


Profilaxia infecciosa com aplicação local de vancomicina em pó em cirurgias ortopédicas: Revisão sistemática com metanálise*

Infectious Prophylaxis with Intrawound Vancomycin Powder in Orthopedic Surgeries: Systematic Review with Meta-Analysis

David Sadigursky¹  Mariana Drummond Sousa¹ Yasmin Galvão Linhares Cajaíba²
Rodrigo Rêgo Martins¹ Diogo Maciel Vieira Lobão²

¹ Clínica Ortopédica Traumatológica, Centro de Estudos em Ortopedia e Traumatologia (COT-CEOT), Salvador, BA, Brasil

² Faculdade de Tecnologia e Ciências (FTC), Salvador, BA, Brasil

Endereço para correspondência David Sadigursky, MD, MSc, Clínica Ortopédica Traumatológica, Centro de Estudos em Ortopedia e Traumatologia (COT-CEOT), Salvador, BA, Brasil (e-mail: davidsad@gmail.com).

Rev Bras Ortop 2019;54:617–626.

Resumo

Apesar das diversas estratégias perioperatórias empregadas para diminuir a incidência de infecção no sítio cirúrgico (ISS), tais complicações ainda são frequentes, e representam um desafio para os ortopedistas. Por esse motivo, há uma necessidade permanente de buscar métodos cada vez mais eficazes de profilaxia anti-infecciosa, para que sejam reduzidas significativamente as taxas de morbidade pós-operatória, mortalidade, e os custos com os cuidados de saúde. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da profilaxia infecciosa com aplicação tópica de vancomicina em pó em cirurgias ortopédicas.

Fez-se um estudo de revisão sistemática com metanálise, usando-se o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols 2015 (PRISMA-P 2015). Fez-se uma busca abrangente na literatura por estudos controlados sobre as taxas de ISS com e sem o uso de vancomicina em pó na ferida.

Entre os 412 títulos encontrados que preencheram os critérios, foram selecionados 7 estudos, 4 prospectivos e 3 retrospectivos, todos em cirurgia de coluna. A amostra total foi de 6.944 pacientes, que foram divididos em 2 grupos: controle (3.814 pacientes) e intervenção (3.130 pacientes). Observou-se que no grupo intervenção, no qual a vancomicina tópica foi aplicada, 64 (2,04%) pacientes desenvolveram ISS, e, no grupo controle 144 (3,75%) pacientes. Os resultados da metanálise demonstraram que o uso de vancomicina tem efeito protetor contra ISS em cirurgias de coluna, com risco relativo (RR) de 0,59, significância estatística, e intervalo de confiança de 95% (IC95%) entre 0,35–0,98.

Palavras-chave

- ▶ vancomicina
- ▶ infecção da ferida cirúrgica
- ▶ ortopedia

* Trabalho desenvolvido na Clínica Ortopédica Traumatológica, Centro de Estudos em Ortopedia e Traumatologia (COT-CEOT), Salvador, BA, Brasil. Publicado Originalmente por Elsevier Editora Ltda.



O uso da vancomicina em pó profilática, no leito da ferida, tem fator protetor contra ISS em cirurgias de coluna; entretanto, mais ensaios prospectivos randomizados são necessários para recomendar seu uso em cirurgias ortopédicas.

Abstract

Despite many existing strategies used to reduce the rates of surgical site infection (SSI), these are still fairly frequent complications that pose a challenge for orthopedic surgeons. Therefore, the search for more effective methods of perioperative infection prophylaxis became a main subject of research, with the goal of decreasing postoperative morbidity, mortality, and costs. Thus, the present study sought to assess the effectiveness of intra-wound vancomycin powder in orthopedic surgery SSI prophylaxis.

A systematic review and meta-analysis study was conducted using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols 2015 (PRISMA-P 2015). A comprehensive literature search was performed to identify controlled studies on the rates of SSI with or without the local use of vancomycin powder. Exclusion and inclusion criteria were applied. A meta-analysis with random effects was performed.

Out of 412 titles that met the criteria, 7 studies regarding spine surgery were included: 4 prospective and 3 retrospective studies. A total of 6,944 cases were identified, and they were divided into 2 groups: the control group (3,814 patients), to whom intrawound vancomycin was not administered, and the intervention group (3,130 patients), to who vancomycin was administered locally. We observed that 64 (2.04%) patients in the intervention group developed SSI, in contrast to 144 (3.75%) patients in the control group. The results of the meta-analysis showed that the local use of vancomycin powder had an statistically significant protective effect against SSI in cases of spine surgery, with a relative risk (RR) of 0.59 and a 95% confidence interval (95%CI) of 0.35–0.98.

The use of prophylactic intrawound vancomycin powder has a protective effect against SSI in spine surgeries; however, further prospective trials are needed to endorse its use in orthopedic surgeries.

Keywords

- ▶ vancomycin
- ▶ surgical wound infection
- ▶ orthopedics

Introdução

As infecções do sítio cirúrgico (ISCs) podem determinar uma maior morbidade pós-operatória, mortalidade e custos com cuidados de saúde. *Staphylococcus aureus* é o principal germe causador de ISC. Estima-se que entre 15% e 25% da população saudável são portadores crônicos de *S. aureus*, e, portanto, apresentam maior risco de desenvolver ISC,¹ que constitui complicações devastadoras e dispendiosas, para as quais a prevenção tem se tornado um objetivo pertinente e alvo recorrente de pesquisas.² A sua incidência pode variar entre 0,7% e 11,9%, dependendo do tipo de infecção, da indicação de cirurgia, e do uso de instrumentação.

Diversas estratégias perioperatórias são empregadas atualmente para reduzir a incidência de infecção, algumas das quais são apoiadas pela literatura, enquanto outras ainda estão em estudo. Tais estratégias objetivam uma resposta melhor do hospedeiro e a diminuição das possibilidades de contaminação bacteriana nos períodos pré, intra e pós-operatório.³ Além dos antibióticos profiláticos intravenosos usuais, a administração de antibióticos tópicos tem sido

defendida na prática como uma medida adjuvante na redução da contaminação.⁴

A crescente resistência aos antibióticos comuns determinou uma profilaxia ineficaz contra mais de 50% de todos os organismos que mais causam ISCs. Devido a essa preocupação, diversos estudos relatam a possibilidade de aplicação do pó de vancomicina diretamente na ferida cirúrgica durante o fechamento como uma forma profilática perioperatória.⁵ A vancomicina em pó profilática é de fácil uso, amplamente disponível, e tem baixo custo. Porém, há ainda uma escassez de estudos que avaliam a eficácia da aplicação local do pó de vancomicina no período intraoperatório e os possíveis efeitos adversos e complicações que possam resultar disso.⁶ Observou-se que, provavelmente, a aplicação intrassítio do fármaco deve diminuir de maneira substancial a absorção rápida na circulação sistêmica, reduzindo, assim, possíveis efeitos colaterais.⁷

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico, e o seu mecanismo de ação é bactericida: atua na inibição da biossíntese da parede celular em bactérias Gram-positivas. Sabe-se que não tem efeito ativo contra a maioria das bactérias Gram-negativas, devido à composição da membrana externa particularmente diferente.⁸ Os críticos desse método preventivo

argumentam a possibilidade do desenvolvimento de organismos resistentes.⁹ Apesar de todas as limitações dos estudos acerca da efetividade da vancomicina, até recentemente a literatura relatou resultados em sua maioria positivos, e algumas séries demonstraram até totalidade de sucesso na profilaxia contra ISCs.⁷

Quanto à dose usada diretamente na ferida, os estudos trazem valores que variam de 1 g a 2 g, e uma metanálise recente sugeriu que a vancomicina pode ser mais eficaz na prevenção da infecção em pacientes de alto risco.² O pó de vancomicina associado à profilaxia sistêmica padrão em cirurgias ortopédicas reduziu as taxas de infecção de 2,6% para 0,2%.^{7,10} É, portanto, indispensável o uso de novas técnicas que possam garantir uma profilaxia adequada ao sítio cirúrgico, e a opção de colocação de antibióticos tópicos é vantajosa, pois altas concentrações são alcançadas diretamente nos locais de interesse (sítios cirúrgicos), em concomitância com a toxicidade sistêmica consideravelmente minimizada.¹¹

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da profilaxia contra ISCs com o uso tópico da vancomicina em pó, diretamente sobre a ferida operatória, em cirurgias ortopédicas.

Métodos

O estudo de revisão sistemática com metanálise foi elaborado de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols 2015 (PRISMA-P 2015).¹²

Fez-se uma busca extensa da literatura para identificar estudos que avaliassem a eficácia da profilaxia com vancomicina em pó tópica, diretamente no leito da ferida, na redução do risco de desenvolver ISC em cirurgias ortopédicas, e que comparassem grupos que receberam com grupos que não receberam a medida.

Os critérios de inclusão na seleção dos estudos foram: 1) estudos do tipo de coorte, ensaio clínico ou caso-controle; 2) estudos com descrição clara de pacientes adultos (> 18 anos) que receberam vancomicina tópica diretamente na ferida operatória em cirurgias ortopédicas; 3) estudos com grupos controle que não receberam vancomicina tópica em pó; 4) estudos escritos em português, inglês e espanhol; e 5) estudos incluídos nas bases de dados até 2017.

Tais critérios seguiram o objetivo deste estudo. Os idiomas selecionados, português, inglês e espanhol, são respectivamente língua pátria dos autores e as línguas mais usadas em publicações científicas.

Foram excluídos estudos com descrição inadequada e quando o desfecho clínico não era o proposto pelo autor. Não foram considerados os relatos de casos, editoriais, estudo de série de casos, revisões narrativas ou revisões sistemáticas e metanálises. Foram excluídos também artigos incompletos ou que não forneciam dados a respeito do uso tópico da vancomicina profilática. Não foram selecionados artigos que apresentaram pontuação menor do que 7 ao serem avaliados pela Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS),¹³ que determina a qualidade do estudo, ou artigos que não se adequassem à classificação necessária do Nível de Evidência Científica por

Tipo de Estudo (do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) para determinar o valor de publicação do estudo.¹⁴

Os critérios de inclusão estão descritos na **Tabela 1**, e seguiram a estratégia Paciente, Intervenção, Comparação, *Outcome* (Desfecho) (PICO), com o intuito de conferir validade interna ao trabalho.

As bases de dados usadas para a pesquisa foram: Medline, SciELO, Cochrane, PubMed e Google Scholars, e a busca foi feita por três pesquisadores. Dúvidas e impasses foram resolvidos com a consultoria de um pesquisador sênior mais experiente, assim como a seleção final. A busca foi feita com os seguintes descritores: *vancomycin powder, intra-wound vancomycin and orthopaedic surgery*, e *surgery prophylaxis*, na língua inglesa, e *vancomicina em pó, vancomicina tópica e cirurgias ortopédicas*, e *profilaxia cirúrgica*, na língua portuguesa. Dos 412 registros identificados, 7 estudos que preencheram os critérios foram selecionados.

Os resultados foram apresentados em um organograma para a seleção de artigos de acordo com o modelo PRISMA-P 2015, com apresentação e compilação dos dados de dispersão em funil e de floresta, para compreensão da metanálise. A análise estatística foi feita com o método Mantel-Haenszel com efeitos randômicos e o teste de risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os resultados de diferentes estudos foram reunidos em um modelo de efeito aleatório, uma vez que nem todos apresentavam a mesma metodologia. A heterogeneidade foi analisada pelos testes do qui quadrado, (χ^2) da norma L2 (L2) e tau quadrado (τ^2) com o intuito de identificar diferenças que pudessem vir a causar viés ao estudo. Tais análises foram feitas usando-se o programa Review Manager (RevMan5, The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca), versão 5.3, para MacOSX.

Resultados

A **Figura 1** apresenta o organograma de seleção dos artigos, nos quais 412 referências foram identificadas como potencialmente relevantes durante a busca. Após análise de título, resumo e idioma de publicação, foram excluídos 339 estudos, que eram duplicados e trabalhos não diretamente

Tabela 1 Critérios de inclusão de acordo com o protocolo PICO

	Critérios de inclusão PICO
Indicadores	Resultados de acordo com o PICO
Projeto	Estudos de coorte e ensaios clínicos de caso-controle
Paciente	Pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas com e sem o uso profilático tópico de vancomicina
Intervenção	Profilaxia: vancomicina em pó tópica
Comparação	Sem uso profilático de vancomicina em pó tópica
<i>Outcome</i> (Desfecho)	Taxas de incidência de infecção do sítio cirúrgico

Abreviatura: PICO, paciente, intervenção, comparação, *outcome* (desfecho).

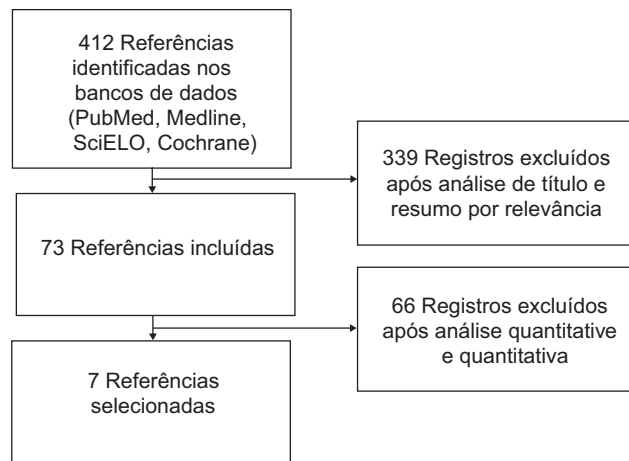


Fig. 1 Organograma da seleção de artigos. PRISMA-P 2015.

relacionados ao objetivo de interesse, e foram incluídas 73 referências. Dessas, 66 foram descartadas com base na análise quantitativa e qualitativa dos registros. No fim, sete artigos permaneceram no presente estudo como elegíveis para a metanálise.

Usamos como critérios de exclusão para nossa análise: 1) trabalhos sem grupo controle; 2) estudos em população pediátrica (idade < 18 anos); 3) estudos apenas com população com comorbidades (pelo risco de vieses não atribuíveis à população geral) e em pacientes com infecções estabelecidas; 4) estudos apenas de análise de custo; 5) estudos farmacológicos; 6) estudos-piloto; 7) apresentações em anais e congressos; 8) estudos com controle histórico; 9) relatos de caso; 10) estudos in vitro e em modelos animais; e 11) editoriais, comentários e cartas. Optamos pela exclusão de trabalhos com controles históricos, mesmo os que traziam todos os casos de um cirurgião único, devido a riscos de vieses inerentes às evoluções tecnológicas e de técnica cirúrgica, que invariavelmente podem ocorrer ao longo do tempo, e que são de difícil controle pelos autores dos estudos.

Incluímos apenas estudos controlados, que avaliaram o uso tópico de vancomicina em pó para profilaxia perioperatória em cirurgias ortopédicas. Dos sete estudos selecionados, quatro eram estudos prospectivos (dois ensaios clínicos) e três eram estudos de coorte retrospectiva, todos estudos comparativos no campo de cirurgias de coluna. Neles, os grupos controle foram compostos de pacientes que receberam apenas antibioticoprofilaxia venosa padrão, e os grupos intervenção foram compostos por pacientes que receberam vancomicina em pó no leito da ferida. Ambos os grupos, em todos os sete estudos, foram submetidos ao mesmo preparo pré-cirúrgico, bem como idêntica antibioticoprofilaxia venosa, conforme a padronização de cada serviço, a fim de homogeneizar melhor as amostras.

Dos sete artigos incluídos, cinco defendiam e dois eram contra a aplicação tópica da vancomicina em pó como medida profilática contra ISCs em cirurgias da coluna; esses últimos eram ensaios randomizados, porém sem cegamento. As **-Tabelas 2 e 3** resumem os principais aspectos dos trabalhos incluídos neste estudo.

A **-Figura 2** traz um resumo em gráfico do tipo floresta da metanálise dos estudos, considerando como desfecho a ISC. A amostra total foi de 6.944 pacientes, que foram divididos em dois grupos: controle (3.814 pacientes) e intervenção (3.130 pacientes). Observa-se na **-Figura 2** que, no grupo intervenção, 64 (2,04%) pacientes desenvolveram ISC, contra 144 (3,78%) pacientes do grupo controle. O uso da vancomicina tópica teve efeito protetor contra a ISC, com RR de 0,59, e significância estatística (IC95%: 0,35–0,98). É possível observar uma heterogeneidade com L2 de 52% associada a um valor de $p=0,05$ do χ^2 . Dessa forma, conclusões com base nesta análise podem ter seu valor comprometido devido à elevada heterogeneidade entre os estudos.

Na **-Figura 3** estão representados o resumo em gráfico do tipo funil da metanálise dos estudos quanto ao viés de publicação – o eixo X encontra-se em função logarítmica. É possível observar que os estudos apresentam em análise visual distribuição de simetria com presença de apenas um *outlier*. A análise com apenas sete estudos não permite conclusões a respeito da presença de viés de publicação.

A **-Figura 4** resume, em gráfico do tipo floresta, a metanálise dos estudos selecionados considerando como desfecho a presença de ISC. O uso da vancomicina apresentou efeito protetor contra ISC profunda, porém sem significância estatística devido ao amplo espectro do intervalo de confiança (IC95%: 0,44–1,06).

É possível observar uma heterogeneidade com L2 de 68% associada a um valor de $p=0,004$ do χ^2 . Dessa forma, conclusões com base nesta análise podem ter seu valor comprometido devido à elevada heterogeneidade entre os estudos.

Discussão

As ISCs representam uma complicação cirúrgica impactante,¹⁵ levando ao aumento da morbimortalidade pós-operatória e dos custos com cuidados de saúde, com necessidade frequente de múltiplos desbridamentos cirúrgicos, internação prolongada e antibioticoterapia de longa duração.¹ Diversas estratégias perioperatórias são empregadas atualmente para reduzir a incidência de infecção³ e a crescente resistência bacteriana às cefalosporinas, amplamente usadas como profilaxia intravenosa cirúrgica, sobretudo o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (SARM);¹⁶ isso tem levando à busca de novas opções de profilaxia contra ISCs ao longo dos anos. O uso intravenoso da vancomicina não demonstrou superioridade, e está associado a complicações como insuficiência renal e resistência bacteriana, além de ter baixa penetração na região espinhal.¹⁷ Antibióticos aplicados no sítio operatório têm sido amplamente usados ao longo dos anos para tratamento e prevenção de infecções e osteomielite, sobretudo misturados em cimento ósseo.^{11,18,19} Diversos estudos têm investigado veículos absorvíveis para os antibióticos locais, a fim de evitar a necessidade de remoção cirúrgica das feridas infectadas.^{20,21} O uso do antibiótico em pó direto na ferida seria uma estratégia viável, segura e mais econômica,²² com diversas publicações recentes que relatam a possibilidade de aplicação do pó de vancomicina diretamente no leito ferida cirúrgica, antes do seu fechamento,

Tabela 2 Resumo dos sete artigos incluídos

Autores e ano de publicação	Desenho do estudo	Nível de Evidência	Tempo de seguimento	Amostra	Grupo intervenção	Grupo controle	Infecção		Tipo de cirurgia de coluna	Diferenças entre os grupos
							Vancomicina	Controle		
O'Neill et al, ²⁰ 2011	Revisão retrospectiva de casos	3	C: 30 semanas V: 24 semanas (média) > 2 m: C- 73%; V - 80%	110	56	54	IC0: 0-6% p = 0,02	7 (13%) IC5-25% profundas 2 superficiais	Fusão posterior; instrumentação (lesões traumáticas)	Características similares entre os grupos (p > 0,05)
Tubaki et al, ¹¹ 2013	Ensaio prospectivo randomizado controlado	2	Min. 12 semanas	907	433	474	7 (1,61%) 6 profundas 1 superficial 6 instrumentadas	8 (1,68%) 6 profundas 2 superficiais 6 instrumentadas	Abertas; instrumentadas ou não; qualquer nível (randomizado)	Distribuição semelhante entre os grupos (randomizado)
Hill et al, ²⁵ 2014	Retrospectivo de coorte comparativa	3	Min. 1 mês; C- 10,03 meses; V - 8,76 meses	300	150	150	3% superficiais (10/300) 5/150 Profundas: 0% (IC95%: 0-2,4%) (p = 0,0297)	5/150 4% (n = 6) (IC95%: 1,5%-8,5%)	Instrumentadas ou não; acesso posterior	p < 0,05: idade, cirurgia lombar; DM, tipo de cirurgia, duração da cirurgia (análise covariada sem diferença para preditores de ISCs profundas)
Devín et al, ²⁸ 2018	Prospectivo multicêntrico observacional (análise secundária)	2	30 dias	2.056	996	1.090	ISC total: 2,2% (n = 21)	5,1% (n = 56)	Eletivas (degenerativas, tumorais, trauma)	p < 0,05: grupo intervenção: mais DM, uso de corticoides, artrodeses
							p < 0,001 RR: 2,5 (IC95%: 1,5-4,1)			
							ISCs profundas: 0,7% (n = 7)	3,9% (n = 42)		
							p < 0,001 RR: 5,9 (IC95%: 2,6-13,2)			
Hey et al, ⁶ 2017	Retrospectivo de coorte comparativa	3	30-90 dias	389	117	272	18/389 (4,6%) 1 (0,9%) 1 profunda	17 (6,3%) 10 profundas 7 superficiais	Abertas; instrumentadas	p < 0,05: tabagismo, patologia de coluna, acesso cirúrgico, perda sanguínea, RP ajustada para ISC: tabagismo e duração; p > 0,05
							p = 0,0495 / RP: 0,13 (IC95% 0,02-0,99)			
Chotai et al, ²⁷ 2017	Prospectivo de 2 Coorte observacional	2	90 dias	2.802	1.215	1.587	1,6% (n = 20)	2,5% (n = 40)	Eletivas; Com ou sem instrumentação; degenerativas ou oncológicas	Características similares entre os grupos (p > 0,05)
							Todas profundas (retorno ao CC) p = 0,02			
Mirzashahi et al, ²⁶ 2018	Ensaio prospectivo randomizado controlado	2	90 dias	380	193	187	Total: 3,9% 5,2% (n = 10) Todas profundas p = 0,2	2,7% (n = 5)	Abertas (tumorais, degenerativas, trauma, deformidades); acesso posterior	Distribuição semelhante entre os grupos (randomizado)

Abreviaturas: C, grupo controle; CC, centro cirúrgico; DM, diabetes mellitus; IC95%, intervalo de confiança de 95%; ISC, infecção do sítio cirúrgico; m, mês; RP, razão de probabilidade; RR, risco relativo; V, grupo vancomicina.

Tabela 3 Resumo dos sete artigos incluídos

Autores e ano de publicação	Dose/Aplicação da vancomicina	Critérios de infecção	Perfil microbiológico ^{co}	Complicações da vancomicina	Antibiotico profilaxia IV (indução anestésica + duração)	Número de instituições/cirurgias	Tratamento das ISCs	Conclusões
O'Neill et al, ²⁰ 2011	1 g sobre a fásia, o músculo, e TCSC, evitando a dura e o enxerto ósseo	Superficial - Inspeção da ferida Profunda - Imagens axiais s/n (RNM)	ISCs profundas (5): SARM 4/5; poliflora: 1/5. ISCs superficiais: sem cultura (sem desb.)	Nenhuma	Cefazolina 1 g + 1 g 8/8 h 24h Alergia: clindamicina 900 mg	Unicêntrico/intervenção - 01; controle - múltiplos	2 superficiais: cuidados locais e ATB; 5 profundas: desb. + ATB IV (01 óbito)	O uso de tóxico de vancomicina em pó tem efeito protetor contra ISC
Tubaki et al, ¹¹ 2013	1 g sobre a fásia, o músculo, e TCSC, evitando a dura e o enxerto ósseo	Superficial e profunda. Não específica método de diagnóstico.	C: 1 <i>E. coli</i> e 2 <i>S. aureus</i> . V: 1 <i>S. aureus</i> e 2 <i>Klebsiella</i>	Nenhuma	Cefuroxima 750 mg + 750 mg 8/8 24-48h	Unicêntrico/múltiplos	Superficiais: cuidados locais + ATB; profundas: desb. + ATB IV	Vancomicina em pó não tem efeito protetor contra ISC, e pode não ser eficaz quando a taxa basal de infecção é baixa.
Hill et al, ²⁵ 2014	1-2 g diretamente sobre todo o tecido exposto	Superficial - pele e TCSC; profunda - subfascial	Gram+ em 4/6 ISCs profundas (66,7%); 4 SARM; 1 <i>Enterococcus</i> (C)	Nenhuma	Cefazolina 1 g + 2 g 8/8 h 24h Alergia: vancomicina	Unicêntrico/intervenção - 01; controle - 01	Superficial: cuidados com ferida ou cefalexina VO/10 dias; profunda: irrigação, desb. cirúrgico + ATB VO or IV; 6 ISCs (controle); 12 desb.	O uso tóxico de vancomicina em pó pode ser eficaz, sobretudo na prevenção de ISCs profundas que requeriam desbridamento cirúrgico.
Devlin et al, ²⁸ 2018	1 g/10 cm de incisão, sobre a fásia, o músculo, e TCSC, evitando expor a dura e o enxerto ósseo	Aspecto visual da ferida operatória + RNM com contraste em todas as suspeitas. **Profundas = retorno ao CC	Não se aplica	Nenhuma	Cefazolina 1 g + 1 g 8/8 h 24h Alergia: clindamicina 900 mg	Multicêntrico/múltiplos	Superficial: ATB empírico VO; Profunda: desb. +/- remoção do implante + cultura com ATB IV + av. infectologista	O uso tóxico de vancomicina reduz o risco de ISC e a probabilidade de retorno ao CC.
Hey et al, ⁶ 2017	1 g diretamente sobre todo o tecido exposto	Enfermeira independente e treinada. Definição do CDC para ISC: superficial ou profunda	Geral: <i>P. aeruginosa</i> - 6 (35,2%) SARM - 4 (22%). V: 1 <i>P. aeruginosa</i> ; C: 4 SARM; 1 estafilococos Coagulase-negativa; 1 <i>Bacillus cereus</i> ; 5 <i>P. aeruginosa</i> ; 2 <i>E. coli</i> ; 3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ($p < 0,001$ para microorganismo causador)	Nenhuma	Cefazolina 1 g + 1 g 8/8 h 24h Alergia: vancomicina 1 g	Unicêntrico/múltiplos (intervenção - 03; controle - 03)	13 dos 18 com ISC; tratamento cirúrgico: 01V - revisão da fusão + desb. + ATB/3 meses; 10 C-desb.; 2 C -desb. + remoção do implante	O uso tóxico de vancomicina em pó reduz significativamente a morbidade e a taxa (menor tempo de instalação e duração) das ISCs em cirurgias instrumentadas, com <i>P. aeruginosa</i> sendo o germe principal.
Chotaj et al, ²⁷ 2017	1 g/10 cm de incisão sobre a fásia, o músculo, e TCSC, evitando expor a dura e o enxerto ósseo	Aspecto visual da ferida operatória + NMR com contraste para todos os casos de suspeita. Profundas: retorno ao CC	V: menos <i>S. aureus</i> (32%/65%, $p = 0,003$); mais Gram-; 0 <i>S. aureus</i> resistente à vancomicina. 1° <i>S. aureus</i> : 57%; 2° <i>S. epidermidis</i> : 5%	Nenhuma	Cefazolina 1 g + 1 g 8/8 h 24h Alergia: clindamicina 900 mg	Unicêntrico/múltiplos	Superficial: ATB empírico VO; profunda: desb. +/- remoção do implante + cultura com ATB IV + av. infectologista	O uso tóxico de vancomicina em pó reduz significativamente o risco de ISC, e não está relacionado ao aumento de SARM

Tabela 3 (Continued)

Autores e ano de publicação	Dose/Aplicação da vancomicina	Critérios de infecção	Perfil microbiológico ^{co}	Complicações da vancomicina	Antibióticoprofilaxia IV (Indução anestésica + duração)	Número de instituições/cirurgias	Tratamento das ISCs	Conclusões
Mirzashahi et al. ²⁶ 2018	1 or 2 g (2 g para obesos e mais de 3 níveis de fusão) diretamente sobre a ferida	Definição do CDC para ISC ^a superficial ou profunda	V: <i>Acinetobacter</i> e <i>P. aeruginosa</i> (20%); C: <i>S. aureus</i> e <i>Acinetobacter</i> (40%) 1 SARM	Nenhuma	Cefazolina 1 g ou 2 g Alergia: clindamicina 900 mg	Unicêntrico/múltiplos	Profundas (todos): desb. + irrigação + ATB IV e av. Infectologista; nenhuma remoção de implante	O uso tópico de vancomicina em pó não está associado à redução do risco de ISC, mas pode mudar o perfil microbiológico das ISCs.

Abreviaturas: ATB, antibiótico; av, avaliação; C, grupo controle; CC, centro cirúrgico; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; desb., desbridamento cirúrgico; E. coli, *Escherichia coli*; Gram-, bactérias Gram-negativas; Gram+, bactérias Gram-positivas; IV, intravenoso; ISC, infecção do sítio cirúrgico; P. aeruginosa, *Pseudomonas aeruginosa*; RNM, ressonância magnética; S. aureus, *Staphylococcus aureus*; s/n; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; TCSC, tecido celular subcutâneo; V, grupo vancomicina; VO, via oral.

Notas:^aCritérios da definição do CDC para ISC: cultura +; sinais clínicos de endurecimento, edema, calor, hiperemia, e descarga purulenta incisão. Superficial: 30 dias; pele e TCSC. Profunda: 90 dias; camadas fascial e muscular.

^bResultados de culturas feitas em casos submetidos a desbridamento cirúrgico (ISCs profundas).

como uma forma profilática perioperatória eficaz, sobretudo em cirurgias de coluna.²³

Estudos farmacocinéticos consideraram o uso tópico da vancomicina em pó sobre o leito da ferida operatória como uma medida segura, pois alcança altos níveis terapêuticos e de concentração no antibiótico na ferida operatória, e valores excelentes de concentração inibitória mínima (CIM), para baixos níveis séricos e tóxicos ocasionados.²⁴

No presente estudo de metanálise, encontramos valor protetor contra ISCs, em cirurgias de coluna, com o uso tópico da vancomicina em pó (RR: 0,59), com significância estatística (IC95%: 0,35–0,98). A heterogeneidade entre os estudos não pode, contudo, ser desprezada (L2 = 52%; $p = 0,05$), bem como os diferentes desenhos de estudo, que provocam confusão nos resultados. As amostras, em geral, não são randomizadas, homogêneas ou controladas quanto às indicações das cirurgias (trauma, doença degenerativa, tumoral, deformidades etc.), à instrumentação ou à falta dela, aos fatores de risco conhecidos para ISC (diabetes, obesidade, tabagismo, por exemplo), ao tempo de seguimento, ao método e à dose da administração de vancomicina tópica, ou à definição diagnóstica de ISC, se profunda ou superficial. Na análise apenas das ISCs profundas, observamos efeito protetor da vancomicina, mas sem significância estatística; isso provavelmente se deve à alta heterogeneidade (L2 = 68%; $p = 0,004$). O maior impacto clínico e econômico das ISCs profundas, que causam maior morbimortalidade e aumentam o custo, com necessidade de reabordagens cirúrgicas, maior tempo de internação, ciclos longos de antibioticoterapia venosa e atraso na reabilitação, tende a chamar mais a atenção dos estudos para a análise e prevenção desse tipo mais mórbido de infecção, embora as infecções superficiais não devam ser menosprezadas, por também demandarem pronto diagnóstico e intervenção terapêutica rápida.

Dos sete trabalhos incluídos nesta revisão, cinco encontraram valores protetores com o uso de vancomicina em pó como medida estatisticamente significativa de prevenção contra ISCs – três estudos de coorte retrospectiva,^{20,25,26} e dois estudos prospectivos, todos com nível de evidência.^{27,28} Dois demonstraram não haver benefício com o uso de vancomicina,^{11,26} e ambos os trabalhos são ensaios prospectivos randomizados e controlados. Todos os estudos incluídos tratavam do método em questão para prevenção de ISCs em cirurgias de coluna. Poucos trabalhos foram encontrados sobre outros tipos de cirurgias ortopédicas, e não foram incluídos na análise por não se enquadrarem nos critérios de seleção (estudos com grupo controle histórico, por exemplo).

Todos os estudos retrospectivos de coorte incluídos nesta análise^{20,25,29} encontraram valores estatisticamente significativos de redução da taxa de ISC, em cirurgias de coluna, com o uso tópico de vancomicina em pó antes do fechamento da ferida operatória. Não houve, no entanto, uma padronização no tempo de seguimento pós-operatório, na dose e no método da aplicação tópica da vancomicina ou uniformização dos critérios para definição de ISC. Notou-se redução estatisticamente significativa nas ISCs profundas; porém, em relação às ISCs superficiais, um dos trabalhos²⁹ apresentou a

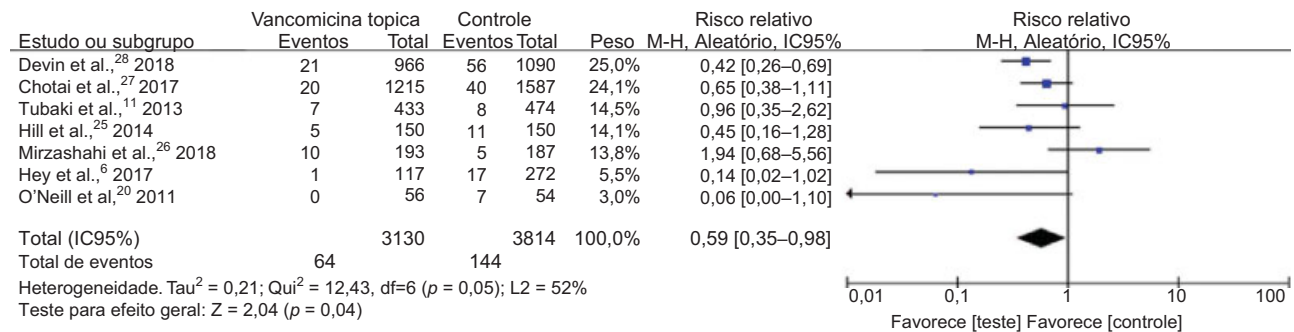


Fig. 2 Gráfico de floresta que compara o uso de vancomicina tópica com o grupo controle na prevenção de infecção do sítio cirúrgico.

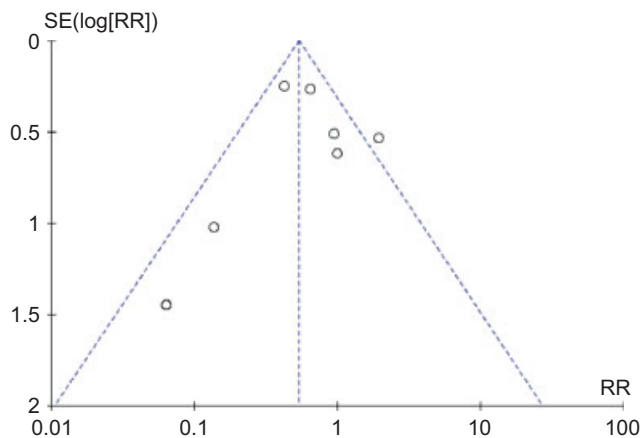


Fig. 3 Gráfico de funil que compara o viés de publicação nos estudos incluídos na presente revisão.

mesma proporção de casos (5 em 150 indivíduos de cada grupo), e esse dado foi desconsiderado para a análise estatística de significância, o que pode produzir vieses. No entanto, não houve necessidade de retorno ao centro cirúrgico para desbridamento em nenhum paciente do grupo intervenção, enquanto, no grupo controle, 6 pacientes necessitaram de nova intervenção, totalizando 12 novos procedimentos. Não se pode, contudo, desprezar a marcante redução de infecção no grupo intervenção nos demais trabalhos. O tempo de seguimento variou: um mínimo de 30 dias ou quatro semanas foi resguardado em todos os três trabalhos,^{20,25,28} tempo esse que pode ser considerado curto

para avaliar complicações, porém suficiente para o surgimento da maioria das ISCs.³⁰

Houve, ainda, limitações acerca das amostras estudadas nesses trabalhos. Hill et al.²⁵ reconheceram que os grupos apresentaram diferenças entre si na distribuição de fatores conhecidamente de risco – o grupo intervenção era significativamente mais jovem, com menor prevalência de diabetes, e com menor número de procedimentos lombares –, mas a análise covariada não associou isso a maiores riscos de infecção. No trabalho de Dennis et al.,²⁹ foi observada diferença significativa na distribuição das seguintes características: tabagismo (maior no grupo controle); diagnóstico pré-operatório (mais doença degenerativa no grupo controle e mais doença do desenvolvimento no grupo intervenção); e acesso cirúrgico (via posterior predominante no grupo intervenção; perda sanguínea e tempo cirúrgico maiores no grupo intervenção). O grupo intervenção teve taxas maiores de acesso posterior, perda sanguínea e tempo cirúrgico, o que se esperaria serem fatores de aumento do risco de infecção; porém, em análise multivariada, observou-se o contrário: reforçou-se a hipótese de que a vancomicina em pó tópica reduz o risco de ISCs. O'Neill et al.²⁰ consideraram, como limitações de sua amostra, que não foi possível avaliar e controlar todos os fatores de risco que contribuem para o surgimento de infecção (como o *status* nutricional). Nesse estudo, o tempo de cirurgia foi estatisticamente mais prolongado no grupo controle ($p = 0,01$), e não se pode saber ao certo o quanto esse fator contribuiu para o aumento das taxas de infecção; a amostra não teve número de pacientes suficiente para o estudo atingir a força de 80% – a força calculada do estudo foi de 66%.

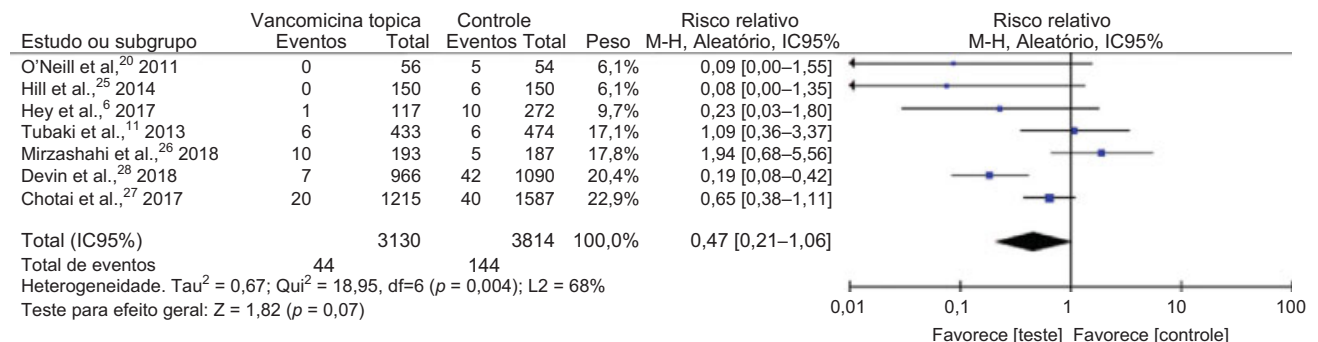


Fig. 4 Gráfico de floresta que compara a infecção profunda de sítio cirúrgico com o uso de vancomicina tópica versus o grupo controle.

Entre os estudos prospectivos, dois,^{27,28} com nível de evidência 2, foram favoráveis ao uso da vancomicina em pó para a prevenção de ISCs em cirurgias de coluna, com efeito protetor estatisticamente significativo tanto para a ocorrência de ISCs quanto para ISCs com necessidade de retorno ao centro cirúrgico (profundas). Ambos usaram os mesmos critérios para definição de infecções superficiais e profundas, a mesma padronização da dose de vancomicina tópica (1 g/10 cm de incisão), e a mesma antibioticoprofilaxia venosa. Os autores trataram com novas cirurgias para desbridamento apenas as infecções profundas.

Os dois ensaios clínicos prospectivos randomizados,^{20,26} com nível de evidência 2, incluídos neste estudo, no entanto, não encontraram diferença estatisticamente significativa para a redução de ISCs com o uso de vancomicina em pó intraferida. Nenhum dos dois trabalhos usou cegamentos. No trabalho de Tubaki et al,¹¹ não foi relatado o cálculo da amostra, nem a definição de critérios de classificação das ISCs superficial ou profunda, e, embora não tenham sido reportadas diferenças entre os grupos, não foram avaliados os fatores de risco confundidores que sabidamente aumentam a ocorrência de ISCs. Não foram observadas diferenças na redução de infecção com o uso de vancomicina tópica, porém com taxas basais de infecção já acentuadamente baixas (1,68%). Mirzashahi et al²⁶ desenvolveram um estudo unicêntrico com padronização da dose de vancomicina de 1 g (2 g nos casos de pacientes obesos ou de mais de 3 níveis de artrodese), e usaram o critério de definição de ISC preconizado pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC), e consideraram o tempo de seguimento de 90 dias. Os autores consideraram que não há evidências para se recomendar o uso de vancomicina tópica para a prevenção de ISCs em cirurgias de coluna, mas enfatizaram a mudança no perfil microbiológico das ISCs como uma repercussão séria a ser avaliada em estudos futuros – predominaram, no grupo intervenção, *Acinetobacter* e *Pseudomonas aeruginosa*, e no controle, *S. aureus* e *Acinetobacter* (► **Tabela 2**).

Nenhum dos trabalhos incluídos neste estudo encontrou efeitos adversos associados ao uso tópico da vancomicina em feridas operatórias. Apenas um trabalho (relato de caso) foi encontrado com relato de colapso circulatório após uso tópico da vancomicina,³¹ e os próprios autores estabelecem que há possibilidade de isso ter sido causado por reação anafilatoide ao antibiótico, mas pode também ter ocorrido como consequência da considerável perda de dois litros de sangue no ato cirúrgico ou secundariamente à reação anafilática a outras drogas administradas durante a anestesia. Outro estudo, também relato de caso,³² estabelece o uso de vancomicina em pó como possível causa de seroma estéril após procedimento de fusão intervertebral extremo-lateral (FIEL). Os autores mencionam possível reação alérgica ao antibiótico como causa, mas enfatizam a presença de variáveis confundidoras e a necessidade de estudos com maior população.

Uma preocupação recorrente quanto ao uso de vancomicina tópica como profilaxia cirúrgica seria o risco de seleção de flora microbiana resistente ou a mudança do padrão microbiológico da ISC. Os estudos incluídos neste trabalho que encontraram infecções no grupo intervenção (pacientes que receberam a

vancomicina em pó profilática), demonstraram maior tendência de redução de infecções por *S. aureus* (inclusive SARM), e aumento das infecções por *P. aeruginosa*.^{22,26,27,29}

Nas cirurgias ortopédicas, em particular nas especialidades de coluna, vancomicina em pó administrada localmente na incisão cirúrgica tem sido empregada e defendida por diversos autores, e foi objetivo de vários trabalhos, desde estudos observacionais a ensaios clínicos com grupos caso e controle, devido ao seu baixo custo, baixo potencial de toxicidade, e facilidade de administração, sem aumento do tempo cirúrgico e modificações da rotina operatória. Nota-se, no entanto, que não há padronização da dose e do método de aplicação da vancomicina em pó intraferida, embora haja uma tendência a se usar 1 g.^{11,20,25,29} Mirzashahi et al²⁶ usaram como critério 2 g em caso de pacientes obesos e com fusão de mais de 3 níveis. Devin et al²⁸ e Chotai et al²⁷ usaram como critério o tamanho da incisão: 1 g de vancomicina para cada 10 cm de incisão. Entretanto, esses parâmetros podem ser considerados empíricos.

Apesar de este estudo ter incluído estudos prospectivos em sua maioria (quatro, enquanto três são retrospectivos), todos tinham níveis 2 ou 3 de evidência, o que configura uma limitação inerente ao presente estudo. Outra limitação foi o pequeno número de trabalhos incluídos, devido a critérios de exclusão mais seletivos, o que limita a amostra, bem como a pouca quantidade de ensaios clínicos. O presente trabalho se propunha avaliar a eficácia da profilaxia com vancomicina em pó em cirurgias ortopédicas em termos gerais, mas o campo de estudo fora das cirurgias de coluna ainda é incipiente, com poucos trabalhos publicados, e não é possível fazer inferência direta dos benefícios dos métodos para outros tipos de cirurgia ortopédica.

Mais estudos prospectivos e randomizados são, no entanto, necessários para uma mais segura e respaldada recomendação do uso tópico da vancomicina em pó para a profilaxia contra ISC, e para assegurar a homogeneização da amostra e o controle de fatores de risco (instrumentação ou não, por exemplo), a padronização da dose, e a técnica para o uso tópico do antibiótico, a determinação da concentração efetiva local mínima, a avaliação dos riscos de seleção de flora resistente ou de mudança no perfil microbiológico das ISCs, e a seleção do perfil de pacientes candidatos a receber a profilaxia tópica (pacientes com fatores de risco e centros com taxas elevadas de ISC pareceram ter melhores resultados). O uso de cegamento também agregaria valor aos estudos futuros, com eliminação de vieses como preferências do cirurgião e peculiaridades de técnicas cirúrgicas.

Conclusão

A aplicação da vancomicina em pó topicamente sobre o leito da ferida operatória é eficaz na profilaxia, e tem valor protetor estatisticamente significativo contra ISCs em cirurgias de coluna. Não é possível, contudo, por conta dos poucos ensaios clínicos randomizados e controlados que até hoje foram feitos, com amostras homogêneas capazes de comprovar seu benefício. A recomendação para o uso rotineiro da vancomicina em pó como profilaxia contra ISCs se mostra

promissora. Mais estudos com relação aos variados tipos de cirurgias ortopédicas são necessários para estender o seu uso além do campo das cirurgias da coluna.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Bakhsheshian J, Dahdaleh NS, Lam SK, Savage JW, Smith ZA. The use of vancomycin powder in modern spine surgery: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *World Neurosurg* 2015;83(05):816–823
- Van Hal M, Lee J, Laudermitch D, Nwasike C, Kang J. Vancomycin Powder regimen for prevention of surgical site infection in complex spine surgeries. *Clin Spine Surg* 2017;30(08):E1062–E1065
- Matar WY, Jafari SM, Restrepo C, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J. Preventing infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(Suppl 2):36–46
- Edelstein AI, Weiner JA, Cook RW, et al. Intra-articular vancomycin powder eliminates methicillin-resistant *S. aureus* in a rat model of acontaminated intra-articular implant. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99(03):232–238
- Kang DG, Holekamp TF, Wagner SC, Lehman RA Jr. Intrasite vancomycin powder for the prevention of surgical site infection in spine surgery: a systematic literature review. *Spine J* 2015;15(04):762–770
- Hey HW, Thiam DW, Koh ZS, et al. Is intraoperative local vancomycin powder the answer to surgical site infections in spine surgery? *Spine* 2017;42(04):267–274
- Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intraoperative application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine* 2011;36(24):2084–2088
- Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 1):S5–S12
- Martin JR, Adogwa O, Brown CR, et al. Experience with intraoperative vancomycin powder for spinal deformity surgery. *Spine* 2014;39(02):177–184
- Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(333):245–251
- Tubaki VR, Rajasekaran S, Shetty AP. Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *Spine* 2013;38(25):2149–2155
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4(01):1. <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/4/1/1>
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2009. Available from: <http://www.ohrica/programs/clinical epidemiology/oxford>
- CEBM (Centre for Evidence-Based Medicine). Oxford Centre for Evidence-based Medicine—Levels of Evidence (March 2009) [cited 28 Jul 2009]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR; National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986–June 1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14(02):73–80
- Jarvis WR, Schlosser J, Chinn RY, Tweeten S, Jackson M. National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at US health care facilities, 2006. *Am J Infect Control* 2007;35(10):631–637
- Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(02):326–332
- Moehring HD, Gravel C, Chapman MW, Olson SA. Comparison of antibiotic beads and intravenous antibiotics in open fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(372):254–261
- Ostermann PA, Seligson D, Henry SL. Local antibiotic therapy for severe open fractures. A review of 1085 consecutive cases. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(01):93–97
- O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, et al. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J* 2011;11(07):641–646
- Stall AC, Becker E, Ludwig SC, Gelb D, Poelstra KA. Reduction of postoperative spinal implant infection using gentamicin microspheres. *Spine* 2009;34(05):479–483
- Hanssen AD, Osmon DR, Patel R. Local antibiotic delivery systems: where are we and where are we going? *Clin Orthop Relat Res* 2005;(437):111–114
- Kang H, Cao J, Yu D, Zheng Z, Wang F. Comparison of 2 different techniques for anatomic reconstruction of the medial patellofemoral ligament: a prospective randomized study. *Am J Sports Med* 2013;41(05):1013–1021
- Johnson JD, Nessler JM, Horazdovsky RD, Vang S, Thomas AJ, Marston SB. Serum and wound vancomycin levels after intrawound administration in primary total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2017;32(03):924–928
- Hill BW, Emohare O, Song B, Davis R, Kang MM. The use of vancomycin powder reduces surgical reoperation in posterior instrumented and noninstrumented spinal surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(04):749–754
- Mirzashahi B, Chehrassan M, Mortazavi SMJ. Intraoperative application of vancomycin changes the responsible germ in elective spine surgery without significant effect on the rate of infection: a randomized prospective study. *Musculoskelet Surg* 2018;102(01):35–39. Doi: 10.1007/s12306-017-0490-z
- Chotai S, Wright PW, Hale AT, et al. Does intrawound vancomycin application during spine surgery create vancomycin-resistant organism? *Neurosurgery* 2017;80(05):746–753
- Devin CJ, Chotai S, McGirt MJ, et al. Intraoperative vancomycin decreases the risk of surgical site infection after posterior spine surgery—a multicenter analysis. *Spine* 2018;43(01):65–71
- Dennis HH, Wei DT, Darren KZ, et al. Is Intraoperative local vancomycin powder the answer to surgical site infections in spine surgery? *Spine* 2016; [Epub ahead of print]
- Godil SS, Parker SL, O'Neill KR, Devin CJ, McGirt MJ. Comparative effectiveness and cost-benefit analysis of local application of vancomycin powder in posterior spinal fusion for spine trauma: clinical article. *J Neurosurg Spine* 2013;19(03):331–335
- Mariappan R, Manninen P, Massicotte EM, Bhatia A. Circulatory collapse after topical application of vancomycin powder during spine surgery. *J Neurosurg Spine* 2013;19(03):381–383
- Youssef JA, Orndorff DG, Scott MA, Ebner RE, Knewitz AP. Sterile Seroma resulting from multilevel XLIF procedure as possible adverse effect of prophylactic vancomycin powder: a case report. *Evid Based Spine Care J* 2014;5(02):127–133