

Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre antibioticoprofilaxia em cirurgia

*Anderson Adriano Leal Freitas da Costa^I, Juan Fulgencio Welko Mendoza^I,
Andrea Castro Porto Mazzucca^{II}, Nelson Akamine^{III}, Rachel Riera^{IV}*

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo —
Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

RESUMO

Introdução: Devido à susceptibilidade a infecções no pós-operatório, a antibioticoterapia profilática visa reduzir morbimortalidade em pacientes submetidos a cirurgia. Por outro lado, seu uso indiscriminado contribui para o desenvolvimento de resistência microbiana. Assim, é fundamental mapear a efetividade e a segurança do uso profilático de antibiótico para cada modalidade cirúrgica, identificando evidências para a tomada de decisão. **Objetivo:** Avaliar evidências de revisões sistemáticas (RS) Cochrane sobre efetividade e segurança de antibioticoprofilaxia em cirurgia. **Métodos:** Overview de RS Cochrane que avaliaram os efeitos de antibióticos profiláticos administrados antes, durante ou após a cirurgia. **Resultados:** Foram incluídas 20 RS, que concluíram que: (a) há evidências (de níveis variados) que mostram benefícios da antibioticoprofilaxia em cirurgia de câncer de mama, apendicectomia, cesárea, curetagem após aborto no primeiro trimestre da gestação, hernioplastia, cirurgia colorretal, cirurgia de reconstrução arterial, cirurgia de derivação ventricular interna, cirurgias de fraturas não expostas de ossos longos e cirurgia femoral proximal e na prevenção de infecção periestomal; (b) há evidências suficientes não recomendando a antibioticoprofilaxia em tonsilectomia; (c) não há evidências suficientes sobre efeitos da antibioticoprofilaxia em partos com fórceps e extração a vácuo, cirurgia de trauma abdominal penetrante, colecistectomia eletiva, biópsia transretal de próstata, sobre uso de cateteres impregnados com antibióticos e sobre os efeitos da antibioticoprofilaxia nos neonatos. **Conclusão:** Apesar de ter benefício comprovado ou potencial em alguns procedimentos cirúrgicos, os efeitos da antibioticoprofilaxia precisam ser avaliados em muitos outros. Para isso, ainda são necessários ensaios clínicos randomizados, de qualidade metodológica adequada e particularizados para cada procedimento cirúrgico.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, antibioticoprofilaxia, cirurgia geral, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências

^IAlunos de graduação em Medicina da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM).

^{II}Farmacêutica, aluna de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e assistente de Pesquisa do Centro Cochrane do Brasil.

^{III}Médico intensivista, aluno de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{IV}Reumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM) e coordenadora assistente do Centro Cochrane do Brasil.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Diretor fundador do Centro Cochrane do Brasil e Diretor da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Andrea Castro Porto Mazzucca

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

Rua Botucatu, 740 — 3º andar — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203 — E-mail: deacporto@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 8 de agosto de 2016 — Última modificação: 13 de setembro de 2016 — Aceite: Aceite: 13 de setembro de 2016

INTRODUÇÃO

Infecções de ferida operatória (IFO) são definidas como infecções observadas na ou próximas à incisão cirúrgica dentro de 30 dias da realização do procedimento, ou dentro de 90 dias se material prostético tiver sido implantado.¹ São classificadas, de acordo com a profundidade atingida, em: superficiais (pele, tecido subcutâneo), profundas (musculatura esquelética e aponeuroses) e orgânicas/de cavidade.¹ IFO representam um importante problema, pois prolongam a duração da internação, reduzem a qualidade de vida, aumentam a morbimortalidade e os custos.²

Um estudo realizado nos Estados Unidos da América, em 2011, encontrou incidência de IFO de 1,9%, avaliando-se 42 hospitais no país.³ No mesmo ano, um estudo do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) revelou que as IFO são a principal causa de infecção nosocomial, respondendo por 31% dos casos em pacientes internados;⁴ levantamento mais recente aponta taxa de mortalidade após IFO de 3% (com 75% destas mortes diretamente atribuíveis à infecção⁵). Assim, as IFO continuam sendo prevalentes, devido em parte ao aumento do número de procedimentos, pacientes mais longevos apresentando mais comorbidades e desenvolvimento de resistência microbiana.⁶

Há diversos aspectos do ato operatório passíveis de intervenções que visem reduzir incidência de IFO, como tricotomização do sítio cirúrgico, antisepsia pré-incisional da pele, uso de antibioticoterapia profilática, dentre outros. Define-se como antibioticoterapia profilática o uso de medicamentos antimicrobianos para a prevenção restrita de IFO. Esta definição não inclui os casos onde existe infecção prévia em atividade ou diante da contaminação potencial do sítio cirúrgico, tal como ocorre em traumatismos. Ela deve também ser distinguida da terapia empírica precoce, em que um antimicrobiano é administrado, supondo-se qual deve ser o agente etiológico mais comum diante da constatação de um foco infeccioso já instalado ou da evidência de contaminação. Antibioticoterapia profilática pressupõe a inexistência prévia de infecções e de contaminação do sítio cirúrgico, bem como não se destina à prevenção de possíveis infecções em locais não associados a cirurgia.⁷

A aplicação prática de antibióticos apresenta diversos desafios, como escolha do medicamento, dosagem, via, momento e duração da administração. Seu uso indiscriminado contribui para o desenvolvimento de resistência bacteriana, além da possibilidade de efeitos adversos. Desta forma, consideramos ser fundamental resumir a melhor evidência disponível sobre seu uso adequado nos mais diversos cenários cirúrgicos.

OBJETIVOS

Avaliar evidências de revisões sistemáticas (RS) Cochrane sobre efetividade e segurança da antibioticoprofilaxia em cirurgia.

MÉTODOS

Trata-se de uma *overview* de revisões sistemáticas. A busca na Biblioteca Cochrane foi realizada em 29 de junho de 2016 e incluiu apenas revisões sistemáticas Cochrane que avaliaram os efeitos dos antibióticos profiláticos em diversas cirurgias. Protocolos de revisões sistemáticas em andamento não foram incluídos. Para a busca, foi utilizada estratégia apresentada na **Tabela 1**. Dois pesquisadores selecionaram e avaliaram as revisões quanto à adequação do tema da revisão ao objetivo desta *overview*.

RESULTADOS

A busca resultou em 71 revisões sistemáticas Cochrane. Após a leitura dos títulos e resumos, apenas 20 revisões estavam realmente relacionadas ao tema e foram sumarizadas e apresentadas narrativamente (síntese qualitativa).

Cirurgia de câncer de mama

Cânceres de mama correspondem a 10% dos novos casos de câncer diagnosticados e a remoção cirúrgica da mama é uma parte importante do tratamento. Esta foi uma atualização de uma revisão sistemática, inicialmente publicada em 2007, que procurou determinar os efeitos da antibioticoprofilaxia sobre a incidência de IFO após a cirurgia para câncer de mama. Onze ensaios clínicos randomizados (ECR) foram incluídos na análise, envolvendo um total de 2.867 participantes. Oito estudos apresentaram risco alto ou indeterminado de viés, e três apresentaram baixo risco de viés. Um estudo comparou uso de antibióticos no perioperatório *versus* sem antibióticos e não foi observada diferença significativa entre os grupos (risco relativo [RR] = 0,11; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] = 0,01-1,08). Os outros 10 estudos avaliaram o uso de antibióticos no pré-operatório *versus* placebo/nenhum antibiótico e foi observada redução significativa de 23% na incidência de IFO no grupo que recebeu antibiótico (RR = 0,67; IC 95% = 0,53-0,85). Nenhum estudo

Tabela 1. Estratégia de busca para a Biblioteca Cochrane

MeSH descriptor: [Antibiotic Prophylaxis] explode all trees
Filter: Cochrane Reviews
Resultado: 71 publicações

apresentou dados sobre pacientes submetidos a reconstrução de mama realizada no mesmo momento da remoção do tumor.⁸

Os resultados desta revisão sustentam o uso de antibióticos no pré-operatório para pacientes submetidos a cirurgia para câncer de mama.⁸

São necessários estudos para determinar o melhor esquema de antibióticos e para avaliar os efeitos desta intervenção em pacientes submetidos a reconstrução de mama concomitante à retirada do tumor.

Parto com fórceps e vácuo-extração

Esta revisão encontrou somente um estudo sobre antibióticoprofilaxia para partos com fórceps ou vácuo-extração. As evidências foram insuficientes para concluir que a profilaxia com antibióticos reduz a morbidade no período após o parto com uso de fórceps e vácuo-extração,⁹ sendo necessários mais estudos.

Cirurgia cesárea

As complicações infecciosas decorrentes da cesariana vão desde febre até choque séptico, podendo levar à morte materna. Uma revisão incluiu 95 ensaios clínicos randomizados e *quasi*-randomizados, totalizando 15 mil participantes, avaliando antibióticoprofilaxia *versus* não profilaxia para prevenção de infecção após cirurgia cesárea. Comparado ao placebo/não tratamento, o antibiótico profilático reduziu em 60% o risco de infecção de ferida operatória (82 estudos, 14.407 participantes, RR = 0,40; IC 95% = 0,35-0,46), em 62% o risco de endometriose (83 estudos, 13.548 participantes, RR = 0,38; IC 95% = 0,34-0,42) e em 69% o risco de complicações infecciosas graves, como bacteremia ou choque séptico (32 estudos, 6.159 participantes, RR = 0,31; IC 95% 0,20-0,49). Os autores julgaram essa evidência como de moderada qualidade, pois os estudos não descreveram os métodos adequadamente e foram classificados como tendo risco de viés indeterminado. Não foi possível avaliar os efeitos da antibióticoprofilaxia no bebê por falta de estudos que avaliassem esses desfechos. **No entanto, a revisão confirma as recomendações do uso de rotina de antibióticos profiláticos em cirurgia cesárea.**

O risco de infecção em cirurgia cesárea é, no mínimo, cinco vezes maior do que em partos vaginais. Uma outra revisão¹¹ avaliou os efeitos dos diferentes antibióticos na profilaxia rotineira em cirurgia cesárea. Foram incluídos 35 ECR, dos quais 31 forneceram dados de 7.697 mulheres que geraram 37 metanálises. Os esquemas mais avaliados envolviam penicilinas *versus* cefalosporinas e não houve diferença significativa para desfechos como: sepse materna, endometriose, febre materna e infecção de ferida operatória. Outros dois estudos compararam fluoroquinolona (ciprofloxacino) *versus* penicilina ou

cefalosporina, porém possuíam qualidade metodológica questionável e dados insuficientes para prover uma boa evidência nos desfechos citados. Nenhum estudo avaliou desfechos nos bebês, como sepse ou candidíase oral, nem desfechos após alta hospitalar. Em geral, as evidências encontradas não mostraram diferenças entre as classes farmacológicas na redução de infecção em mulheres no pós-operatório de cirurgia cesariana, mas faltam dados de boa qualidade, e desfechos importantes incluíram apenas pequeno número de mulheres. A qualidade da evidência foi julgada como moderada para endometriose e baixa ou muito baixa para os demais desfechos. **Por fim, os autores concluem que penicilinas e cefalosporinas possuem eficácia semelhante na prevenção de infecções no pós-operatório imediato.**¹¹

A administração de antibióticos profiláticos em cirurgias abdominais ginecológicas tem sido recomendada 60 minutos antes da incisão. Tradicionalmente em cirurgias cesáreas, eles são administrados logo após a clampeamento do cordão umbilical pela transferência potencial para o bebê. Esta última revisão avaliou os efeitos da antibióticoprofilaxia administradas antes da incisão e após o clampeamento do cordão em relação às complicações infecciosas pós-operatórias tanto na mãe como no bebê.¹² Foram incluídos 10 estudos, totalizando 5.041 mulheres. Houve redução de 43% no risco geral de qualquer complicação infecciosa materna (RR = 0,57; IC 95% = 0,45-0,72), de 46% no risco de endometriose (RR = 0,54; IC 95% = 0,36-0,79) e de 50% no risco de infecção de ferida operatória (RR = 0,50; IC 95% = 0,44-0,81). Para esses desfechos, os estudos tinham alta qualidade metodológica. Não houve diferença quanto ao risco de sepse neonatal (RR = 0,76 e IC 95% = 0,51-1,13; estudos de moderada qualidade metodológica), cistite, pielonefrite e infecções respiratórias na mãe. Os autores concluíram que **há evidência, de alta qualidade e baixo risco de viés, de que antibióticos administrados profilaticamente antes da incisão previnem complicações infecciosas maternas em comparação a antibióticos administrados somente após o clampeamento do cordão umbilical.**¹² E, ainda, que não foram encontradas diferenças quanto aos desfechos neonatais.

Antibiótico intraparto contra estreptococos do grupo B

A colonização materna por estreptococos B (beta-hemolíticos) aumenta o risco de infecção neonatal por meio da transmissão vertical durante o parto. Por outro lado, administrar antibiótico profilático em todas as mulheres seria expor muitas delas a um risco desnecessário. Esta revisão¹³ teve por objetivo principal avaliar os efeitos da antibióticoprofilaxia para estreptococos B em mulheres colonizadas (com infecção confirmada por exame) quanto à mortalidade neonatal por todas as causas, por estreptococos B ou por outra

bactéria. Foram incluídos quatro ECR, totalizando 852 mulheres. Comparado ao não tratamento, a antibioticoprofilaxia intraparto (3 ECR, 500 participantes) não reduziu a mortalidade por todas as causas, por estreptococos B ou por outra bactéria, porém reduziu a incidência de infecção em bebês até 7 dias após nascimento (3 ECR, 488 recém-nascidos, RR = 0,17; IC 95% = 0,04-0,74, número necessário para tratar [NNT] = 25 e IC 95% 14-100). Não houve diferença significativa para: infecção no bebê após 7 dias de nascido, sepse por outras bactérias e infecção puerperal. Um ECR com 352 mulheres comparou ampicilina *versus* penicilina intraparto e não reportou diferença significativa para desfechos maternos ou neonatais. Em geral, os estudos foram julgados como tendo baixa qualidade metodológica e alto risco de viés. Os autores concluíram que não foram encontradas evidências de boa qualidade metodológica para recomendar a antibioticoprofilaxia contra estreptococos B intraparto e que são necessários ensaios clínicos controlados duplo-cegos com tamanho amostral adequado.

Antibiótico no perioperatório para prevenir infecção após aborto

A infecção do trato genital superior (ITGS), incluindo útero e tubas uterinas, pode levar a complicações após o aborto induzido. Há duas estratégias para evitar essas infecções: tratar todas as mulheres ou pesquisar infecção genital e tratar apenas aquelas com resultado positivo. Esta revisão¹⁴ avaliou a efetividade da antibioticoprofilaxia na prevenção de ITGS, o esquema e a estratégia mais efetivos após aborto no primeiro trimestre. Foram incluídos 19 ECR (9.715 participantes). Em 15 estudos controlados por placebo (7.025 participantes), houve redução de infecção em 40% no grupo antibiótico (RR = 0,59; IC 95% = 0,46-0,75). Porém, os dados foram insuficientes para determinar se um esquema é superior a outro. Em um estudo (1.613 participantes), a incidência de ITGS foi maior no grupo tratado somente quando resultado da pesquisa por infecção genital era positivo (RR = 1,53 e IC 95% = 0,99-2,36). **Por fim, os autores concluíram que antibioticoprofilaxia é efetiva na redução de ITGS, mas esse efeito pode não ser aplicável a todos os cenários devido à heterogeneidade entre os estudos.** A escolha do antibiótico, portanto, deve levar em consideração a epidemiologia local, incluindo infecções sexualmente transmitidas. Mais estudos são necessários e deveriam ser realizados em países em desenvolvimento, onde a prevalência de ITGS em mulheres pós-aborto induzido é alta.

Antibióticos profiláticos para trauma abdominal penetrante

Esta revisão sistemática Cochrane¹⁵ buscou avaliar benefícios e riscos da administração de antibióticos em caso de lesões penetrantes no abdome, para redução de complicações

como infecções da ferida operatória, formação de abscessos intra-abdominais e septicemia. Foi realizada busca sistemática da literatura, mas não foi encontrado nenhum ECR comparando a profilaxia com antibióticos com placebo ou nenhuma intervenção. **Esta revisão sugere, portanto, que os guidelines para trauma abdominal penetrante são amplamente baseados na opinião de especialistas; não há evidência para embasar essa prática.** São necessários, então, estudos para verificar se profilaxia com antibióticos traria, de fato, benefícios e para qual população.

Profilaxia antimicrobiana sistêmica para gastrostomia endoscópica percutânea

Esta revisão sistemática Cochrane¹⁶ avaliou o uso de antibióticos sistêmicos para redução do risco de infecções periestomais em participantes submetidos a gastrostomia endoscópica percutânea (GEP). Foram incluídos 13 ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo três considerados de alto risco de viés, dois de baixo risco e os demais como risco indeterminado. Os resultados foram:

- Antibiótico intravenoso (IV) *versus* placebo — oito estudos (586 participantes) — menor incidência de infecção periestomal no grupo que recebeu antibiótico IV (odds ratio [OR] = 0,34; IC 95% = 0,22-0,53; $I^2 = 0\%$);
- Antibiótico IV *versus* nenhuma intervenção — três estudos (613 participantes) — menor incidência de infecção periestomal no grupo que recebeu antibiótico IV (OR = 0,30; IC 95% = 0,17-0,53; $I^2 = 27\%$);
- Antibiótico IV *versus* placebo/nenhuma intervenção/antisepsia da pele — 12 estudos (1.271 participantes) — menor incidência de infecção periestomal no grupo que recebeu antibiótico IV (OR = 0,36; IC 95% = 0,26-0,50, $I^2 = 17\%$);
- Antissepsia da pele *versus* antissepsia da pele + antibiótico IV — um estudo (62 participantes) — menor incidência de infecção periestomal no grupo que recebeu antibiótico IV com antissepsia da pele (OR = 15,63; IC 95% = 1,84-133,09);
- Antibiótico IV *versus* antissepsia da pele + antibiótico IV — um estudo (68 participantes) — menor incidência de infecção periestomal no grupo que recebeu antibiótico IV com antissepsia da pele (OR = 15,78; IC 95% = 1,90-130,86);
- Dois estudos foram patrocinados pela empresa fabricante dos antibióticos utilizados; foram avaliados separadamente, resultando em menor incidência de infecção periestomal no grupo que recebeu antibióticos IV (OR = 0,32; IC 95% = 0,18-0,58; $I^2 = 0\%$). Agrupando apenas os 11 estudos não patrocinados, resultado similar foi obtido (OR = 0,38; IC 95% = 0,25-0,56; $I^2 = 25\%$);
- Um dos estudos comparou o uso de um antibiótico IV com administração de antibiótico diferente via cateter da GEP, sem obter resultados significativos;

- Efeitos adversos — um dos ECRs reportou ocorrência de diarreia por *Clostridium difficile* em 6% dos participantes que receberam antibióticos IV, não tendo havido nenhum caso dentre os 51 participantes do grupo que recebeu placebo.

Esses resultados mostram que uso de antibióticos de amplo espectro é efetivo na prevenção de infecção periestomal em pacientes submetidos a GEP.¹⁶ É recomendada a realização de mais ECRs estudando efetividade da associação de antisepsia da pele com antibióticos IV, para confirmar sua aplicabilidade na prática clínica.

Antibióticos versus placebo após apendicectomia

Esta revisão¹⁷ incluiu 45 estudos, totalizando 9.576 pacientes. Os resultados mostraram que o uso de antibióticos foi superior ao placebo para prevenção de infecção da ferida e abscesso intra-abdominal, sem diferença aparente em relação à natureza da apendicite (não infecciosa ou complicada). **Os autores concluíram que a antibioticoprofilaxia é efetiva para prevenção de complicações em pacientes submetidos a apendicectomia, tanto se administrada no pré, peri ou pós-operatório.** Poderia ser considerada como rotina para apendicectomias de emergência.

Antibioticoprofilaxia em colecistectomia eletiva laparoscópica

Esta revisão incluiu 11 ECR, totalizando 1.664 participantes.¹⁸ Nenhum dos estudos teve baixo risco de viés. Não houve diferença significativa na comparação de antibioticoprofilaxia versus não profilaxia, no que se refere à infecção de sítio cirúrgico (OR = 0,87; IC 95% = 0,49-1,54) ou infecções extra-abdominais (OR = 0,77; IC 95% = 0,41-1,46). **As evidências foram insuficientes para recomendar ou refutar a antibioticoprofilaxia para reduzir infecções do sítio cirúrgico e infecções gerais em pacientes de grupos de baixo risco de complicações anestésicas, comorbidades, conversão para cirurgia aberta e complicações infecciosas em colecistectomia eletiva por via laparoscópica.¹⁸**

Antibioticoprofilaxia para correção de hérnia

Esta revisão Cochrane¹⁹ avaliou efetividade da antibioticoprofilaxia em reduzir as taxas de infecções da ferida no pós-operatório em cirurgia inguinal aberta eletiva. No total, foram incluídos 7.843 pacientes de 17 ECR. As taxas de infecção foram 3,1% para o grupo com antibioticoprofilaxia e 4,5% para o grupo controle (OR = 0,64; IC 95% = 0,50-0,82). Tanto nos subgrupos de pacientes com herniorrafia como hernioplastia, os grupos com antibioticoprofilaxia apresentaram menores taxas de infecção (herniorrafia: OR = 0,71; IC 95% = 0,51-1,00. Hernioplastia: OR = 0,56; IC 95% = 0,38-0,81). **As evidências foram insuficientes para recomendar universalmente a antibioticoprofilaxia.**

Antibioticoprofilaxia para cirurgia colorretal

Esta revisão sistemática Cochrane²⁰ avaliou os efeitos da profilaxia com antibióticos antes da cirurgia colorretal na prevenção de infecções de ferida no pós-operatório. Foram incluídos 260 estudos (43.451 participantes), envolvendo 68 antibióticos diferentes, entre eles, 24 cefalosporinas. Foi observada redução de 66% do risco de infecções da ferida no pós-operatório no grupo antibióticos profiláticos quando comparados ao placebo/não tratamento (RR = 0,34; IC 95% = 0,28-0,41; alta qualidade de evidência).

Não houve diferença significativa com relação ao risco de infecção da ferida com antibiótico de curta duração em relação ao de longa duração (RR = 1,10; IC 95% = 0,93-1,30). Com relação ao número de doses, o risco de infecção da ferida aumentou discretamente com dose única dos antibióticos em comparação com doses múltiplas (RR = 1,30; IC 95% = 0,81-2,10).

Antibioticoprofilaxia com cobertura adicional para aeróbios comparada com o mesmo protocolo de antibióticos sem cobertura adicional para aeróbios demonstrou redução significativa de 56% no risco de infecção de ferida operatória (RR = 0,44; IC 95% = 0,29-0,68). Antibioticoprofilaxia com cobertura adicional para anaeróbios comparada com o mesmo protocolo de antibióticos sem cobertura adicional para anaeróbios também demonstrou redução significativa de 53% no risco de infecção de feridas operatórias (RR = 0,47; IC 95% = 0,31-0,71).

No que se refere à via de administração, a combinação de antibioticoprofilaxia oral e endovenosa comparada à terapia intravenosa isolada reduziu em 44% o risco de infecção da ferida (RR = 0,56; IC 95% = 0,43-0,74). A combinação de antibioticoprofilaxia oral e endovenosa comparada com a terapia oral isolada também reduziu em 44% o risco de infecção da ferida (RR = 0,56; IC 95% = 0,40-0,76). A especificidade para aeróbios e anaeróbios não apresentou diferença estatística quando comparados entre eles.

Dois estudos (127 pacientes) compararam a diferença da administração em relação ao tempo (pré ou pós-cirúrgico) e não houve diferença significativa. Os protocolos padrão-ouro (neomicina/eritromicina, cefoxitina endovenosa, ou cefotetan e, antigamente, doxiciclina endovenosa) não tiveram menor efetividade em comparação as outras escolhas de antibióticos.

Esta revisão julgou como evidência de alta qualidade o achado de que **a antibioticoprofilaxia, cobrindo bactérias aeróbicas e anaeróbicas, reduz o risco de infecções da ferida operatória em até 75%, quando administradas no pré-operatório de cirurgias eletivas pelas vias oral ou endovenosa ou combinando ambas.** A dose foi uma variável não testada.

Antibioticoprofilaxia para infecção de ferida em transplante hepático

IFO são mais frequentes após transplantes de fígado do que de outros órgãos sólidos, com incidência variando de 8,8 a 37,5%, dependendo do esquema de antibióticos utilizado. Esta RS Cochrane²¹ comparou os diferentes esquemas de antibioticoprofilaxia para esses participantes. Foi encontrado um único ECR, em que 163 participantes foram incluídos (sem distinção de sexo, idade ou motivo do transplante) e randomizados em dois grupos: metronidazol + ceftriaxone *versus* ceftizoxime + ampicilina/sulbactam. Todos os participantes receberam fluconazol e sulfametoxazol + trimetoprima para profilaxia contra fungos e *Pneumocystiscarinii*, e aqueles com positividade para citomegalovírus receberam ganciclovir. Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à mortalidade, taxa de cultura positiva, episódios de febre e infecção bacteriana em sítios específicos (ferida operatória, urina, via aérea, sangue, intra-abdominal). **Os autores concluíram que, por se tratar de um único ECR com alto risco de viés, as evidências apresentadas são insuficientes para se recomendar uma ou outra combinação de antibióticos, sendo necessários mais estudos para embasar a melhor decisão clínica nesses casos.**

Prevenção de infecção em reconstruções arteriais

Reconstruções arteriais, seja com enxertos venosos ou próteses, estão sujeitas a infecções, trazendo alto risco de perda do membro e elevada mortalidade. Esta revisão Cochrane²² procurou determinar a efetividade de diversas estratégias (como antibioticoterapia e antisepsia da pele pré-incisão) na prevenção de IFO em pacientes submetidos a qualquer reconstrução arterial periférica. Foram incluídos 35 ECR, com os seguintes resultados:

- Antibióticos profiláticos *versus* placebo: nenhum estudo, isoladamente, encontrou diferenças na incidência de infecção do enxerto entre os grupos. Porém, combinando-os em uma metanálise com 1.297 pacientes, o grupo que recebeu antibióticos sistêmicos apresentou menos infecções no enxerto (RR = 0,31; IC 95% = 0,11-0,85; P = 0,02). Manter antibioticoterapia por 24 horas não demonstrou diferença na incidência de infecções entre os grupos, e esquemas utilizando cefalosporinas de primeira ou segunda geração, penicilinas/inibidores de B-lactamase, aminoglicosídeos, vancomicina e teicoplanina não apresentaram diferenças significativas entre si;
- Enxertos impregnados com rifampicina *versus* enxertos não impregnados (3 ECR, 3379 participantes):

não demonstraram diferenças na incidência de infecções, tanto no primeiro mês quanto após dois anos da reconstrução arterial;

- Antissepsia da pele no pré-operatório *versus* placebo: não ocorreu redução significativa de infecções de ferida operatória (RR = 0,97; IC 95% = 0,70-1,36).

Os autores recomendam o emprego de antibioticoterapia sistêmica com atividade contra estafilococos e bactérias Gram-negativas; recomendam também realização de estudos que avaliem possíveis benefícios de curativos bio-oclusivos e de descolonização pré-operatória de estafilococos *aureus* resistentes à meticilina.

Antibioticoprofilaxia em derivações ventriculares intracranianas

Derivações ventriculares intracranianas (DVI) consistem na alocação de um tubo/cateter nos ventrículos cerebrais com o propósito de drenar excesso de líquido cefalorraquidiano e estão sujeitas a infecções de graves consequências. Esta revisão²³ avaliou benefícios e riscos de antibioticoprofilaxia nesses participantes. Foram incluídos 17 ECRs, num total de 2.134 participantes. Foram realizadas duas metanálises: uma com 15 ECRs (1.736 participantes) para avaliar o uso de antibióticos por via sistêmica *versus* placebo/não tratamento, e outra com dois ECRs (398 participantes) para avaliar o emprego de cateteres impregnados com antibióticos *versus* cateter sem antibiótico com esquema habitual de antibioticoprofilaxia sistêmica. Os antibióticos administrados variaram entre os diversos estudos e foram utilizados previamente à cirurgia ou em no máximo 24 horas no pós-operatório. A idade variada dos participantes nos diversos estudos contribuiu para possível generalização dos resultados para todas as idades.

Para antibióticos por via sistêmica *versus* placebo/não tratamento: um ECR avaliou mortalidade por todas as causas, sem encontrar diferença significativa; quanto à infecção da DVI, apenas um ECR envolvendo 52 participantes avaliou os efeitos da intervenção em derivações externas, não encontrando diferença significativa. Para o grupo de derivações internas (15 ECR, 1.684 participantes), foi significativa a diferença favorecendo a intervenção (OR = 0,51; IC 95% = 0,36-0,74). **Para cateteres impregnados com antibióticos *versus* cateter sem antibiótico** (2 ECR, 398 participantes), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto à mortalidade por todas as causas. Para infecção da derivação, um estudo avaliou apenas derivações internas, sem encontrar diferença significativa; outro, com

288 participantes, avaliou derivações externas, onde a intervenção foi favorecida (OR = 0,13; IC 95% = 0,03-0,6).

Cateteres impregnados com antibióticos parecem ser úteis para colocação de derivações externas, porém ECRs adicionais precisam ser realizados para diminuir a incerteza dos resultados. São necessários estudos que avaliem mortalidade e aplicabilidade de antibióticos por via sistêmica, especialmente na colocação de derivações externas; os resultados se referem à utilização em no máximo 24 horas no pós-operatório, necessitando estudos fora desta janela. Faz-se necessária também a comparação entre diversos regimes de antibióticos.

Antibioticoprofilaxia em infecção por estafilococos *aureus* resistentes à meticilina

Infecção pós-operatória por estafilococos *aureus* resistentes à meticilina (MRSA) pode ocorrer principalmente como infecções de sítio cirúrgico, de tórax e no sangue. Nessa revisão²⁴, Gurusamy e colaboradores avaliaram os riscos e benefícios dos esquemas de antibioticoprofilaxia para infecção pós-operatória por MRSA e complicações relacionadas. Foram incluídos 12 ECR, totalizando 4.704 participantes. Desses, 11 ECR comparam diferentes esquemas de antibiótico profilático e 1 comparou antibiótico *versus* placebo. Não houve similaridade suficiente entre os estudos para que fosse realizada uma metanálise, e todos os estudos foram classificados como alto risco de viés. A mortalidade foi de 1% (4 ECR, 1.401 participantes), e não houve diferença significativa entre os grupos individualmente. Em geral, 5,5% (221/4.032) dos participantes desenvolveram infecção do sítio cirúrgico por todos os microrganismos e 1% (46/4.704) devido à MRSA. Não houve diferença significativa para infecção do sítio cirúrgico entre os diferentes esquemas de antibioticoprofilaxia em 15 comparações realizadas, entre elas: amoxicilina + clavulanato ou cefotaxima *versus* placebo para gastrostomia percutânea (1 ECR, 99 participantes, RR = 0,54; IC 95% = 0,17-1,72). Para o estudo que comparou antibioticoprofilaxia e placebo, a incidência de infecção foi menor no grupo que recebeu amoxicilina + clavulanato, sendo RR de 0,26 (IC 95% = 0,11-0,65) para todas as infecções de sítio cirúrgico e RR = 0,05 para aquelas decorrentes de MRSA.

Os autores concluíram que **amoxicilina + clavulanato comparado ao placebo reduz o desenvolvimento de infecções relacionadas à MRSA em pessoas submetidas à gastrostomia percutânea sem doença maligna**, o que pode ser explicado pela diminuição do risco de infecção secundária das feridas operatórias por MRSA. Atualmente, não há evidência que a combinação de múltiplos antibióticos ou aumento da duração da profilaxia resulte em benefício extra na prevenção de infecções por MRSA.

Antibioticoprofilaxia para biópsia de próstata transretal

A biópsia de próstata transretal (BPT) é, em geral, um procedimento seguro. Porém, alguns casos podem complicar com trauma ou infecção, como bacteriúria sintomática, infecção do trato urinário, bacteremia, febre e sepse. Esta revisão²⁵ avaliou a efetividade e os efeitos adversos da antibioticoprofilaxia na BPT. Foram incluídos 19 ECR, totalizando 3.599 participantes. Desses, 9 analisaram antibiótico *versus* placebo/não tratamento e os resultados foram favoráveis à intervenção para os seguintes desfechos: bacteriúria (RR 0,25 e IC95% 0,15-0,42), bacteremia (RR = 0,67; IC 95% = 0,49-0,92), infecção do trato urinário (RR = 0,37; IC 95% = 0,22-0,62) e hospitalização (RR = 0,13 e IC 95% = 0,03-0,55). As quinolonas foram a classe de antibiótico melhor avaliada, apesar de várias classes terem sido efetivas na profilaxia para BPT. Na comparação antibiótico *versus* enema, não houve diferença estatística significativa. Já na comparação antibiótico *versus* antibiótico + enema, o resultado favoreceu este último somente para o desfecho bacteremia (RR = 0,25; IC 95% = 0,08-0,75). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as vias de administração intramuscular e intravenoso. Os autores concluem que **antibioticoprofilaxia previne complicações em BPT, mas que não há resultados definitivos para confirmar que três dias de antibiótico e doses múltiplas são superiores a um dia de tratamento e dose única**.

Antibioticoprofilaxia em cirurgia femoral proximal e outras fraturas não expostas de ossos longos

Esta revisão Cochrane²⁶ analisou dados de 23 estudos, totalizando 8.447 participantes. Os resultados apontaram que:

- Para cirurgias de fraturas não expostas, uma dose única de antibiótico profilático reduziu em 60% o risco de infecção profunda ou superficial do sítio cirúrgico, de infecções urinárias e de infecções respiratórias (RR = 0,40; IC 95% = 0,24-0,67).
- Doses múltiplas de antibióticos profiláticos, quando comparados ao placebo ou sem nenhum tratamento, reduziram em 65% o risco de infecção profunda de sítio cirúrgico (RR = 0,35; IC 95% = 0,19-0,62).

Antibióticos para reduzir morbidade pós-tonsilectomia

Tonsilectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados em crianças e adultos. Porém, morbidades pós-operatórias (especialmente dor) continuam sendo um problema. Esta revisão²⁷ procurou determinar se o uso de antibióticos perioperatórios reduz dor nesses pacientes (tem sido proposto que infecções da fossa tonsilar sejam fator causal de dor no pós-operatório). Foram incluídos 10 ECR, nos quais foram administrados antibióticos em até, no máximo, 48 horas após a cirurgia; estudos envolvendo antibióticos tópicos foram excluídos. Um estudo foi considerado de baixo risco de viés, e os demais, de alto risco. Os resultados foram:

- Dor: seis estudos utilizaram distintas escalas de avaliação e diferentes durações de seguimento, impossibilitando realização de uma metanálise; apenas um observou redução de dor significativa com uso de antibióticos, e outro relatou menor duração de dor subjetiva no grupo que recebeu antibióticos (3,3 *versus* 4,4 dias);
- Demanda por analgésicos: entre seis estudos, apenas um relatou redução significativa do consumo de analgésicos – o grupo que recebeu antibióticos demandou 112 mg/kg de paracetamol nas primeiras 24 horas *versus* 200 mg/kg no mesmo período para o grupo controle ($P = 0,038$);
- Hemorragia pós-operatória significativa: sem diferença significativa entre os grupos ($RR = 0,49$; IC 95% = 0,08-3,11; $I^2 = 54\%$);
- Hemorragia pós-operatória não significativa: metanálise com sete estudos não mostrou diferença significativa entre os grupos ($RR = 0,9$; IC 95% = 0,56-1,44);
- Febre: dois estudos avaliaram ocorrência de febre com o mesmo parâmetro ($T > 37,8^\circ\text{C}$ nos sete primeiros dias do pós-operatório) e foram combinados em uma metanálise, onde o grupo que recebeu antibióticos apresentou menor incidência do desfecho ($RR = 0,63$; IC 95% = 0,46-0,85, $P = 0,002$);
- Um estudo definiu febre como temperatura acima de $37,3^\circ\text{C}$, também observando vantagem significativa para o grupo que recebeu antibióticos ($P = 0,004$). Outros três estudos não encontraram diferença significativa entre os grupos;
- Tempo até retomar dieta: sete estudos avaliaram este desfecho; três encontraram redução significativa (de 1 a 2,4 dias) no tempo para retomar dieta favorecendo a

intervenção; os outros quatro estudos não encontraram diferença significativa entre os grupos;

- Tempo até retomar atividades cotidianas: seis estudos avaliaram este desfecho; dois relataram retorno mais rápido (sem citar número de dias) no grupo que recebeu antibióticos, e os demais não encontraram diferença significativa entre os grupos;
- Eventos adversos: não ocorreu evento adverso grave em nenhum estudo. Não houve diferença significativa entre os grupos na incidência de eventos adversos menores ($RR = 2,06$; IC 95% = 0,68-6,27).

Os poucos resultados positivos podem ser devidos à metodologia inadequada observada em quase todos os estudos. **Não há evidências que suportem o emprego de antibióticos para reduzir morbidades nesses pacientes, de modo que os autores recomendam que não sejam utilizados.** Estudos futuros, com metodologia adequada, seriam importantes para verificar se subpopulações específicas poderiam se beneficiar com esta intervenção.

CONCLUSÃO

Foram encontradas 20 revisões sistemáticas Cochrane, apresentando evidências de qualidade metodológica variada para diversas situações cirúrgicas, tais como cesáreas, neoplasias de mama, cirurgias do aparelho digestivo, cirurgia vascular, neurocirurgia, tonsilectomia e ortopedia. Os resultados mostram que ainda são necessárias pesquisas para obtenção de evidência robusta, que permita recomendar ou contraindicar o uso de antibioticoterapia profilática em cada procedimento cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(10):606-8.
2. Perencevich EN, Sands KE, Cosgrove SE, et al. Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(2):196-203.
3. Mu Y, Edwards JR, Horan TC, Berrios-Torres SI, Fridkin SK. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the national healthcare safety network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(10):970-86.
4. Magill SS, Hellinger W, Cohen J, et al. Prevalence of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Jacksonville, Florida. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(3):283-91.
5. Awad SS. Adherence to surgical care improvement project measures and post-operative surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13(4): 234-7.
6. Urban JA. Cost analysis of surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7 Suppl 1:S19-22.
7. Birre KL, Cheatham ML. Antibiotic Prophylaxis in Surgery. Disponível em: <http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/Antibiotic%20Prophylaxis%20in%20Surgery%202013.pdf>. Acessado em 2016 (31 ago).
8. Jones DJ, Bunn F, Bell-Syer SV. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD005360.
9. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyanjanjarassri K, Islam QM. Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD004455.
10. Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD007482.
11. Gyte GM, Dou L, Vazquez JC. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD008726.

12. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Berghella V, Baxter JK. Timing of intra venous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women under going cesarean delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):CD009516.
13. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2014(6):CD007467.
14. Low N, Mueller M, Van Vliet HA, Kapp N. Perioperative antibiotics to prevent infection after first-trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(3):CD005217.
15. Brand M, Grieve A. Prophylactic antibiotics for penetrating abdominal trauma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(11):CD007370.
16. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(11):CD005571.
17. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD001439.
18. Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD005265.
19. Sanchez-Manuel FJ, Lozano-García, J, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2):CD003769.
20. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(5):CD001181.
21. Almeida RA, Hasimoto CN, Kim A, Hasimoto EN, El Dib R. Antibiotic prophylaxis for surgical site infection in people undergoing liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(12):CD010164.
22. Stewart A, Evers PS, Earnshaw JJ. Prevention of infection in arterial reconstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD003073.
23. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts. *Cochrane Database Sys Rev.* 2006(3):CD005365.
24. Gurusamy KS, Koti R, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic prophylaxis for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) related complications in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD010268.
25. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto NJr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(5):CD006576.
26. Gillespie WJ, Walenkamp GH. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(3):CD000244.
27. Dhiwakar M, Clement WA, Supriya M, McKerrow W. Antibiotics to reduce post-tonsillectomy morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(12):CD005607.