



Artigo de Revisão

Profilaxia infecciosa com aplicação local de vancomicina em pó em cirurgias ortopédicas: revisão sistemática com metanálise[☆]

David Sadigursky^{a,*}, Mariana Drummond Sousa^a, Yasmin Galvão Linhares Cajaíba^b, Rodrigo Rêgo Martins^a e Diogo Maciel Vieira Lobão^b

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

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

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Palavras-chave:

Vancomicina

Infecção da ferida cirúrgica

Ortopedia

R E S U M O

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

Foi conduzido um estudo de revisão sistemática com metanálise, com o uso do protocolo PRISMA-2015. Uma abrangente busca na literatura foi feita por estudos controlados sobre as taxas de infecção no sítio cirúrgico com e sem o uso de vancomicina em pó na ferida.

Foram selecionados sete estudos de 412 títulos encontrados que preencheram os critérios, quatro prospectivos e três retrospectivos, todos em cirurgia de coluna. A amostra total foi de 6.944 pacientes, divididos em dois grupos: controle (3.814 pacientes) e intervenção (3.130 pacientes). Foi observado que no grupo intervenção, no qual a vancomicina tópica foi aplicada, 64 (2,04%) pacientes desenvolveram infecção no sítio cirúrgico, em oposição a 144 (3,75%) pacientes do grupo controle. Resultados da metanálise constataram que o uso de vancomicina tem efeito protetor contra infecção no sítio cirúrgico em cirurgias de coluna, com risco relativo de 0,59 e com significância estatística com intervalo de confiança entre 0,35-0,98.

[☆] Trabalho desenvolvido na Clínica Ortopédica Traumatológica, Centro de Estudos em Ortopedia e Traumatologia (COT-CEOT), Salvador, BA, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: davidsad@gmail.com (D. Sadigursky).

<https://doi.org/10.1016/j.rbo.2017.12.003>

0102-3616/© 2018 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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

© 2018 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Infectious prophylaxis with intra-wound vancomycin powder in orthopedic surgeries: systematic review with meta-analysis

A B S T R A C T

Keywords:

Vancomycin
Surgical wound infection
Orthopedic

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

A systematic review and meta-analysis study was conducted, using the PRISMA-2015 Protocol. A comprehensive literature search was performed to identify controlled studies on the rates of ISS with or without the local use of vancomycin powder. Exclusion and inclusion criteria were applied. A meta-analysis with random effects was performed.

Seven studies, out of 412 titles that met criteria, were included; four prospective and three retrospective, all spine surgery studies. A total of 6,944 cases were identified, allocated in two groups: the control group, who did not receive intra-wound vancomycin (3,814 patients), and the intervention group, who received local vancomycin on the wound (3,130 patients). It was observed that 64 (2.04%) patients in intervention group developed ISS, in contrast to 144 (3.75%) patients in the control group. Meta-analysis results verified that local use of vancomycin powder showed statistically significant protective effect against ISS in spine surgery, with RR of 0.59 (95% CI: 0.35-0.98).

The use of prophylactic intra-wound vancomycin powder has protective effect against surgical site infection in spine surgeries; however, further prospective trials are needed to endorse its use in orthopedic surgery.

© 2018 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As infecções do sítio cirúrgico (ISC) podem determinar uma maior morbidade pós-operatória, mortalidade e custos com os cuidados de saúde. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é o principal germe causador ISC. Estima-se que entre 15 a 25% da população saudável são portadores crônicos de *S. aureus* e, portanto, apresentam maior risco para desenvolver ISC,¹ as quais constituem complicações devastadoras e dispendiosas em que 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%, depende do tipo, 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 permanecem em estudo. Tais estratégias objetivam uma melhor resposta do hospedeiro e 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 dos antibióticos comuns determinou uma profilaxia ineficaz contra mais de 50% de todos os organismos que mais causam ISC. Devido a essa preocupação, diversos estudos relataram a possibilidade de introdução do pó de Vancomicina diretamente na ferida cirúrgica durante o fechamento como uma forma profilática perioperatória.⁵ A vancomicina em pó profilática é de grande disponibilidade, fácil uso e baixo custo. Porém, existe ainda uma escassez de estudos que avaliam a eficácia do pó de Vancomicina local intraoperatório e os possíveis efeitos adversos e complicações que possam ocasionar.⁶ Observou-se que, provavelmente, a aplicação intrassítio do fármaco deve diminuir de maneira substancial a absorção rápida na circulação sistêmica, reduz assim possíveis efeitos colaterais.⁷

A vancomicina é um antibiótico glicopéptido 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 reportou resultados em sua maioria positivos, algumas séries demonstraram até totalidade de sucesso na profilaxia contra ISC.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 mostrou reduzir 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, 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 de infecções de sítio cirúrgico (ISC) com o uso da vancomicina em pó tópica, diretamente sobre a ferida operatória, em cirurgias ortopédicas.

Métodos

O estudo de revisão sistemática com metanálise foi elaborado de acordo com o protocolo PRISMA Statement (2015).¹²

Busca extensa da literatura foi feita para identificar estudos que avaliam a eficácia da profilaxia com vancomicina em pó tópica, diretamente no leito da ferida, na redução do risco para ISC em cirurgias ortopédicas, compararam grupos que receberam com grupos que não receberam a medida.

Os critérios de inclusão para seleção dos estudos que avaliam o tratamento com vancomicina em pó tópica em sítio cirúrgico foram: (1) do tipo de estudo coorte, ensaio clínico ou grupo-controle; (2) 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) escritos nos idiomas português, inglês e espanhol; (5) presentes nas bases de dados até 2017.

Tais critérios foram escolhidos em observância com o objetivo deste estudo. Os idiomas selecionados como critérios de inclusão, português, inglês e espanhol, são respectivamente língua pátria e línguas mais usadas em publicações científicas.

Foram excluídos estudos com descrição inadequada e quando o desfecho clínico não fosse 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 da vancomicina tópica profilática. Não foram selecionados artigos que apresentaram pontuação menor do que 7 ao serem avaliados pelo método de *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS).¹³ que determina a qualidade do estudo, ou que não se adequassem à classificação necessária dada pelo Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo (*Oxford Centre for*

Tabela 1 – Critérios de inclusão de acordo com a estratégia PICO

Critérios de inclusão PICO	
Indicadores	Resultados de acordo com o PICO
Projeto	Estudos de coorte e ensaios clínicos e grupo controle
População	Pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas com e sem o uso profilático tópico do pó de vancomicina diretamente sobre no sítio cirúrgico
Intervenção	Profilaxia: vancomicina em pó tópica
Comparações	Sem uso profilático da vancomicina em pó tópica
Medidas de resultados	Taxas de ISC (incidência)

Evidence-based Medicine) para determinar o valor de publicação do estudo.¹⁴

Os critérios de inclusão, presentes na [tabela 1](#), e exclusão foram escolhidos na observância do objetivo deste estudo, de maneira que a escolha ocorreu apenas a partir dos artigos que avaliassem a eficácia da profilaxia cirúrgica com vancomicina em pó em sítio cirúrgico. Tais critérios estão disponíveis na [tabela 1](#) e foram organizados segundo a estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação, Objetivos) com intuito de conferir validade interna ao trabalho.

As bases de dados usadas para a pesquisa foram: Medline, SciELO, Cochrane, PubMed e Google Schoolars 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*, *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 através das pesquisas nos bancos de dados, sete estudos que preencheram os critérios foram selecionados.

Os resultados foram apresentados através de organograma para seleção de artigos de acordo com o modelo do protocolo PRISMA Statement (2015), apresentação e compilação dos dados de dispersão em funil e de floresta, para compreensão da metanálise. A estatística analítica foi feita com o método Mantel-Haenszel com efeitos randômicos e teste de risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados de diferentes estudos foram reunidos em um modelo de efeito aleatório, uma vez que todos não apresentavam a mesma metodologia. A heterogeneidade foi analisada pelos testes de Chi2, I² e Tau com intuito de identificar diferenças que pudessem vir a causar viés ao estudo. Tais análises se deram através de apropriado programa: Review Manager, versão 5,3 v (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) para MacOSX.

Resultados

Na [figura 1](#) está representado o organograma de seleção dos artigos, nos quais foram identificadas 412 referências como

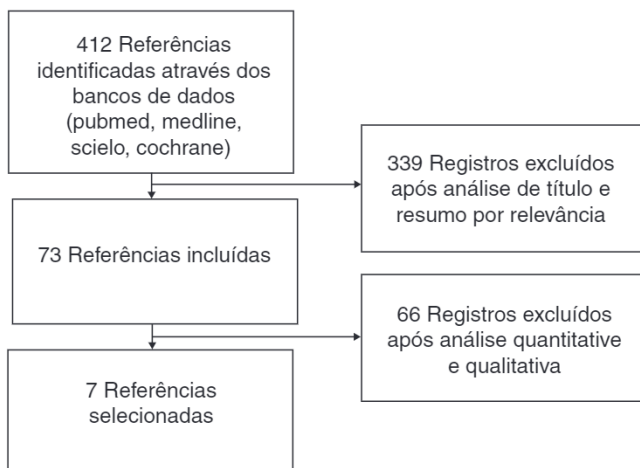


Figura 1 – Organograma da seleção de artigos. Protocolo PRISMA-2015.

potencialmente relevantes durante a busca. Após análise de título, resumo e idioma de publicação, foram excluídos 339 estudos através dos critérios de inclusão, estudos duplicados e trabalhos não diretamente relacionados ao objetivo de interesse, foram incluídas 73 referências. Dessas, 66 foram descartadas segundo os critérios de exclusão, pautadas na análise quantitativa e qualitativa dos registros. No fim, após revisão sistemática e aplicação dos critérios de seleção, sete artigos permaneceram no 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 menor do que 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 de análise de custo apenas; (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; (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 no decorrer do tempo e que são de difícil controle pelos autores dos estudos.

Incluímos apenas estudos controlados, que avaliaram o uso de vancomicina em pó tópica para profilaxia perioperatória em cirurgias ortopédicas. Desses sete, quatro são estudos prospectivos (dois ensaios clínicos) e três são estudo de coorte retrospectiva, todos são estudos no campo de cirurgias de coluna e comparativos, grupos controle são aqueles cujos pacientes receberam apenas antibioticoprofilaxia venosa padrão e grupos intervenção os que receberam vancomicina em pó no leito da ferida, essa é a diferença principal entre os grupos. Ambos os grupos, em todos os sete estudos, foram submetidos ao mesmo preparo pré-cirúrgico, bem como idêntica antibioticoprofilaxia venosa, conforme padronização de cada serviço, a fim de melhor homogeneizar as amostras. Dos sete artigos incluídos, cinco falaram a favor e dois contra o

uso da vancomicina em pós-tópica como medida profilática de ISC 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 traduz o resumo no gráfico do tipo *forest plot* a metanálise dos estudos selecionados na revisão sistemática da literatura considerando como desfecho a infecção do sítio cirúrgico. A amostra total foi de 6.944 pacientes, divididos em dois grupos: controle (3.814 pacientes) e intervenção (3.130 pacientes). Observa-se na figura 2 que no grupo intervenção, no qual a vancomicina tópica foi aplicada, 64 (2,04%) pacientes desenvolveram ISC, em oposição a 144 (3,78%) pacientes do grupo controle. O uso da vancomicina tópica teve efeito protetor contra ISC, com RR 0,59 com significância estatística (IC 95% 0,35-0,98). É possível observar uma heterogeneidade com I^2 de 52% associado a um valor $p = 0,05$ do qui-quadrado. 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 no gráfico do tipo *funnel plot* e a metanálise dos estudos selecionados na revisão sistemática da literatura 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, no gráfico do tipo *forest plot*, a metanálise dos estudos selecionados na revisão sistemática da literatura considerando como desfecho a presença de ISC. O uso da vancomicina apresentou efeito protetor na infecção do sítio cirúrgico profundo porém sem significância estatística devido ao amplo espectro do intervalo de confiança (IC95% 0,44-1,06). É possível observar uma heterogeneidade com I^2 de 68% associada a um valor $p = 0,004$ do qui-quadrado. Dessa forma, conclusões com base nesta análise podem ter seu valor comprometido devido à elevada heterogeneidade entre os estudos.

Discussão

As ISC representam uma complicação cirúrgica de impacto,¹⁵ levam ao aumento da morbimortalidade pós-operatória e elevação considerável dos custos com 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 usada como profilaxia intravenosa cirúrgica, sobretudo os MRSA,¹⁶ tem levando à busca de novas opções para profilaxia de ISC ao longo dos anos. O uso intravenoso da vancomicina não se demonstrou superior e existe associação a complicações como insuficiência renal e resistência bacteriana, além de 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 sido desenvolvidos a fim de investigar veículos absorvíveis para os antibióticos locais, a fim de evitar a necessidade de

Tabela 2 – Resumo dos sete artigos incluídos

Autor e ano Revista	Desenho do estudo	Nível de evidência	Tempo de seguimento	Amostra	Grupo intervenção	Grupo controle	Infecção		Tipo cirurgia de coluna	Diferenças entre grupos
							Vancomicina	Controle		
O'Neill KR et al. 2011 Spine J	Retrospectivo Revisão de casos	3	C: 30 semanas V: 24 semanas (média) > 2 m: 73% C; 80% V	110	56	54	0% IC 0 - 6%	7 (13%) IC 5 - 25% 5 profundas 2 superficiais	Fusão posterior; instrumentação (lesões traumáticas)	Características similares entre grupos (p > 0,05)
Tubaki VR et al. 2013 Spine (Phila Pa 1976)	Prospectivo Ensaio randomizado controlado	2	Mín 12 semanas	907	433	474	p = 0,02 7 (1,61%) 6 profundas 1 superficial 6 instrumentadas 3% superficiais (10/300)	8 (1,68%) 6 profundas 2 superficiais 6 instrumentadas	Abertas; instrumentadas ou não; qualquer nível (randomizado)	Distribuição semelhante entre os grupos (randomizado)
Hill BW et al. 2014 Acta Neurochir (Vien)	Retrospectivo Coorte comparativa	3	Mín 1 mês C - 10,03m V - 8,76m	300	150 (50%)	150 (50%)	5/150 Profundas: 0% (n = 6) 0% (95% IC: 0%-2,4%) (p = 0,0297)	Instrumentadas ou não; acesso posterior	Instrumentadas ou não; acesso posterior	p < 0,05: idade, cirurgia lombar, DM, tipo de cirurgia, duração cirurgia (análise covariada sem diferença para preditores de ISC profundas)
Devin CJ et al. 2015 Spine (Phila Pa 1976)	Prospectivo multicêntrico observacional (análise secundária)	2	30 dias	2056	47% (n = 966)	53% (n = 1090)	ISC total: 2,2% (n 21) p < 0,001 / RR 2,5 (IC 95% 1,5 - 4,1) ISC profundas: 0,7% (n 7) p < 0,001 / RR 5,9 (IC 95% 2,6 - 13,2)	5,1% (n 56) 5,1% (n 56) 3,9% (n 42)	Eletivas (degenerativas, tumorais, trauma)	p < 0,05: Grupo Intervenção: mais DM, uso corticoide, artrodeses
Hey HWD et al. 2016/ Spine (Phila Pa 1976)	Retrospectivo Coorte comparativa	3	30-90 dias	389	117 (30%)	272 (70%)	1 (0,9%) 1 Profunda p = 0,0495 / OR 0,13 (IC 95% 0,02 - 0,99)	17 (6,3%) 10 profundas 7 superficiais	Abertas, instrumentadas	p < 0,05: tabagismo, patologia coluna, acesso cirúrgico, perda sanguínea, duração da cirurgia OR ajustado para ISC: tabagismo e duração p > 0,05
Chotai S et al. 2017 Neurosurgery	Prospectivo Coorte observacional	2	90 dias	2802	43% (n = 1215)	57% (n = 1587)	1,6% (n = 20) Todas profundas (retorno ao CC) p = 0,02 Total: 3,9% 5,2% (n = 10) Todas profundas p = 0,2	2,5% (n = 40)	Eletivas; com ou sem instrumentação; degenerativas ou oncológicas	Características similares entre grupos (p > 0,05)
Mirzashahi B et al. 2017 Musculoskelet Surg.	Prospectivo Ensaio randomizado controlado	2	90 dias	380	50,8% (n = 193)	49,2% (n = 187)			Abertas (tumorais, degenerativas, trauma, deformidades); acesso posterior	Distribuição semelhante entre grupos (randomizado)

Intervenção – grupo que recebeu vancomicina em pó intraferida
Atb, antibiótico; CC, centro cirúrgico; desb., desbridamento cirúrgico; ISC, infecção de sítio cirúrgico; IV, intravenoso; VO, via oral.

Tabela 3 – Resumo dos 7 artigos incluídos

0	Dose / Aplicação da vancomicina	Critérios de infecção	Perfil microbiológico ^b	Complicações vancomicina	Antibiotico profilaxia N° instituições / Cirurgias	Tratamento das ISC	Conclusões
O'Neill KR et al. 2011 Spine J	1g Sobre fásia, músculo e TCSC, evitando dura e enxerto ósseo	Superficial - inspeção da ferida profunda - imagens axiais s/n (RNM)	ISC Profundas (5): MRSA 4/5; Poliflora: 1/5 ISC Superficiais: sem cultura (sem desb.) Controle: 1 E. coli e 2 S. aureus Vanco: 1 S. aureus e 2 Klebsiella	Nenhuma	Unicêntrico / Intervenção - 01; Controle - múltiplos	2 superficiais -> cuidados locais e AtB 5 profundas -> desb. + AtB IV / 01 óbito	O uso de vancomicina em pó tópica tem efeito protetor contra ISC
Tubaki VR et al. 2013 Spine (Phila Pa 1976)	1g Sobre fásia, músculo, TCSC, evitando dura e enxerto ósseo	Superficial e profunda Não específica método de diagnóstico	Controle: 1 E. coli e 2 S. aureus Vanco: 1 S. aureus e 2 Klebsiella	Nenhuma	Unicêntrico / Múltiplos	Superficiais -> cuidados locais + AtB Profundas -> desb. + AtB IV	Vancomicina em pó não tem efeito protetor contra ISC e pode não ser efetiva quando taxa basal de infecção é baixa
Hill BW et al. 2014 Acta Neurochir (Wien)	1-2 g Diretamente sobre todo tecido exposto	Superficial - pele e TCSC profunda - subfascial	Gram + em 4/6 ISC profundas (66,7%); 4 MRSA; 01 Enterococcus (grupo controle)	Nenhuma	Unicêntrico / Intervenção - 01; Controle - 01	Superficial -> cuidados com ferida ou Cefalexina VO 10 dias Profunda -> irrigação, desb cirúrgico + AtB VO ou IV 6 ISC (Controle) -> 12 desb.	Vancomicina em pó tópica pode ser efetiva, sobretudo na prevenção de ISC profundas que requeiram desbridamento cirúrgico
Devin CJ et al. 2015 Spine (Phila Pa 1976)	1g / 10 cm incisão Sobre fásia, músculo e TCSC; evitando expor dura e enxerto ósseo	Aspecto visual da ferida operatória + RNM com contraste em toda suspeita Profundas = **retorno ao CC	Não se aplica	Nenhuma	Multicêntrico / Múltiplos	Superficial -> AtB empírico VO Profunda - desb. +/- remoção do implante + cultura com AtB IV + av. Infecologista	Vancomicina em pó tópica reduz risco de ISC e chance de retorno ao CC
Hey HWD et al. 2016/ 2017 Spine (Phila Pa 1976)	1g Diretamente sobre todo tecido exposto	Enfermeira independente e treinada. Definição do CDC para ISC ^a superficial ou profunda	Geral: P. Aeruginosa - 6 (35,2%); MRSA - 4 (22%) Vanco: 1 P. aeruginosa Controle: 4 MRSA; 1 Staph Coagulase-neg; 1 Bacillus cereus; 5 P. aeruginosa; 2 E. coli; 3 Klebsiella pneumoniae (p < 0,001 para microorganismo causador)	Nenhuma	Unicêntrico / Múltiplos (Intervenção - 03; Controle - 03)	13 dos 18 com ISC -> tto Cirg: 01 gpo Vanco -> revisão da fusão + desb + AtB 3 m 10 gpo Controle -> desb. 2 gpo Controle -> desb + remoção implante	Vancomicina em pó tópica reduz significativamente taxa e morbidade (menor tempo de instalação e duração) das ISC em cirurgias instrumentadas, com P. aeruginosa sendo o germe principal

Tabela 3 – (Continuação)

0	Dose / Aplicação da vancomicina	Critérios de infecção	Perfil microbiológico ^b	Complicações vancomicina	Antibióticoprofilaxia IV (indução anestésica + duração)	N° instituições / Cirurgões	Tratamento das ISC	Conclusões
Chotai S et al. 2017 Neurosurgery	1g / 10 cm incisão Sobre fásia, músculo e TCSC; evitando expor dura e enxerto ósseo	Aspecto visual da ferida operatória + RNM com contraste em toda suspeita Profundas = retorno ao CC	Vanco: menos S. Aureus (32% / 65%, p = 0,003); mais Gram -; σ S. Aureus resistente a vanco 1° S. Aureus 57%; 2° S. Epidermidis 5%	Nenhuma	Cefazolina 1g + 1g 8/8h 24h Alergia: Clindamicina 900mg	Unicêntrico / Múltiplos	Superficial →. ATB empírico VO Profunda - desb. +/- remoção do implante + cultura com ATB IV + av. Infectologista	Vancomicina em pó tópica reduz significativamente o risco de ISC e não está relacionada ao aumento de MRSA
Mirzashahi B et al. 2017 Musculoskelet Surg.	1 ou 2 g (2g: obesos e > 3 níveis fusão) Diretamente sobre ferida	Definição da CDC para ISC ^a superficial ou profunda	Vanco: Acinetobacter e P. Aeruginosa (20%) Controle: S. Aureus e Acinetobacter (40%); 1 MRSA	Nenhuma	Cefazolina 1g ou 2g Alergia: Clindamicina 900mg	Unicêntrico / Múltiplos	Profundas (todos) → desb. + irrigação + ATB IV e av. Infectologia Nenhuma remoção de implante	Vancomicina em pó tópica não está associada a redução do risco de ISC, porém pode mudar o perfil microbiológico das ISC.

AtB, antibiótico; CC, centro cirúrgico; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; desb., desbridamento cirúrgico; ISC, infecção de sítio cirúrgico; IV, intravenoso; MRSA, Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus; VO, via oral.

^a Definição CDC para ISC - 01 dos critérios: Cultura+; sinais clínicos endurecimento, edema, calor e hiperemia; descarga purulenta incisão/ Superficial: 30 dias; pele e TCSC. / Profunda: 90 dias; camadas fascial e muscular.

^b Resultados de culturas feitas em casos submetidos a debridamento cirúrgico (ISC profundas).

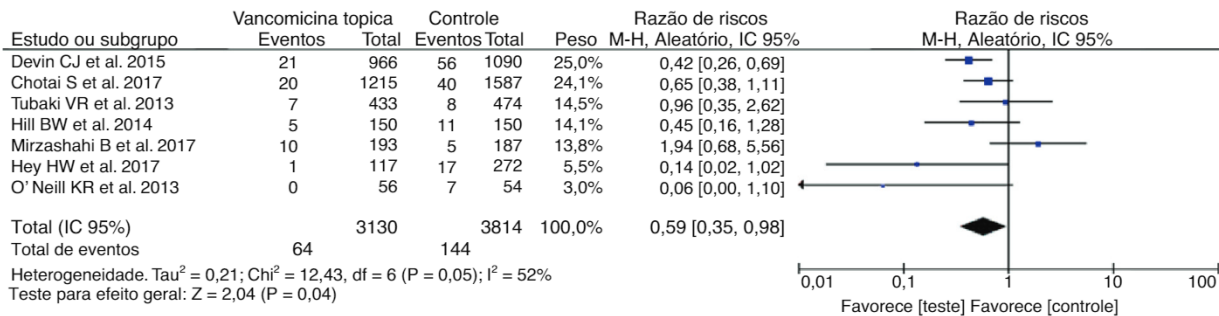


Figura 2 – Forest plot que compara o uso de vanomicina tópica com grupo controle na prevenção de infecção do sítio.

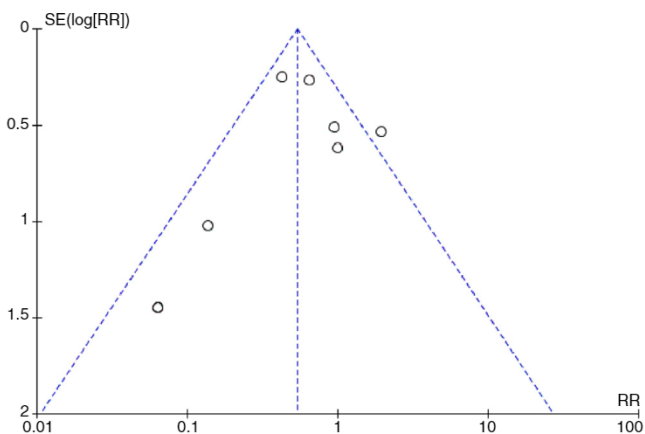


Figura 3 – Funnel plot que compara o viés de publicação nos estudos a respeito do uso de vanomicina tópica comparada com o grupo controle na prevenção de infecção do sítio cirúrgico.

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 publicações diversas recentes que relatam a possibilidade de colocação do pó de vanomicina diretamente no leito ferida cirúrgica, antes do seu fechamento, como uma forma profilática perioperatória eficaz, sobretudo em cirurgias de coluna.²³

Estudos farmacocinéticos consideraram o uso da vanomicina em pó topicamente sobre o leito da ferida operatória como uma medida segura. Essa modalidade de uso alcança altos níveis terapêuticos e de concentração no antibiótico na ferida operatória e excelentes MIC (concentração inibitória mínima), para baixos níveis séricos e tóxicos ocasionados.²⁴

No presente estudo de metanálise, encontramos valor protetor contra infecções do sítio cirúrgico, em cirurgias de coluna, com o uso tópico da vanomicina em pó (RR 0,59), com significância estatística (IC 95% 0,35–0,98). A heterogeneidade entre os estudos não pode, contudo, ser desprezada (I² = 52%, p = 0,05), bem como aos 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.), a instrumentação ou não, aos fatores de risco conhecidos para ISC (p.ex., diabetes, obesidade, tabagismo), tempo de seguimento, método e dose da

administração de vanomicina tópica ou à definição diagnóstica ISC, profunda ou superficial. À análise apenas das ISC profundas observamos efeito protetor da vanomicina, porém sem significância estatística, deve-se, provavelmente, à alta heterogeneidade (I² = 68%, p = 0,004). O maior impacto clínico e econômico das ISC profundas, que agregam 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 atenção dos estudos à 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 vanomicina em pó como medida estatisticamente significativa de prevenção de ISC – três estudos de coorte retrospectiva, nível de evidência 3,^{20,25,26} e dois estudos prospectivos, com nível de evidência 2.^{27,28} Dois demonstraram não haver benefício com seu uso,^{11,26} ambos os trabalhos são ensaios prospectivos randomizados e controlados. Todos os estudos incluídos, que preencheram os critérios do presente trabalho, tratavam do método em questão para prevenção de ISC em cirurgias de coluna. Poucos trabalhos foram encontrados em demais tipos de cirurgias ortopédicas, porém não foram incluídos na análise por não se enquadrar nos critérios de seleção (p. ex., estudos com grupo controle histórico).

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 de vanomicina em pó aplicado na ferida operatória, antes do seu fechamento. Não houve, no entanto, uma padronização no tempo de seguimento pós-operatório, dose e método da aplicação da vanomicina administrada localmente ou uniformização dos critérios para definição de ISC. Notou-se redução estatisticamente significativa nas ISC profundas, porém, em relação a ISC superficiais, um dos trabalhos²⁹ apresentou a mesma proporção de casos (cinco em 150 indivíduos de cada grupo), foi desconsiderado esse dado para análise estatística de significância, o que pode produzir vieses. No entanto, não houve necessidade de retorno a centro cirúrgico para desbridamento em nenhum paciente do grupo intervenção, enquanto, no grupo controle, seis pacientes necessitaram de nova intervenção, totalizaram 12 novos procedimentos. Não se pode, contudo, desprezar a redução de

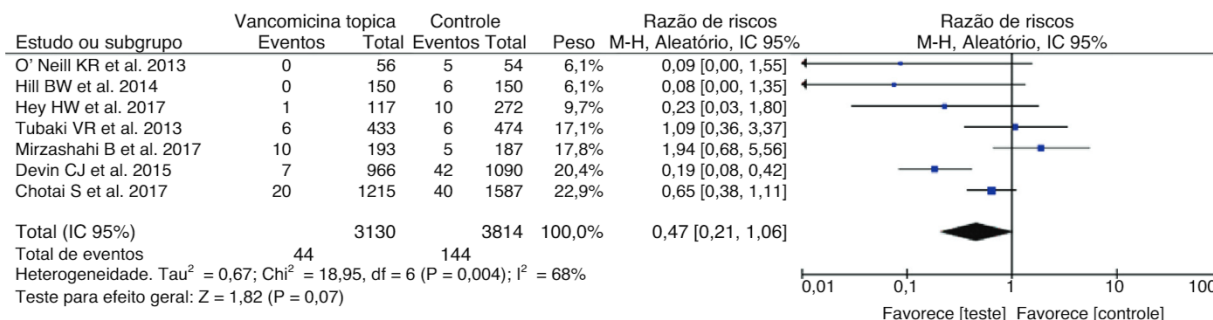


Figura 4 – Forest plot que compara a infecção profunda de sítio cirúrgico com uso de vancomicina tópica versus grupo controle.

infecção marcante dos demais trabalhos, no grupo submetido à profilaxia com a vancomicina em pó aplicada no sítio cirúrgico. O tempo de seguimento dos estudos variou, um mínimo de 30 dias ou quatro semanas foi resguardado em todos os três trabalhos, tempo esse que pode ser considerado curto para avaliar complicações, porém suficiente para surgimento da maioria das ISC.³⁰

Existiram, ainda, limitações acerca das amostras estudadas nesses trabalhos. Hill et al.²⁵ reconheceram que grupos apresentaram diferenças entre si, na distribuição de fatores conhecidamente de risco entre os grupos – grupo intervenção significativamente mais jovem, mais baixa prevalência de diabetes e com menor número de procedimentos lombares –, porém a análise covariada não associou a maiores riscos de infecção. No trabalho de Dennis et al.,²⁹ foi observada diferença significativa na a 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; acesso cirúrgico – via posterior predominante no grupo intervenção; perda sanguínea e tempo cirúrgico – maiores no grupo intervenção. O grupo intervenção teve maiores taxas 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 ISC. O'Neill et al.²⁰ consideraram, como limitações de sua amostra, que nem todos os fatores de risco que contribuem para surgimento de infecção foram possíveis de serem avaliados e controlados (como o status nutricional); o tempo de cirurgia foi estatisticamente mais prolongado no grupo controle ($p = 0,01$) não se pode saber ao certo o quanto esse fator contribuiu para o aumento das taxas de infecção; a amostra não teve número de paciente suficiente para o estudo atingir a força de 80% – a força do estudo calculada atingida foi de 66%.

Entre os estudos prospectivos, dois, com nível de evidência 2, foram favoráveis ao uso da vancomicina em pó para prevenção de ISC em cirurgias de coluna, com efeito protetor estatisticamente significativo,^{27,28} tanto para a ocorrência de ISC quanto para ISC com necessidade de retorno ao centro cirúrgico (profundas). Ambos usaram os mesmos critérios para definição de infecções superficiais ou profundas, a mesma padronização da dose se vancomicina tópica

(1 g/10 cm de incisão) e receberam a mesma antibioticoprofilaxia venosa. Trataram com novas cirurgias para desbridamento apenas as infecções profundas.

Os dois ensaios clínicos prospectivos randomizados, nível de evidência 2, incluídos neste estudo,^{20,26} no entanto, não encontraram diferença estatisticamente significativa para a redução de ISC 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 e nem a definição de critérios de classificação das ISC superficial ou profunda e, embora não tenham sido reportadas diferenças entre grupos, não foram avaliados fatores de risco confundidores que sabidamente aumentam a ocorrência de ISC. Não foram observadas diferenças na redução de infecção com uso de vancomicina tópica, porém com taxas basais de infecção já acentuadamente baixas (1,68%). Mirzashahi et al.²⁶ desenvolveram um estudo unicêntrico com padronização da dose de vancomicina de 1 grama (2 gramas se obeso ou 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. Consideraram que não há evidências para se recomendar o uso de vancomicina tópica para prevenção de ISC em cirurgias de coluna, porém enfatizaram a mudança no perfil microbiológico das ISC como uma repercussão séria a ser avaliada em futuros estudos – predominaram, no grupo intervenção, *Acinetobacter* e *P. 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 intraferida operatória. Apenas um trabalho (relato de caso) foi encontrado com relato de colapso circulatório após uso tópico da vancomicina,³¹ o qual os próprios autores estabelecem que há possibilidade de ter sido causado por reação anafilatoide ao antibiótico, porém pode também ter ocorrido como consequência da considerável perda sanguínea de dois litros de sangue no ato cirúrgico ou secundário a reação anafilática a outras drogas administradas durante anestesia. Um outro estudo, também relato de caso, estabelece o uso de vancomicina em pó como possível causa de seroma estéril após procedimento de XLIF.³² Os autores mencionam possível reação alérgica ao antibiótico como causa, porém 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. Estudos incluídos neste trabalho, que encontraram infecções no grupo de pacientes do grupo intervenção (que receberam a vancomicina em pó profilática), demonstraram maior tendência de redução de infecções por *S. aureus* (inclusive MRSA) 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, foi objetivo de vários trabalhos, desde estudos observacionais a ensaios clínicos com grupos caso e controle, devido 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 al.²⁶ usaram como critério 2 g em caso de pacientes obesos e com fusão de mais de 3 níveis. Devin et al.²⁸ e Chotai et al.²⁷ usaram como critério o tamanho da incisão – 1 g de vancomicina para cada 10 cm de incisão. Entretanto, esses parâmetros podem ser considerados empíricos.

Como o presente estudo, apesar de ter incorporado estudos prospectivos, em sua maioria (quatro, enquanto três são retrospectivos), foram todos com níveis 2 ou 3 de evidência, o que configura uma limitação inerente ao estudo. Outra limitação do estudo foi o pequeno número de trabalhos envolvidos, devido a critérios de exclusão com maior critério de seleção, o que limita a amostra, bem como a pouca quantidade de ensaios clínicos. O trabalho se propunha a avaliar a eficácia da profilaxia com vancomicina em pó em cirurgias ortopédicas em termos gerais, porém o campo de estudo fora das cirurgias de coluna ainda é incipiente, com poucos trabalhos publicados, não é possível fazer inferência direta dos benefícios do 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 da vancomicina em pó tópica para profilaxia de ISC, assegurar homogeneização da amostra e controle de fatores de risco (p. ex., instrumentação ou não), padronização de dose e técnica para o uso tópico do antibiótico, determinação da concentração efetiva local mínima, avaliação dos riscos de seleção de flora resistente ou de mudança no perfil microbiológico das ISC, seleção do perfil de pacientes candidatos a receber a profilaxia tópica (paciente com fatores de risco e centros com taxas elevadas de ISC pareceram ter melhores resultados). O uso de cegamento também agregaria valor aos futuros estudos, com eliminação de vieses como preferências do cirurgião e peculiaridades de técnicas cirúrgicas.

Conclusão

A aplicação da vancomicina em pó, usada topicamente sobre o leito da ferida operatória, é eficaz na profilaxia e tem valor protetor estatisticamente significativo contra infecções de sítio

cirúrgico, em cirurgias de coluna. Não é possível, contudo, na vigência atual de poucos ensaios clínicos randomizados e controlados, com amostras homogêneas capazes de comprovar seu benefício. A recomendação para o uso rotineiro da vancomicina em pó como profilaxia contra ISC se mostra promissora. Mais estudos com relação aos variados tipos de cirurgias ortopédicas são necessários para estender o seu uso para 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(5):816–23.
- Van Hal M, Lee J, Laudermlch D, Nwasike C, Kang J. Vancomycin Powder regimen for prevention of surgical site infection in complex spine surgeries. *Clin Spine Surg*. 2017;30(8):E1062–5.
- 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, Chun DS, Monroe E, Mitchell SM, et al. Intra-articular vancomycin powder eliminates methicillin-resistant *S. aureus* in a rat model of a contaminated intra-articular implant. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(3):232–8.
- Kang DG, Holekamp TF, Wagner SC, Lehman RA. Intrasite vancomycin powder for the prevention of surgical site infection in spine surgery: a systematic literature review. *Spine J*. 2015;15(4):762–70.
- Hey HW, Thiam DW, Koh ZS, Thambiah JS, Kumar N, Lau LL, et al. Is intraoperative local vancomycin powder the answer to surgical site infections in spine surgery? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(4):267–74.
- Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intraoperative application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(24):2084–8.
- Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S5–12.
- Martin JR, Adogwa O, Brown CR, Bagley CA, Richardson WJ, Lad SP, et al. Experience with intrawound vancomycin powder for spinal deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(2):177–84.
- 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):245–51.
- 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 (Phila Pa 1976)*. 2013;38(25):2149–55.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Alessandro Liberati A, Mark Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015;4(1). Available from: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/4/1/1>.

13. 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.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.
14. 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>.
15. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial infections in surgical patients in the United States January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14(2):73–80.
16. 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):631–7.
17. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, Bar-El Y, Adler Z, Kertzman V, 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(2):326–32.
18. Moehring HD, Gravel C, Chapman MW, Olson SA. Comparison of antibiotic beads and intravenous antibiotics in open fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(372):254–61.
19. 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(1):93–7.
20. O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, Archer KR, Spengler DM, McGirt MJ, et al. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J.* 2011;11(7):641–6.
21. Stall AC, Becker E, Ludwig SC, Gelb D, Poelstra KA. Reduction of postoperative spinal implant infection using gentamicin microspheres. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(5):479–83.
22. Hanssen AD, Osmon DR, Patel R. Local antibiotic delivery systems: where are we and where are we going? *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(437):111–4.
23. 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(5):1013–21.
24. 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(3):924–8.
25. 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(4):749–54.
26. Mirzashahi B, Chehrassan M, Mortazavi SM. Intrawound 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.* 2017 Jul 11, <http://dx.doi.org/10.1007/s12306-017-0490-z> [Epub ahead of print].
27. Chotai S, Wright PW, Hale AT, Jones WA, McGirt MJ, Patt JC, et al. Does intrawound vancomycin application during spine surgery create vancomycin-resistant organism? *Neurosurgery.* 2017;80(5):746–53.
28. Devin CJ, Chotai S, McGirt MJ, Vaccaro AR, Youssef JA, Orndorff DG, et al. Intrawound vancomycin decreases the risk of surgical site infection after posterior spine surgery—a multicenter analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015 Dec 10 [Epub ahead of print].
29. Dennis HH, Wei DT, Darren KZ, Shantakumar JT, Kumar N, Lau LL, et al. Is Intraoperative local vancomycin powder the answer to surgical site infections in spine surgery? *Spine (Phila Pa 1976).* 2016 May 23 [Epub ahead of print].
30. 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(3):331–5.
31. Mariappan R, Manninen P, Massicotte EM, Bhatia A. Circulatory collapse after topical application of vancomycin powder during spine surgery. *J Neurosurg Spine.* 2013;19(3):381–3.
32. Youssef JA, Orndorff DG, Scott MA, Ebner RE, Knewitz AP. Sterile Seroma resulting from multilevel xlf procedure as possible adverse effect of prophylactic vancomycin powder: a case report. *Evid-Based Spine-Care J.* 2014;5(2):127–33.