

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

**EFEITO DO USO DE VANCOMICINA TÓPICA EM CIRURGIA DE COLUNA
TORÁCICA E LOMBOSSACRA COM INSTRUMENTAÇÃO:
Potencial em redução de Infecção de Sítio Cirúrgico**

TOBIAS LUDWIG DO NASCIMENTO

PORTO ALEGRE/ RS
2019

TOBIAS LUDWIG DO NASCIMENTO

**EFEITO DO USO DE VANCOMICINA TÓPICA EM CIRURGIA DE COLUNA
TORÁCICA E LOMBOSSACRA COM INSTRUMENTAÇÃO:
Potencial em redução de Infecção de Sítio Cirúrgico**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Stefani

PORTO ALEGRE/ RS

2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família e aos meus pacientes

Para Paulo Loridan do Nascimento, meu pai, fonte de segurança e porto seguro, o qual com amor me ensinou responsabilidade, mostrou-me caráter e o valor da família.

Para Marcia Teresinha Ludwig do Nascimento, minha mãe, que com o equilíbrio perfeito de delicadeza, amor e firmeza, sempre me mostrou o caminho do conhecimento, do esforço, da responsabilidade e moldou o homem que sou hoje.

Para Tadeu Ludwig do Nascimento, meu irmão, sempre presente para os momentos difíceis, para os incentivos, as orientações, os momentos de prazer e alegria até mais esta conquista.

Para Júlia Corazza Forbrig, minha esposa, companheira e melhor amiga, que me acompanha e realiza comigo diariamente a batalha entre trabalho, estudos e laser. Quem dá amor e carinho e faz a vida fluir mais leve.

Aos meus pacientes, que mesmo no momento de maior vulnerabilidade, depositam sua confiança em mim para realização do tratamento e que colaboram para a busca da melhor evidência possível no desenvolvimento científico.

AGRADECIMENTOS

Aos pais e irmão pelo apoio incondicional, estímulo e suporte ao longo de todos os anos e fases da minha vida, que culminam em mais uma conquista.

À Júlia Corazza Forbrig, esposa, melhor amiga, fonte de inspiração.

Aos preceptores da residência, mestres na formação do conhecimento e incentivadores.

Aos colegas de residência, pelo apoio durante a decisão do tema, apoio na coleta de dados, avaliação dos pacientes, acompanhamento e dedicação à profissão.

Ao setor da farmácia do Hospital Cristo Redentor, em especial à farmacêutica Ana Maria Vianna Raffo, pelo apoio na organização do projeto e acompanhamento durante todo o período da pesquisa.

À Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, representada pelo Dr. Luciano Lunardi, pelo apoio no projeto.

Aos colegas de trabalho diário, amigos e companheiros de clínica e cirurgia, que fazem o trabalho ser fácil e prazeroso.

Ao meu orientador pelo apoio na iniciativa da pesquisa, incentivo em realizar o mestrado e seguimento da vida acadêmica.

Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino

Leonardo da Vinci

Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, eles são a abertura para achar as que estão certas

Carl Sagan

RESUMO

Introdução: Infecção de sítio cirúrgico é responsável por elevada morbimortalidade em pacientes submetidos a artrodese de coluna. O uso de antibióticos intravenoso na indução anestésica reduz a taxa de infecção pós-operatória, mas o uso tópico da medicação não é uma conduta sedimentada, a despeito de evidências recentes.

Objetivo: Verificar se o uso de Vancomicina tópica reduz a taxa de infecção pós-operatória de sítio cirúrgico em pacientes submetidos a artrodese de coluna toracolombar.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e realizado em um único hospital comparando vancomicina tópica e placebo em pacientes submetidos a artrodese de coluna toracolombar.

Resultados: Um total de 96 pacientes foram randomizados em grupo placebo ou grupo vancomicina entre agosto de 2014 e abril de 2018. A média de idade foi $43 \pm 14,88$ anos, 73,95% eram do sexo masculino e a etiologia mais comum foi queda de altura (46,87%). A taxa geral de infecção pós-operatória de sítio cirúrgico foi de 8,33% e não houve diferença entre os grupos, sendo as taxas de infecção pós-operatória no grupo Vancomicina e grupo Placebo de 8,2% e 8,5%; CI 0,28-3,93, $p=0,951$, respectivamente. Pacientes com Diabetes Mellitus tiveram maior taxa de infecção de sítio cirúrgico [RR=9,98; (1,81-44,61), $p=0,007$].

Conclusão: Este é o primeiro ensaio clínico randomizado e duplo cego que avaliou o uso de Vancomicina tópica sobre a taxa de infecção pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de artrodese toracolombar. Mais estudos são necessários para confirmar estes achados. Registro no Clinical Trials Brazil (ReBEC) RBR-57wppt.

Palavras-chave: Vancomicina, Infecção de sítio cirúrgico, Artrodese de coluna, Ensaio Clínico Randomizado

ABSTRACT

Background: Surgical site infection results in high morbidity and mortality in spinal fusion patients. Using intravenous antibiotics in anesthetic induction reduces the rate of postoperative infection, but it is not common practice to use them topically, despite recent reports that this procedure helps reduce infection.

Objective: To determine whether the topical use of vancomycin reduces the rate of postoperative surgical site infection in thoracolumbar fusion patients.

Methods: A randomized, double-blind clinical trial in a single hospital comparing vancomycin and placebo in thoracolumbar fusion patients.

Results: A total of 96 patients were randomized to placebo or vancomycin treatment. The mean age was 43 ± 14.88 years, 73.95% were male and the most common etiology was fall from height (46.87%). The overall rate of postoperative surgical site infection was 8.33%, and no difference was found between the groups: postoperative infection rates in the vancomycin and placebo groups were 8.2% and 8.5% (CI 0.28-3.93, $p = 0.951$), respectively. Patients with diabetes mellitus had higher surgical site infection rates [RR = 9.98; (1.81-44.61), $p = 0.007$].

Conclusion: This is the first double-blind randomized clinical trial to evaluate the effects of topical vancomycin on postoperative infection rates in thoracolumbar fusion patients, and the results did not differ significantly from placebo. This trial was registered in the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC: RBR-57wppt).

Keywords: Vancomycin, Surgical site infection, Spinal arthrodesis, Randomized clinical trial

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Fluxograma de inclusão de acordo com CONSORT.....	24
Tabela 1 – Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – ANVISA. Março 2009.....	22
Tabela 2 – Características basais.....	27
Tabela 3 – Fatores de associação entre infecção de sítio cirúrgico, uso de vancomicina e características da amostra – Análise univariada.....	28
Tabela 4 – Fatores de associação entre BCP e ITU, uso de vancomicina e características da amostra – Análise univariada.....	29
Tabela 5 – Análises univariada e multivariada entre ISS x DM x obesidade e infecções distais x Déficit Neurológico e Níveis de fusão.....	29
Tabela 6 – Organismos Gram Positivos e Gram Negativos isolados.....	30
Tabela 7 – Análise separada entre infecções por Gram Positivos e Gram Negativos.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

BCP – Broncopneumonia

BGN – Bacilos gram negativos

CGP – Cocos gram positivos

CIH – Controle de Infecção Hospitalar

DM – Diabetes mellitus

GHC – Grupo Hospitalar Conceição

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HCR – Hospital Cristo Redentor

ISC – Infecção de sítio cirúrgico

ITU – Infecção do tracto urinário

MDR – Multidroga resistentes

PCR – Proteína C reativa

PV – Protocolo Vancomicina

VSG – Velocidade de sedimentação globular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
3. JUSTIFICATIVA	16
4. HIPÓTESES	17
5. OBJETIVOS	18
6. MATERIAL E MÉTODOS.....	19
7. RESULTADOS	26
5. DISCUSSÃO	31
6. REFERÊNCIAS.....	34
7. ARTIGO EM INGLÊS	37
8. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	58
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76
10. PERSPECTIVAS	77
ANEXOS	78

1. INTRODUÇÃO

Infecção de sítio cirúrgico (ISC) em cirurgias de coluna vertebral são complicações indesejadas que causam aumento da morbimortalidade destes pacientes. As taxas de infecção de sítio cirúrgico em cirurgias de coluna podem variar desde zero (HOOGLAND et al., 2008) até taxas tão elevadas quanto 12% (BORKHUU et al., 2008; NOSKIN et al., 2007; PULL; COHEN, 2009). Esta variação pode ser atribuída ao tipo de cirurgia (p.ex.: minimamente invasiva, cirurgias abertas sem instrumentação e cirurgias abertas com instrumentação), fatores do paciente, fatores da cirurgia e fatores relacionados com doença de base (WINN, 2011).

Cirurgias não instrumentadas, que do ponto de vista neurológico consistem nas cirurgias descompressivas, apresentam taxas de ISC entre zero (HOOGLAND et al., 2008) e 2% (MASTRONARDI et al., 2005). Cirurgias instrumentadas, que envolvem uso de material de síntese com hastes e parafusos, carregam maiores incidências de ISC, variando entre 3% a 12% (BORKHUU et al., 2008; NOSKIN et al., 2007; PULL; COHEN, 2009). O fato de maiores taxas de ISC em cirurgias instrumentadas da coluna vertebral parece estar mais relacionado com o contexto de *locus minoris resistentiae* do que com aumento na fonte de inoculação. Esta teoria cita que algumas regiões do corpo e algumas situações são mais susceptíveis a lesões de maneira geral (hepatocarcinoma em fígado cirrótico, carcinoma pulmonar em cicatriz tuberculosa, osteossarcoma em sítio de osteomielite crônica, carcinoma como complicação de colelitíase crônica e outros) (LO SCHIAVO et al., 2014).

O tipo de material usado pode afetar a possibilidade de infecção. Implantes antigos de aço foram relacionados com infecções tardias, atribuídas à corrosão e desgaste, proporcionando ambiente favorável ao desenvolvimento de bactérias endógenas ou de baixa virulência (GAINÉ et al., 2001). Isto não tem sido reportado com uso de novos implantes de titânio.

O uso de antimicrobianos como as cefalosporinas no período perioperatório são de uso padrão para reduzirem a flora residente e reduzirem as taxas de infecção de sítio cirúrgico desde os anos 1970, quando Horwitz e Curtin relataram uma queda significativa em ISC com uso de profilaxia (HORWITZ; CURTIN, 1975).

Em modelo animal, Stall *et al* descreveu redução na taxa de infecção de sítio cirúrgico com uso de microesferas de gentamicina com liberação controlada. Aplicou diretamente colônias de *Staphylococcus aureus* e conseguiu redução de infecção de sítio cirúrgico em 50%

dos casos analisados em 7 dias (STALL et al., 2009). Em uma série com revisão de artroplastia de quadril utilizando polimetilmetacrilato impregnado com antibióticos (gentamicina e tobramicina) associado ao uso de vancomicina Buttaro *et al* analisaram as taxas de infecção de sítio cirúrgico e a concentração de antibióticos (BUTTARO MA, GIMENEZ MI, GRECO G, BARCAN L, 2005).

Polimetilmetacrilato impregnado com antibióticos (eritromicina e colistina) demonstrou baixas taxas de infecção de sítio cirúrgico em procedimentos de cranioplastia (WORM et al., 2016). Uma revisão sistemática da Cochrane publicou recentemente sobre irrigação em ferida operatória. Não há dados suficientes para afirmar superioridade de irrigação (tanto com salina como com solução impregnada com antibióticos), mas pode haver benefício em solução impregnada com antibióticos representando uma redução de 60 casos de infecção para cada 1000 pacientes tratados, porém estes dados podem ter vieses (NORMAN et al., 2017).

Desde os anos 70, quando Horwitz e Curtin relataram uma queda significativa em ISC com uso de profilaxia endovenosa (HORWITZ; CURTIN, 1975), inúmeros trabalhos tentam demonstrar redução ainda maior das taxas de infecção de sítio cirúrgico com uso de antibióticos aplicados diretamente no sítio cirúrgico, porém sem evidência forte até o momento.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Entre os patógenos mais frequentemente encontrados em ISC estão os cocos gram positivos, com destaque ao *Staphylococcus aureus*, incluindo os *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (NOSKIN et al., 2007). Com o crescente avanço das bactérias multidrogas resistentes, o uso de antimicrobianos de amplo espectro como vancomicina e o meropenem tem sido usados em até 43% das vezes em situações especiais para profilaxia perioperatória (MCLEOD et al., 2013).

As infecções de sítio cirúrgico computam até 20% das infecções relacionadas aos cuidados de saúde em ambiente hospitalar, com números absolutos estimados de 244.385 casos de morbidade e até 8.205 mortes diretas nos Estados Unidos (HOSPITALS, 2007). Os custos com pacientes cirúrgicos internados e infecção relacionada ao *S. aureus* chegaram a \$12,5 bi em 2003 nos EUA (NOSKIN et al., 2007). O tratamento de um único caso de infecção de sítio cirúrgico com uso de prótese na fusão da coluna espinhal pode chegar a \$900,000 (STALL et al., 2009).

Desde 2011, trabalhos na literatura tem chamado atenção ao uso tópico de vancomicina em pó, reduzindo as taxas de infecção de sítio cirúrgico a níveis próximos de zero (ADOGWA et al., 2017; ARMAGHANI et al., 2014; GAVIOLA et al., 2016; GHOBRIAL et al., 2014; HELLER et al., 2015; KANG et al., 2015; MARTIN et al., 2015; MURPHY et al., 2017; O'NEILL et al., 2011; PAHYS; PAHYS; CHO, 2013; STROM et al., 2013; SWEET; ROH; SLIVA, 2011; THEOLOGIS et al., 2014). A segurança do método já foi demonstrada em alguns trabalhos (ARMAGHANI et al., 2014; GANS et al., 2013; MENDOZA et al., 2016; MURPHY et al., 2017). Houve um relato de reação adversa possível, com choque anafilático transoperatório, com uso de vancomicina tópica. Esta reação foi descrita apenas uma vez na literatura (MARIAPPAN et al., 2013).

Em estudo unicêntrico, Adogwa *et al* demonstraram que em cirurgias de deformidade da coluna vertebral nas quais foram usadas vancomicina em pó de maneira tópica, a taxa de infecção de sítio cirúrgico foi de 2,83%, abaixo do que relatado na literatura. Apesar do número elevado de pacientes (n=1200), foi um estudo retrospectivo e a população demonstrava heterogeneidade na quantidade de vancomicina aplicada na ferida operatória (entre 1g-7g). Outro dado interessante deste trabalho foi também demonstrar segurança no uso de

vancomicina tópica e demonstrar uma prevalência de bacilos gram negativos (BGN) como causadores de infecção de sítio cirúrgico em até 50% dos casos (ADOGWA et al., 2017).

Este achado de aumento de infecções por BGN também foi descrito em outros trabalhos. Ghobrial *et al* descreveu prevalência de infecção por BGN de 60,7% em sua série onde todos os pacientes usaram vancomicina tópica em pó (GHOBRIAL et al., 2014). Hey *et al* demonstrou taxa de infecção aumentada por BGN, com 28% das infecções sendo causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (HEY et al., 2017). Este último autor ainda observou que o grupo que usou vancomicina tópica apresentou 1 caso de infecção, causado por BGN, com prevalência de 0,85% de infecção de sítio cirúrgico, enquanto o grupo que não usou vancomicina tópica apresentou taxa de infecção de sítio cirúrgico de 6,25%, com infecção por BGN neste grupo de 64,7% (HEY et al., 2017). Vale ressaltar do ponto de vista metodológico que os grupos comparados por Hey *et al* foram operados por cirurgias diferentes durante o mesmo período de análise (HEY et al., 2017).

Strom *et al* demonstrou com estudo retrospectivo que o uso de vancomicina tópica reduziu as taxas de infecção de sítio cirúrgico de 11% para zero em cirurgias com instrumentação e de 10% para zero em cirurgias sem instrumentação. Este trabalho retrospectivo utilizou a intervenção em diferentes períodos de tempo, pelo mesmo grupo cirúrgico, com intervenção por doença degenerativa (STROM et al., 2013). Heller *et al* também demonstrou com trabalho retrospectivo, em diferentes períodos de tempo, redução nas taxas de infecção por *Staphylococcus* sp, sem alteração nas taxas de infecção por não *Staphylococcus* sp (HELLER et al., 2015). Ainda observou que no subgrupo de pacientes que recebeu vancomicina tópica houve diferença nas taxas de ISC entre os pacientes que receberam alta para casa ou para instituição de reabilitação, sendo menores as taxas de infecção nos pacientes que receberam alta para casa (HELLER et al., 2015).

Sweet *et al* publicou um dos primeiros trabalhos contemporâneos sobre redução da taxa de infecção de sítio cirúrgico com uso de vancomicina tópica em pó. De acordo com sua pesquisa, houve redução das taxas de infecção de sítio cirúrgico de 2,6% para 0,2%, o uso de vancomicina foi constante de 2g por procedimento, realizados pelo mesmo grupo cirúrgico em pacientes com doença degenerativa, porém avaliou pacientes em diferentes períodos de tempo (SWEET; ROH; SLIVA, 2011).

O segundo trabalho da era contemporânea que demonstrou redução nas taxas de ISS com uso de vancomicina tópica foi publicado por O'Neil *et al* em pacientes vítimas de

traumatismo de coluna. A redução da taxa de infecção foi de 13% para zero, também avaliou pacientes em diferentes períodos de tempo e, diferente da maioria dos trabalhos, em que o volume de doença degenerativa é maior, a população alvo foram pacientes com fratura de coluna vertebral (O'NEILL et al., 2011).

Tubaki *et al* realizou o primeiro ensaio clínico randomizado sobre uso de vancomicina tópica em cirurgia de coluna vertebral. Avaliou pacientes com doença degenerativa, traumática, cirurgia instrumentada e não instrumentada. Apesar da variedade de patologias estudadas, níveis e técnicas cirúrgicas, apresentou um N de 907 pacientes e os randomizou para receberem vancomicina em pó ou não receberem nada. Ao fim do trabalho, os grupos foram similares e não foi encontrada diferença entre os grupos para o desfecho infecção de sítio cirúrgico, com ISS no grupo não vancomicina 1,68% e 1,61% no grupo vancomicina (TUBAKI; RAJASEKARAN; SHETTY, 2013).

Kang *et al* realizou uma revisão sistemática, identificando 19 trabalhos sobre o assunto (KANG et al., 2015). Destes, 17 eram retrospectivos, 1 prospectivo e 1 ensaio clínico randomizado. Apenas 2 trabalhos com nível II de evidência, um ensaio clínico randomizado comparado (TUBAKI; RAJASEKARAN; SHETTY, 2013) e 1 trabalho prospectivo de análise de segurança (GANS et al., 2013). O ensaio clínico randomizado já foi citado e não mostrou benefício no uso de vancomicina tópica no desfecho ISS. Em última análise, parece haver benefício no uso de vancomicina tópica na redução de ISS, apesar da necessidade de trabalhos de melhor qualidade (KANG et al., 2015).

Martin *et al* estudou uso de vancomicina tópica em artrodese de coluna cervical via posterior de causas variadas (traumática, deformidade, oncológica ou degenerativa). Avaliou o uso de vancomicina por 1 cirurgião entre 8 de um único hospital e comparou 2 coortes em tempos distintos: antes e após o início do uso da vancomicina. Não houve diferença entre os grupos para o desfecho ISS, com 6,9% no grupo sem vancomicina e 5,2% no grupo vancomicina (MARTIN et al., 2015).

Em um trabalho retrospectivo, Pahys *et al* estudou 1001 casos de cirurgia cervical via posterior, instrumentadas e não instrumentadas. Avaliou em tempos distintos a prática *standard* com uso de cefalosporina no perioperatório, avaliou um segundo grupo com uso de álcool espuma para preparação da pele associado a cefalosporinas e um terceiro grupo com uso de álcool espuma associado a cefalosporinas e uso de vancomicina tópica. O segundo e o terceiro

grupo tiveram menores taxas de infecção, porém o tempo de avaliação foi mais prolongado do que o habitual (entre 1995 e 2010) (PAHYS; PAHYS; CHO, 2013).

3. JUSTIFICATIVA

Através de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, fornecer nível de evidência elevado para gerar melhor recomendação no uso de antibióticos no período perioperatório em cirurgias de coluna vertebral com uso de instrumentação.

A taxa de infecção de sítio cirúrgico em cirurgias de coluna torácica e lombo-sacra em 2013 no Hospital Cristo Redentor foi de 9,9%. De maneira geral está dentro dos limites descritos na literatura, porém se considera uma taxa elevada.

Até o presente momento há recomendação fraca para o uso de vancomicina tópica em pacientes submetidos a cirurgia de coluna vertebral com uso de instrumental, baseado em trabalhos retrospectivos, séries de casos e um trabalho randomizado não cegado (ADOGWA et al., 2017; ARMAGHANI et al., 2014; CARE, [s.d.]; GAVIOLA et al., 2016; GHOBRIAL et al., 2014; HELLER et al., 2015; HEY et al., 2017; KANG et al., 2015; MARTIN et al., 2015; MURPHY et al., 2017; O'NEILL et al., 2011; PAHYS; PAHYS; CHO, 2013; STROM et al., 2013; SWEET; ROH; SLIVA, 2011; THEOLOGIS et al., 2014; TUBAKI; RAJASEKARAN; SHETTY, 2013).

4. HIPÓTESES

Hipótese Nula: o uso de vancomicina tópica em cirurgia de artrodese de coluna vertebral toracolombar com instrumental cirúrgico não reduz infecção de sítio cirúrgico.

Hipótese Alternativa: o uso de vancomicina tópica em cirurgia de artrodese de coluna vertebral toracolombar com instrumental cirúrgico reduz infecção de sítio cirúrgico.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Demonstrar o efeito do uso de vancomicina tópica em cirurgias de coluna vertebral com instrumentação cirúrgica no desfecho infecção de sítio cirúrgico em um único centro.

5.2 Objetivos Específicos

- a) Comparar os resultados deste trabalho com os achados na literatura.

- b) Comparar as taxas de infecção de sítio cirúrgico com uso de vancomicina tópica com as taxas de infecção de sítio cirúrgico com uso de placebo.

6. MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento do trabalho

Foi realizado um estudo unicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo cego no Hospital Cristo Redentor, o qual pertence ao Grupo Hospitalar Conceição. Hospital terciário especializado na área de Neurocirurgia com ênfase em trauma e doenças do sistema nervoso central. Foram elegíveis para o estudo os pacientes internados no HCR com doença degenerativa da coluna torácica ou lombossacra e pacientes com doença traumática da coluna vertebral torácica e lombossacra que fossem submetidos à cirurgia da coluna vertebral envolvendo instrumentação.

Todos os pacientes internados com os critérios descritos permaneciam aos cuidados da equipe de Neurocirurgia da coluna vertebral do HCR.

O período do estudo envolveu julho de 2014 até abril de 2018. Os critérios de inclusão eram idade superior a 16 anos e pacientes com indicação de cirurgia de coluna vertebral com uso de instrumentação. Os critérios de exclusão eram cirurgia prévia de coluna vertebral, infecção primária de coluna vertebral, doença oncológica conhecida ou recusa no consentimento informado em participar da pesquisa.

Randomização e cegamento

Os pacientes que encontrassem critérios de inclusão eram randomizados em um de 2 braços: braço Vancomicina ou braço Placebo. A randomização foi realizada em um *website* de livre acesso (randomization.com) em blocos de 20 para deixar a amostra mais harmônica. Esta randomização foi realizada por uma pessoa alheia ao hospital e grupo, sem contato com a pesquisa, e mantida durante o período do estudo pela farmacêutica responsável do Hospital Cristo Redentor. No período pré-operatório a farmacêutica era avisada sobre a cirurgia e inclusão de um participante, o paciente era incluído na pesquisa e randomizado de acordo com a randomização prévia e a intervenção era preparada pela farmacêutica, chamado de Protocolo Vanco (placebo ou vancomicina).

A intervenção consistia em 20mL de SF 0,9% com 2g de vancomicina ou sem vancomicina. A solução preparada na farmácia era encaminhada para o bloco cirúrgico e o

cirurgião não estava ciente de qual preparado estava usando. Esta solução foi testada, sendo indistinguíveis uma da outra em aspecto visual e viscosidade, o que manteve a equipe cirúrgica cegada em relação a qual braço o paciente estava sendo randomizado.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local do Hospital Cristo Redentor/Grupo Hospitalar Conceição e todos os pacientes concederam termo de consentimento informado previamente à coleta de dados. Este ensaio foi registrado na Plataforma Brasil com o número de registro CAEE 21374414.5.0000.5530 e registrado no Registro de Ensaio Clínicos Brasileiro sobre o registro: RBR-57wppt. O protocolo completo pode ser acessado na Plataforma Brasil com o nome *Projeto para Aplicação de Vancomicina em Sítio Cirúrgico de Artrodese da Coluna Toracolombar com uso de Instrumental Cirúrgico*. O financiamento deste trabalho foi exclusivamente dos pesquisadores.

Critérios para infecção de sítio cirúrgico

Para estabelecer os critérios de infecção de sítio cirúrgico foram considerados os critérios do Ministério da Saúde publicados em março de 2009 (SANITÁRIA, 2009). Estas diretrizes estão alinhadas com os critérios de infecção do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americano. Estes critérios foram discutidos e são usados em alinhamento com o Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Cristo Redentor.

 INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO INCISIONAL SUPERFICIAL – ISC – IS

Critério

- Ocorre nos primeiros 30 dias após a cirurgia e envolve apenas pele e subcutâneo.
- Com pelo menos UM dos seguintes:
 - Drenagem purulenta da incisão superficial;
 - Cultura positiva de secreção ou tecido da incisão superficial, obtido assépticamente (não são considerados resultados de culturas colhidas por swab);
 - A incisão superficial é deliberadamente aberta pelo cirurgião na vigência de pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: dor, aumento da sensibilidade, edema local, hiperemia ou calor, EXCETO se a cultura for negativa;
 - Diagnóstico de infecção superficial pelo médico assistente.

Obs.

No caso de cirurgia oftalmológica conjuntivite será definida como infecção incisional superficial.

Não notificar mínima inflamação e drenagem de secreção limitada aos pontos de sutura.

 INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO INCISIONAL PROFUNDA – ISC - IP

Critério

- Ocorre nos primeiros 30 dias após a cirurgia ou até UM ano, se houver colocação de prótese, e envolve tecidos moles profundos à incisão (ex.: fáscia e/ou músculos).
- Com pelo menos UM dos seguintes:
 - Drenagem purulenta da incisão profunda, mas não de órgão/cavidade;
 - Deiscência parcial ou total da parede abdominal ou abertura da ferida pelo cirurgião, quando o paciente apresentar pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: temperatura axilar > 37,8°C, dor ou aumento da sensibilidade local, exceto se a cultura for negativa;
 - Presença de abscesso ou outra evidência que a infecção envolva os planos profundos da ferida, identificada em reoperação, exame clínico, histocitopatológico ou exame de imagem;
 - Diagnóstico de infecção incisional profunda pelo médico assistente.

ÓRGÃO / CAVIDADE ISC-OC	
<u>Critério</u>	<p>Ocorre nos primeiros 30 dias após a cirurgia ou até UM ano, se houver colocação de prótese, e envolve qualquer órgão ou cavidade que tenha sido aberta ou manipulada durante a cirurgia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Com pelo menos UM dos seguintes: - Cultura positiva de secreção ou tecido do órgão/cavidade obtido assepticamente; - Presença de abscesso ou outra evidência que a infecção envolva os planos profundos da ferida, identificada em reoperação, exame clínico, histocitopatológico ou exame de imagem; - Diagnóstico de infecção de órgão/cavidade pelo médico assistente. <p>Obs.:</p> <p>Osteomielite do esterno após cirurgia cardíaca ou endoftalmite são consideradas infecções de órgão/cavidade.</p> <p>Em pacientes submetidos a cirurgias endoscópicas com penetração de cavidade, serão utilizados os mesmos critérios de infecção do sítio cirúrgico do tipo órgão-cavidade.</p> <p>Não há, até o momento, critérios que permitam separar infecção ascendente do trato urinário, de infecção urinária como expressão secundária de infecção em cirurgia urológica.</p> <p>NÃO considerar que a eliminação de secreção purulenta através de drenos seja necessariamente sinal de ISC-OC. Sinais clínicos (febre, hiperemia, dor, calor, calafrios) ou laboratoriais (leucitose, aumento de PCR quantitativa ou VHS) são inespecíficos mas podem sugerir infecção</p>

Tabela 1. Sítio Cirúrgico – Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – ANVISA.
Fonte: Sanitária (2009)

Os pacientes suspeitos de apresentarem ISC tinham sinais como eritema/edema, abaulamento de ferida operatória, dor tardia, deformidade, secreção purulenta, marcadores inflamatórios elevados como proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VSG) e alteração de leucograma. Estes pacientes foram todos submetidos à revisão de cirurgia com coleta de material para cultural, lavagem de sítio cirúrgico, debridamento de tecidos desvitalizados.

Em todos os casos houve cultura positiva de secreção de sítio cirúrgico, com antibioticoterapia guiada por antibiograma. O período de tratamento consistiu em 4-6 semanas de antibioticoterapia hospitalar e 2-4 semanas domiciliar. Durante o acompanhamento ambulatorial nenhum paciente apresentou deformidade/pseudoartrose ou osteomielite crônica.

Medidas

Foi realizado registro de sexo, idade, tempo de internação hospitalar, dias de hospitalização pré e pós cirúrgico, avaliação neurológica, tempo de cirurgia, etiologia do trauma, topografia da doença vertebral, níveis de artrodese envolvidos. Em relação a comorbidades também foram registrados tabagismo, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, realização de laparotomia, uso de dreno de tórax, pneumonia, infecção urinária, durotomia/fístula líquórica e infecção de sítio cirúrgico. O acompanhamento destes pacientes se deu entre 5 meses e 2 anos.

O exame neurológico foi padronizado e registrado de acordo com escala de ASIA (anexo 1) e Frankel (anexo 2). Para análise estatística os pacientes foram agrupados em pacientes deambuladores (ASIA D e E) e não deambuladores (ASIA A, B e C).

Etiologias foram quedas de altura, acidentes de trânsito (acidentes de carro, moto, bicicleta e atropelamentos), doença degenerativa de coluna vertebral e outros (trauma direto por queda de objetos, acidente de barco).

O nível das lesões foi definido como torácico, lombossacro ou envolvimento da transição toracolombar (T12-L1).

Técnica cirúrgica

Técnica cirúrgica padrão foi realizada com posição prona, pontos de pressão protegidos e abdome descomprimido para melhorar a drenagem venosa. Antissepsia com solução alcoólica. Incisão na linha média, dissecação subperiosteal, exposição dos elementos vertebrais posteriores. Descompressão através de laminectomia, costotransectomia, osteotomias facetarias ou pediculares foram realizadas quando necessárias para descompressão. Parafusos pediculares e hastes foram posicionados e para realizar a fixação, lavagem do sítio cirúrgico com solução salina ao final do procedimento, dreno submuscular em planos profundos e fechamento por planos. O passo adicional neste trabalho foi, após a irrigação com solução salina e antes do fechamento, a instilação de 20ml de solução salina no sítio cirúrgico, mantido sítio com a solução, fechamento por planos, curativo cirúrgico e o dreno submuscular era mantido fechado por 4 horas até ser aberto na sala de recuperação.

Coleta de dados

Os pacientes com lombalgia/dor radicular ou vítimas de acidentes com lombalgia foram avaliados pelo neurocirurgião geral da emergência e quando identificada uma lesão da coluna vertebral, estes pacientes eram encaminhados para equipe de cirurgia da coluna vertebral. Os pacientes elegíveis para o estudo foram questionados sobre a vontade de participar no estudo ou não, sem prejuízo ao seu tratamento, sendo randomizados se estivessem de acordo com participação no estudo. (Figura 1).

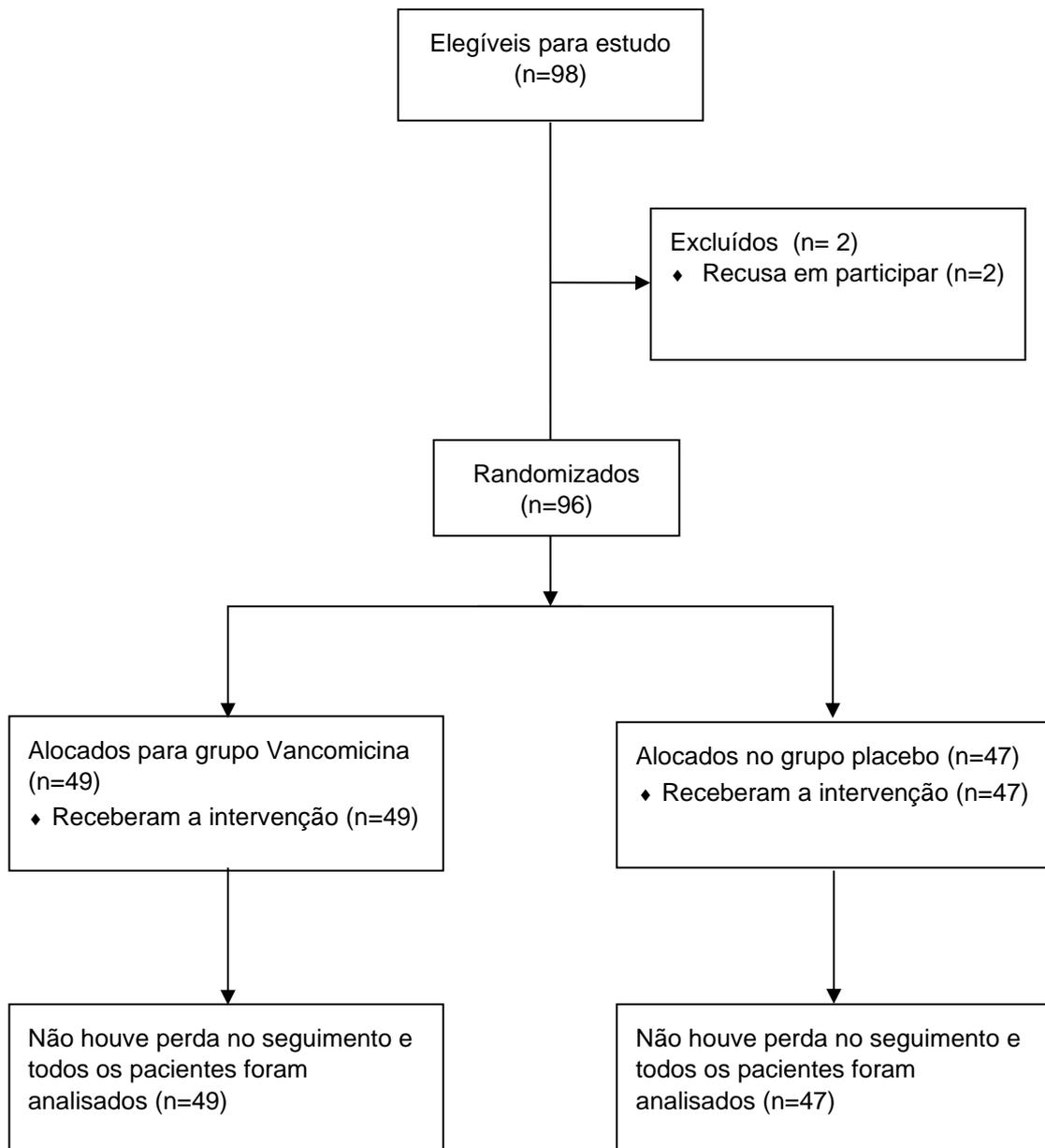


Figura 1. Fluxograma de inclusão de acordo com CONSORT

Análise estatística

O cálculo do tamanho de amostra foi realizado considerando uma taxa de infecção de sítio cirúrgico de 13% (O'NEILL et al., 2011) com cirurgia padrão e uma taxa de infecção de sítio cirúrgico de 0,2% (SWEET; ROH; SLIVA, 2011) nos pacientes que utilizaram vancomicina tópica, com um poder de 80% de que a intervenção com vancomicina demonstraria menos infecção do que sua ausência com um nível de significância de 5% com estimativa de 45 pacientes em cada grupo.

Os resultados foram descritos em variáveis descritivas (mediana, mínima, máxima, frequência e porcentagem), de acordo com a natureza da variável. Para garantir que a randomização originou grupos comparáveis foram calculadas as diferenças entre os grupos e exposto na tabela demográfica (tabela 1). Teste do qui-quadrado foi realizado para variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas com distribuição anormal. Distribuição das variáveis foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Análise por regressão de Poisson com variação de erro robusto comparou os preditores com as variáveis avaliadas. Todas variáveis com diferença significativa nas análises univariadas foram incluídas em análises multivariadas. A associação de magnitude de cada variável foi medida através de risco relativo com intervalo de confiança de 95% e um valor $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas usando software SPSS 23 para Windows.

7. RESULTADOS

Um total de 96 pacientes foram submetidos à artrodese de coluna torácica e lombossacra no período de julho de 2014 à abril de 2018 e foram incluídos no trabalho. Os pacientes foram randomizados de maneira duplo-cega para o grupo placebo ou vancomicina. A idade mediana foi $43 \pm 14,88$ anos. A maioria dos pacientes (73,95%) eram homens e a etiologia predominante foi queda (46,87%), seguido de acidentes de trânsito (34,37%). A coluna torácica foi mais envolvida que a coluna lombar (37,5% x 26,04%), com envolvimento da transição toracolombar em 36,45% das vezes.

Do ponto de vista etiológico, as doenças que levaram os pacientes à indicação cirúrgica foram: trauma e degenerativa. Entre as causas traumáticas encontram-se quedas de altura, acidentes automobilísticos e mistas (trauma direto de objeto pesado e acidente de barco, p.ex.)

A incidência de infecção de sítio cirúrgico foi 8,33% e houve 3 (3,12%) mortes (não relacionadas à cirurgia, uso de vancomicina ou infecção de sítio cirúrgico). Não houve diferença nas características basais dos grupos, exceto na etiologia, com mais casos de acidente de trânsito no grupo placebo. (Tabela 1).

Variáveis	PLACEBO (n=47)	VANCOMICINA (n=49)	P
Idade, med (min-max)	45 (17 -74)	43 (18 -74)	0,655
Sexo (M), n(%)	31 (66,0)	40 (81,6)	0,129
Etiologia, n(%)			0,038
Quedas	20 (42,6)	25 (51,0)	
Acidentes de trânsito	20 (42,6)	13 (26,5)	
Degenerativa	6 (12,8)	3 (6,1)	
Outros	1 (2,1)	8 (16,3)	
Níveis agrupados, n(%)			0,251
Torácica até T11	14 (29,8)	22 (44,9)	
Transição T12-L1	18 (38,3)	17 (34,7)	
Lombar abaixo L2	15 (31,9)	10 (20,4)	
Hipertensão, n(%)	7 (14,9)	7 (14,3)	>0,999
Obesidade*, n(%)	9 (25,0)	7 (19,4)	0,777
Tabagismo, n(%)	6 (12,8)	8 (16,3)	0,838
DM, n(%)	5 (10,6)	5 (10,2)	>0,999
Níveis (>2), n(%)	25 (53,2)	31 (63,3)	0,427
ASIA (ABC), n(%)	17 (36,2)	18 (36,7)	>0,999
Fístula líquórica, n(%)	3 (6,4)	3 (6,1)	>0,999
Dispositivo intersomático n(%)	7 (14,9)	3 (6,1)	0,194
Dreno de tórax, n(%)	6 (12,8)	7 (14,3)	>0,999
Laparotomia, n(%)	2 (4,3)	1 (2,0)	0,613
ITU, n(%)	10 (21,3)	11 (22,4)	>0,999
BCP, n(%)	6 (12,8)	2 (4,1)	0,155
Tempo de hospitalização, med (min-max)	14 (4 -76)	13 (6 -111)	0,869
Tempo de hospitalização pré operatório med (min-max)	7 (1 -56)	6 (0 -106)	0,730
Tempo de hospitalização pós operatório med (min-max)	5 (2 -59)	6 (2 -35)	0,245
Duração da cirurgia, med (min-max)	140 (75 -240)	150 (80 -300)	0,173

*Valores calculados: Vancomicina=36 pacientes e Placebo=36 pacientes

Tabela 2. Características basais

Não houve diferença de infecção de sítio cirúrgico entre os grupos vancomicina e placebo (8,2% x 8,5% respectivamente, $p=0,951$). Na análise univariada, RM e obesidade estiveram associados com infecção de sítio cirúrgico com um risco relativo de 5,15 (1,44-18,43; $p=0,012$) e 10,5 (1,17-94; $p=0,036$), respectivamente. Na análise multivariada, obesidade não esteve mais associado a aumento do risco de ISS (RR=2,41 IC 95%:0,44-13,29, $p=0,310$) e pacientes com DM tiveram 9 vezes mais risco de ISS (RR=9,98 IC 95%:1,81-44,61, $p=0,007$) (Tabelas 2 e 4).

	ISS n (%)	RR (IC95%)	p
Tratamento			
VANCOMICINA	4 (8,2)	1	
PLACEBO	4 (8,5)	1,04 (0,28-3,93)	0,951
ASIA			
DE	4 (6,6)	1	
ABC	4 (11,4)	1,74 (0,46-6,54)	0,410
Tabagismo			
N	7 (8,5)	1	
S	1 (7,1)	0,84 (0,11-6,29)	0,863
DM			
N	5 (5,8)	1	
S	3 (30,0)	5,16 (1,44-18,43)	0,012
Hipertensão			
N	5 (6,1)	1	
S	3 (21,4)	3,51(0,94-13,08)	0,061
Obesidade*			
N	1 (1,8)	1	
S	3 (18,8)	10,50 (1,17-94,19)	0,036
Níveis			
≤2	4 (10,0)	1	
>2	4 (7,1)	0,71 (0,19-2,69)	0,619
TI Pre-op (dias)		1,02 (0,99-1,04)	0,152
TI Post-op (dias)		1,06 (1,04-1,08)	<0,001

* Valores calculados com n=84; TI: tempo de internação

Tabela 3. Fatores de associação entre infecção de sítio cirúrgico, uso de vancomicina e características da amostra – Análise univariada

Pacientes não deambuladores (ASIA A, B e C) e pacientes com mais de 2 níveis de fusão estiveram associados a maiores taxas de BCP e ITU, 3,87 ($p<0,001$) e 3,43 ($p=0,006$) vezes mais, respectivamente. Na análise multivariada, maior quantidade de níveis fusionados não esteve mais associado àquelas infecções ($RR=2,27$ IC 95%: 0,90-5,69, $p=0,081$) e pacientes não deambuladores tiveram 2,5 vezes mais risco de apresentarem BCP e ITU ($RR=2,55$ IC 95%: 1,23-5,27, $p=0,012$). (Tabelas 3 e 4).

	BCP ou ITU n (%)	RR (IC95%)	P
Tratamento			
VANCOMICINA	13 (26,5)	1	
PLACEBO	16 (34,0)	1,28 (0,70-2,37)	0,425
ASIA			
DE	9 (14,8)	1	
ABC	20 (57,1)	3,87 (1,99-7,55)	<0,001
Tabagismo			
N	24 (29,3)	1	
S	5 (35,7)	1,22 (0,56-2,66)	0,617
DM			
N	28 (32,6)	1	
S	1 (10,0)	0,31 (0,05-2,02)	0,219
Hipertensão			
N	28 (34,1)	1	
S	1 (7,1)	0,21 (0,03-1,42)	0,109
Obesidade*			
N	17 (30,4)	1	
S	6 (37,5)	1,24 (0,58-2,61)	0,579
Níveis			
≤2	5 (12,5)	1	
>2	24 (42,9)	3,43 (1,43-8,22)	0,006
TI Pre-op (dias)		1,01 (0,99-1,03)	0,157
TI Post-op (dias)		1,03 (1,01-1,06)	0,011

* Valores calculados com n=84; TI: tempo de internação

Tabela 4. Fatores de associação entre BCP e ITU, uso de vancomicina e características da amostra – Análise univariada

Desfecho	Fatores	RR Análise univariada (IC95%)	P	RR Análise multivariada (IC95%)	P
Infecção de sítio cirúrgico	DM				
	N	1		1	
	S	5,16 (1,44-18,43)	0,012	8,98 (1,81-44,61)	0,007
	Obesidade				
	N	1		1	
	S	10,50 (1,17-94,19)	0,036	2,41 (0,44-13,29)	0,310
BCP ou ITU	ASIA				
	DE	1		1	
	ABC	3,87 (1,99-7,55)	<0,001	2,55 (1,23-5,27)	0,012
	NÍVEIS				
	≤2	1		1	
	>2	3,43 (1,43-8,22)	0,006	2,27 (0,90-5,69)	0,081

Tabela 5. Análises univariada e multivariada entre ISS x DM x obesidade e infecções distais x Déficit Neurológico e Níveis de fusão

Todas as infecções de sítio cirúrgico apresentaram cultura positiva de secreção de ferida operatória. No grupo vancomicina foram 2 gram positivos e 2 gram negativos. No grupo placebo foram 1 gram positivo e 3 gram negativos (Tabela 5). Não houve diferença entre os grupos nos resultados de ISS quando analisados separadamente infecção por gram positivos e gram negativos (Tabela 6).

	GRAM+	GRAM-
Vancomicina	<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA <i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	<i>Enterobacter cloacae</i> complex <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Placebo	<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	<i>Acinetobacter</i> <i>Citrobacter freundii</i> ; <i>Providentia stuartii</i> <i>Enterobacter cloacae</i>

Tabela 6. Organismos Gram Positivos e Gram Negativos isolados

	GRAM+ n (%)	RR (IC95%)	p	GRAM- n (%)	RR (IC95%)	p
Tratamento						
VANCOMICINA	2 (4,1)	1		2 (4,1)	1	
PLACEBO	1 (2,1)	0,52 (0,05-5,56)	0,590	3 (6,4)	1,56 (0,27-8,94)	0,615
ASIA						
DE	1 (1,6)	1		3 (4,9)	1	
ABC	2 (5,7)	3,49 (0,33-37,07)	0,301	2 (5,7)	1,16 (0,20-6,62)	0,866
Tabagismo						
N	3 (3,7)	1		4 (4,9)	1	
S	0 (0,0)	-	>0,999	1 (7,1)	1,46 (0,18-12,16)	0,724
DM						
N	1 (1,2)	1		4 (4,7)	1	
S	2 (20,0)	17,20 (1,71-173,18)	0,016	1 (10,0)	2,15 (0,27-17,40)	0,473
Hipertensão						
N	2 (2,4)	1		3 (3,7)	1	
S	1 (7,1)	2,93 (0,28-30,18)	0,367	2 (14,3)	3,91 (0,72-21,31)	0,116
Obesidade*						
N	0 (0,0)	1		1 (1,8)	1	
S	2 (12,5)	-	0,047	1 (6,3)	3,50 (0,23-52,90)	0,366
Níveis						
≤2	1 (2,5)	1		3 (7,5)	1	
>2	2 (3,6)	0,43 (0,13-15,22)	0,768	2 (3,6)	0,48 (0,08-2,72)	0,404
TI Pre-op (dias)		1,02 (0,99-1,05)	0,126		1,01 (0,99-1,03)	0,422
TI Post-op (dias)		1,04 (0,98-1,11)	0,197		1,07 (1,04-1,10)	<0,001

*Valores calculados com n=72

Tabela 7. Análise separada entre infecções por Gram Positivos e Gram Negativos

5. DISCUSSÃO

Foi encontrada uma taxa geral de ISC de 8,33% nesta população, o que está dentro dos limites encontrados na literatura (BORKHUU et al., 2008; NOSKIN et al., 2007; O'NEILL et al., 2011; PULL; COHEN, 2009; SWEET; ROH; SLIVA, 2011). As características basais da amostra foram similares entre os grupos, exceto em etiologia, com mais pacientes vítimas de trauma em acidentes de trânsito no grupo placebo.

Não houve redução de ISC com uso de vancomicina tópica neste estudo, diferente de outros na literatura (ADOGWA et al., 2017; ARMAGHANI et al., 2014; GAVIOLA et al., 2016; GHOBRIAL et al., 2014; HELLER et al., 2015; KANG et al., 2015; MARTIN et al., 2015; MURPHY et al., 2017; O'NEILL et al., 2011; PAHYS; PAHYS; CHO, 2013; STROM et al., 2013; SWEET; ROH; SLIVA, 2011; THEOLOGIS et al., 2014). Alguns estudos estão em linha com os resultados encontrados neste trabalho, como Garg *et al* (GARG et al., 2018) que descreveu em um estudo retrospectivo mesma taxa de ISC em população pediátrica que usou vancomicina tópica (3% ISC em pacientes que usaram vancomicina x 2% em pacientes que não usaram vancomicina tópica). Martin *et al* não encontrou, em estudo retrospectivo, diferença significativa entre pacientes submetidos à artrodese cervical posterior com uso de vancomicina tópica (6,9% no grupo controle x 5,2% no grupo vancomicina)(MARTIN et al., 2015).

No único ensaio clínico randomizado até o momento, Tubaki *et al* também não encontrou diferença significativa entre o grupo controle e o grupo vancomicina no desfecho ISC (1,68% no grupo controle x 1,62% no grupo vancomicina) (TUBAKI; RAJASEKARAN; SHETTY, 2013). As diferenças nos resultados da maioria dos trabalhos até o momento podem ser atribuídas à vieses metodológicos. Este é o primeiro ensaio clínico randomizado duplo-cego neste assunto.

Os primeiros dois autores que relataram resultados positivos nas taxas de infecção de sítio cirúrgico foram Sweet *et al* (SWEET; ROH; SLIVA, 2011) e O'Neil *et al* (O'NEILL et al., 2011). Ambos estudos retrospectivos. O primeiro usou diferentes períodos de tempo, onde os autores iniciaram o uso de vancomicina tópica e após comparam com resultados históricos. Este tipo de análise pode ocasionar vieses de interferência, tendo em vista que o fato de se buscar uma redução nas taxas de infecção com uma interferência pode ter ocasionado melhoras e cuidados em outros quesitos, desde o cuidado com higienização das mãos, circulação em sala,

melhores cuidados com ferida operatória, até alterações estruturais de equipe e infra estrutura de bloco cirúrgico ao longo do tempo. Há outros trabalhos com desfechos positivos em relação à vancomicina com estes potenciais vieses (HELLER et al., 2015; MARTIN et al., 2015; MURPHY et al., 2017; STROM et al., 2013).

Hey *et al* avaliou pacientes em mesmo período de tempo, apresentou benefício no uso de vancomicina tópica em cirurgias de coluna vertebral no desfecho ISC, mas a equipe cirúrgica dos 2 grupos foi diferente (HEY et al., 2017).

Tubaki *et al* reportou em 2013 o primeiro ensaio clínico randomizado com uso de vancomicina tópica em cirurgias de coluna vertebral. Não houve benefício no desfecho ISC com uso de vancomicina neste trabalho, o que vem de encontro aos resultados de nosso trabalho. Sua amostra foi ampla, apresentando total de 907 pacientes, com múltiplas etiologias no grupo cirúrgico (trauma, degenerativo e tumor) e diferentes níveis (cervical, torácica e lombar). A taxa de ISC foi em torno de 1,6% para cada grupo, taxa considerada baixa e com dificuldade em mostrar diferença entre os grupos a favor de benefício para uso de vancomicina. A variedade de etiologias, variedade de níveis e baixa taxa de infecção em ambos os grupos podem ter ocasionado a falta de benefício no uso de vancomicina tópica. Este ensaio clínico também não é cegado (TUBAKI; RAJASEKARAN; SHETTY, 2013).

Na análise univariada, pacientes com DM tiveram 5,15 (1,44-18.43) vezes mais risco de ISC e obesidade foi fator de risco com RR 10,5 (1,17-94,19) para ISC. Na análise multivariada obesidade deixou de ser fator de risco para ISC e DM apresentou RR 8,98 (1,81-44,61, p=0,007) para ISC. Estes achados diferem de Herwaldt *et al*, que encontraram associação entre ISC e obesidade, ISC e HAS e ISC e cirurgia multiníveis e não encontrou associação entre ISC e DM (HALEEM et al., 2016).

Todos os casos de ISC neste trabalho tiveram germe isolado (Tabela 4). Não houve diferença entre os grupos para os tipos de germes gram positivos e gram negativos. Alguns estudos discordam destes achados (HAIMOTO et al., 2018; SONO et al., 2018), mas outros concordam (GARG et al., 2018). O achado de maior tempo de hospitalização em pacientes com ISC parece estar relacionado com maior tempo de internação pelo uso de antibióticos endovenosos, já que o tempo de hospitalização no período pré operatório não teve diferença nos grupos controle e vancomicina.

Em nossa amostra tivemos 3 infecções por gram positivos, 2 no grupo vancomicina e 1 no grupo placebo. Os três casos foram por *Staphylococcus aureus* multissensível. Os demais 5

casos de infecção foram por germes gram negativos diversos. Estes achados estão de acordo com o encontrado por outros relatos em que a relação de ISC se torna maior de gram negativos/gram positivos (ADOGWA et al., 2017; GHOBRIAL et al., 2014; HEY et al., 2017). Não está claro se o uso de vancomicina aumentou a taxa de ISC por gram negativos ou se o uso de vancomicina pode ter reduzido a taxa de ISC por gram positivos nos outros trabalhos citados. Em nossa amostra parece ser um perfil epidemiológico local, tendo em vista a incidência de ISC por gram negativos nos 2 grupos.

Não houve efeitos adversos identificáveis relacionados com uso de vancomicina neste trabalho, de acordo com a segurança já descrita em outros trabalhos (ARMAGHANI et al., 2014; MENDOZA et al., 2016; MURPHY et al., 2017). Há na literatura apenas um relato de colapso circulatório relacionado com uso de vancomicina tópica em cirurgia de coluna vertebral até o momento (MARIAPPAN et al., 2013).

Ao avaliar ITU e BCP em nossa amostra de pacientes, na análise univariada foi encontrado que pacientes não deambuladores tiveram RR de 3,87 (1,99-7,55, $p < 0,001$) mais risco que deambuladores para e BCP e cirurgia multiníveis teve RR de 3,43 (1,43-8,22, $p = 0,006$) para ITU e BCP que cirurgia até 2 níveis. Estes achados foram independentes do uso ou não de vancomicina. Na análise multivariada apenas pacientes com ASIA A, B e C tiveram mais risco de ITU e BCP, com RR de 2,55 (1,23-5,27, $p = 0,012$).

Este trabalho tem algumas limitações. Primeiramente, a etiologia dos pacientes envolvidos, a qual foi na grande maioria apresentada como vítimas de trauma. Como um centro de trauma, é de se esperar maior quantidade de pacientes que necessitem cirurgia por doença traumática da coluna vertebral, o que pode diminuir a generalização e não ser uma amostra representativa para cirurgias de deformidade/doença degenerativa. Considerando que a incidência de ISC tende a ser maior em pacientes vítimas de trauma da coluna vertebral, esta limitação poderia ser transpassada se o trabalho mostrasse benefício no uso de vancomicina.

Outra limitação foi o veículo usado para aplicação de vancomicina no sítio cirúrgico. Nosso trabalho foi o único a utilizar vancomicina diluída ao invés do pó liofilizado. Esta maneira foi utilizada para manter o cegamento em relação aos grupos, e os cuidados na técnica cirúrgica, mantendo os drenos subfasciais fechados por 4 horas após o procedimento foram utilizados para garantir concentração adequada de vancomicina no sítio cirúrgico. Mesmo assim é deve ser levado em consideração que esta metodologia na aplicação da vancomicina é única.

6. REFERÊNCIAS

- ADOGWA, O. et al. Prophylactic use of intraoperative vancomycin powder and postoperative infection: an analysis of microbiological patterns in 1200 consecutive surgical cases. **Journal of Neurosurgery: Spine**, p. 1–7, 2017.
- ARMAGHANI, S. J. et al. Safety of Topical Vancomycin for Pediatric Spinal Deformity. **Spine**, v. 39, n. 20, p. 1683–1687, 2014.
- BORKHUU, B. et al. Antibiotic-Loaded Allograft Decreases the Rate of Acute Deep Wound Infection After Spinal Fusion in Cerebral Palsy. v. 33, n. 21, p. 2300–2304, 2008.
- BUTTARO MA, GIMENEZ MI, GRECO G, BARCAN L, P. F. High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. **Acta Orthopaedica**, v. Jun;76, n. 3, p. 336–40, 2005.
- CARE, S. **Evidence-Based Clinical Guidelines for Multidisciplinary Spine Care Antibiotic Prophylaxis in Spine Surgery**. [s.l: s.n.].
- GAINÉ, W. J. et al. Late operative site pain with isola posterior instrumentation requiring implant removal: Infection or metal reaction? **Spine**, v. 26, n. 5, p. 583–587, 2001.
- GANS, I. et al. Adjunctive Vancomycin Powder in Pediatric Spine Surgery is Safe. **Spine**, v. 38, n. 19, p. 1703–1707, set. 2013.
- GARG, S. et al. Topical Vancomycin in Pediatric Spine Surgery Does Not Reduce Surgical Site Infection: A Retrospective Cohort Study. **Spine Deformity**, v. 6, n. 5, p. 523–528, 2018.
- GAVIOLA, M. L. et al. A Retrospective Study on the Protective Effects of Topical Vancomycin in Patients Undergoing Multilevel Spinal Fusion. **Pharmacotherapy**, v. 36, n. 1, p. 19–25, 2016.
- GHOBRIAL, G. M. et al. Intraoperative Vancomycin Use in Spinal Surgery. **Spine**, v. 39, n. 7, p. 550–555, 2014.
- HAIMOTO, S. et al. Reduction in surgical site infection with suprafascial intrawound application of vancomycin powder in instrumented posterior spinal fusion: a retrospective case-control study. p. 1–6, 2018.
- HALEEM, A. et al. Risk Factors for Surgical Site Infections Following Adult Spine Operations. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 37, n. 12, p. 1458–1467, 2016.
- HELLER, A. et al. Intrawound Vancomycin Powder Decreases Staphylococcal Surgical Site Infections After Posterior Instrumented Spinal Arthrodesis. **Journal of Spinal Disorders and Techniques**, v. 28, n. 10, p. E584–E589, 2015.
- HEY, H. W. D. et al. Is Intraoperative Local Vancomycin Powder the Answer to Surgical Site Infections in Spine Surgery? **SPINE**, v. 42, n. 4, p. 267–274, fev. 2017.
- HOOGLAND, T. et al. Endoscopic transforaminal discectomy for recurrent lumbar disc herniation: A prospective, cohort evaluation of 262 consecutive cases. **Spine**, v. 33, n. 9, p. 973–978, 2008.

- HORWITZ, N. H.; CURTIN, J. A. Prophylactic antibiotics and wound infections following laminectomy for lumbar disc herniation A retrospective study. **J. Neurosurg**, v. 43, p. 727–731, 1975.
- HOSPITALS, U. S. Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in. v. 122, n. April, p. 160–166, 2007.
- KANG, D. G. et al. Intracavity vancomycin powder for the prevention of surgical site infection in spine surgery: a systematic literature review. **The spine journal : official journal of the North American Spine Society**, v. 15, n. 4, p. 762–70, 2015.
- LO SCHIAVO, A. et al. Locus minoris resistentiae: An old but still valid way of thinking in medicine. **Clinics in Dermatology**, v. 32, n. 5, p. 553–556, 2014.
- MARIAPPAN, R. et al. Circulatory collapse after topical application of vancomycin powder during spine surgery. **Journal of Neurosurgery: Spine**, v. 19, n. 3, p. 381–383, set. 2013.
- MARTIN, J. R. et al. Experience with intrawound vancomycin powder for posterior cervical fusion surgery. **Journal of Neurosurgery: Spine**, v. 22, n. 1, p. 26–33, 2015.
- MASTRONARDI, L. et al. Spondylodiscitis after lumbar microdiscectomy: Effectiveness of two protocols of intraoperative antibiotic prophylaxis in 1167 cases. **Neurosurgical Review**, v. 28, n. 4, p. 303–307, 2005.
- MCLEOD, L. M. et al. Perioperative antibiotic use for spinal surgery procedures in US children's hospitals. **Spine**, v. 38, n. 7, p. 609–16, 1 abr. 2013.
- MENDOZA, M. C. et al. The effect of vancomycin powder on bone healing in a rat spinal rhBMP-2 model. **Journal of Neurosurgery: Spine**, v. 25, n. 2, p. 147–153, 2016.
- MURPHY, E. P. et al. A review of the application of vancomycin powder to posterior spinal fusion wounds with a focus on side effects and infection. A prospective study. **European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology**, v. 27, n. 2, p. 187–191, 2017.
- NORMAN, G. et al. Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 30 out. 2017.
- NOSKIN, G. A. et al. National Trends in Staphylococcus aureus Infection Rates: Impact on Economic Burden and Mortality over a 6-Year Period (1998-2003). **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 9, p. 1132–1140, 2007.
- O'NEILL, K. R. et al. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. **The spine journal : official journal of the North American Spine Society**, v. 11, n. 7, p. 641–6, jul. 2011.
- PAHYS, J.; PAHYS, J.; CHO, S. Methods to Decrease Postoperative Infections Following Posterior Cervical Spine Surgery. ... **of Bone & Joint Surgery**, p. 549–555, 2013.
- PULL, A. F.; COHEN, D. B. Incidence , Prevalence , and Analysis of Risk Factors for Surgical Site Infection Following Adult Spinal Surgery. v. 34, n. 13, p. 1422–1428, 2009.
- SANITÁRIA, A. N. DE V. Critérios Nacionais de Infecções. 2009.

SONO, T. et al. Decreased rate of surgical site infection after spinal surgery with instrumentation using bundled approach including surveillance and intrawound vancomycin application. **Medicine**, v. 97, n. 34, p. e12010, 2018.

STALL, A. C. et al. Reduction of Postoperative Spinal Implant Infection Using Gentamicin Microspheres. v. 34, n. 5, p. 479–483, 2009.

STROM, R. G. et al. Lumbar laminectomy and fusion with routine local application of vancomycin powder: Decreased infection rate in instrumented and non-instrumented cases. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 115, n. 9, p. 1766–1769, 2013.

SWEET, F. A.; ROH, M.; SLIVA, C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. **Spine**, v. 36, n. 24, p. 2084–8, 15 nov. 2011.

THEOLOGIS, A. A. et al. Local Intrawound Vancomycin Powder Decreases the Risk of Surgical Site Infections in Complex Adult Deformity Reconstruction. **Spine**, v. 39, n. 22, p. 1875–1880, 2014.

TUBAKI, V. R.; RAJASEKARAN, S.; SHETTY, A. P. 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**, v. 38, n. 25, p. 2149–2155, 2013.

WINN, H. **Youmans Neurological Surgery**. 6th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.

WORM, P. et al. Polymethylmethacrylate imbedded with antibiotics cranioplasty: An infection solution for moderate and large defects reconstruction. **Surgical Neurology International**, v. 7, n. 29, p. 746, 2016.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infecção de sítio cirúrgico deve ser um assunto abordado com grande seriedade e a busca por reduzir sua incidência deve permanecer de forma continuada pelos profissionais envolvidos. Quando um paciente necessita ser operado, o estresse psicológico e orgânico envolvido no procedimento já considerável sem uma complicação tão potencialmente devastadora com esta. Um procedimento cirúrgico com instrumental que apresenta entre seus desfechos infecção de sítio cirúrgico aumenta o tempo de hospitalização, reduz tempo do paciente em sua rotina, aumenta morbidade relacionado com hospitalização, riscos elevados de trombose, perda de função renal e redução dos desfechos clínicos/cirúrgicos esperados pela indicação inicial do procedimento cirúrgico e aumenta o custo relacionado com a saúde tanto do estado quanto do paciente.

No que diz respeito ao uso de vancomicina tópica em cirurgias de coluna vertebral torácica e lombar os resultados deste trabalho não endossam o seu uso para redução nas taxas de infecção de sítio cirúrgico.

10. PERSPECTIVAS

Dentro dos resultados deste trabalho, as perspectivas para seguimento de estudo nesta linha são as seguintes:

- 1- Novo ensaio clínico randomizado nesta linha para reduzir vieses potenciais observados até o momento (estudo futuro);
- 2- Análise dos fatores de risco relacionados com infecção por gram negativos e tentar estabelecer fatores preditivos para este tipo de infecção (com dados atuais e em estudos futuros);
- 3- Realizar estudo multicêntrico regional para avaliar potenciais riscos locais (estudo futuro);
- 4- Análise de custo relacionado com cada caso de infecção de sítio cirúrgico (com dados atuais e em estudos futuros)
- 5- Avaliar medidas gerais regionais como fluxo laminar do bloco cirúrgico, pressão negativa no bloco cirúrgico, uso de impermeáveis, preparação pré operatória dos pacientes...

ANEXOS

A – ASIA IS – American Spinal Injury Association Impairment Scale: Escala de Avaliação de Lesão Medular da Associação Americana de Lesão Medular

ASIA

CLASSIFICAÇÃO NEUROLÓGICA PADRÃO DE LESÃO MEDULAR

MOTOR
MÚSCULO CHAVE

	D	E
C2		
C3		
C4		
C5		<input type="checkbox"/>
C6		<input type="checkbox"/>
C7		<input type="checkbox"/>
C8		<input type="checkbox"/>
T1		<input type="checkbox"/>
T2		
T3		
T4		
T5		
T6		
T7		
T8		
T9		
T10		
T11		
T12		
L1		
L2		<input type="checkbox"/>
L3		<input type="checkbox"/>
L4		<input type="checkbox"/>
L5		<input type="checkbox"/>
S1		<input type="checkbox"/>
S2		<input type="checkbox"/>
S3		<input type="checkbox"/>
S4-5		<input type="checkbox"/>

FLEXORES DO COTOVELO
 EXTENSORES DO PUNHO
 EXTENSORES DO COTOVELO
 FLEXORES DOS DEDOS (FALANGE DISTAL DO DEDO MÉDIO)
 ABDUTORES DO DEDO (DEDO MÍNIMO)

0 = PARALISIA TOTAL.
 1 = CONTRAÇÃO PALPÁVEL OU VISÍVEL.
 2 = MOVIMENTO ATIVO, GRAVIDADE ELIMINADA.
 3 = MOVIMENTO ATIVO, CONTRA A GRAVIDADE.
 4 = MOVIMENTO ATIVO, CONTRA ALGUMA RESISTÊNCIA.
 5 = MOVIMENTO ATIVO, CONTRA GRANDE RESISTÊNCIA.
 NT = NÃO AVALIADO.

FLEXORES DO QUADRIL
 EXTENSORES DO JOELHO
 DORSIFLEXORES DO TORNOZELO
 EXTENSORES LONGOS DO HÁLUX
 FLEXORES PLANTARES DO TORNOZELO

(SIM/NÃO)
 CONTRAÇÃO ANAL VOLUNTÁRIA

LEVE TOQUE AGULHA

	D	E	D	E
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
C8				
T1				
T2				
T3				
T4				
T5				
T6				
T7				
T8				
T9				
T10				
T11				
T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S1				
S2				
S3				
S4-5				

QUALQUER SENSACÃO ANAL
 ÍNDICE ESTIMULAÇÃO COM AGULHA (MÁX: 112)
 ÍNDICE ESTIMULAÇÃO COM LEVE TOQUE (MÁX: 112)

SENSITIVO
PONTO CHAVE DA SENSIBILIDADE

(SIM/NÃO)
 QUALQUER SENSACÃO ANAL

TOTAIS + = **ÍNDICE MOTOR**
 (MÁXIMO) (50) (50) (100)

TOTAIS + = **ÍNDICE ESTIMULAÇÃO COM AGULHA (MÁX: 112)**
 (MÁXIMO) (56) (56) (56) (56)

TOTAIS + = **ÍNDICE ESTIMULAÇÃO COM LEVE TOQUE (MÁX: 112)**
 (MÁXIMO) (56) (56) (56) (56)

NÍVEL NEUROLÓGICO O SEGMENTO MAIS CAUDAL COM FUNÇÃO NORMAL	D	E	COMPLETO OU INCOMPLETO? INCOMPLETO - QUALQUER FUNÇÃO SENSITIVA OU MOTORA EM S4-S5	ZONA DE PRESERVAÇÃO PARCIAL EXTENSÃO CAUDAL DE SEGMENTOS PARCIALMENTE INERVADOS	D	E
SENSITIVO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOTOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ASIA IMPAIRMENT SCALE <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B – Escala de padronização do exame neurológico em pacientes com lesão medular – Frankel

Quadro 1 – Escala de Frankel et al.11, 1969

FRANKEL	DÉFICIT NEUROLÓGICO
A	Paralisia sensitiva e motora completa abaixo da lesão
B	Paralisia motora completa, porém com alguma sensibilidade residual
C	Sensibilidade presente com função motora residual, não útil para o paciente
D	Sensibilidade e função motora presentes, porém abaixo do normal
E	Sem alteração neurológica