



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARCELO VALENTIM MANSANO

**EFICÁCIA DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM FRATURAS FECHADAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Presidente Prudente - SP
2021



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARCELO VALENTIM MANSANO

**EFICÁCIA DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM FRATURAS FECHADAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentado à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre – Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu

Presidente Prudente - SP
2021

Catálogo na Publicação

616.994
M286e

Mansano, Marcelo Valentim

Eficácia da antibioticoprofilaxia em fraturas fechadas: revisão sistemática e metanálise \ Marcelo Valentim Mansano ; orientadora Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu. -- Presidente Prudente, 2021.
32 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2021.
Bibliografia.

1. Fraturas Ósseas. 2. Infecção. 3. Antibacterianos. 4. Ossos. 5. Controle de Infecções. 6. Antibioticoprofilaxia. I. Abreu, Marilda Aparecida Milanez Morgado de, orient. II. Título.

Bibliotecária: Jakeline Margaret de Queiroz Ortega - CRB 8/6246

MARCELO VALENTIM MANSANO

**EFICÁCIA DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM FRATURAS FECHADAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentado à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre – Área de concentração: Ciências da Saúde.

Presidente Prudente, 25 de março de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu
Instituição: Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. Giuliano Tosello
Instituição: Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. José Burgos Ponce
Instituição: Faculdades de Dracena Unifadra - FUNDEC
Dracena – SP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha filha Cecília, minha fonte de inspiração diária para ser uma pessoa melhor; à minha esposa Carla, que sempre me incentivou a realizar o mestrado; e aos meus pais, por tudo que fizeram durante minha formação médica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora Prof^a. Dr^a. Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu, por toda confiança depositada desde o início nessa empreitada de dois anos. Sempre disponível e dando todo suporte necessário, mesmo nas mudanças devido à pandemia. Muito obrigado por tudo, e espero que esse trabalho esteja digno de seu nome.

Agradeço a minha esposa Carla por toda paciência e suporte nesse período, ficando com nossa filha enquanto realizava o trabalho. Mesmo com tudo que atravessamos nesses dois anos, sempre pediu para eu terminar esse ciclo. Esse mestrado também é seu.

Aos meus pais, Ricardo e Fátima, que durante os meus 10 anos de formação médica nunca negaram ajuda quando precisei, e sempre buscaram o melhor para mim em cada etapa. Nunca conseguirei retribuir à altura, mas espero que sintam orgulho a cada nova etapa vencida.

Agradeço também aos meus sogros Haroldo e Sandra, que, desde minha mudança de cidade, me auxiliaram e me mostraram como ser um grande profissional e ser humano.

“A persistência é o caminho do êxito”

(Charles Chaplin)

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Avaliação entre os autores que compararam o não uso de antibioticoprofilaxia versus o uso de uma dose de antibioticoprofilaxia no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas	21
Gráfico 2 - Avaliação entre os autores que compararam o não uso de antibioticoprofilaxia versus o uso de múltiplas doses de antibioticoprofilaxia no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas	22
Gráfico 3 - Avaliação entre os autores que compararam o uso de uma dose de antibioticoprofilaxia versus o uso de múltiplas doses de antibioticoprofilaxia no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Seleção dos artigos estudados na Metanálise, utilizando um diagrama de fluxo de quatro fases, de acordo com PRISMA group	19
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na metanálise, considerando o emprego ou não de antibioticoprofilaxia e, se realizado, a sua quantidade de doses no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas, segundo os estudos relatados na literatura	20
Tabela 2 - Avaliação da qualidade da evidência dos desfechos primários	24

SUMÁRIO

ARTIGO - EFICÁCIA DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM FRATURAS FECHADAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE	11
1 INTRODUÇÃO	14
2 METODOLOGIA	16
3 RESULTADOS.....	18
4 DISCUSSÃO	25
5 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS.....	28

**EFICÁCIA DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM FRATURAS FECHADAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Marcelo Valentim Mansano, MD^{1,2}, Carla Sola Deponte, MD, MS², Ana Clara Campagnolo Gonçalves Toledo, FT, PhD¹, Crystian Bitencourt Soares de Oliveira, FT, PhD¹, Gabriela Garcia Pereira², Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu, MD, PhD¹

Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

¹ Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

² Faculdades de Dracena/UNIFADRA, Dracena, SP, Brasil

Autor correspondente: Prof. Dra. Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu

Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

Rua José Bongiovani, 700 - Cidade Universitária,

Presidente Prudente - SP, Brasil

CEP: 19050-920

e-mail address: marilda@morgadoeabreu.com.br

O trabalho está apresentado sob a forma de artigo, segundo as normas do periódico o qual será submetido:

Nome do Periódico: The Journal of Bone & Joint Surgery

Fator de Impacto: 4.578 / Classificação Qualis: A1

Número de Palavras: 2.214

RESUMO

Eficácia da antibioticoprofilaxia em fraturas fechadas: revisão sistemática e metanálise

Existe uma preocupação entre os ortopedistas em evitar uma infecção no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas, o que poderia causar severas complicações no sítio cirúrgico, como a osteomielite. Embora a literatura médica tenha algumas metanálises que abordem o tema, não temos uma mais atual e que compare também o não uso de antibioticoprofilaxia. Para atualizar os ortopedistas e mostrar se há alguma mudança no tema, essa metanálise tem como objetivo avaliar a necessidade do uso de antibioticoprofilaxia para a prevenção de infecções no sítio cirúrgico das fraturas ortopédicas fechadas, comparando qual método seria melhor: antibioticoprofilaxia dose única, múltiplas doses, ou não realizar antibioticoprofilaxia. Foi realizada uma busca de ensaios clínicos randomizados nas bases de dados Pubmed, Medline, Scielo, Scopus, Cochrane Library e Google Scholar, obtendo um total de 26 artigos para a metanálise. Ao analisar as comparações que avaliavam o não uso de antibioticoprofilaxia, realizar uma dose apresentou uma redução de 24% da chance de infecção, enquanto realizar múltiplas doses apresentou uma redução de 62% de infecção pós tratamento cirúrgico de fraturas fechadas. Já entre as duas formas de antibioticoprofilaxia (dose única versus múltiplas doses) tem-se uma redução apenas de 7% de infecção ao usar múltiplas doses, porém sem significância estatística. Concluímos, portanto, que é eficaz o uso de antibioticoprofilaxia para a prevenção de infecções no tratamento das fraturas ortopédicas fechadas, e que não há diferença entre uma dose ou múltiplas doses, obtendo com ambas um mesmo resultado: a diminuição do percentual de infecção pós operatória.

Palavras-chave: Fraturas Ósseas, Osso e Ossos, Antibacterianos, Infecção, Controle de Infecções, Antibioticoprofilaxia.

ABSTRACT

Efficacy of antibiotic prophylaxis in closed fractures: systematic review and meta-analysis

There is a concern among orthopedists to avoid an infection in the surgical treatment of closed fractures, which could cause various complications at the surgical site, such as osteomyelitis. Although the medical literature has some meta-analyses that address the topic, we do not have a more current one that also compares the non-use of antibiotic prophylaxis. To update orthopedists and show if there is any change in the topic, this meta-analysis aims to assess the need for the use of antibiotic prophylaxis to prevent infections at the surgical site of closed orthopedic fractures, comparing which method would be better: single dose of antibiotic, several doses, or not performing antibiotic prophylaxis. A search for randomized clinical trials was carried out in the databases Pubmed, Medline, Scielo, Scopus, Cochrane Library and Google Scholar, obtaining a total of 26 articles for the meta-analysis. When analyzing the comparisons that assess or not use antibiotic prophylaxis, perform a dose shown a 24% reduction in the chance of infection, while performing multiple doses produce a 62% reduction in infection after surgical treatment of closed fractures. Between the two forms of antibiotic prophylaxis (single dose versus multiple doses), there is a reduction of only 7% in infection when using multiple doses, but without statistical significance. We conclude, therefore, that the use of antibiotic prophylaxis is effective in preventing infections in the treatment of closed orthopedic fractures, and that there is no difference between one dose or multiple doses, obtaining in both the same result: a decrease in the percentage of postoperative infection.

Keywords: Bone Fractures, Bone and Bones, Antibacterial, Infection, Infection Control, Antibiotic Prophylaxis,

1 INTRODUÇÃO

As infecções em sítios cirúrgicos ortopédicos representam entre 20 a 31% dos cuidados de saúde nos pacientes, podendo aumentar a morbidade, a mortalidade e os custos hospitalares.^{1,2} Dados são constantemente analisados para saber o custo-efetividade do tratamento realizado, afim de evitar uma infecção no paciente, além de sempre buscar um menor custo possível para os hospitais e os convênios.²

Os tratamentos ortopédicos para as fraturas fechadas são comumente feitos com cirurgia, realizando uma redução aberta e a fixação interna, com excelentes resultados.³ Há uma preocupação constante, entre os ortopedistas, em evitar uma infecção pós-cirúrgica, o que pode causar grandes complicações, desde a perda da eficácia da síntese até a osteomielite.^{3,4} Dessa forma, a antibioticoprofilaxia é normalmente preconizada, o que parece reduzir a chance de um pós-operatório evoluir com infecção.^{2,3} Sabe-se que, quando ocorre uma infecção, há uma interação complexa entre o implante, o hospedeiro e o microrganismo, com a formação de um biofilme, podendo provocar uma maior resistência ao agente antimicrobiano, e por isso existe a necessidade de mais estudos para o uso de antibióticos profiláticos.¹

Existem diversos *guidelines* na literatura ortopédica sobre a profilaxia com antibióticos nas fraturas abertas, porém tem-se um déficit nas condutas frente à verdadeira importância desse uso profilático nas fraturas fechadas, afim de evitar complicações, como já citado.^{3,5} É consenso, entre a classe dos ortopedistas, que o uso de antibióticos de longa duração deve ser evitado, mas cada cirurgião realiza a antibioticoprofilaxia de acordo com a sua experiência, sem uma padronização, ou não a realiza.^{1,2}

Alguns aspectos devem ser analisados, tanto econômico, quanto a eficácia na prevenção das infecções com o uso obrigatório de antibiótico, além das medidas antissépticas e assépticas pré-operatórias e no ato cirúrgico.^{1,3,5} Deve-se também ter cuidado para não administrar desnecessariamente antibióticos, e, assim, provocar resistência dos patógenos aos mesmos.³ Para evitar que isso ocorra, deve-se estudar e avaliar constantemente a dispensabilidade de antibioticoprofilaxia e se, realmente, é necessária, qual seria o melhor antibiótico, assim como a dose e a duração mais adequadas.¹⁻³

A *Orthopaedic Trauma Association* publicou um estudo em 2017 em que, através de um questionário preenchido pelos seus membros, houve algumas análises sobre a utilização de antibiótico nas fraturas fechadas. Como resultado encontrado, 59% dos ortopedistas usavam múltiplas doses de antibióticos, com uma longa duração, 39% preferiam dose única de antibiótico no pós-operatório imediato, enquanto 2% variavam sua decisão, de acordo com a cirurgia e o perfil do paciente, ou mesmo não utilizando-o.⁶

Ao longo dos anos, algumas metanálises abordaram o tema, mostrando o que a literatura recomendava no período, iniciando pelo trabalho de Southwell-Keely e cols.⁷, em 2004, passando por Slobogean e cols.⁸ (2008), e como último trabalho publicado, a metanálise de Gillespie & Walenkamp, em 2010.⁴

Tendo em vista o tempo sem novas metanálises atualizadas sobre o tema e a falta de consenso atual quanto à real necessidade do uso de antibiótico profilático no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas, é fundamental a busca de evidências para essa problemática. É um tema de extrema importância para o ortopedista, pois auxilia na busca de uma melhor conduta frente ao seu paciente, além da

possibilidade de diminuir a chance de resistência pelo uso inadequado de antibiótico. Assim, essa revisão sistemática com metanálise tem como objetivo avaliar a necessidade do uso de antibioticoprofilaxia para a prevenção de infecções no sítio cirúrgico das fraturas ortopédicas fechadas, comparando qual método seria melhor: antibioticoprofilaxia dose única, múltiplas doses, ou não realizar antibioticoprofilaxia.

2 METODOLOGIA

Busca na literatura

Foi realizada uma revisão sistemática – retrospectiva na plataforma IOS, efetuada nas bases de dados Pubmed, Medline, Scielo, Scopus, Cochrane Library e Google Scholar, buscando artigos publicados nessas plataformas. Foram utilizados os seguintes descritores em inglês: *Bone Fractures*, *Bone and Bones*, *Antibacterials*, *Infections*, *Infection Control*, *Antibiotic Prophylaxis*.

Seleção de artigos para o estudo

Dentre os artigos identificados, a seleção obedeceu a critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente. Foi exigido o preenchimento de todos os critérios de inclusão para o seu uso na revisão, como segue: ensaios clínicos prospectivos, randomizados ou não, nos idiomas português, inglês e espanhol, sem período de publicação específico (consideramos todos os trabalhos, independente do ano publicado nas plataformas citadas). Os estudos também deveriam incluir pacientes apenas com tratamento cirúrgico em fraturas fechadas e que quando realizada profilaxia com antibiótico, esta poderia ter sido tanto por via oral, como por

vias endovenosa ou intramuscular. Os artigos que não tivessem esses critérios citados acima, eram excluídos. A seleção para a leitura e a análise dos artigos foi realizada por dois pesquisadores independentes, havendo um consenso entre eles na escolha. Os artigos selecionados para a metanálise foram qualificados e avaliados quanto ao risco de viés pela escala do Manual Cochrane para Desenvolvimento de Revisões Sistemáticas de Intervenção, versão 5.1.0 (Cochrane Handbook).⁹

Avaliação da qualidade de evidência

A qualidade da evidência foi avaliada por meio do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)¹⁰. O GRADE possibilita avaliar a qualidade da evidência e os resultados encontrados por meio da metanálise, relatados em uma revisão sistemática. Isso permite que sejam feitos julgamentos sobre a força da evidência, além de ser um método eficaz para vincular a qualidade da evidência e a clínica das recomendações.

Para caracterização da qualidade da evidência foram considerados os seguintes fatores: alta qualidade - é improvável que mais pesquisas alterem nossa confiança na estimativa do efeito; qualidade moderada - é provável que a pesquisa tenha um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e pode alterar a estimativa; baixa qualidade - é provável que novas pesquisas tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e provavelmente alterar a estimativa; e qualidade muito baixa - não temos certeza sobre a estimativa.

Análise estatística

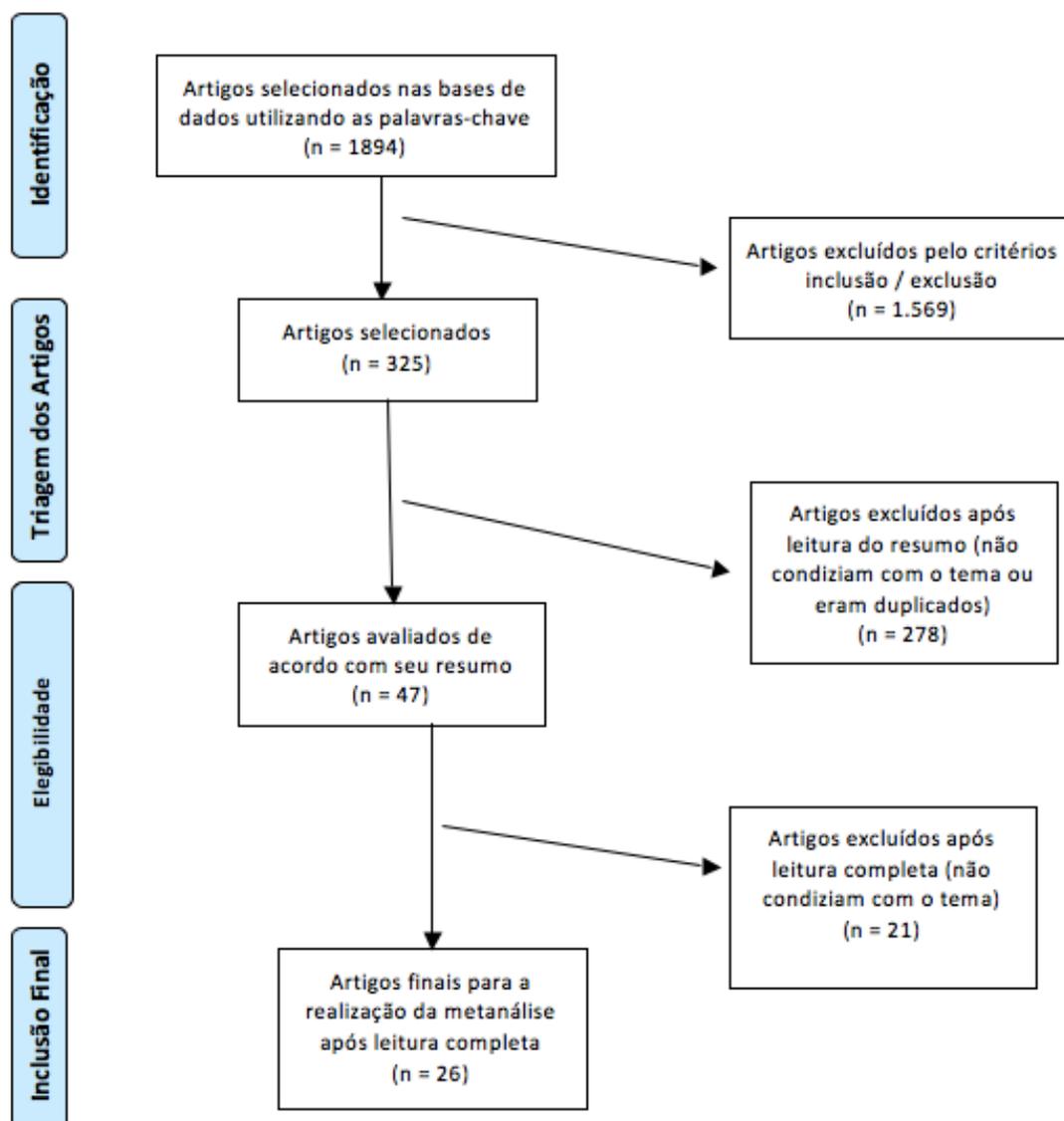
Após a leitura e qualificação dos trabalhos, realizou-se a coleta dos dados, que foram colocados numa planilha e posteriormente analisados por meio do software Review Manager – RevMan (versão 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).¹¹ As estimativas agrupadas foram calculadas usando um modelo de efeito aleatório (random effect). A estatística I^2 foi utilizada para avaliar a proporção da variação entre os estudos atribuída à heterogeneidade podendo ser classificada como homogênea quando $I^2=0\%$, baixa heterogeneidade 1% a 50%, moderada heterogeneidade 50% a 75% e alta heterogeneidade quando $I^2 > 75\%$.

Os dados foram agrupados em três comparações: Antibioticoprofilaxia dose única x sem antibioticoprofilaxia; múltiplas doses de antibioticoprofilaxia x dose única de antibioticoprofilaxia; múltiplas doses de antibioticoprofilaxia x sem antibioticoprofilaxia. Após realizado o risco relativo dessas comparações, os dados foram inseridos em tabela e gráfico para melhor análise (considerando um intervalo de confiança de 95%).

3 RESULTADOS

Foram encontrados 1894 artigos na busca nas bases de dados. Após triagem dos artigos, e elegibilidade, os pesquisadores encontraram um total de 26 artigos para compor a metanálise proposta. (Figura 1)

Figura 1- Seleção dos artigos estudados na Metanálise, utilizando um diagrama de fluxo de quatro fases, de acordo com PRISMA group¹²



Ao realizar a análise dos artigos selecionados, foram encontrados quatro perfis de estudos de antibioticoprofilaxia: oito artigos que comparavam não uso de antibioticoprofilaxia versus antibioticoprofilaxia dose única; nove artigos que avaliaram antibioticoprofilaxia dose única versus múltiplas doses de antibioticoprofilaxia; oito artigos que comparavam não uso de antibioticoprofilaxia versus múltiplas doses de antibioticoprofilaxia; e um artigo que comparava as três

opções (não uso de antibioticoprofilaxia, dose única e múltiplas doses de antibioticoprofilaxia) (Tabela 1).

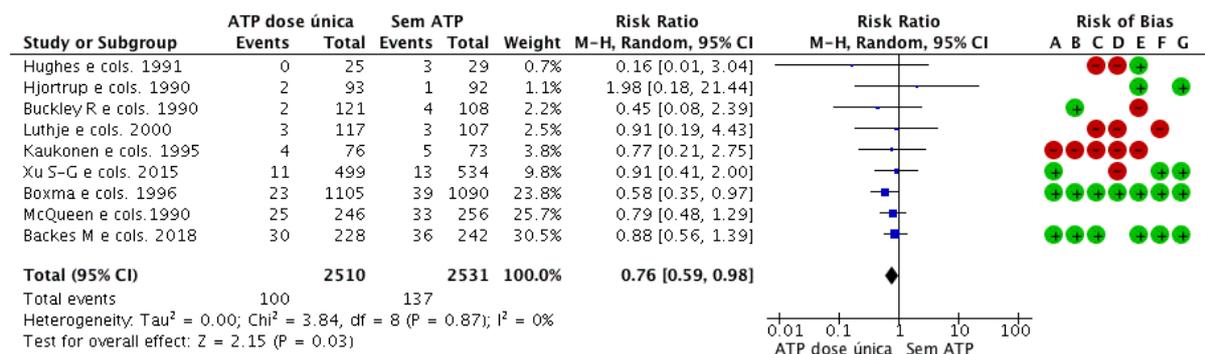
Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na metanálise, considerando o emprego ou não de antibioticoprofilaxia e, se realizado, a sua quantidade de doses no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas, segundo os estudos relatados na literatura.

Autor	País	Ano de Publicação do Estudo	Característica do Estudo	Total de Pacientes
Hjortrup e cols. (13)	Dinamarca	1990	Sem ATP x ATP dose única	185
McQueen e cols. (14)	Reino Unido	1990	Sem ATP x ATP dose única	502
Hughes e cols. (15)	Reino Unido	1991	Sem ATP x ATP dose única	54
Kaukonen e cols. (16)	Finlândia	1995	Sem ATP x ATP dose única	149
Boxma e cols. (17)	Holanda	1996	Sem ATP x ATP dose única	2195
Luthje e cols. (18)	Finlândia	2000	Sem ATP x ATP dose única	224
Xu S-G e cols. (3)	China/EUA	2015	Sem ATP x ATP dose única	1033
Backes M e cols. (19)	Netherlands	2018	Sem ATP x ATP dose única	470
Boyd e cols. (20)	EUA	1973	Sem ATP x ATP múltiplas doses	280
Ericson e cols. (21)	Suécia	1973	Sem ATP x ATP múltiplas doses	53
Lindberg e cols. (22)	Suécia	1978	Sem ATP x ATP múltiplas doses	94
Tengve e cols. (23)	Suécia	1978	Sem ATP x ATP múltiplas doses	127
Burnett e cols. (24)	EUA	1980	Sem ATP x ATP múltiplas doses	307
Gatell e cols. (25)	Espanha	1984	Sem ATP x ATP múltiplas doses	284
Bodoky e cols. (26)	Suíça	1993	Sem ATP x ATP múltiplas doses	239
Paient e cols. (27)	EUA e Canadá	1994	Sem ATP x ATP múltiplas doses	122
Gatell e cols. (28)	Italia	1987	ATP dose única x ATP múltiplas doses	717
Karachalios e cols. (29)	Grécia	1990	ATP dose única x ATP múltiplas doses	200
Garcia S e cols. (30)	Espanha	1991	ATP dose única x ATP múltiplas doses	1489
Garotta e cols. (31)	Italia	1991	ATP dose única x ATP múltiplas doses	896
Liebergall e cols. (32)	Israel	1995	ATP dose única x ATP múltiplas doses	102
Ali M e cols. (33)	Paquistão	2006	ATP dose única x ATP múltiplas doses	200
Khorrami M e cols. (34)	Iran	2011	ATP dose única x ATP múltiplas doses	858
Crist BD e cols. (35)	EUA	2015	ATP dose única x ATP múltiplas doses	146
Crist BD e cols. (2)	EUA	2018	ATP dose única x ATP múltiplas doses	160
Buckley R e cols. (36)	Canada	1990	Sem ATP x ATP dose única x ATP múltiplas doses	312

Legenda: ATP = Antibioticoprofilaxia

Ao iniciar a análise dos dados, tem-se no Gráfico 1 a avaliação dos trabalhos que compararam os eventos de infecção com o não uso de antibioticoprofilaxia versus uso de uma dose de antibioticoprofilaxia. Foi encontrado um risco relativo (RR) de 0.76 (intervalo de 0.59 – 0.98, com CI=95%), demonstrando que usar apenas uma dose de antibioticoprofilaxia reduz 24% a chance de infecção, sendo que o $I^2 = 0\%$ demonstra que não há heterogeneidade na comparação.

Gráfico 1 – Avaliação entre os autores que compararam o não uso de antibioticoprofilaxia versus o uso de uma dose de antibioticoprofilaxia no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas



Risk of bias legend

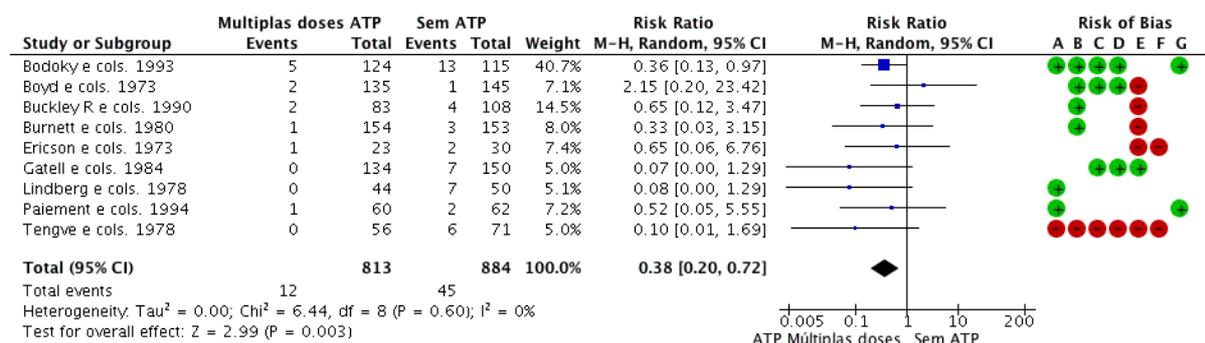
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Legenda: ATP= Antibioticoprofilaxia

Já, no Gráfico 2, quando avalia-se os casos de infecção entre os autores que compararam o uso de múltiplas doses de antibioticoprofilaxia versus o não uso de antibioticoprofilaxia, tem-se que o RR foi de 0.38 (intervalo 0.20-0.72, com um CI 95%), ou seja, usar múltiplas doses de antibioticoprofilaxia reduz 62% a chance de

infecção. Mais uma vez $I^2 = 0\%$ demonstrando que não há heterogeneidade na comparação.

Gráfico 2 – Avaliação entre os autores que compararam o não uso de antibioticoprofilaxia versus o uso de múltiplas doses de antibioticoprofilaxia no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas



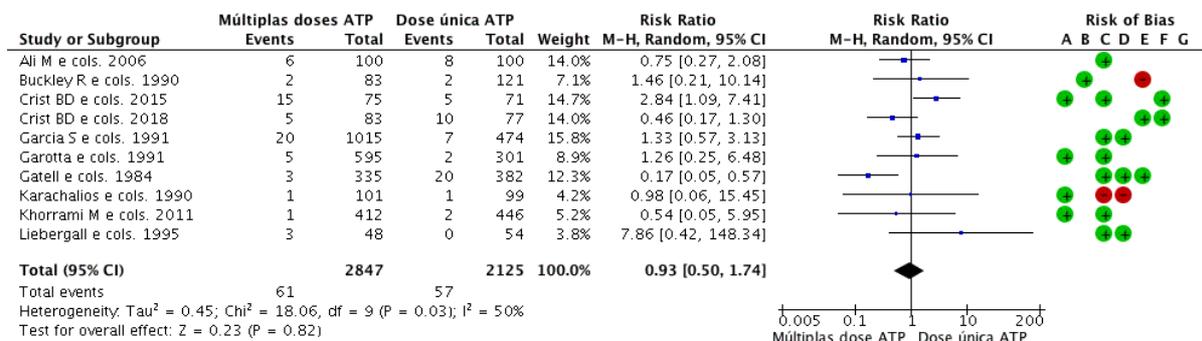
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Legenda: ATP= Antibioticoprofilaxia

E, no Gráfico 3, ao comparar os eventos de infecção entre os trabalhos de pacientes que utilizaram antibioticoprofilaxia (dose única versus múltiplas doses), obteve-se um risco relativo de 0.93 (com um intervalo de 0.50-1.74). Isso demonstra que, mesmo tendendo a ter uma redução de 7% de infecção em usar múltiplas doses de antibioticoprofilaxia, não há diferença significativa em utilizar uma ou múltiplas doses (CI=95%). Nessa comparação, a heterogeneidade foi $I^2=50\%$.

Gráfico 3 – Avaliação entre os autores que compararam o uso de uma dose de antibioticoprofilaxia versus o uso de múltiplas doses de antibioticoprofilaxia no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Legenda: ATP= Antibioticoprofilaxia

Ao realizar a avaliação da qualidade de evidência dos desfechos primários, pelo *GRADE*¹⁰, tem-se os resultados informados na Tabela 2, que demonstram uma certeza de baixa qualidade de evidência (*low*), pois a estimativa desse efeito é baixa para essas comparações, e mais estudos são necessários para poderem mudar a estimativa desse efeito.

Tabela 2 – Avaliação da qualidade da evidência dos desfechos primários

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito	Certeza
Nº de estudos	Desenho de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Indireção	Imprecisão	Outras considerações	ATP única	Sem ATP	Relativo (95% IC)	(95% IC)
Uso de antibioticoprofilaxia em fraturas fechadas – ATP dose única comparada com grupo sem ATP										
9	ECR	sério ^a	não sério	não sério	sério ^b	nada	100/2510 (4,0%)	137/ 2531 (5,4%)	RR 0,76 (0,59 to 0,98)	⊕⊕○○ LOW
Uso de antibioticoprofilaxia em fraturas fechadas – ATP múltiplas doses comparada com grupo dose única ATP										
10	ECR	sério ^a	não sério	não sério	sério ^c	nada	61/2847 (2,1%)	57/2125 (2,7%)	RR 0,93 (0,50 to 1,74)	⊕⊕○○ LOW
Uso de antibioticoprofilaxia em fraturas fechadas – ATP múltiplas doses comparada com grupo sem ATP										
9	ECR	sério ^a	não sério	não sério	sério ^d	nada	12/813 (1,5%)	45/884 (5,1%)	RR 0,38 (0,20 to 0,72)	⊕⊕○○ LOW

Legenda: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco.

a. De acordo com ROB, o nível de qualidade dessa evidência pode ser rebaixado em 1 nível, pois entre os principais critérios analisados não estão claros ou não foram atendidos, alocação secreta, cegamento de pelo menos 1 dos avaliadores, e realização da intenção de tratar;

b. Para redução de risco relativo, a RRR: 24%, mostra-se necessário amostra maior de 300 eventos, contudo na comparação foram atingidos no grupo ATP dose única 100 eventos e no sem ATP 137 eventos, pelo fato desses valores serem inferiores, conclui-se que não há TOI adequado;

c. Para redução de risco relativo, a RRR: 7%, mostra-se necessário amostra maior de 300 eventos, contudo na comparação foram atingidos no grupo ATP múltiplas doses 61 eventos e no grupos ATP dose única 57 eventos, pelo fato desses valores serem inferiores, conclui-se que não há TOI adequado;

d. Para redução de risco relativo, a RRR: 62%, mostra-se necessário amostra maior de 300 eventos, contudo na comparação foram atingidos no grupo ATP múltiplas doses 12 eventos e no grupos ATP dose única 45 eventos, pelo fato desses valores serem inferiores, conclui-se que não há TOI adequado.

4 DISCUSSÃO

No estudo do uso de antibiótico como profilaxia para infecção no tratamento cirúrgico das fraturas fechadas, iniciamos com uma metanálise feita por Southwell-Keely e cols.⁷ (2004), na qual os autores citam que utilizar uma dose de antibioticoprofilaxia parece ser tão eficaz quanto o uso de múltiplas doses, e se feito um protocolo adequado nos serviços médicos, pode auxiliar até na diminuição da despesa hospitalar, assim como na metanálise realizada por Slobogean e cols.⁸ (2008). Também na metanálise publicada na Cochrane por Gillespie & Walenkamp,⁴ em 2010, foi concluído que uma antibioticoprofilaxia dose única pode ter a mesma eficácia na prevenção de infecção cirúrgica frente a múltiplas doses. Percebe-se que todas essas metanálises demonstram uma mesma conclusão com relação ao uso de uma ou múltiplas doses de antibiótico, porém em nenhuma delas foi realizada a comparação com o não uso de antibioticoprofilaxia. Devido o ano de publicação das mesmas, foram estudados trabalhos com mais de 15 anos de publicação. Como a medicina tem uma evolução constante, é necessário que se faça sempre uma atualização deste tema tão importante.

Nesta metanálise, ao analisar os estudos que comparavam o uso de uma dose ou múltiplas doses com o não uso de antibioticoprofilaxia, os dois obtiveram um resultado favorável à realização da profilaxia. Usar uma dose apresentou uma redução menor da chance de infecção que realizar múltiplas doses no tratamento pós-cirúrgico de fraturas fechadas, porém não houve diferença estatística. Deduz-se disso que o cirurgião ortopédico deve utilizar uma antibioticoprofilaxia em seus pacientes para diminuição do risco de infecção, mas permanece a dúvida de qual seria a melhor posologia, dose única ou múltiplas doses.

Em concordância à essa discrepância, Crist ^{2,35}, em 2015, observou uma taxa maior de infecção no grupo com dose única de antibioticoprofilaxia em comparação a múltiplas doses, mas, por outro lado, Crist e cols²., em 2018, obtiveram uma resposta contrária à anterior, ou seja, o uso de múltiplas doses gerou um risco maior de infecção. Mesmo assim, os autores afirmam que o uso de antibioticoprofilaxia é essencial, principalmente em grupos de risco, como nos pacientes com diabetes mellitus.

Com base nesta metanálise, os médicos e serviços hospitalares podem criar seus protocolos de antibioticoprofilaxia para as cirurgias de fraturas fechadas com uma dose pré-operatória apenas ou com múltiplas doses. Mas, pensando em diminuição de gastos hospitalares excessivos^{3,18,19} ou na melhor tolerância do paciente, talvez a opção por uma dose apenas seja mais vantajosa.

Também pode-se citar a preocupação quanto à resistência bacteriana em ambiente hospitalar. Xu e cols.³ (2015) realizaram a análise em pacientes de baixo risco cirúrgico, e questionaram se a taxa de resistência bacteriana não diminuiria se os serviços diminuíssem a quantidade de doses de antibioticoprofilaxia em pacientes de baixo risco de infecção.

Como limitações deste estudo, podemos citar a baixa quantidade de artigos para uma metanálise maior, mostrando a necessidade de se realizar novos estudos sobre o tema. Estudos futuros com maiores amostras seriam interessantes para continuar sustentando os resultados encontrados tanto nos trabalhos de metanálise aqui citados, quanto os desta metanálise.

5 CONCLUSÃO

Concluimos que é eficaz o uso de antibioticoprofilaxia para a prevenção de infecções no tratamento das fraturas ortopédicas fechadas, e que não há diferença entre uma dose ou múltiplas doses, obtendo-se com ambas as posologias a diminuição do percentual de infecção pós operatória.

REFERÊNCIAS

1. Slobogean GP, O'Brien PJ, Brauer CA. Single-dose versus multiple-dose antibiotic prophylaxis for the surgical treatment of closed fractures. *Acta Orthop.* 2010; 81(2):258-64.
2. Crist BD, Oladeji LO, Della Rocca GJ, Volgas DA, Stannard JP, Greenberg DD. Evaluating the duration of prophylactic post-operative antibiotic agents after open reduction internal fixation for closed fractures. *Surg Infect.* (Larchmt) 2018; 19(5):535-40.
3. Xu SG, Mao ZG, Liu BS, Zhu HH, Pan HL. Evaluating the use of antibiotic prophylaxis during open reduction and internal fixation surgery in patients at low risk of surgical site infection. *Injury.* 2015; 46(2):184-8.
4. Gillespie WJ, Walenkamp GHIM. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 17(3):CD0000244.
5. Gans I, Jain A, Sirisreetreerux N, Haut ER, Hasenboehler EA. Current practice of antibiotic prophylaxis for surgical fixation of closed long bone fractures: a survey of 297 members of the Orthopaedic Trauma Association. *Patient Saf Surg.* 2017; 11:2.
6. Nagata K, Yamada K, Shinozaki T, Miyazaki T, Tokimura F, Oka H, Tajiri Y, Tanaka S, Okazaki H. Non-inferior comparative study comparing one or two day antimicrobial prophylaxis after clean orthopaedic surgery (NOCOTA studt): a study protocol for a cluster pseudo-randomized controlled trial comparing duration of antibiotic prophylaxis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019; 20(1):533-41.

7. Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic AJM. Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: A metaanalysis. *Clin Orthop*.2004; 419:179-84.
8. Slobogean GP, Kennedy SA, Davidson D, O'Brien PJ. Single-versus multiple-dose antibiotic prophylaxis in the surgical treatment of closed fractures: A meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2008; 22:264-9.
9. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of intervecions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64:1283-93.
11. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Versão 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2011.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62:1006-12.
13. Hjortrup A, Sorensen C, Mejdahl S, Horsneas M, Kjersgaard P. Antibiotic prophylaxis in surgery for hip fractures. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1990; 61(2):152-3.
14. McQueen MM, Littlejohn MA, Miles RS, Hughes SPF. Antibiotic prophylaxis in proximal femoral fracture. *Injury*. 1990; 21(2): 104-6.

15. Hughes SP, Miles RS, Littlejohn M, Brown E. Is antibiotic prophylaxis necessary for internal fixation of low-energy fractures? *Injury*. 1991; 22(2):111-3.
16. Kaukonen JP, Kempainen E, Makijarvi J, Touminen T. One dose cefuroxime prophylaxis in hip fracture surgery. *Annales Chirurgica et Gynaecologiae* 1995; 84(4): 417-9.
17. Boxma H, Broekhuizen T, Patka P, Oosting H. Randomised controlled trial of single dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet*. 1996; 347(9009):1133-7.
18. Luthje P, Nurmi I, Aho H, Honkanene P, Jokipii P, Kataja M. Single dose antibiotic prophylaxis in osteosynthesis for hip fracture. A clinical multicenter study in Finland. *Ann Chir Gynaecol*. 2000; 89(2):125-30.
19. Backes M, Dingemans SA, Schepers T. Effect of antibiotic prophylaxis on surgical site infections following removal of orthopedic implants used for treatment of foot, ankle, and lower leg fractures. *JAMA*. 2018; 319(10):1051-62.
20. Boyd RJ, Burke JF, Colton T. A double-blind clinical trial of prophylactic antibiotic in hip fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 1973; 55(6):1251-8.
21. Ericson C, Lidgren L, Lindberg L. Cloxacilin in the prophylaxis of postoperative infections of the hip. *J Bone Joint Surg Am*. 1973; 55:808-43.
22. Lindberg L, Tjornstrand B. Prophylactic use of cephradine against postoperative infections of trochanteric fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1978; 92(2-3):189-90.
23. Tengve B, Kjellander J. Antibiotic prophylaxis in operations on trochanteric femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 1978; 60(1):97-9.

24. Burnett JW, Gustilo RB, Williams DN, Kind AC. Prophylactic antibiotics in hip fracture. A double-blind, prospective study. *J Bone Joint Surg Am.* 1980; 62:457-62.
25. Gatell JM, Riba J, Lozana ML, Mana A, Ramon R, Sanmiguel JG. Prophylactic cefamandole in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 1984; 66(8):1219-22.
26. Bodoky A, Neff U, Heberer M, Harder F. Antibiotic prophylaxis with two doses of cephalosporin in patients managed with internal fixation for a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1993; 75(1):61-5.
27. Paiement GD, Renaud E, Dagenais G, Gosselin RA. Double-blind randomized prospective study of the efficacy of antibiotic prophylaxis for open reduction and internal fixation of closed ankle fractures. *J Orthop Trauma.* 1994; 8(1):64-6.
28. Gatell JM, Garcia S, Lozano L, Soriano E, Ramon R, SanMiguel JG. Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1987; 69(8):1189-93.
29. Karachalios T, Lyritis GP, Hatzopoulos E, Sapkas G. Single dose prophylaxis of ceftriaxone versus standard dosage of cefotaxime in the prophylaxis of bacterial complications in orthopaedic surgery. *Chemioterapia.* 1987; 6(Suppl 2):573-5.
30. Garcia S, Lozana ML, Gatell JM, Soriana E, Ramon R, Sanmiguel JG. Prophylaxis against infection. Single-dose cefonicid compared with multiple dose cefamandole. *J Bone Joint Surg Am.* 1991; 73 (7):1044-8.

31. Garotta F, Pamparana F. Antimicrobial prophylaxis with ceftizoxime versus cefuroxime in orthopedic surgery. Ceftizoxime Orthopedic Surgery Italian Study Group. *J Chemother.* 1991; 3 (Suppl 2):34-5.
32. Liebergall M, Mosheiff R, Rand N, Peyser A, Shaul J, Kahane Y. A double-blinded, randomized, controlled clinical trial to compare cefazolin and cefonicid for antimicrobial prophylaxis in clean orthopedic surgery. *Isr J Med Sci.* 1995;31(1):62-4.
33. Ali M, Raza A. Role of single dose antibiotic prophylaxis in clean orthopedic surgery. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006;16:45-8.
34. Khorrami M, Tabatabaei S, Ahmadarabi M. The efficacy of short-term vs. long-term antibiotics therapy in preventing deep infection after orthopedic procedures (A prospective observational study). *Jundishapur J Microbiol.* 2012; 5(2):427-9.
35. Crist BD. Antibiotic prophylaxis in orthopaedic traumatology. U.S. National Library of Medicine. In: *Clinical Trials.gov.* 2015.
36. Buckley R, Hughes GNF, Snodgrass T, Huchcroft SA. Perioperative cefazolin prophylaxis in hip fracture surgery. *Can J Surg.* 1990; 33(2):122-5.