the Australian Clinical Risk Index versus the National Nosocomial Infections Surveillance-derived Risk Index. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017;36(6):1041–6.
33. Ivanov J, Tu J, Naylor D. Ready-Made, Recalibrated, or Remodeled? Issues in the Use of Risk Indexes for Assessing Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 1999;96(suppl I):I–506.
34. Pavlou M, Ambler G, Seaman SR, Guttman O, Elliott P, King M, et al. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ*. 2015;351:7–11.
35. Shih T, Paone G, Theurer PF, McDonald D, Shahian DM, Prager RL. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Version 2.73: More Is Better. *Ann Thorac Surg*. 2015 Aug;100(2):516-21.

36. Shahian DM, Normand S-LT. Comparison of “risk-adjusted” hospital outcomes. *Circulation*. 2008;117(15):1955–63.
37. Shahian DM, Torchiana DF, Engelman DT, Sundt TM, et al. Mandatory public reporting of cardiac surgery outcomes: The 2003-2014 Massachusetts experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018.
38. Blackstone EH, Swain J, McCardle K, Adams DH, Adams D, Blackstone E, et al. A comprehensive American Association for Thoracic Surgery quality program for the 21st century. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(4):1120–6.
39. Brasil, ANVISA. Consulta Pública Nº 02, de 30 de setembro de 2004. Portaria nº 1.169/GM, de 15 de junho de 2004 com base na – Política Nacional de Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade.
40. Farsky Pedro Silvio, Graner Humberto, Duccini Pedro, Zandonadi Eliana da Cassia, Amato Vivian Lerner, Anger Jaime et al . Risk factors for sternal wound infections and application of the STS score in coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc [Internet]*. 2011 Dez [citado 2020 Set 21] ; 26( 4 ): 624-629.
41. Siciliano RF, Medina ACR, Bittencourt MS, Gualandro D, Uezumi KK, Santos MVB, et al. Derivation and validation of an early diagnostic score for mediastinitis after cardiothoracic surgery. *Int J Infect Dis*. 2020;90:201–5.
42. Mejía OAV, Lisboa LAF, Puig LB, Moreira LFP, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, et al. InsCor: A simple and accurate method for risk assessment in heart surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):246–53.
43. Mejia OAV, Borgomoni GB, Zubelli JP, Dallan LRP, Pomerantzeff PMA, Oliveira MAP, et al. Validation and quality measurements for STS, EuroSCORE II and a regional risk model in Brazilian patients. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238737.
44. Orlandi BMM, Mejia OAV, Borgomoni GB, Goncharov M, Rocha KN, Bassolli L, et al. REPLICCAR II study: Data quality audit in the Paulista cardiovascular surgery registry. *PLoS One*. 2020;15(7):1–13.

45. Schweizer ML, Cullen JJ, Perencevich EN, Vaughan Sarrazin MS. Costs associated with surgical site infections in Veterans Affairs hospitals. *JAMA Surg.* 2014;149(6):575–81.
46. Findeisen A, Arefian H, Doenst T, Hagel S, Pletz MW, Hartmann M, et al. Economic burden of surgical site infections in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2019;55(3):494–500.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il. ISBN 978-85-334-2182-0 1.
48. Xu X, Nardini HKG, Ruger JP. Micro-costing studies in the health and medical literature: Protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2014;3(1):1–7.
49. Centers for Disease and Control. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections: Surveillance Definitions. CDC. 2020;(January):1–36.
50. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165.
51. Austin PC, Lee DS, Ko DT, White IR. Effect of variable selection strategy on the performance of prognostic models when using multiple imputation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(11):1–14.
52. Goetghebeur E, Ryan L. Analysis of competing risks survival data when some failure types are missing. *Biometrika.* 1995;82(4):821–33.
53. Jiang Y, He Y, Zhang H. Variable Selection with Prior Information for Generalized Linear Models via the Prior LASSO Method. *J Am Stat Assoc.* 2016;111(513):355-376.
54. Garcia-Valentin A, Mestres CA, Bernabeu E, Bahamonde JA, Martín I, Rueda C, et al. Validation and quality measurements for EuroSCORE and EuroSCORE II in the

- Spanish cardiac surgical population: A prospective, multicentre study. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2016;49(2):399–405.
55. Pencina M, Agostino R, Agostino Jr. R, Vasan R. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008; 27:157–72.
  56. O'Brien SM, Feng L, He X, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2—Statistical Methods and Results. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(5):1419–28.
  57. Biancari F, Gatti G, Rosato S, Mariscalco G, Pappalardo A, Onorati F, et al. Preoperative risk stratification of deep sternal wound infection after coronary surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020; 41(4):444–51.
  58. Rogers MA, Blumberg N, Heal JM, et al. Increased risk of infection and mortality in women after cardiac surgery related to allogeneic blood transfusion. *J Womens Health (Larchmt).* 2007 Dec;16(10):1412-20.
  59. Ferreira GB, Donadello JCS, Mulinari LA. Healthcare-Associated Infections in a Cardiac Surgery Service in Brazil. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020 Oct; 35(5): 614-618.
  60. Fowler VG, O'Brien SM, Muhlbaier LH, et al. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation.* 2005;112(9 suppl.):358–65.
  61. Tiveron MG, Fiorelli AI, Mota EM, et al. Fatores de risco pré-operatórios para mediastinite após cirurgia cardíaca: Análise de 2768 pacientes. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2012;27(2):203–10.
  62. Buja A, Zampieron A, Cavalet S, et al. An update review on risk factors and scales for prediction of deep sternal wound infections. *Int Wound J.* 2012;9(4):372–86.
  63. Hirahara N, Miyata H, Motomura N, et al. Procedure- and Hospital-Level variation of Deep Sternal Wound Infection from All-Japan Registry. *Ann Thorac Surg.* 2019;109(2):547–54.
  64. Berríos-Torres SI, Mu Y, Edwards JR, et al. Improved Risk Adjustment in Public Reporting: Coronary Artery Bypass Graft Surgical Site Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(5):463–9.

65. Rubens FD, Chen L, Bourke M. Assessment of the Association of Bilateral Internal Thoracic Artery Skeletonization and Sternal Wound Infection after Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1677–82.
66. Russo P, Spelman D. A New Surgical-Site Infection Risk Index Using Risk Factors Identified by Multivariate Analysis for Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;23(7):372–6.
67. Kirmani BH, Mazhar K, Saleh HZ, et al. External validity of the Society of Thoracic Surgeons risk stratification tool for deep sternal wound infection after cardiac surgery in a UK population. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):479–84.
68. Cook NR. Quantifying the added value of new biomarkers: how and how not. *Diagnostic Progn Res*. 2018;2(1):1–7.
69. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation*. 2007;115(7):928–35.
70. Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Statistics in Medicine* 2004; 23:2109–2123.
71. Friedman ND, Bull AL, Russo PL, Leder K, Reid C, Billah B, et al. An Alternative Scoring System to Predict Risk for Surgical Site Infection Complicating Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(10):1162–8.
72. Raja SG, Rochon M, Jarman JWE. Brompton Harefield Infection Score (BHIS): Development and validation of a stratification tool for predicting risk of surgical site infection after coronary artery bypass grafting. *Int J Surg*. 2015;16(Part A):69–73.
73. Moore C, Doherty J. Role of the calibration process in reducing model predictive error. *Water Resour Res*. 2005;41(5):1–14.
74. Steyerberg EW, Harrell FE. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *J Clin Epidemiol*. 2016; 69:245–7.
75. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: Users' guides to the medical literature. *JAMA*. 2017;318(14):1377–84.

76. Matheny ME, Ohno-Machado L, Resnic FS. Discrimination and calibration of mortality risk prediction models in interventional cardiology. *J Biomed Inform.* 2005;38(5):367–75.
77. Strabelli T, Stolf N, Uip D. Practical Use of a Risk Assessment Model for Complications After Cardiac Surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):315–20.
78. Borges, FM. Análise do custo da infecção de sítio cirúrgico após cirurgia cardíaca. [Tese (Doutorado)]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina – Programa de Pós Graduação, 2005.
79. Lapar DJ, Crosby IK, Rich JB, Fonner E, Kron IL, Ailawadi G, et al. A contemporary cost analysis of postoperative morbidity after coronary artery bypass grafting with and without concomitant aortic valve replacement to improve patient quality and cost-effective care. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(5):1621–7.
80. Mehaffey JH, Hawkins RB, Byler M, et al. Cost of individual complications following coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155:875–882.
81. Potter S, Davies C, Davies G, Rice C, Hollingworth W. The use of micro-costing in economic analyses of surgical interventions: A systematic review. *Health Econ Rev.* 2020;10(1).
82. Mejia OAV, Borgomoni GB, Lasta N, Okada MY, Gomes MSB, Foz MLNN, et al. Safe and effective protocol for discharge 3 days after cardiac surgery. *Sci Rep.* 2021;11(1):8979.
83. Hadaya J, Downey P, Tran Z, Sanaiha Y, Verma A, Shemin RJ, et al. Impact of Postoperative Infections on Readmission and Resource Use in Elective Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.04.013>.
84. Taylor GJ, Mikell FL, Moses HW, Dove JT, Katholi RE, Malik SA, et al. Determinants of hospital charges for coronary artery bypass surgery: The economic consequences of postoperative complications. *Am J Cardiol.* 1990;65(5):309–13.
85. Mishra V, Geiran O, Krohg-Sørensen K, Andresen S. Thoracic aortic aneurysm repair. Direct hospital cost and diagnosis related group reimbursement. *Scand Cardiovasc J.* 2008;42(1):77–84.

