

Ana Margarida Pereira da Silva
Infeções e utilização de antibióticos na ortopedia

ANA MARGARIDA PEREIRA DA SILVA

INFEÇÕES E UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NA ORTOPEDIA

Orientadora: Professora Doutora Marisa Helena Fonseca Nicolai

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2015

ANA MARGARIDA PEREIRA DA SILVA

INFEÇÕES E UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NA ORTOPEDIA

Tese apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientadora: Professora Doutora Marisa Helena
Fonseca Nicolai

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2015

Agradecimentos

Quero agradecer em primeiro lugar aos meus pais e irmão, que sempre me apoiaram durante toda a minha vida e nesta decisão de seguir o ensino superior, em específico, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Agradeço à Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologias pelas excelentes condições que me proporcionaram durante os anos de aprendizagem e por terem um corpo de docentes à altura de todas as expectativas que me tornaram uma pessoa melhor, tanto a nível profissional como pessoal.

Não posso deixar de agradecer a todos os meus colegas que durante os anos de curso me acompanharam e tornaram ainda mais prazerosos todos os anos que passámos juntos.

Um especial agradecimento à Professora Doutora Marisa Helena Fonseca Nicolai por toda a ajuda, paciência e orientação que tão gentilmente me deu.

Agradeço à Doutora Maria Lucília Pascoal pela excelente professora que foi quando chegou a altura de pôr em prática os anos de aprendizagem na universidade.

"Cada um que passa na nossa vida passa sozinho, pois cada pessoa é única, e nenhuma substitui outra. Cada um que passa na nossa vida passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa sós. Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo. Há os que levam muito; mas não há os que não levam nada. Há os que deixam muito; mas não há os que não deixam nada. Esta é a maior responsabilidade de nossa vida e a prova evidente que duas almas não se encontram por acaso."

Saint-Exupéry

Dedicatória

Dedico esta tese de mestrado aos meus pais, Maria de Fátima e João Luís, pois sem eles nunca teria sido possível chegar até aqui. Por todos os sacrifícios que fizeram, por tudo o que me ensinaram, pelo apoio o que sempre me deram nos bons e nos maus momentos. Obrigada por tudo o que fizeram por mim.

Dedico-a também ao meu irmão João Pedro, que neste momento segue as minhas passadas e, ao qual desejo a maior sorte na conclusão dos estudos. Fez mais por mim durante estes anos do que alguma vez poderá imaginar.

RESUMO

Resumo

O desenvolvimento de qualquer investigação pressupõe a existência de algo que nos inquieta e nos induz curiosidade e este trabalho não constitui uma exceção. Assim sendo, formulou-se como objetivo de investigação, a análise de alguns artigos científicos sobre o tema “Infeções e utilização de antibióticos na ortopedia”.

O presente estudo reporta-se a uma revisão sistemática de literatura, como metodologia de investigação e teve como objetivo descrever sucintamente o conhecimento produzido acerca das principais infeções decorrentes da implantação de próteses ortopédicas. Foram encontrados 3 temas centrais: infeções articulares; antibióticos utilizados em ortopedia; e implantação de próteses ortopédicas.

As principais conclusões destes estudos evidenciaram que existe, no seu todo, um conjunto de infeções através de vários microrganismos sendo necessário a profilaxia antibiótica por vezes agressiva.

Palavras-Chave: infeções articulares; antibióticos utilizados em ortopedia; implantação de próteses ortopédicas.

ABSTRACT

Abstract

The development of any research presupposes the existence of something that disturbs us and induces our curiosity and this work is no exception. Thus was formulated as objective research the analysis of some scientific work in "Infections and antibiotic use in orthopedics" articles.

The present study refers to a systematic literature review as a research method and aimed to briefly describe the knowledge produced about major infections resulting from the implantation of orthopedic prostheses.

The three identified central themes were: joint infections; antibiotics used in orthopedics; implantation of orthopedic prostheses.

The main findings of the studies showed that there is a whole set of infections by various microorganisms and sometimes aggressive antibiotic prophylaxis is necessary.

Keywords: joint infections; antibiotics used in orthopedics; implantation of orthopedic prostheses.

ÍNDICES

Índice geral

Introdução	13
Enquadramento teórico	16
1. Infeções ortopédicas	16
1.1 Anatomia articular.....	16
1.2 Osteomielite.....	18
1.3 Artrite séptica	20
2. Tratamento	22
2.1 Antibioterapia oral e intravenosa.....	22
2.1.2 Cefazolina	24
2.1.3 Quinupristina – dalbapristina	25
2.1.4 Cefuroxima	26
2.1.5 Tobramicina.....	27
2.1.6 Amoxicilina/ácido clavulânico ou piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem	29
2.2 Cimentos Ósseos.....	31
2.2.1 Tipos de cimentos	33
Conclusão	38
Bibliografia.....	41

Índice de figuras

Figura 1 – Esquema de patogénese de uma infeção no implante (Costerton et al., 1999).	17
Figura 2 – Vancomicina (Koteva et al., 2010).....	23
Figura 3 – Quinupristina-dalfopristina (Silveira et al., 2006).....	25
Figura 4 – Cefuroxima (Vieira et al., 2012).	26
Figura 5 – Tobramicina (Chopra & Reader, 2014).....	27
Figura 6 - Carbapenems ou carbapenémicos (Berendt et al., 2009).	29
Figura 7 - Ácido clavulânico (Frase et al., 2011).....	30
Figura 8 - Polimetilmetacrilato (PMMA) e Metilmetacrilato (MMA) (Landy et al., 2007).	34
Figura 9 - Ilustração da posição da prótese, cimento ósseo e o osso numa substituição de quadril (Oktar et al., 2006).....	34

ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviaturas e siglas

PLA – Ácido poliláctico

PLGA – Ácido poliláctico-glicólico

PMMA - Polimetilmetacrilato

MMA - Metilacrilato

PDLLA - Ácido poli (D, L-láctido)

EPL - Etilinoglicol ϵ -poli-L-lisina

CIM – Concentração inibitória mínima

TCP – Fosfato tricálcico

DBM – Lâmina basal dentária

PRP – Plasma rico em plaquetas

BMP'S – Proteína morfogenética óssea

CFC – Cimento de fosfato de cálcio

HA - Hidroxiapatite

INTRODUÇÃO

Introdução

A inclusão de antibióticos no tratamento e prevenção de infeções em ortopedia tornou-se uma prática clínica comum durante as últimas décadas. A infeção representa um problema muito importante na cirurgia ortopédica devido a um conjunto de prossecuções graves (Darouiche, 2004).

As infeções causadas por bactérias constituem uma grave complicação no período pós cirúrgico de implantes ortopédicos. Durante as últimas décadas foram efetuadas inúmeras tentativas para evitar as infeções causadas pelos implantes ortopédicos, introduzindo antibióticos em cimentos ósseos, apesar de não ser muito aceite pelo facto de estar relacionado com o possível aumento da resistência a antibióticos (Darouiche, 2004).

O Polimetilmetacrilato (PMMA) representa um dos principais materiais utilizados em ortopedia, o qual, por vezes, implica o risco de introdução de microrganismos infecciosos (Kühn, 2005).

Partindo da contextualização e dos pressupostos atrás explicitados, esta investigação centra-se na análise da existência de infeções e utilização de antibióticos na ortopedia.

Os princípios epistemológicos subjacentes à construção do objeto de estudo conduziram à delimitação da área temática na qual se situaria o trabalho de investigação, centrando-se essencialmente, nos impactos das infeções e na utilização de antibióticos na prática clínica.

Sintetizando, como objetivo central desta pesquisa, pretende recolher-se um conjunto de características que, possibilitem a emergência/construção de um modelo de aplicação universal no tratamento e prevenção de infeções em cirurgias ortopédicas.

De acordo com o pressuposto, o plano de investigação sofreu algumas alterações, concertando-se estratégias, à medida que o objeto de estudo foi sendo

conhecido e, conforme se foi conhecendo melhor o tema em estudo. O plano foi sofrendo modificações e as estratégias foram também selecionadas de acordo com decisões, em termos de aspetos específicos, contexto e autores em análise.

Na presente investigação, o trabalho de construção do objeto de estudo teve por base fundamentos teóricos resultantes da revisão do estado da arte através de leituras prévias efetuadas sobre a temática enunciada, pela reflexão das práticas em termos de utilização de antibióticos em cirurgia ortopédica.

A estrutura do presente trabalho está dividida em três pontos principais.

- O primeiro ponto relaciona-se com a análise das principais infeções existentes em cirurgia ortopédica.
- O segundo ponto trata os tipos de antibioterapia utilizada em prática clínica na cirurgia ortopédica.
- O terceiro ponto relaciona-se com os cimentos ósseos e a sua caracterização geral.

Termina-se com a conclusão e a bibliografia utilizada.

A conjugação das leituras e dos dados emergentes do campo de ação permitiram a identificação dos pressupostos anteriormente expressos e descritos. De acordo com os pontos de partida enunciados para a construção do objeto de estudo deste trabalho de investigação, mobilizam-se diferentes áreas de estudo (disciplinas) que concorrem para uma maior reflexão, investigação e esclarecimento sobre a realidade em estudo.

ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Enquadramento teórico

1. Infeções ortopédicas

1.1 Anatomia articular

Existem inúmeros fatores exógenos e endógenos que contribuem para o aparecimento de infeção nos ossos. O próprio conhecimento sobre a epidemiologia, bacteriologia e clínica de infeções, que poderão ocorrer em ortopedia, conduzem a uma melhor compreensão sobre as várias estratégias de tratamento e prevenção (Williams et al., 2008).

A infeção é uma das frequentes causas de falhas após cirurgia de substituição articular. A taxa de infeção após a artroplastia total do quadril foi reduzida, nos últimos anos, em 1 a 2%, embora represente ainda um problema desafiador para o cirurgião ortopédico (Peel et al., 2011). As implicações são várias, os elevados custos, a duração do tratamento, a dificuldade de abordagem terapêutica e os resultados funcionais mais pobres.

As principais complicações pós-operatórias constituem as infeções cutâneas, do trato respiratório, abdominal, urinário e doença hepática crónica (Berbari et al., 1998; Cordero-Ampuero, 2010).

O número de pacientes idosos com traumas que requerem a substituição de articulações ou dispositivos de fixação interna é cada vez maior. Apesar do progresso considerável na prevenção e tratamento de infeções associadas aos implantes, está a aumentar o número de pacientes que contraem infeções, devido ao risco aumentado de propagação bacteriana sobre os implantes (Zimmerli et al., 2004).

Segundo Widmer (2001) as taxas de infeção após cirurgia são significativamente mais elevadas, entre 5 e 40%, do que as substituições primárias. De uma forma geral, cerca de 5% dos dispositivos de fixação interna, provocam infeções nos pacientes (Darouiche, 2004).

A patogénese da infeção associada aos implantes ortopédicos envolve a interação entre os microrganismos, o implante e o hospedeiro (Figura 1).

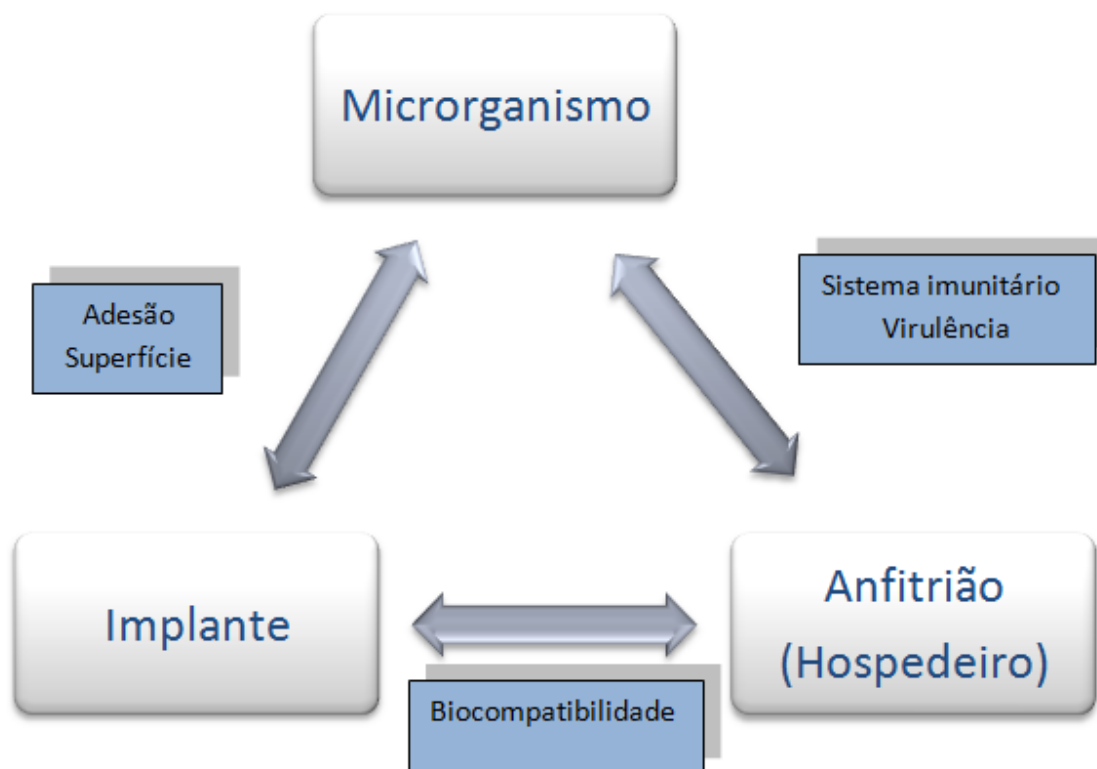


Figura 1 – Esquema de patogénese de uma infeção no implante (Costerton et al., 1999).

Geralmente, os microrganismos estranhos presentes no organismo permanecem desprovidos de microcirculação que é importantíssimo para a defesa do hospedeiro e aplicação de antibióticos, visto que é através desta que ocorre o transporte de todas as substâncias, intrínsecas e extrínsecas ao hospedeiro, que servem de proteção contra os corpos estranhos. Pelo que a existência de um biofilme, representa um mecanismo base de sobrevivência para que os micróbios resistam aos fatores ambientais externos e internos, como os agentes antimicrobianos e o sistema imunitário do hospedeiro (Costerton et al., 1999).

As infeções que estão associadas aos implantes surgem geralmente, no período perioperatório, tempo que vai desde que o cirurgião decide indicar a operação e comunica ao paciente até que este último retorne, depois da alta hospitalar, às atividades normais. Estas infeções advêm através da contaminação de bactérias e podem ocorrer em três momentos distintos: no local de cirurgia, durante a cirurgia ou logo a seguir a esta. Os microrganismos dispersam-se pelo sangue, a partir de um foco distante da infeção ou por difusão direta ou linfogénese num foco infeccioso adjacente ou trauma (Kaandorp et al., 1997; Zimmerli et al., 2003).

As infeções ocorridas nas próteses articulares manifestam-se no local do implante durante a cirurgia e são causadas por microrganismos virulentos, como por exemplo por *Staphylococcus aureus*. Quando a infeção ocorre num período de tempo de 3 meses após a cirurgia, os microrganismos são, normalmente, de baixa virulência, causados por *Staphylococcus* coagulase-negativo e *Propionibacterium* (Murdhoch, 2001).

1.2 Osteomielite

A osteomielite representa um processo inflamatório acompanhado pela destruição óssea provocada por um microrganismo infeccioso. A infeção pode ser limitada a uma única parte do osso ou pode envolver várias regiões como a medula, o córtex ou o periósteo (Lee, 1997). A osteomielite ocorre em qualquer idade e pode envolver qualquer tipo de osso. O prognóstico desta inflamação óssea é dependente do mecanismo de infeção, da virulência do microrganismo infetado, do estado imunológico e comorbidades do paciente (Tice et al, 2003; Chihara & Segreti, 2010).

De uma forma geral, a taxa de mortalidade é baixa, embora quando associada à septicemia possa ser fatal. Quando a morbilidade é significativa, pode incluir disseminação localizada dos tecidos moles e articulações a ele associadas (Lew & Waldvogel, 2004; Chihara & Segreti, 2010; McNally & Nagarajah, 2010)

A osteomielite hematogénica aguda está relacionada com a infeção do osso e resulta da presença de bactérias no sangue (Gutierrez, 2005), ocorrendo

genericamente em crianças. Em pacientes adultos, na maioria dos casos, resulta da contaminação direta no local da lesão (Gutierrez, 2005).

A epidemiologia da infeção osteomielite contígua é bifásica, pode ocorrer em jovens pacientes que realizem cirurgias relacionadas com traumas e em pacientes idosos que sofram de úlceras de decúbito (Lavery et al., 2009).

A propagação da osteomielite localizada é caracterizada pelo ciclo de invasão microbiana, interrupção vascular e necrose. A resposta inflamatória do hospedeiro resulta da obstrução de pequenos vasos. Como resultado, o osso cortical sofre uma necrose e é separado do osso circundante, criando uma área denominada por *sequestrum*. Proporciona-se assim, um ambiente fértil para a invasão bacteriana e progressão contínua (Barlas & Berg, 2006).

Os dispositivos implantados cirurgicamente em torno do osso representam um fator de risco para o desenvolvimento de osteomielite, tendo em conta a elevada taxa de aplicação global de próteses do quadril e do joelho.

O aço inoxidável, o titânio e as ligas de titânio são materiais mais utilizados para os implantes de osteossíntese, contudo são os polímeros biodegradáveis, tais como o ácido poli-L-láctico (PLA), que são regularmente utilizados em fraturas não estruturais, nas áreas de cirurgia maxilofacial (Kinnari et al., 2005). As diferenças entre o uso de aço inoxidável e de titânio são alicerçados pelos investigadores como Arens e colaboradores (1996), Melcher e colaboradores (1994), que referem que os implantes de aço inoxidável estão associados a uma maior incidência de infeção relativamente aos implantes de titânio. Uma possível razão para este facto é devida ao facto de os tecidos moles aderirem mais fortemente às superfícies dos implantes em titânio (Rice et al., 2007; Perren, 1991), enquanto as reações ao implante de aço correspondem à formação de uma capsula fibrosa, que envolve um espaço vazio. As bactérias podem, deste modo, mais facilmente dispersar e multiplicar-se neste espaço, estando menos acessíveis aos mecanismos de defesa do hospedeiro (Meredith et al., 2005).

Os revestimentos à base de proteína humana, tais como a albumina do soro humano, reduzem a aderência do *S. aureus* à superfície (Kinnari et al., 2005). Os revestimentos de ϵ -poli-L-lisina (EPL) têm sido bastante estudados para o uso em aplicações biomédicas e, são altamente eficazes na redução da adsorção de soro de

sangue, plasma sanguíneo e proteínas como o fibrinogénio e albumina (Tosatti et al., 2003). Existe igualmente, bastante interesse em implantes de osteossíntese de revestimento em aço inoxidável de titânio ou liga de titânio, com uma fina camada biocompatível que contém antibióticos biodegradáveis como os ácidos polilático-co-glicólico (PLGA) (Price et al., 1996) e poli (D, L-láctido) (PDLLA) (Gollwitzer et al., 2003).

De modo geral, a maior parte destas infeções pode ocorrer em consequência de contaminações intraoperatórias com implantes (Gollwitzer et al., 2003).

1.3 Artrite séptica

Os dispositivos de implantes ortopédicos são destinados a restaurar a função das junções de suporte de carga e estão sujeitos a elevados níveis de tensões mecânicas, desgaste e fadiga, no decurso da atividade normal (Navarro et al., 2008).

A artrite séptica é uma doença articular que se caracteriza pela colonização bacteriana e destruição da articulação de forma rápida, manifestando-se como uma infeção grave acompanhada de sintomas como a febre, dor, inchaço e perda de funções numa ou várias articulações (Writh & Nair, 2009). Os organismos causadores mais frequentemente identificados são os *Staphylococcus aureus* e algumas bactérias gram-positivas incluindo os *Streptococcus* (Dubost et al., 2002; Matews et al., 2010).

São vários os fatores identificados aquando do desenvolvimento da artrite séptica. Estes fatores incluem a artrite reumatoide e prótese articular. A incidência da artrite séptica associada à infeção ortopédica está a aumentar (Matews et al., 2010).

Durante o desenvolvimento de micro-colónias existe um conjunto de estirpes de bactérias, nomeadamente, os *Staphylococcus epidermidis*, que aderem à superfície dos implantes, tornando-os menos acessíveis para o sistema de defesa do hospedeiro, reduzindo, igualmente, a sensibilidade aos antibióticos (Vacheethasane et al., 1998; Katsikogianni & Missirlis, 2004).

O lodo é uma substância extracelular, composta principalmente por polissacarídeos e concebida pelas bactérias e tem como funções proteger as bactérias da terapia antibiótica e das defesas do hospedeiro mediado por células. As estirpes de bactérias que não produzem lodo são normalmente menos aderentes e menos patogénicos.

Estas bactérias podem permanecer de forma discreta na superfície do material durante um longo período de tempo até que o ambiente lhes seja propício e permita o seu crescimento (Katsikogianni & Missirlis, 2004).

Do ponto de vista etiológico, a contaminação através de um agente infeccioso, como as bactérias, ocorre geralmente através de três vias: inoculação direta, contiguidade e difusão vascular secundária (Trampuz & Widmer, 2006). Outro dos principais fatores ocasionadores de infeção é a presença de materiais estranhos a nível articular que aumenta a patogenicidade bacteriana (Trampuz & Widmer, 2006).

A osteoartrose é uma doença articular que existe essencialmente nos adultos idosos, em decorrência do processo degenerativo da cartilagem articular. Como toda a cirurgia, a artroplastia do joelho está sujeita a complicações, entre as quais, os fenómenos sistémicos e trombo-embólicos. As complicações que atingem as articulações e as infeções pós-operatórias representam uma das patologias mais graves. As infeções pós-cirurgia do joelho representam um impacto económico superior a 300 milhões de dólares por ano em países como a América do Norte (Letaif et al., 2009).

Os problemas degenerativos dos ossos e articulações afetam milhares de pessoas em todo o mundo. Na verdade, são responsáveis por mais de metade de todas as doenças crónicas em pessoas com mais de 50 anos de idade, nos países desenvolvidos. Um implante artificial deve possuir compatibilidade estrutural e superficial com o tecido do hospedeiro e é imprescindível haver uma conciliabilidade entre as propriedades mecânicas e físico-químicas dos implantes ósseos (Navarro et al., 2008).

2. Tratamento

A profilaxia antimicrobiana continua, atualmente, a ser o mais simples e eficaz método de redução da prevalência de infeções após as cirurgias ortopédicas. Os tratamentos à base de antibióticos possuem um imenso potencial na estratégia de prevenção e infeção (Wang et al., 2010).

A definição do tratamento com antibiótico para as infeções de próteses articulares é difícil. E existem inúmeras incertezas quanto à duração total do tratamento antibiótico necessário e definição do papel dos marcadores inflamatórios na determinação da duração da aplicação do antibiótico adequado (Andrews, 2006).

É importante salientar que maior parte dos cirurgiões utiliza o cimento ósseo repleto de antibióticos específicos durante a reimplantação (Steinbrink, 1990). Um dos mais importantes pré-requisitos para este procedimento é o isolamento do organismo a partir de um fluido obtido, ou material de biopsia para a determinação de sensibilidade aos antibióticos.

A incorporação de antibióticos em polimetilmetacrilato (PMMA) e cimentos ósseos, para o tratamento e prevenção de infeções em ortopedia, é ainda hoje uma prática comum e continuam a ser usados diversos os antibióticos, fazendo aumentar ainda mais o insucesso dos tratamentos (Wang et al., 2010).

2.1 Antibioterapia oral e intravenosa

A terapia antimicrobiana adequada encontra-se bem estabelecida nas infeções estafilocócicas associadas aos implantes. A rifampicina apresenta excelente atividade contra este tipo de infeções diminuindo a taxa de crescimento bacteriana, em estudos clínicos recorrendo à experimentação animal (Laffer et al., 2006; Widmer et al., 1990; Zimmer et al., 1994; Giuleri et al., 2004; Trebse et al., 2005).

No entanto, são atualmente utilizados diversos antibióticos para o tratamento de várias patologias, tendo em conta o tipo de microrganismo infetante e o tipo de infeção.

The chemical structure of compound 6 is a large, complex molecule featuring a central macrocyclic core. This core consists of several aromatic rings linked by ether and amide bonds. A prominent feature is a benzene ring substituted with two chlorine atoms and an ether linkage. Another benzene ring is substituted with three hydroxyl groups. The macrocycle is further functionalized with various side chains, including a long-chain alkyl group, a branched aliphatic chain, and a terminal amino group. The overall structure suggests a highly specific biological or catalytic function.

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

A vancomicina é usada frequentemente no tratamento de infeções nos ossos e articulações e nos casos em que exista resistência à metilicina. Está indicada na profilaxia cirúrgica, em algumas intervenções que impliquem a implantação de material protésico e também na endocardite bacteriana em doentes com alto risco de alergia aos antibióticos beta-lactâmicos. Os antibióticos glicopéptidos, tal como a vancomicina, impossibilitam a formação da parede celular bacteriana por inibição da síntese de peptidoglicanos (Cui et al., 2007).

Em estudos científicos levados a cabo por Geraci e Heilman (1960), a monitorização das concentrações terapêuticas de vancomicina que atingem os vários tecidos conduzem a um tratamento bem sucedido de infeções estafilocócicas graves nos pacientes.

2.1.2 Cefazolina

A cefazolina é um antibiótico utilizado para o tratamento de um conjunto de infeções bacterianas. É utilizada antes e durante determinados procedimentos cirúrgicos no sentido de prevenir a infeção e é reconhecido como um antibiótico de cefalosporina, pois funciona como repressor no crescimento de bactérias (Moran et al., 2006; Compocchia et al., 2006).

A administração profilática da cefazolina no momento pré-operatório e pós-operatório pode reduzir a incidência de algumas infeções em pacientes que são submetidos a procedimentos cirúrgicos potencialmente contaminantes. A sua administração deve ser efetuada 24 horas após o procedimento cirúrgico e na cirurgia, onde a possível ocorrência de infeções possa ser potencialmente danificadora (Moran et al., 2006; Compocchia et al., 2006).

2.1.3 Quinupristina – dalfopristina

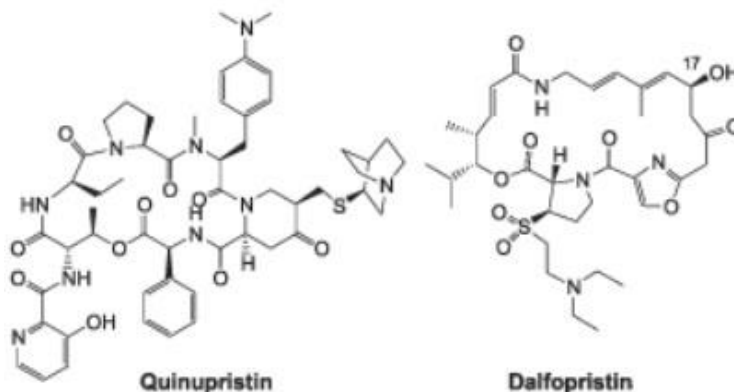


Figura 3 – Quinupristina-dalfopristina (Silveira et al., 2006).

Esta combinação de antibióticos tem efeitos, em pacientes com implantes ortopédicos infetados com bactérias gram-positivas da pele, como a pneumonia nosocomial. Segundo um estudo realizado por Pakage (2003), que teve como intuito a análise da eficácia sinérgica de quinupristina-dalfopristina no tratamento de infecções ósseas e articulares, em pacientes com intolerância ou falha terapêutica prévia, existe uma taxa de sucesso na ordem dos 71,1% na população tratada.

A combinação entre o quinupristina-dalfopristina é conhecida como uma classe distinta de antibióticos designados por estreptograminas e tem atividade contra as bactérias Gram-positivas que são resistentes a outros agentes (Vitor & Kumar, 2008).

É de salientar que a resistência aos antimicrobianos entre os organismos Gram-positivos tem vindo a aumentar de forma constante nas últimas décadas e a quantidade de entereccocos resistentes à vancomicina isolados em unidades de terapia intensiva aumentou de 0,4 para 14% (Thatipart et al., 2010).

As estreptograminas são antibióticos macromoleculares, produzidas por *Streptomyces pristinaeipalis*, e pertencem ao grupo de antibióticos macrolideolincosamidas-estreptogramina. A associação quinupristina-dalfopristina é constituída por químicos modificados, solúveis em água, derivados de injetáveis de tipo B

estreptogramina (quinupristina) e de tipo A estreptogramina (dalfopristina) numa proporção de 30:70 (Craig W., 1993; Thatipart et al., 2010).

A combinação da quimopristina e da dalfopristina é sinérgica e geralmente bactericida, em comparação com outros agentes utilizados de forma isolada. O principal alvo são os ribossomas 50S bacterianos, tendo como efeito a inibição da síntese de proteínas (Thatipart et al., 2010).

2.1.4 Cefuroxima

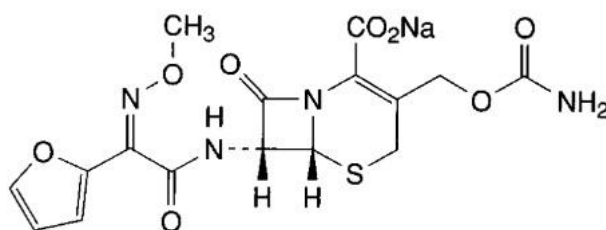


Figura 4 – Cefuroxima (Vieira et al., 2012).

O objetivo da profilaxia com antibióticos é assegurar níveis eficazes do fármaco no soro e tecidos durante o período da cirurgia.

Antibióticos cefalosporina de amplo espectro resistentes à beta-lactamase têm sido propostos para o tratamento de infeções por organismos Gram-negativos e Gram-positivos, gonorreia e *Haemophilus* (Laurent et al., 2008).

A cefuroxima é geralmente ativa *in vitro* contra os seguintes microrganismos: aeróbios Gram-negativos, *H. influenzae* (incluindo estirpes ampicilino-resistentes), *H. parainfluenzae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *N. gonorrhoea* (incluindo estirpes produtoras e não produtoras de penicilinase), *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis*, *Providencia spp.*, *P. rettgeri* (Luke et al., 2003); e anaeróbios, cocos Gram-positivos e Gram-negativos (incluindo espécies de *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*), bacilos Gram-positivos (incluindo espécies de *Clostridium*) e bacilos Gram-negativos

A tobramicina foi identificada inicialmente como parte do espectro complexo de antibiótico nebramicina isolada pela primeira vez em 1967 por Eli Lilly & Company. Esta substância estruturalmente semelhante às substâncias do grupo canamicina de aminoglicosídeos e tem como função a síntese de proteínas através da ligação com os ribossomas 30S subunidade de ribossomas procariotas. No espectro antibacteriano de tobramicina incluem-se os estafilococos, em especial *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (Faour et al., 2011).

Quando combinado com outros agentes anti-microbacterianos, a tobramicina tem demonstrado sinergia *in vitro* contra uma variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo os enterecocos, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* (Faour et al., 2011).

Protocolos médicos de doenças infecciosas não incluem os aminoglicosídeos como agentes de primeira escolha no tratamento das mesmas devido ao seu potencial de toxicidade e da disponibilidade de regimes igualmente eficazes (Solomkin et al., 2010; Freifeld et al., 2010). Neste contexto, o papel clínico dos aminoglicosídeos limita-se ao tratamento do aparelho urinário, terapia de combinação ou terapia de infeções resistentes quando não existem alternativas melhores. A tobramicina pode ser utilizada nas infeções em quase todos os órgãos do corpo com exceção do sistema nervoso central (Solomkin et al., 2010; Freifeld et al., 2010).

Sendo um fármaco com elevada probabilidade de provocar toxicidade e que necessita de um controlo apertado das funções hepática e renal, tem uma utilização muito restrita e raramente é utilizado em monoterapia (Solomkin et al; 2010).

2.1.6 Amoxicilina/ácido clavulânico ou piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem

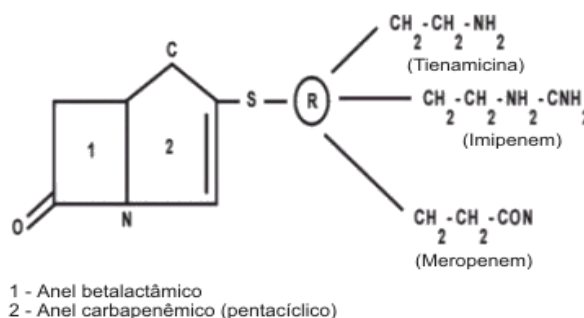


Figura 6 - Carbapenens ou carbapenêmicos (Berendt et al., 2009).

Os carbapenens ou carbapenêmicos, uma nova classe de antibióticos beta-lactâmicos, apresentam um anel pentacíclico não-saturado ligado ao anel beta-lactâmico, como nas penicilinas (Figura 6). A presença do anel carbapenêmico garante a propriedade da potente ação sobre as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Berendt et al., 2009).

Os antibióticos carbapenêmicos possuem uma atividade bactericida de amplo espectro e grande estabilidade diante das beta-lactamases, propriedade que os diferencia dos outros beta-lactâmicos. De uma forma geral, ligam-se às proteínas fixadoras de penicilina, presentes na parede bacteriana, provocando a lise osmótica da bactéria. Induzem um efeito pós-antibiótico através do qual as bactérias que não foram mortas só voltam a multiplicar-se após duas a quatro horas (Berendt et al., 2009).

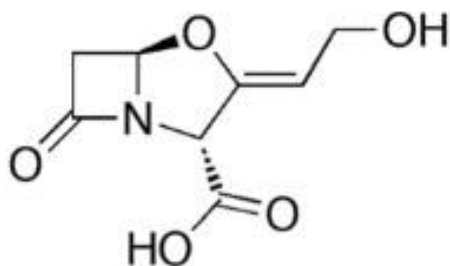


Figura 7 - Ácido clavulânico (Frase et al., 2011).

O ácido clavulânico é um antibiótico constituído por um anel beta-lactâmico, sem cadeias laterais, ligado a um anel oxazolidina. Pertence ao grupo de drogas denominado penamas. Apesar de apresentar amplo espectro de ação contra germes Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbios, a sua atividade é baixa, sendo necessárias de elevadas concentrações. No entanto, quando associado com a amoxicilina ou a ticarcilina, é capaz de diminuir a concentração inibitória mínima (CIM) desses antibióticos, com boa atividade contra os microrganismos produtores de importantes beta-lactamases mediadas por plasmídeos, como as encontradas em *S. aureus* e *S. epidermidis*, nas bactérias do trato respiratório, *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, em algumas enterobactérias como *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* e espécies de bacteróides (Berendt et al., 2009).

A maioria dos casos clínicos necessita de uma terapia antimicrobiana para proteção de feridas e implantes. Os pacientes que são inicialmente tratados com antibióticos de amplo espectro apresentam maior sucesso na não apresentação de infeções locais. No caso da osteomielite, os pacientes necessitam de terapia antimicrobiana, drenagem adequada e proteção de feridas. A artrite séptica, sendo uma emergência médica, exige um pronto reconhecimento e tratamento agressivo para um bom prognóstico final (Goldenberg, 1998).

A antibioterapia dirigida preventivamente contra os agentes infecciosos, como os *estafilococos*, principais e mais comuns organismos causadores de artrite séptica nos adultos, deve ser administrada enquanto se aguarda a cirurgia (Gottlieb, 2002; Goldenberg, 1998). Por outro lado, a antibioterapia de infeções com próteses

articulares baseia-se num diagnóstico microbiológico contra infeção de tecidos por bactérias agressivas (Gottlieb, 2002; Goldenberg, 1998).

2.2 Cimentos Ósseos

Os cimentos ósseos são constituídos por um material conhecido como o polimetilmetacrilato (PMMA), amplamente utilizados pelos cirurgiões ortopédicos, há mais de seis décadas, permitem a implantação e fixação de prótese para o osso (Kühn, 2005).

A fixação de próteses através de PMMA tem sido bem-sucedida desde que foi introduzido, em 1960, por Charnley (Fornasier e Cameron 1976; Stauffer 1982; Sutherland et al 1982). Estes cimentos ósseos são amplamente utilizados em odontologia e ortopedia como auxiliares de fixação, agentes de enchimento de cavidades ósseas e separadores de substituição. Os estudos realizados por Rosa Virto (2006) demonstram que o PMMA representa um material hidrofóbico que dificulta a transferência do mesmo fármaco. No sentido de alterar as suas características são incluídos excipientes solúveis, reforçando o fármaco, tornando o cimento mais poroso.

Os cimentos podem ser, geralmente, constituídos por várias substâncias tais como antibióticos, anti-inflamatórios e antitumorais. O trabalho de Virto (2006) focou-se no uso de um antibiótico, sulfato gentamicina, utilizado também na prevenção e tratamento de infeções no osso.

Os substitutos do osso podem ser definidos como “uma combinação orgânica, inorgânica ou sintética, biologicamente inserido para o tratamento de um defeito ósseo, em vez de osso autógeno ou alógeno” (Schlickewie & Schlickewie, 2007).

Uma grande variedade de substitutos ósseos tem sido utilizada ao longo dos últimos 50 anos. Estes podem ser classificados como enxertos ósseos (autoenxerto, enxerto, xenoenxerto), cerâmica (hidroxiapatite, TCP, sulfato de cálcio) e fatores de crescimento (DBM, PRP, BMP'S) (Arner & Santrock, 2014).

Os autoenxertos são substituintes ósseos e são autólogos, porque envolvem a utilização de um enxerto de osso obtido a partir do mesmo indivíduo que recebe o enxerto (Pape et al., 2010). A parte óssea pode ser recolhida a partir de ossos não essenciais como a crista ilíaca ou fíbula, queixo, mandíbula. O osso autogéneo possui todas as propriedades essenciais para a formação óssea, é osteocondutor e osteoindutivo, induz os fatores de crescimento e células osteogénicas sem riscos imunes, ou que sejam infecciosas (Wang & Walch, 2009; Baumhauer et al., 2014).

O substituto de osso ideal deve ser biocompatível e não evocar qualquer resposta inflamatória adversa, deve ser facilmente moldada dentro do defeito do osso, num curto intervalo de tempo e deve ser osteocondutor, osteoindutivo e reabsorvível (Miron & Zhang, 2012). Além disso, o substituto de osso ideal não requiere possuir propriedades de condução térmica, deve ser esterilizável e prontamente disponível a um custo razoável (Miron & Zhang, 2012).

O osso é geralmente constituído por colagénio e carbonato de hidroxapatite, pelo que os implantes fabricados a partir de tais componentes são suscetíveis de apresentarem maior compatibilidade do que outros substitutos ósseos, produzidos com dispositivos monolíticos. Tanto o colagénio tipo I, como a hidroxapatite, foram utilizados no sentido de aumentar a diferenciação dos osteoblastos (Tampeiri et al., 2005).

Por outro lado, os polímeros possuem propriedades mecânicas, físicas e químicas diferentes das propriedades dos outros substitutos de osso. Os polímeros podem ser divididos em polímeros naturais e polímeros sintéticos. Estes, por sua vez podem subdividir-se em dois tipos: degradáveis e não degradáveis. O polímero natural mais importante no osso é o colagénio (Tampeiri et al., 2005).

Os polímeros sintéticos biodegradáveis são reabsorvidos pelo organismo, a principal vantagem é que melhoram a cicatrização. Os polímeros biodegradáveis tais como o ácido poli-láctico e o poli (ácido láctico-co-glicólico) têm sido utilizados como dispositivos autónomos e como extensores de autoenxertos e enxertos. A maior parte da investigação foi direcionada para o estudo do poliácido láctico (PLA), poliácido glicólico (PGA) e o copolímero poli-láctico-co-ácido glicólico (PLGA) (Tampieri et al., 2003).

Em síntese, o PMMA é um material sensível e quebradiço, no entanto, no contexto das suas propriedades relativas identifica-se a elasticidade. É cerca de dez vezes menor do que a do osso cortical envolvente e 100 vezes mais baixo do que a haste de metal. Atua como uma camada intermedia elástica entre duas camadas rígidas (Lee, 2000).

Buchhoz e Engellbrecht em 1970 incorporaram gentamicina em PMMA para o tratamento de infeções em articulações proteicas. Inicialmente, o antibiótico foi adicionado manualmente e, posteriormente, foi incorporado o antibiótico no fabrico do cimento acrílico, resultando de uma melhor proteção contra infeções locais (Josefsson et al., 1990).

2.2.1 Tipos de cimentos

A estrutura óssea humana deve suportar um conjunto de cargas estáticas e dinâmicas e, a substituição ou reposição deve ser suficientemente resistente a estas mesmas cargas. Por esta razão, é importante a qualidade de todos os componentes participantes neste processo, pois a falência de um deles compromete o resultado de todo o conjunto (Santos; Kato; Conti, 2003).

O cimento ósseo é um material constituído por uma mistura de duas substâncias, um polímero (pó) e um monómero (líquido), que se ligam através de reações químicas, designada por polimerização.

De uma forma geral, os cimentos ósseos são disponibilizados através de um sistema de dois componentes, 40 gramas de polimetilmetacrilato em pó e 20 mL de monómero líquido (Landy et al., 2007).

<u>Polimetilmetacrilato / copolímeros</u> (PMMA)	<u>Metilmetacrilato (MMA)</u>
$\text{PMMA} \quad \text{H} - \left(\text{CH}_2 - \underset{\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{H} \right)_n$	$\text{H}_2\text{C} = \underset{\text{CH}_3}{\text{C}} - \text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$

Figura 8 - Polimetilmetacrilato (PMMA) e Metilmetacrilato (MMA) (Landy et al., 2007).

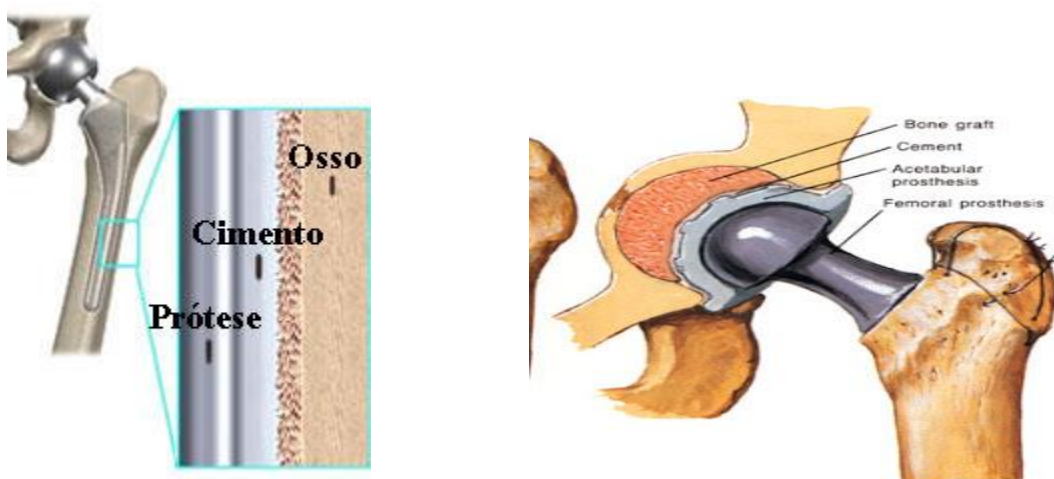


Figura 9 - Ilustração da posição da prótese, cimento ósseo e o osso numa substituição de quadril (Oktar et al., 2006).

O fosfato de zinco é o cimento mais antigo a ser utilizado, inicialmente introduzido em 1800, com largo sucesso desde então (Hill, 2007). Este composto tem sido utilizado para a cimentação das próteses fixas, em consequência de apresentar baixo custo em relação a outros cimentos e aos sucessos clínicos obtidos (Santos; Kato; Conti, 2003). Apresenta no entanto, algumas desvantagens apontadas por Powers, Dennison (1974); e por Grieve, (1969), pois a sua acidez e alta solubilidade fazem aumentar a possibilidade de ocorrer infiltrações. Atualmente, algumas

restaurações proteicas como as *inlays* (restauração indirecta – preenchimento) e *onlays* (restauração directa – incrustação) requerem um cimento adesivo que apresente maior retenção da restauração (Hill, 2007; Heintze, 2010).

Neste contexto, pode referir-se também que o amplo efeito antimicrobiano prata (Ag), que tem sido utilizado em diversas aplicações da medicina, nomeadamente, na profilaxia oftálmica neonatal, cicatrização de feridas e em biomateriais (Hill, 2007).

A prata apresenta propriedades antimicrobianas para um amplo espectro de microrganismos como as bactérias Gram positivas e negativas (Hill, 2007). A sua aplicação nos polímeros teve como resultado a aplicação em cateteres venosos e urinários e adesivos ortodônticos, (Chen et al., 2008). É pertinente referir que o mecanismo de ação bactericida das nanopartículas de prata é bastante complexo. Segundo Stevens e colegas (2009) as nanopartículas de prata podem atacar a superfície da membrana celular e dificultar as ações de permeabilidade e respiração. Por outro lado, a ligação das partículas à bactéria está dependente da área superficial disponível para essa interação (Morones et al., 2005).

De uma forma geral, os cimentos ósseos são divididos em duas principais categorias, os cimentos de alta e baixa viscosidade. Os cimentos de alta viscosidade possuem um tempo de mistura curto, e possuem uma fase de trabalho maior. Os cimentos de baixa viscosidade possuem um tempo de mistura maior e uma menor janela de trabalho (Kuehn et al., 2005).

O sulfato de cálcio reconhecido universalmente como “gesso” foi implantado em seres humanos como preenchimento de cavidades de osteomielite em 1892. Em 1959, foi reintroduzido na prática clínica como um substituto ósseo por Peltier, com uma forma mais pura e cristalina (Shue et al., 2012; Peltier et al., 1972). Este é reabsorvido de forma variável durante 6 a 8 semanas, e permite a cicatrização óssea fisiológica (Kumar et al., 2013).

Cimentos de fosfato de cálcio (CFC) são substitutos sintéticos de osso, inventados em 1986 por Chow e Brown, cientistas da American Dental Association. Os cimentos são um pó branco, que consiste em fosfato de cálcio, que, quando misturado com um líquido, forma uma pasta viável, que pode ser moldada durante a cirurgia para se adaptar aos contornos de perda óssea. Os cimentos endurecem em 20 minutos. A

reação de endurecimento, o qual forma a nanocristalina hidroxiapatite (HA), é isotérmica e ocorre a um pH fisiológico de modo a que não ocorram danos nos tecidos durante a reação de solidificação (Kumar et al., 2013).

A utilização de cimentos ósseos impregnados com antibiótico é, atualmente, considerado como tratamento profilático padrão numa situação de substituição total de articulações em doentes com infeção óssea crónica, permitindo a administração direta e localizada do antibiótico. Este procedimento ajuda ainda a preservar a mobilidade dos doentes e facilita a implantação da prótese (Cui., et al, 2007).

Este processo diminui os custos do tratamento do doente pois previne a ocorrência de infeções, evitando assim a necessidade de remoção do implante e reimplantação de um novo (Cui., et al, 2007).

CONCLUSÃO

Conclusão

Ao finalizar o trabalho que aqui apresento, é tempo de refletir, analisar e evoluir com tudo aquilo que foi desenvolvido. Espero que, com muito mais luzes do que sombras, aquilo que agora se conclui possa constituir um farol para quem, como eu, se interessa por esta área, sempre na procura constante de ser melhor profissional e melhor pessoa.

Será pertinente referir que a colheita de dados foi talvez o período mais conturbado e moroso de todo o processo, dado que a aliar ao facto de ter sido desenvolvido em período laboral era influenciado decisivamente pela minha disponibilidade. Terá sido, porventura, e tendo em conta os receios iniciais justificados pela inexperiência, uma das etapas que mais prazer me proporcionou.

Apesar das dificuldades existentes, das dúvidas iniciais e daquelas que percorreram todo o trabalho, dos momentos de apreensão e cansaço, foi possível conduzir a investigação a bom porto, respondendo ao problema inicial e confirmando as hipóteses definidas.

De qualquer forma, deverá ser também dado assente para o investigador que existem sempre variáveis que estão fora do seu controlo, pelo que, o trabalho acabará por reunir apesar do seu esforço, algumas limitações. A este gesto de humildade deve ser associada a ideia de que as brechas existentes numa investigação são também positivas, na medida, em que podem servir de ponto de partida para novas investigações.

Desde que assim se pretenda, uma investigação nunca está concluída e pode sempre servir de base para o surgimento de novas inquietações e consequentes estudos, daí que a ciência, em qualquer dos seus domínios, seja uma área incompleta por natureza e daí a sua riqueza particular.

O presente capítulo tem, por finalidade, apresentar a informação obtida através da consulta da literatura de incidência e que se considerou relevante, não só para elaborar o enquadramento teórico e compreensivo da problemática em estudo, mas também para fornecer dados capazes de dar resposta científica a alguns dos

aspectos relacionados com o objetivo de estudo, a análise das principais infeções e utilização dos antibióticos na ortopedia.

O tratamento de infeções ósseas e articulares como a osteomielite e a artrite séptica exige a administração prolongada de antibióticos e procedimentos cirúrgicos extensos (Davis, 2005). A maior parte das infeções que ocorrem nos ossos e nas articulações são causadas por cocos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus spp* e *enterococcus*, que são cada vez mais resistentes aos antibióticos vulgarmente utilizados, como a metilicina e os beta-lactâmicos (Razonable et al., 2004; Sievert et al., 2002).

A utilização de cimentos ósseos impregnados com antibiótico é, atualmente, considerado como tratamento profilático padrão numa situação de substituição de articulação em doente com infeção óssea crónica, ajudando na preservação da mobilidade dos doentes e a facilidade de implantação da prótese. Acresce a estes benefícios a diminuição dos custos de tratamento do doente, através da prevenção da ocorrência de infeções, evitando assim a necessidade de nova cirurgia para resolução de tais situações (Cui., et al., 2007).

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia

- Arner J.W., Santrock R.D., Uma revisão histórica de materiais de enxerto ósseo comuns em pé e tornozelo cirurgia. *Pé Tornozelo Spec.* 2014; 7 (2): 143-51.
- Andrews J.M., BSAC standardized disc susceptibility testing method, Department of Microbiology, City Hospital NHS Trust, Birmingham, United Kingdom, Jun, 2006
- Arens, S., Schlegel, U., Printzen, G., Ziegler, W. J., Perren, S. M., & Hansis, M. (1996). Influence of materials for fixation implants on local infection. An experimental study of steel versus titanium DCP in rabbits. *J Bone Joint Surg Br*, Vol. 78, No. 4, pp. (647-651), 0301-620X.
- Berbari E.F., Hanssen A.D., Duffy M.C., Fatores de risco para infecção de prótese articular: estudo caso-controlo, *Clin Infect Dis.*, 1998; 27: 1247-1254.
- Baumhauer J., Pinzur M.S., Donahue R., Beasley W., Digiovanni C., (2014). Selecção e dor: resultado após a colheita do enxerto ósseo autólogo tornozelo pé, *Int.* 2014; 35 (2): 104-107.
- Chopra, S., Reader, J., (2014). tRNA's as Antibiotic Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16(1), 321-349.
- Cordero-Ampuero J., de Dios M., Quais os fatores de risco para infecção em hemiartroplastias e artroplastia total de quadril?, *Clin Res Orthop Relat.* de 2010; 468: 3268-77.
- Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P., Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-1322.
- Cohen J.C., Hozack W.J., Cuckler J.M., Booth R.E. Jr, Two-stage reimplantation of septic total knee arthroplasty: report of three cases using an antibiotic-PMMA spacer block, *J Arthroplasty.* 1988; 3(4): 369-377.

- Craig W., Ebert S., Actividades farmacodinâmicas de RP 59500 em modelos de infecção animal. In: Programa e resumos da trigésima terceira Conferência de Interciência sobre Agentes Antimicrobianos e Quimioterapia: 17-20 outubro de 1993, Ernest N. Moprial Convention Center, New Orleans, Louisiana. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993.
- Cui Q., Mihalko W., Shields J., Ries M., Saleh K., Antibiotic-Impregnated Cement Spacers for the Treatment of Infection Associated with Total Hip or Knee Arthroplasty, J Bone Joint Surg Am. 2007; 89: 871-882.
- Darouiche R.O., Treatment of infections associated with surgical implants. N Engl J Med 2004; 350:1422–1429
- Davis J.S., Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. Intern Med J, 2005, 35(suppl 2): S79-S96.
- Dubost J.J., Soubrier M., De Champs C., Ristori J.M., Bussière J.L., Sauvezie B., Não há mudanças na distribuição dos organismos responsáveis pela artrite séptica em um período de 20 anos. Ann Rheum Dis.de 2002; 61: 267-9.
- Frase, H., Toth, M., Champion, M. M., Antunes, N. T., Vakulenko, S. B. (2011) Importance of Position 170 in the Inhibition of GES-Type β -Lactamases by Clavulanic Acid. Antimicrob. Agents Chemother. April 2011 vol. 55 no. 4 1556-1562.
- Freifeld A.G, Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., Raad I.I. Young J.A., Wingard J.R., (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 52: e56-93.
- Fornasier V.L., Cameron H.U., The femoral stem/cement interface in total hip replacement. Clin Orthop 1976 116:248-52.
- Giulieri S.G., Graber P., Ochsner P.E., Zimmerli W., Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. Infection 2004; 32: 222-228.
- Geraci J.E. , Heilman F., Vancomicina no tratamento de infecção estafilocócica . Prog Neurobiol. 1960; 35: 316-26.

Goldenberg D.L., (1998) Septic arthritis. *Lancet* 351:197–202

Gollwitzer, H., Ibrahim, K., Meyer, H., Mittelmeier, W., Busch, R., & Stemberger, A. (2003). Antibacterial poly (D,L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology. *J Antimicrob Chemother*, Vol. 51, No. 3, pp. (585-591), 0305-7453.

Gottlieb T, Atkins BL, Shaw DR (2002) Soft tissue, bone and joint infections. *Med J Aust* 176:609–615.

Insall J.N., Thompson F.M., Brause B.D.. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1983; 65(8):1087-1098.

Kaandorp C.J., Dinant H.J., van de Laar M.A., Moens H.J., Prins A.P., Dijkmans B.A., Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 470-475.

Katsikogianni M., Missirlis Y.F., Revisão concisa dos mecanismos de adesão bacteriana aos biomateriais e de técnicas utilizadas para estimar interações bactéria-materiais. *Eur Mater celular.* 2.004; 8: 37-57.

Kühn K.D. Properties of bone cement. In: Breusch S, editor. *The well-cemented total hip arthroplasty.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. p. 52-59

Kinnari, T. J., Peltonen, L. I., Kuusela, P., Kivilahti, J., Kononen, M., & Jero, J. (2005). Bacterial adherence to titanium surface coated with human serum albumin. *Otol Neurotol*, Vol. 26, No. 3, pp. (380-384), 1531-7129.

Koteva, K., Hong, H., Wang, X., Nazi, I., Hughes, D., Naldrett, M. J., Buttner, M. J., Wright, J. D. (2010). A vancomycin photoprobe identifies the histidine kinase VanSsc as a vancomycin receptor. *Nature Quimical Biology* 6, pp. 327-329.

Lavery, L. A., Peters, E. J. G., Armstrong, D. G., Wendel, C. S., Murdoch, D. P., & Lipsky, B. A. (2009). Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 83, No. 3, pp. (347-352).

- Laffer R.R., Graber P., Ochsner P.E., Zimmerli W., Outcome of prosthetic kneeassociated infection: evaluation of 40 consecutive episodes of a single center. Clin Microbiol Infect 2006; 12:433–439.
- Lew D.P., Waldvogel F.A., Osteomyelitis. N Engl J Med 1997; 336:999-1007.
- Lew, D. P., & Waldvogel, F. A. (2004). Osteomyelitis. The Lancet, Vol. 364, No. 9431, pp. (369-379).
- Murdoch D.R., Roberts S.A., Fowler J.V. Jr, Shah M.A., Taylor S.L., Morris A.J., Corey G.R., Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis 2001; 32:647–649.
- Melcher, G. A., Claudi, B., Schlegel, U., Perren, S. M., Printzen, G., & Munzinger, J. (1994). Influence of type of medullary nail on the development of local infection. An experimental study of solid and slotted nails in rabbits. J Bone Joint Surg Br, Vol. 76, No. 6, pp. (955-959), 0301-620X.
- Mathews C.J., Weston V.C., Jones A., Fields M., Coakley G., Artrite bacteriana séptica em adultos. Lancet.2.010; 375: 846-55.doi:. 10.1016 / S0140-6736 (09) 61595-6.
- Miron R.J., Zhang Y.F., Osteoindução.: Uma revisão de conceitos antigos com novos padrões. J Dent Res 2012; 91(8): 736-744.
- Navarro M., Michiardi A., Castaño O., Planell J.Á., Biomateriais em ortopedia. JR Soc Interface. 2.008; 5: 1137-1158. doi:. 10.1098 / rsif.2008.0151.
- Letaif O.B., Frucchi R., D’Elia C.O., Demange M. K., Albuquerque R.F.M., Rezende M.U., Pecora R.J., Hernandez A.J., Camanho G.L., Comparação funcional entre revisão de artroplastia de joelho séptica e asséptica Acta Ortop Bras, 17 (2009), pp. 159-161.
- Peel T.N., Buising K.L., Choong P.F.M., Desafios protéticos infecção conjunta de diagnóstico e tratamento. ANZ J Surg. 2.011; 81 (1-2): 32-9.
- Pape H.C., Evans A., Kobbe P., de enxerto ósseo autólogo: propriedades e técnicas. J Orthop Trauma.2010; 24 (Suppl 1): S36-S40.

- Price, J. S., Tencer, A. F., Arm, D. M., & Bohach, G. A. (1996). Controlled release of antibiotics from coated orthopedic implants. *J Biomed Mater Res*, Vol. 30, No. 3, pp. (281-286), 0021-9304.
- Perren, S. M. (1991). The concept of biological plating using the limited contact-dynamic compression plate (LC-DCP). Scientific background, design and application. *Injury*, Vol. 22 Suppl 1, No., pp. (1-41), 0020-1383.
- Rice, K. C., Mann, E. E., Endres, J. L., Weiss, E. C., Cassat, J. E., Smeltzer, M. S., Bayles K.W., (2007). The cidA murein hydrolase regulator contributes to DNA release and biofilm development in *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol. 104, No. 19, pp. (8113-8118), 0027-8424.
- Razonable R.R., Osmon D.R., Steckelberg J.M., (2004) Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc* 79:1137-1144.
- Sievert D.M., Boulton M.L., Stoltman G., (2002) Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. United States 2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 51:565-567.
- Silveira, G. P., Nome, F., Gesser, J. C., Sá, M. M., Terenzi, H. (2006) Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. *Química Nova* vol.29 no.4, São Paulo, Julho/Agosto 2006, ISSN 0100-4042.
- Schlickewie W, Schlickewie C. O uso de substitutos ósseos no tratamento de defeitos ósseos-o de vista clínico e história. *Macromol Symp.* 2007; 253(1): 10-23.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron E.J., O'Neill P.J., Dellinger E.P., Eachempati S.R., Gorbach S., Hilfiker M., May A.K., Nathens A.B., Sawyer R.G., Bartlett J.G., (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:133-164.
- Steinbrink K., Case revision of arthroplasty with antibiotic-loaded acrylic cement. *Clin Orthop Rel Res.*, 1990; 261: 19-22.

- Sutherland C.J., Wilde A.H., Borden L.S., Marks K.E., A ten-year follow-up of one hundred consecutive Müller curved-stem total hip replacement arthroplasties. J Bone Joint Surg [Am] 1982; 64-A: 970-82.
- Trebse R., Pisot V., Trampuz A., Treatment of infected retained implants. J Bone Joint Surg Br 2005; 87B: 249-256.
- Tampieri A., Celotti G., Landi E., Sandri M., Roveri N., Falini G., Síntese de composto semelhante ao osso: as fibras de colágeno auto-organizadas / nanocristais de hidroxiapatite, J Biomed Mater Res A. 2003; 67(2): 618-625.
- Tosatti, S., De Paul, S. M., Askendal, A., VandeVondele, S., Hubbell, J. A., Tengvall, P., (2003). Peptide functionalized poly(L-lysine)-g-poly(ethylene glycol) on titanium: resistance to protein adsorption in full heparinized human blood plasma. Biomaterials, Vol. 24, No. 27, pp. (4949-4958), 0142-9612.
- Trampuz A., Widmer A.F., Infections associated with orthopedic implants. Curr Opin Infect Dis. 2006; 19(4):349-356.
- Vacheethasanee K., Temenoff J.S., Higashi J.M., Gary A., Anderson J.M., Bayston R., et al. Propriedades de superfície bacterianas clinicamente isoladas de *Staphylococcus epidermidis* estirpes determinar a adesão em polietileno. J Biomed Mater Res. de 1998; 42: 425-32. doi: 10.1002 / (SICI) 1097-4636 (19981205) 42: 3 <425: AID-JBM12> 3.0.CO; 2-
- Wang, J.C. (MD), Walsh. M. C., (2010). Bone Grafts: New Developments. www.spineuniverse.com (visto em 04-02-2015)
- Watson, P., (1999) Determination of the effect of cefuroxime on pH profiling of 6 mixed commercial starter cultures.
- Widmer A.F., New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl 2):94–106.

- Widmer A.F., Frei R., Rajacic Z., et al. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis* 1990; 162:96–102.
- Wright J.A., Nair S.P., Interação de estafilococos com osso. *Int J Med Microbiol.* de 2010; 300: 193-204.doi: 10.1016 / j.ijmm.2009.10.003
- VandeVondele, S., Voros, J., Hubbell, J. A. (2003). RGD-grafted poly-L-lysine-graft-(polyethylene glycol) copolymers block non-specific protein adsorption while promoting cell adhesion. *Biotechnol Bioeng*, Vol. 82, No. 7, pp. (784-790), 0006-3592
- Vieira, D. C., Ricarte, P. C., Salgado, H. R., (2012). Development and Validation of the Quantitative Analysis of Cefuroxime Sodium in Powder for Injection by Infrared Spectroscopy. *Scientific & Academic Publishing*, 2(6): 80-87
- Zimmerli W., Frei R., Widmer A.F., et al. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:959–967
- Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E., Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351:1645–1654.
- Zimmerli W., Ochsner P.E., Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection* 2003; 31:99-108.18