



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD  
Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

**Ensaio clínico controlado sobre a eficácia da adição de antibiótico na  
prevenção da infecção profunda pós artroplastia total primária de joelho**

Hugo Alexandre de Araújo Barros Cobra

Rio de Janeiro  
2016



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD  
Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

**Ensaio clínico controlado sobre a eficácia da adição de antibiótico na  
prevenção da infecção profunda pós artroplastia total primária de joelho**

Hugo Alexandre de Araújo Barros Cobra

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientador (es): Prof. Dr. João Antonio Matheus Guimarães  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Amanda dos Santos Cavalcanti

Rio de Janeiro  
2016

**Ensaio clínico controlado sobre a eficácia da adição de antibiótico na  
prevenção da infecção profunda pós artroplastia total primária de joelho**

Hugo Alexandre de Araújo Barros Cobra

Banca examinadora

Profa. Dra. Juliana Arruda de Matos (Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia)

Prof. Dr. Pedro José Labronici (Universidade Federal Fluminense)

Prof. Dr. Marcus Vinicius Malheiros Luzo (Universidade Federal de São Paulo)

Prof. Dr. Ana Carolina Leal (Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia)

Profa. Dra. Maria Eugenia Leite Duarte (Revisora, Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia)

Rio de Janeiro  
2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

C657e Cobra, Hugo Alexandre de Araújo Barros.  
Ensaio clínico controlado sobre a eficácia da adição de antibiótico na  
prevenção da infecção profunda pós artroplastia total primária de joelho /  
Hugo Alexandre de Araújo Barros Cobra. — 2016.  
62f.

Orientadores: Amanda dos Santos Cavalcanti e João Antônio Matheus  
Guimarães.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema  
Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia  
Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2016.

1. Artroplastia do Joelho. 2. Cimento Ósseo. 3. Antibacterianos. 4.  
Infecção Periprotética. 5. Ortopedia. I. Cavalcanti, Amanda dos Santos;  
Guimarães, João Antônio Matheus, orient. II. Título.

NLM WE 870

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus orientadores Amanda dos Santos Cavalcanti e João Antonio Matheus Guimarães pela dedicação, ajuda, conhecimento e fundamental orientação

A amiga e revisora Dra Maria Eugênia pela ajuda na revisão e o sempre pronto atendimento.

Ao amigo e colega Alan Mozella pela ajuda neste estudo, sua vontade constante e permanente de atualização é motivo de estímulo de permanente busca do conhecimento.

A minha esposa Marina pela ajuda, companheirismo e junto com meus filhos pela compreensão da ausência.

Ao corpo clínico do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia meus colegas do melhor hospital ortopédico do Brasil, orgulho para todos que aqui trabalham.

Aos pioneiros em cirurgia do joelho deste instituto e do Brasil: Dr. Lais Turqueto Veiga, Dr. José Edilberto Ramalho Leite e o Dr. Idemar Monteiro Da Palma, fonte constante de inspiração.

Aos meus pais por todo suporte durante toda minha caminhada que em vários momentos colocaram meus interesses acima dos seus.

## RESUMO

COBRA, Hugo Alexandre de Araújo Barros *Ensaio clínico controlado sobre a eficácia da adição de antibiótico na prevenção da infecção profunda pós artroplastia total primária de joelho. Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Ministério da Saúde, 2016.*

A artroplastia total do joelho (ATJ) é considerada o padrão ouro para o tratamento da osteoartrite (OA) em fase avançada com grave comprometimento articular e apresenta excelentes resultados clínicos com índices de sobrevida superiores a 15 anos. O número de ATJ realizadas anualmente nos Estados Unidos é de aproximadamente 1.000.000. A infecção periprotética (IPA) é a segunda causa mais comum de falha nas artroplastias, variando de 1% a 23%. É uma das complicações mais devastadoras, com grande frustração tanto para o paciente como para o cirurgião. O tratamento das IPA também tem grande impacto econômico podendo variar de 30.000 a 50.000 dólares americanos. Várias estratégias preventivas são utilizadas visando a redução das taxas de infecção em ATJ e o uso de cimento ósseo com antibiótico de forma rotineira persiste até os dias atuais como tema controverso na prática clínica. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da adição do antibiótico ao cimento ósseo na ATJ primária como forma de prevenção de infecção profunda. Realizamos um estudo prospectivo, randomizado e controlado com os pacientes submetidos a ATJ no Centro de Atenção Especializada (CAE) do Joelho do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad entre 2010 e 2013. Foram incluídos 286 voluntários, que foram distribuídos em dois grupos: “Sem ATB” (n=158) que incluiu àqueles submetidos a ATJ com técnica padrão, utilizando prótese Press Fit Condylar (PFC Sigma/ DePuy-Synthes®) com cimento convencional (DePuy-Synthes®) e o grupo “Com ATB (n=128) que incluiu pacientes submetidos a mesma técnica, com o mesmo implante, porém utilizando cimento com adição do antibiótico vancomicina na proporção de 2g por 40g de cimento. A mistura do antibiótico com o cimento foi realizada pelo cirurgião manualmente. Os pacientes foram acompanhados por 24 meses após a cirurgia. A análise dos dados pré-operatórios demonstrou que a distribuição dos pacientes entre os grupos foi homogênea considerando-se a idade, o gênero o risco cirúrgico (ASA), o diagnóstico, o IMC e os níveis de globulina e albumina. O tempo de cirurgia também não diferiu entre os grupos. O percentual geral de infecção foi 2,09% (n=6), não havendo diferença (p=0,466) entre o grupo “com ATB” (n=2 ou 1,56%) e “sem ATB” (n=4 ou 2,53%). No grupo “Sem ATB”, a infecção estava relacionada com *S. aureus* meticulina resistente (n=2), um *S. aureus* meticulina sensível (n=1) e por *E. Coli* (n=1). No grupo “Com ATB” foi isolado, em um dos pacientes, *S. aureus* meticulina sensível e *P. mirabilis* resistente a Polimixina B e Tigeciclina. O uso do cimento ósseo impregnado com vancomicina em pacientes submetidos à artroplastia total do joelho primária, inclusive aqueles com alto risco para infecção, não reduz as taxas de infecção profunda, desta forma, não deve ser encorajado nas ATJ. Acreditamos que nossos resultados poderão servir para direcionar a conduta dos cirurgiões ortopédicos do INTO e de outros hospitais com condições semelhantes e contribuir com a diminuição do uso inapropriado de antibióticos

Palavras-chave: Artroplastia total do joelho, Cimento ósseo, Antibiótico, Infecção periprotética.

## ABSTRACT

*COBRA, Hugo Alexandre de Araújo Barros. Controlled clinical trial on the efficacy of antibiotic addition in the prevention of deep infection after total primary knee arthroplasty. Master Thesis. (Master's Degree in Science Applied to the Musculoskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health, 2016.*

Total knee arthroplasty (TKA) is considered the gold standard treatment for osteoarthritis (OA) in advanced stage with severe joint involvement and has excellent clinical results with survival rates of more than 15 years. The number of TKA performed annually in the United States is approximately 1,000,000. The periprosthetic joint infection (PJI) is the second most common cause of failure in arthroplasty, ranging from 1% to 23% and it is one of the most devastating complications with great frustration for both the patient and the surgeon. Treatment of PJIs also has great economic impact ranging from 30 thousand to 50 thousand dollars. Several preventive strategies are used in order to reduce the rates of infection in TKA and the use of bone cement with antibiotic routinely persists to the present day as a controversial issue in clinical practice. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of adding antibiotics to bone cement in primary TKA as a form of deep infection prevention. We conducted a prospective, randomized controlled trial with patients undergoing TKA in the Knee Specialized Care Center (CAE) of the National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad between 2010 and 2013. We included 286 volunteers, who were divided into two groups: "No ATB" (n = 158) that included those undergoing TKA with standard technique using prosthetic Press Fit condylar (PFC Sigma / DePuy-Synthes®) with conventional cement (DePuy-Synthes®) and the group "with ATB" (n = 128) which included patients underwent the same procedure, with the same implant, but using cement with the addition of the vancomycin at a ratio of 2g per 40g of cement. A mixture of the antibiotic cement was performed manually by the surgeon. Patients were followed for 24 months after surgery. The analysis of preoperative data showed that the random distribution of patients between the groups were homogeneous considering the age, gender surgical risk (ASA), diagnosis, BMI and levels of globulin and albumin. The time of surgery did not differ between groups. The overall percentage of infection was 2.09% (n = 6), with no difference (p = 0.466) between the group "with ATB" (n = 2 or 1.56%) and "without ATB" (n = 4 or 2.53%). In the "No ATB" group, the infection was related to Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (n = 2), Methicillin Sensitive *S. aureus* (MSSA) (n = 1) and *E. coli* (n = 1). In group "With ATB" was related to Methicillin Sensitive *S. aureus* (n=1) and to *P.mirabilis* resistant to polymyxin B and tigecycline (n=1). The use of vancomycin impregnated bone cement in patients undergoing total knee primary arthroplasty, including those at high risk for infection, does not reduce the rates of deep infection, thus, should not be encouraged in TKA. We believe that our results may serve to direct the conduct of orthopedic surgeons at INTO and other hospitals with similar conditions and also contribute to the reduction of inappropriate antibiotic use.

Keywords: Total Knee Arthroplasty, Bone cement, Antibiotic, Periprosthetic joint infection.

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b>   | <b>12</b> |
| 1.1      | Osteoartrose  | 12        |
| 1.2      | Tratamento cirúrgico da osteoartrose                              | 13        |
| 1.2.1    | Falha do tratamento cirúrgico                                     | 15        |
| 1.3      | Infecção periprotética  | 17        |
| 1.3.1    | Epidemiologia e fisiopatogenia                                    | 17        |
| 1.3.2    | Fatores de risco para infecções                                   | 18        |
| 1.3.2.1  | Impacto das infecções periprotéticas                              | 19        |
| 1.4      | Prevenção das infecções   | 19        |
| 1.4.1    | Medidas pré-operatórias   | 20        |
| 1.4.2    | Medidas intraoperatórias  | 21        |
| 1.4.2.1  | Cimento com antibiótico   | 22        |
| 1.4.3    | Medidas pós-operatórias   | 24        |
| <b>2</b> | <b>JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE</b>                                   | <b>26</b> |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS</b>  | <b>27</b> |
| 3.1      | Objetivo Principal  | 27        |
| 3.2      | Objetivos Específicos   | 27        |
| <b>4</b> | <b>METODOLOGIA</b>  | <b>28</b> |
| 4.1      | Tipo de estudo  | 28        |
| 4.2      | Critérios de inclusão e exclusão                                  | 28        |
| 4.3      | Grupos do estudo  | 29        |
| 4.4      | Procedimento cirúrgico  | 30        |
| 4.5      | Parâmetros analisados   | 32        |
| 4.7.     | Acompanhamento clínico  | 33        |
| 4.8.     | Análise estatística   | 33        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS</b>   | <b>35</b> |
| 5.1      | Distribuição dos dados  | 35        |
| 5.2      | Características dos pacientes de acordo com o grupo de tratamento | 35        |
| 5.3      | Identificação do agente microbiano relacionado com a Infecção     | 41        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>5.4</b> | <b>Fatores de risco para infecção .....</b>   | <b>42</b> |
| <b>6</b>   | <b>DISCUSSÃO .....</b>  | <b>43</b> |
| <b>7</b>   | <b>CONCLUSÕES .....</b>   | <b>52</b> |
| <b>8</b>   | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>  | <b>53</b> |
|            | <b>ANEXOS .....</b>   | <b>59</b> |
|            | <b>ANEXO A - LICENÇA DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERE<br/>HUMANOS.....</b> | <b>59</b> |
|            | <b>ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>                   | <b>60</b> |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|      |  |
|------|--|
| AAOS | <i>American Academy Orthopedics Surgery</i> (Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos)               |
| ALBC | <i>Antibiotic laden bone cement</i> (Cimento ósseo carregado com antibiótico)                            |
| AR   | Artrite reumatoide   |
| ASA  | <i>American Society Anesthesiologists</i> (Sociedade Americana de Anestesiologia)                        |
| ATJ  | Artroplastia Total de Joelho   |
| ATQ  | Artroplastia Total de Quadril  |
| AUJ  | Artroplastia Unicompartimental do Joelho   |
| CAE  | Centro de Atenção Especializada  |
| DM   | Diabetes Mellitus  |
| HAS  | Hipertensão arterial sistêmica   |
| IMC  | Índice de Massa Corporal   |
| INTO | Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia  |
| IPA  | Infecção em prótese articular  |
| ISC  | infecção no sítio cirúrgico  |
| MRSA | Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina) |
| MSSA | Methicillin Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> ( <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à metilina)   |
| OA   | Osteoartrose   |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1-1 Esquema representativo da articulação do joelho normal e com as alterações características da osteoartrose..... | 12 |
| Figura 1-2 Artroplastia Total do Joelho.....   | 14 |
| Figura 4-1 Preparo do cimento com antibiótico e implantação dos componentes protéticos.....                                | 31 |
| Figura 5-1 Variáveis demográficas numéricas segundo o grupo de tratamento. ....  | 38 |
| Figura 5-2 Infecção pós artroplastia de joelho em pacientes que utilizaram cimento com ou sem antibiótico.....             | 40 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 5-1 Análise de normalidade da distribuição das variáveis quantitativas.<br>.....  | 35 |
| Tabela 5-2 Características demográficas dos pacientes .....  | 36 |
| Tabela 5-3 Variáveis demográficas numéricas segundo o grupo de tratamento.<br>.....  | 37 |
| Tabela 5-4 Distribuição das comorbidades Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a associação das duas nos pacientes submetidos a Artroplastia Total do Joelho com e sem o uso de antibiótico (ATB) no cimento ósseo..... | 39 |
| Tabela 5-5 Dados dos pacientes com infecção relacionada a artroplastia total do joelho infecção com e sem o uso de antibiótico (ATB). .....  | 40 |
| Tabela 5-6 Perfil das infecções em pacientes submetidos a artroplastia total de joelho primária com e sem o uso de antibiótico (ATB).....  | 41 |
| Tabela 5-7 Fatores de risco para infecção pós Artroplastia Total Primária do Joelho.....   | 42 |

# 1 INTRODUÇÃO

---

## 1.1 Osteoartrose

A Osteoartrose (OA), também designada Doença Articular Degenerativa (DAD), é uma doença multifatorial, de evolução crônica que acomete as articulações. As principais características do comprometimento articular são a destruição da cartilagem de revestimento, a esclerose do osso subcondral, a hiperplasia sinovial e a formação de osteófitos (Figura 1-1). A lesão da cartilagem, osso e membrana sinovial provoca dor levando a um quadro clínico de incapacidade física crônica, sendo importante causa de perda de qualidade de vida (SILVERWOOD et al., 2015).

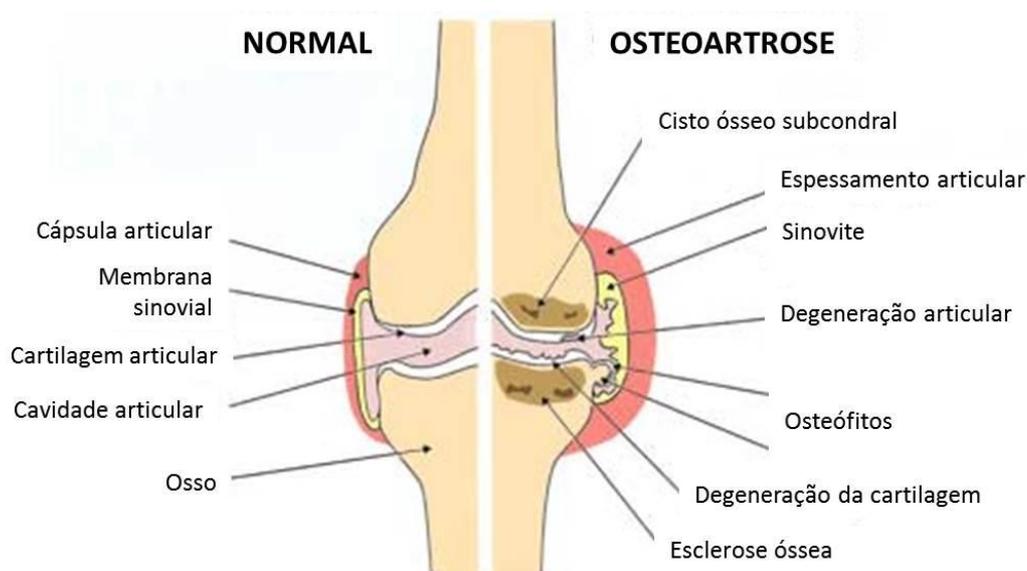


Figura 1-1 Esquema representativo da articulação do joelho normal e com as alterações características da osteoartrose.

Atualmente, a OA é uma das doenças mais frequentemente diagnosticadas, afetando cerca de 15% da população mundial (GUCCIONE et al., 1994; HUNTER, 2013). Nos Estados Unidos, cerca de 100.000 pacientes relatam anualmente algum

grau de dificuldade de locomoção em decorrência de OA do joelho e/ou quadril (HUNTER, 2013). A OA acomete 10% dos homens e 13% das mulheres americanas com idade acima de 60 anos e essa incidência tende a aumentar devido ao crescimento dos índices de obesidade e pelo envelhecimento da população (ZHANG; JORDAN, 2010). Recentemente uma estimativa realizada por Johnson e Hunter (2014) inferiu que até 2020 a incidência de OA irá duplicar.

Os fatores de risco para OA podem estar relacionados com o indivíduo como idade avançada, gênero feminino, obesidade, fatores genéticos, etnia e dieta, ou relacionados com fatores mecânicos como trauma articular, mal alinhamento dos membros inferiores e sobrecarga anormal das articulações (BLAGOJEVIC et al., 2010). Devido à prevalência nas articulações das extremidades inferiores, como o joelho e quadril, a OA é a principal causa de incapacidade músculo esquelética em adultos (LAWRENCE et al., 2008).

A Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos (AAOS) em conjunto com colégio Americano de Reumatologia, baseado em evidências científicas, publicaram recomendações para o tratamento da OA do joelho. A perda de peso associada a exercícios físicos aeróbicos de baixo impacto foram medidas recomendadas com forte significância. O uso de anti-inflamatórios não esteroides e as osteotomias para alinhamento do valgo ou varo também são eficientes no tratamento da OA nas fases iniciais. Por outro lado, a eficácia da utilização de ácido hialurônico intra-articular não foi confirmada pela AAOS (JEVSEVAR, 2013).

## **1.2 Tratamento cirúrgico da osteoartrose**

A artroplastia unicompartmental do joelho (AUJ) é utilizada no tratamento da OA do joelho com resultados bons e excelentes e se associa com índices de

sobrevida de mais de 15 anos (PANDIT et al., 2015). Porém, a AUJ tem indicação restrita por substituir apenas um compartimento do joelho, não impedindo a evolução da OA pela progressão do desgaste do restante da articulação. Além disso, a AUJ resulta em maior número de cirurgias de revisão em comparação a artroplastia total primária do joelho (ATJ) (LIDDLE et al., 2015).

A ATJ consiste na substituição da articulação do joelho por uma prótese metálica (Figura 1-2), e é considerada o padrão ouro para o tratamento da OA em fase avançada com comprometimento articular grave e apresenta excelentes resultados clínicos com índices de sobrevida superiores a 15 anos de evolução (DE MARTINO et al., 2016).

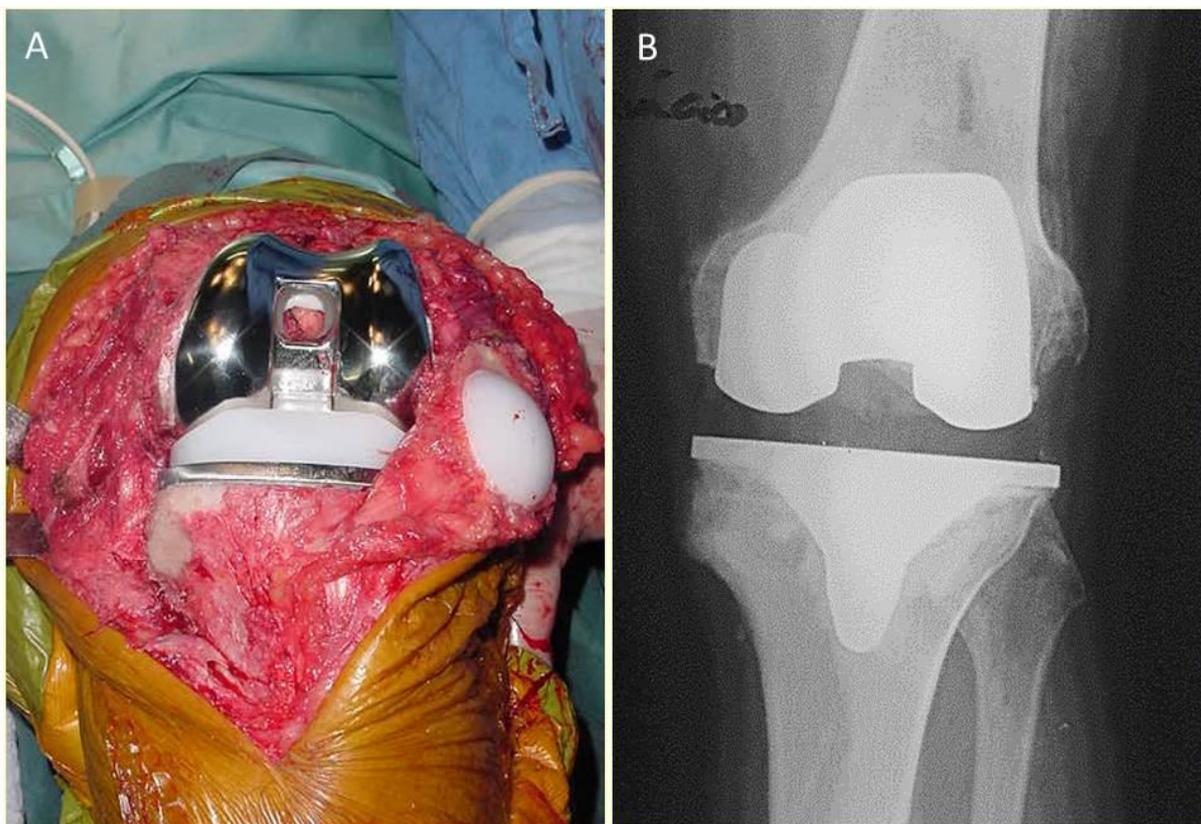


Figura 1-2 Artroplastia Total do Joelho. (A) Imagem intraoperatória mostrando a prótese implantada em substituição à articulação do joelho. (B) Radiografia em antero posterior de pós-operatório de ATJ. Arquivo pessoal.

Anualmente são realizadas nos Estados Unidos aproximadamente um milhão de cirurgias para substituição da articulação do joelho (KURTZ et al., 2014). Até 2030 está previsto que serão realizados 3,48 milhões de procedimentos por ano, o que representa um aumento de 673% em relação ao ano de 2005. Associando esse número à expectativa de aumento de 174% no número de artroplastias totais de quadril (ATQ), estima-se que mais quatro milhões de artroplastias primárias totais conjuntas serão realizadas anualmente nos Estados Unidos (KURTZ et al., 2007).

A ATJ tem um custo de aproximadamente 15.000 dólares para o sistema de saúde norte americano e um custo de 12.000 euros em média para os países da Europa (CRAM et al., 2012; WOUDE et al., 2016). No que concerne a população de idade mais avançada é considerado custo efetivo, ainda que realizada em todos os grupos de risco (LOSINA et al., 2009). A decisão quanto ao local da realização da ATJ é tomada de acordo com disponibilidade de vagas nos hospitais que realizam este tipo de cirurgia. No entanto, quando há a possibilidade de sua ocorrência em um centro de referência para esse procedimento com grande volume de ATJ, tem-se a melhor relação custo benefício, o que não ocorre nos centros de pequeno volume (LOSINA et al., 2009).

### 1.2.1 Falha do tratamento cirúrgico

Nos países desenvolvidos, a taxa de falha das ATJ é baixa, com relatos de menos de 5% no Reino Unido, 4% na Suécia, 5% na Nova Zelândia e 6,8% na Austrália em 10 anos (THIELE et al., 2015; KHAN et al., 2016).

As causas de falha do tratamento cirúrgico podem ser sépticas ou assépticas e a incidência varia em diferentes estudos. Calliess et al. (2015), em uma avaliação retrospectiva de 1449 revisões de ATJ, identificaram 40 causas diferentes de falha,

sendo 68,5% assépticas e 31,5% sépticas. Da mesma forma, dados obtidos a partir dos principais registros de artroplastias demonstram que a indicação mais comum para cirurgia de revisão de ATJ é o afrouxamento asséptico (29,8%), seguido por infecção (14,8%) e dor (9,5%) (KHAN et al., 2016). Um estudo multicêntrico retrospectivo realizado em três centros de referência entre 2000 e 2012 com 820 revisões de ATJ (693 pacientes) demonstrou que as sete principais indicações para a revisão foram o afrouxamento asséptico (23,1%), a infecção (18,4%), o desgaste do polietileno (18,1%), a instabilidade (17,7%), a presença de dor ou rigidez (9,3%), osteólise (4,5%) e mal posicionamento/alinhamento dos componentes protéticos (2,9%). Ainda, a comparação com dados previamente publicados mostra menos indicações de revisão de ATJ para desgaste do polietileno, osteólise, instabilidade e mal alinhamento. Estas mudanças resultam do aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e dos implantes utilizados (DALURY et al., 2013).

Em contraponto, a análise dos dados de 60.355 revisões de ATJ do registro norte americano de artroplastia no período de outubro de 2005 a dezembro de 2006, identificou que as causas mais comuns da falha de ATJ foram infecções (25,2%) e soltura do implante (16,1 %) (BOZIC et al., 2010).

Apesar de não ser a principal causa de falha na maioria das séries publicadas, a infecção é a segunda causa mais comum e apresenta elevado custo social e econômico. Estudos recentes mostram que a infecção periprotética (IPA) resulta em maiores índices de mortalidade do que diversos tipos de câncer (REZAPOOR; PARVIZI, 2015).

## **1.3 Infecção periprotética**

### **1.3.1 Epidemiologia e fisiopatogenia**

Várias cirurgias apresentam risco de contaminação bacteriana, sendo que nas cirurgias que envolvem algum tipo de implante de biomaterial, como as cirurgias ortopédicas, esse risco é maior (MAATHUIS et al., 2005). A IPA pode ocorrer a qualquer momento após a cirurgia e não existe ainda um "padrão de ouro" para o seu diagnóstico (KOH et al., 2014; SHAHI; PARVIZI, 2015).

Em relação à localização, a IPA pode ser classificada como superficial ou profunda, e quanto ao tempo de ocorrência, em precoce ou tardia. A infecção superficial está restrita ao tecido celular subcutâneo e à pele; a infecção profunda atinge a cápsula articular e compromete a prótese com formação de biofilme (ANTONY; FARRAN, 2016). Tradicionalmente as IPA são classificadas de acordo com a fisiopatogenia como precoces, quando ocorrem com menos de três meses após a cirurgia; como intermediária, quando ocorrem de três a 24 meses após a cirurgia e tardia, quando ocorrem com mais de 24 meses (VRGOC et al., 2014). No entanto, essa classificação não é útil para o planejamento do tratamento das IPA e uma nova classificação foi proposta com base na perspectiva de tratamento. Assim, a infecção é considerada precoce quando ocorre até três semanas após a cirurgia e tardia quando acima desse período (ZIMMERLI, 2014).

A infecção profunda após ATJ é uma das complicações mais devastadoras e que gera grande frustração tanto para o paciente como para o cirurgião. Sua incidência varia entre 1 e 23% (CHIU et al., 2002). Com a introdução da antibioticoprofilaxia houve redução substancial desses índices, mas a taxa de

infecção associada a ATJ ainda se mantem entre 0,5% e 2% ( LAFFER et al., 2006; DAINES et al., 2015) .

No Brasil, um estudo realizado pelo Centro de Cirurgia do Joelho do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO) no período de 2004 a 2008, a infecção pós ATJ foi a principal causa de falha precoce (49% de todas as falhas) e a segunda causa de falha tardia (25% dos casos) (COBRA et al., 2009).

### 1.3.2 Fatores de risco para infecções

Os fatores de risco mais frequentemente relacionados com IPA do joelho são artrite reumatóide (AR), infarto do miocárdio, fibrilação atrial e obesidade. Essas condições estão associadas à infecção superficial da ferida cirúrgica, maior duração da cirurgia, maior tempo de internação hospitalar, e a realização de artroplastia bilateral (KURTZ et al., 2010).

Lai et al. (2007), após o cruzamento das informações quanto à idade, ao gênero e ao tipo de procedimento, avaliaram os efeitos individuais e cumulativos de várias comorbidades sobre o risco de desenvolvimento de IPA. Os autores mostraram que a diabetes mellitus (DM) e o número total de comorbidades clínicas estão associados com maior risco de infecção. Essas condições médicas, têm efeito cumulativo e aumentam em 35% o risco de IPA.

Jänsen et al. (2009) avaliaram o Registro Norueguês de Artroplastia com um total de 43.149 pacientes submetidos à ATJ, e apuraram que 387 (0,9%) foram submetidos a cirurgia por infecção em prótese primária de joelho ou cirurgia de revisão. Ao avaliar esse grupo infectado em ATJ (primária e revisão), os fatores de risco identificados foram a própria revisão de ATJ, gênero masculino, AR, problemas de cicatrização da ferida cirúrgica e o nível de constrição do implante. Esses

mesmos pesquisadores posteriormente incluíram a possibilidade da deficiência nutricional ser um fator de risco para infecção de ATJ (JÄMSEN et al., 2012).

#### 1.3.2.1 Impacto das infecções periprotéticas

O tratamento das IPA tem grande impacto econômico. O custo do tratamento de uma única IPA pode variar de 30.000 a 50.000 dólares americanos; já o tratamento de infecções graves causados por organismos resistentes a antibióticos pode ter um custo de até 100.000 dólares (BOZIC et al., 2010; QADIR et al., 2014). Considerando o aumento das ATJ, uma estimativa recente projetou que até o ano de 2030 o custo do tratamento das infecções será de dois a quatro bilhões de dólares por ano (BOSCO et al., 2015).

Dessa forma, o emprego de profilaxia eficiente passou a ter um papel central no planejamento para a redução dos gastos públicos relacionados com o tratamento e com a prevenção de IPA (REZAPOOR; PARVIZI, 2015).

### **1.4 Prevenção das infecções**

O Centro de Controle de Doenças (CDC) nos Estados Unidos da América, órgão responsável pelo controle e prevenção da infecção no sítio cirúrgico (ISC), relata que a ISC é responsável por metade das infecções em pacientes internados e por um quarto de todas as infecções hospitalares (HIDRON et al., 2008).

Várias estratégias preventivas são utilizadas visando à redução das taxas de infecção em ATJ. As estratégias são divididas pelo momento de sua adoção, e são identificadas como pré-operatórias, intra-operatórias ou pós-operatórias. Algumas medidas gerais, como o controle da glicose em pacientes diabéticos ou o uso de

antibióticos profiláticos, abrangem as três fases (MATAR et al., 2010).

#### 1.4.1 Medidas pré-operatórias

São adotadas no período preparatório do paciente para a cirurgia e no dia da sua realização. A maioria das medidas preparatórias do paciente giram em torno da otimização de sua saúde e de rigorosa avaliação clínica pré-operatória. Dentre as medidas pré-operatórias estão incluídas a qualidade do estado nutricional, a avaliação da integridade da pele, suspensão de tabagismo, e descolonização do *Staphylococcus aureus* (MATAR et al., 2010). Para os pacientes com doença coronariana, a função cardíaca deve ser estabilizada, a glicemia deve estar controlada nos diabéticos, pacientes com anemia devem ter as taxas de hemoglobina ajustadas e infecções do trato urinário devem ser investigadas em todos os pacientes (PULIDO et al., 2008). Outras medidas que podem ser associadas são a otimização do estado imunológico e nutricional do paciente. Para o diagnóstico de desnutrição proteico-calórica são considerados valores de transferrina sérica menor do que 200 mg/dL, albumina sérica menor do que 3,5 g/dL e contagem total de linfócitos inferior a 1500 células/mm<sup>3</sup> (CROSS et al., 2014; DAINES; DENNIS; AMANN, 2015). Como consequência da melhora do estado nutricional e do sistema imunológico do paciente, é possível reduzir os índices de IPA (LAVERNIA; SIERRA; BAERGA, 1999).

No dia da cirurgia, a prática recomendada atualmente pela AAOS é a profilaxia antimicrobiana por via endovenosa durante a indução anestésica no intraoperatório (BOSCO et al., 2015).

#### 1.4.2 Medidas intraoperatórias

Pode-se definir como medidas intraoperatórias aquelas que são realizadas no ato cirúrgico com o objetivo de evitar a contaminação bacteriana durante a realização da cirurgia (DAINES; DENNIS; AMANN, 2015).

Uma das causas mais comuns de ISC são os microorganismos da pele, dentre os quais o mais frequente é o *Staphylococcus aureus* (VON EIFF et al., 2001). Vários agentes antissépticos são utilizados com vantagens e desvantagens no preparo da pele durante o intraoperatório. O gluconato de clorexidina, a iodopolvidona e soluções a base de álcool são as mais utilizadas. A clorexidina tem como vantagem a longa durabilidade e eficácia contra bactérias gram positivas e negativas; a iodopolvidona é eficaz na microbiota da pele porém perde seu efeito em contato com o sangue e tem menor durabilidade em relação a clorexidina; o álcool tem boa ação antimicrobiana mas a inflamabilidade e o efeito descontinuado após a secagem são consideradas desvantagens (SHAHI; PARVIZI, 2015). Em conjunto ao preparo da pele, a utilização de adesivos plásticos impregnados com iodo durante a realização da cirurgia reduzem potencialmente a migração bacteriana para ferida cirúrgica (JACOBSON et al., 2005).

Outro fator importante a ser controlado no intraoperatório é o tempo de cirurgia. Procedimentos cirúrgicos com duração de mais de 210 minutos tem risco aumentado de IPA (WILLIS-OWEN; KONYVES; MARTIN, 2010) quando comparado com cirurgias realizadas em menos de 120 minutos. Adicionalmente, o uso rotineiro de duas luvas cirúrgicas reduz a possibilidade de perfuração da segunda luva promovendo proteção tanto para o paciente como para o cirurgião. A troca das luvas durante a cirurgia mostrou ser um método eficaz para evitar perfuração e contaminação em cirurgias de ATQ (AL-MAIYAH et al., 2005).

Há controvérsias sobre a eficácia da diminuição da infecção profunda em ATJ utilizando o ar ultra limpo ou o fluxo laminar (KNOBBEN et al., 2006). Como já está bem estabelecido que pessoas são a principal fonte de bactérias na sala de cirurgia, limitar o trânsito na sala de operação tem um efeito sobre a redução das taxas de ISC (SALASSA; SWIONTKOWSKI, 2014).

#### 1.4.2.1 Cimento com antibiótico

A realização de ATJ utilizando cimento ósseo carregado com antibiótico (ALBC, do inglês *Antibiotic laden bone cement*) de forma rotineira persiste até os dias atuais como tema controverso na prática clínica (PARVIZI et al., 2015). Inicialmente o antibiótico era adicionado manualmente ao cimento durante a cirurgia e após alguns anos passou a ser disponibilizado comercialmente (HANSEN et al., 2014), que é amplamente utilizado na Europa, tanto em ATJ como em ATQ, na profilaxia de infecção profunda (RANDELLI et al., 2010). A comparação entre as formulações manual e comercial mostra que não há diferença da disponibilidade do antibiótico, tampouco existem estudos que mostrem a superioridade do produto comercial sobre o cimento com antibiótico adicionado manualmente (MCLAREN et al., 2009).

O registro norueguês de artroplastias, com 10.905 ATQ primárias em 1997 e 22.170 em 2003, mostrou baixo índice de falha séptica e asséptica quando utilizado ALBC. Os pacientes que receberam apenas antibioticoprofilaxia sistêmica apresentaram 1,8 vezes mais chance de desenvolver infecção do que aqueles que receberam ALBC (ESPEHAUG et al., 1997; ENGESAETER et al., 2003).

O uso de ALBC não é autorizado como profilaxia de infecção em ATJ pelo órgão regulador dos Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA). Contudo,

Heck et al (1995) demonstraram que de 10-13% dos cirurgiões ortopédicos americanos usam ALBC de rotina em ATJ e ATQ.

Em um estudo retrospectivo com 3.292 pacientes submetidos a ATJ, a taxa de infecção geral em um ano foi 0,67% (22/3.292). Em 30 dias a taxa de infecção para os pacientes que não receberam ALBC e para aqueles que receberam foi respectivamente de 0,29% e 0,20%; em seis meses foi 0,39% e 0,54%; e em um ano foi 0,78% e 0,61%. O estudo não evidenciou diferença entre os grupos em nenhum dos tempos avaliados (QADIR et al., 2014).

Hansen e colaboradores avaliaram retrospectivamente 11.494 ATJ e mostraram que a taxa de infecção nos procedimentos em que foi usado o ALBC foi menor (0,7%, 59/8.441) do que naqueles que utilizaram cimento sem antibiótico (2%, 61/3.053). Neste estudo, os autores observaram que o risco de desenvolvimento de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) foi cerca de duas vezes maior quando era utilizado cimento sem antibiótico. Os autores mostraram ainda que o uso de antibiótico no cimento não influenciou nem o padrão das infecções e nem a resistência microbiana. Entretanto, por se tratar de um estudo retrospectivo, em que os grupos corresponderam a períodos distintos (antes e após 2003), diversos fatores podem ter contribuído para os resultados observados no estudo tais como critérios rígidos na seleção do paciente, otimização da condição pré-operatória e uso de descolonização nasal com clorexidina (HANSEN et al., 2014).

Em um estudo prospectivo randomizado avaliando 178 ATJ com ALBC e 162 com cimento sem antibiótico foi observada maior incidência de infecções no grupo controle que utilizou cimento sem antibiótico. Entretanto, todos os pacientes com infecção (cinco) eram diabéticos. Quando os autores reavaliaram a amostra sem os

pacientes diabéticos, o percentual de infecção entre os grupos foi semelhante, sugerindo um benefício da medida somente no grupo de maior risco (CHIU et al., 2002).

Em estudo retrospectivo, com base no Registro Americano de Artroplastias, com 22.889 ATJ primárias entre 2003 e 2007, foi observada maior taxa de infecção nos pacientes que receberam cimento com antibiótico (1,4% vs 0,7%). Entretanto, o grupo que utilizou antibiótico no cimento em sua maioria eram pacientes com DM, escore de ASA 3 (Sociedade Americana de Anestesiologia, do inglês *American Society Anesthesiologists*) e portadores de doença reumática ou sequela de fratura, ou seja, pacientes que pertenciam a grupos de risco (GANDHI et al., 2009; NAMBA et al., 2009).

O consenso internacional constituído por mais de 400 especialistas de 52 países e 130 sociedades ortopédicas concluiu que o cimento carregado com antibiótico pode reduzir IPA, porém deve ser utilizado somente em grupos de risco para infecção (SHAHI; PARVIZI, 2015).

#### 1.4.3 Medidas pós-operatórias

Os fatores de risco para infecção no pós-operatório de ATJ incluem o uso prolongado de cateteres urinários, transfusão sanguínea, procedimentos dentários, urológicos e gastrointestinais e drenagem prolongada de ferida cirúrgica (DAINES; DENNIS; AMANN, 2015). O uso contínuo de catéter vesical no pós-operatório deve ser evitado e, quando necessário, não deve ultrapassar 24 horas, pois o risco de contaminação e disseminação bacteriana hematogênica aumenta com o decorrer do tempo (WALD et al., 2008). A transfusão sanguínea, associada por alguns autores com o aumento da taxa de infecção pós ATJ (INNERHOFER et al., 2005), não foi

confirmada como fator preditivo para infecção em artroplastia por outros autores (NEWMAN et al., 2014).

A drenagem prolongada da ferida cirúrgica pode levar à infecção profunda em ATJ, e a presença de hematoma no subcutâneo pode constituir um meio de cultura para bactérias, aumentar a tensão sobre as bordas da ferida e dificultar a cicatrização. Cerca de 30% dos pacientes submetidos a drenagem prolongada desenvolvem IPA e na abordagem inicial devem ser tratados com desbridamento cirúrgico e lavagem exaustiva da ferida cirúrgica . Outra medida que pode reduzir a IPA é a implantação de hábitos que assegurem boa higiene bucal (JEVSEVAR; ABT, 2013) .

## 2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

---

A ATJ é um tratamento efetivo para pacientes com destruição articular avançada por OA primária ou secundária, que resulta em alívio algico significativo e melhora funcional da articulação do joelho e da qualidade de vida do paciente. Com a projeção de diversas fontes de que nos próximos quinze anos serão realizadas, apenas nos Estados Unidos, quatro milhões de substituições articulares por ano, será inevitável que as complicações por IPA aumentem na mesma proporção, vindo a atingir percentuais que eventualmente inviabilizem os custos para os sistemas suplementares e públicos de saúde.

Apesar da adoção de diversos cuidados de assepsia e do uso profilático de antibiótico venoso na maioria dos centros especializados como o INTO, a incidência de IPA após ATJ primária do joelho ainda é diagnosticada em cerca de 2% dos pacientes. Nossa hipótese é que o uso de cimento com antibiótico em ATJ é uma importante medida profilática, capaz de reduzir os índices de IPA, particularmente em pacientes com maior risco para desenvolver infecção.

### **3 OBJETIVOS**

---

#### **3.1 Objetivo Principal**

Avaliar a eficácia da adição do antibiótico ao cimento ósseo na artroplastia total de joelho primária como forma de prevenção de infecção profunda.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Comparar a taxa de infecção profunda em pacientes submetidos a artroplastia total primária do joelho com e sem adição de vancomicina ao cimento ortopédico;
- Avaliar a ocorrência de reações adversas à adição de vancomicina ao cimento ósseo;
- Avaliar a influência de comorbidades nas taxas de infecção pós artroplastia total do joelho.

## **4 METODOLOGIA**

---

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e controlado realizado com os pacientes submetidos a ATJ no Centro de Atenção Especializada (CAE) do Joelho do INTO no período compreendido entre julho de 2010 e dezembro de 2013.

As cirurgias foram realizadas por três cirurgiões do CAE do Joelho, membros da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia e da Sociedade Brasileira do Joelho.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional sob o número CAAE 0036.0.305.00-10 (Anexo A) e os voluntários foram informados e incluídos após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

### **4.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos na amostra pacientes portadores de OA primária e secundária com indicação de ATJ. A inclusão no estudo se deu sequencialmente pela ordem de posição dos pacientes na lista de espera para ATJ primária do INTO. Não houve limite de idade e nem restrição quanto ao gênero dos participantes.

Não foram recrutados para estudo pacientes submetidos a AUJ, pacientes que realizaram artroplastia de revisão ou qualquer cirurgia prévia na articulação e pacientes com evidências de infecção articular, ou com coagulopatias congênitas ou adquiridas.

### 4.3 Grupos do estudo

Após a aplicação dos critérios de exclusão, permaneceram no estudo 286 voluntários, que foram distribuídos em dois grupos:

- Cimento sem antibiótico (Sem ATB, n=158): submetidos a ATJ com técnica padrão, utilizando prótese Press Fit Condylar Sigma ® Sigma (PFC sigma/ DePuy-Synthes®, CA, EUA) cimentada com cimento convencional (DePuy-Synthes®) sem adição de antibiótico.

- Cimento com antibiótico (Com ATB, n=128): submetidos a ATJ com técnica padrão, utilizando prótese PFC® Sigma (DePuy) utilizando cimento com adição do antibiótico vancomicina na proporção de 2g por 40g de cimento. A mistura do antibiótico com o cimento foi realizada pelo cirurgião principal durante o ato cirúrgico.

A aleatorização dos participantes do estudo foi realizada pelo último número do prontuário, da seguinte forma: pacientes cadastrados na instituição com número de prontuário ímpar foram alocados no grupo “Sem ATB” e, portanto, submetidos a cirurgia primária utilizando cimento convencional; pacientes com número de prontuário par foram alocados no grupo “Com ATB”, utilizando cimento com vancomicina.

De acordo com o protocolo institucional, todos os pacientes receberam profilaxia antimicrobiana padrão com 2g de cefazolina venosa na indução anestésica, complementada com duas doses adicionais de 1g a cada oito horas. A prevenção de eventos tromboembólicos foi realizada com heparina de baixo peso molecular por via subcutânea (Clexane®, Sanofi Aventis) em dose única diária de 40 mg, iniciada 12h após o término da cirurgia e mantida por dez dias.

#### **4.4 Procedimento cirúrgico**

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia raquidiana associada a bloqueio periférico do nervo isquiático e do nervo femoral com auxílio de instrumento de eletroestimulação. Os procedimentos foram realizados com ou sem isquemia com manguito pneumático posicionado na porção proximal da coxa e inflado com pressão de 300 mmHg. A articulação do joelho foi abordada através de acesso parapatelar medial com o paciente posicionado em decúbito dorsal. Os guias femoral e tibial foram introduzidos após a liberação das estruturas musculares, capsulares e ligamentares para direcionar os cortes ósseos e obter o alinhamento correto dos componentes protéticos. Após os cortes ósseos foi realizada a cimentação dos componentes protéticos e, em seguida, o fechamento por planos até a pele. Em todos os pacientes foi colocado um único dreno de 4,8mm (Hemovac<sup>®</sup>, Zimmer), mantido por 24h. Foram utilizados apenas implantes do sistema PFC Sigma póstero-estabilizado, fixados com cimento ósseo com ou sem antibiótico (Figura 4-1).



Figura 4-1 Preparo do cimento com antibiótico e implantação dos componentes protéticos. (A) Cimento ortopédico convencional (DePuy-Synthes®) utilizado nos procedimentos. (B) Antibiótico Vancomicina. (C) Componentes tibial e femoral da prótese Press Fit Condylar (Sigma). (D) Adição de 2g antibiótico vancomicina para cada 40g de cimento. (E) Mistura do antibiótico ao cimento durante o ato cirúrgico. (F) Cimento em estado líquido após a mistura. (G) Colocação do cimento carregado com antibiótico no componente tibial e femoral (H). (I) Implantação do componente femoral com o cimento carregado com antibiótico. Arquivo pessoal.

#### **4.5 Parâmetros analisados**

No período pré-operatório, através da consulta no registro médico, foram obtidas informações gerais sobre os pacientes tais como gênero, idade, diagnóstico nosológico da lesão articular, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) segundo critérios da Organização Mundial de Saúde, risco cirúrgico segundo critérios da ASA (SAKLAD, 1941) níveis plasmáticos de proteínas totais e frações. Como diagnóstico nosológico da lesão articular foram considerados: OA primária, artrite reumatóide, osteonecrose e sequela de fratura. Esses dois últimos foram considerados como “outros” na análise dos dados. Também foi registrada a presença de DN, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças reumatológicas.

No período intraoperatório foi coletado o tempo de cirurgia registrado pelo anestesista tendo como marcos temporal a incisão e o fechamento da pele.

#### **4.6 Diagnóstico de infecção**

O diagnóstico de infecção associado a ATJ foi estabelecido em conjunto com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar com base na história clínica e nos sinais e sintomas dos pacientes. A confirmação diagnóstica foi feita de acordo com o protocolo da Instituição, através da cultura e antibiograma dos fragmentos teciduais obtidos no intra-operatório. As amostras foram cultivadas em meio de cultura agar sangue, agar chocolate e MacConkey, sendo consideradas positivas quando houve crescimento bacteriano do mesmo microorganismo em pelo menos duas amostras. Nos casos em que há crescimento bacteriano em uma amostra são avaliados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e considerados positivos dependendo do contexto clínico.

#### **4.7. Acompanhamento clínico**

Os pacientes foram submetidos ao acompanhamento institucional de rotina que consistiu em avaliações clínico-laboratoriais com quinze dias, dois, seis, doze e vinte e quatro meses. O acompanhamento foi realizado no ambulatório do INTO pela equipe do CAE do Joelho. A ocorrência de complicações no pós-operatório como tempo e presença de infecção superficial ou profunda, necrose cutânea, trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio, reações alérgicas sintomáticas, necessidade de reinternação ou de reoperação foram investigadas em todos os participantes e comparadas entre os grupos.

#### **4.8. Análise estatística**

Os dados numéricos (variáveis quantitativas) foram expressos sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão, mediana, amplitude interquartílica, mínimo e máximo. Os dados categóricos (variáveis qualitativas) foram expressos sob a forma de frequência (n) e percentual (%).

A análise de distribuição dos dados numéricos foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis com distribuição normal, utilizou-se um teste paramétrico, o teste *t* de Student. Quando a distribuição dos dados se mostrou não-normal foi utilizado o teste não paramétrico, de Mann-Whitney, para comparação entre os grupos de tratamento. Em todas as análises, foi adotada a significância de 5%. Para as análises dos dados categóricos foi utilizado o teste qui-quadrado ou exato de Fisher. A análise estatística foi realizada no programa GraphPad Prism versão 5.00 para Windows ("Home - graphpad.com", [s.d.]). A significância global de

cada um dos modelos de regressão logística foi avaliada pelo teste de Wald utilizando o software estatístico R, versão 3.3.0 (<https://www.R-project.org>).

## 5 RESULTADOS

---

### 5.1 Distribuição dos dados

As variáveis quantitativas foram testadas quanto a distribuição (Tabela 5-1). Não foram obtidos dados sobre os valores séricos de albumina e globulina de 31 pacientes. Em 16 pacientes não foi realizada isquemia do membro devido a problemas na colocação do manguito ou porque o paciente tinha diagnóstico prévio de aterosclerose da artéria poplítea. Em um paciente não foi obtido o registro do tempo de cirurgia.

Tabela 5-1 Análise de normalidade da distribuição das variáveis quantitativas.

| Variável          | n   | Valor P | Distribuição* |
|-------------------|-----|---------|---------------|
| Idade             | 286 | <0,0001 | Não normal    |
| IMC               | 278 | <0,031  | Não normal    |
| Globulina         | 255 | 0,879   | Normal        |
| Albumina          | 255 | <0,0001 | Não normal    |
| Tempo de cirurgia | 269 | <0,003  | Não normal    |

\*teste de Shapiro-Wilk

### 5.2 Características dos pacientes de acordo com o grupo de tratamento

Os pacientes selecionados foram randomizados em dois grupos de tratamento (cimento com e sem adição de vancomicina). O grupo “Com ATB” foi composto por 128 pacientes que utilizaram antibiótico no cimento ortopédico e o grupo “Sem ATB” (controle) foi composto por 158 indivíduos que não utilizaram antibiótico no cimento. Não houve perda de seguimento dos pacientes.

O grupo controle “Sem ATB” foi composto por 25 homens e 133 mulheres e o grupo “Com ATB” por 28 homens e 100 mulheres, não havendo diferença entre a proporção de gêneros entre os dois grupos ( $p=0,221$ ). A escala de risco cirúrgico segundo critérios da ASA não apresentou diferença de proporção entre os dois grupos ( $p=0,843$ ), sendo a classificação ASA 2 mais frequente. A ATJ foi indicada para o tratamento de AO primária ou AR, não havendo diferença entre a prevalência das duas doenças nos dois grupos ( $p=0,910$ ) (Tabela 5-2). Foram considerados na categoria de diagnóstico “outros”, dois pacientes do grupo “Com ATB” com osteonecrose e, no grupo “Sem ATB”, um paciente hemofílico e um com OA em consequência de seqüela de fratura.

Tabela 5-2 Características demográficas dos pacientes

| <b>Parâmetro</b>   | <b>Com ATB<br/>(n = 128)</b> | <b>Sem ATB<br/>(n = 158)</b> | <b>p Valor</b>     |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| <b>Gênero</b>      |                              |                              |                    |
| Masculino          | 21,8% (28/128)               | 15,8% (25/158)               | 0,221 <sup>a</sup> |
| Feminino           | 78,1% (100/128)              | 84,1% (133/158)              |                    |
| <b>ASA</b>         |                              |                              |                    |
| 1                  | 6,2% (8/128)                 | 5,1% (8/158)                 | 0,843 <sup>b</sup> |
| 2                  | 92,2% (118/128)              | 90,5% (143/158)              |                    |
| 3                  | 2,3% (3/128)                 | 3,2% (5/158)                 |                    |
| <b>Diagnóstico</b> |                              |                              |                    |
| OA                 | 78,9% (101/128)              | 70,2% (111/158)              | 0,910 <sup>b</sup> |
| AR                 | 19,5% (25/128)               | 15,2% (24/158)               |                    |
| Outros             | 1,6% (2/128)                 | 1,3% (2/158)                 |                    |

<sup>a</sup>teste exato de Fisher; <sup>b</sup>teste Qui-quadrado. ASA: *Classificação de risco cirúrgico da American Society of Anesthesiologists*; OA: *Osteoartrose*; AR: *Artrite Reumatóide*

A mediana das características demográficas numéricas foi semelhante entre os grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa para a idade ( $p=0,429$ ) e IMC ( $p=0,597$ ). Os níveis séricos de albumina ( $p=0,555$ ) e globulina

( $p=0,566$ ), e o tempo para a realização do procedimento cirúrgico ( $p=0,087$ ) não diferiu entre os dois grupos. A mediana do tempo de cirurgia para o grupo “Com ATB” foi de 90 minutos variando de 40 a 150 ( $p=0,087$ ) e para o grupo “Sem ATB” foi de 85 minutos com variação de 46 a 147 (Tabela 5-3 e Figura 5-1).

Tabela 5-3 Variáveis demográficas numéricas segundo o grupo de tratamento.

| Variável basal              | Com ATB (n=128) |              |      |      |  | Sem ATB (n=158) |              |      |       |                    | Valor <i>p</i> |
|-----------------------------|-----------------|--------------|------|------|--|-----------------|--------------|------|-------|--------------------|----------------|
|                             | mediana         | quartis      | mín  | máx  |  | mediana         | quartis      | mín  | máx   |                    |                |
| Idade (anos)                | 68,0            | 61,0 - 73,0  | 33,0 | 83,0 |  | 66,0            | 61,0 - 72,3  | 30,0 | 82,0  | 0,429 <sup>a</sup> |                |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )    | 30,4            | 26,8 - 32,6  | 15,0 | 43,8 |  | 29,3            | 25,7 - 33,2  | 18,0 | 44,9  | 0,597 <sup>a</sup> |                |
| Globulina (g/dL)            | 2,8             | 2,2 - 3,2    | 0,4  | 4,5  |  | 2,7             | 2,1 - 3,3    | 0,06 | 5,5   | 0,566 <sup>b</sup> |                |
| Albumina (g/dL)             | 3,5             | 3,2 - 4,0    | 1,9  | 7,1  |  | 3,6             | 3,3 - 3,9    | 2,2  | 6,9   | 0,555 <sup>a</sup> |                |
| Tempo de cirurgia (minutos) | 90,0            | 78,0 - 105,5 | 40,0 | 150  |  | 85,0            | 72,0 - 100,0 | 46,0 | 147,0 | 0,087 <sup>a</sup> |                |

IMC: índice de massa corporal; Quartis: Q1 – Q3, mín.: mínimo, máx.: máximo

<sup>a</sup>teste de Mann-Whitney; <sup>b</sup>teste t não pareado

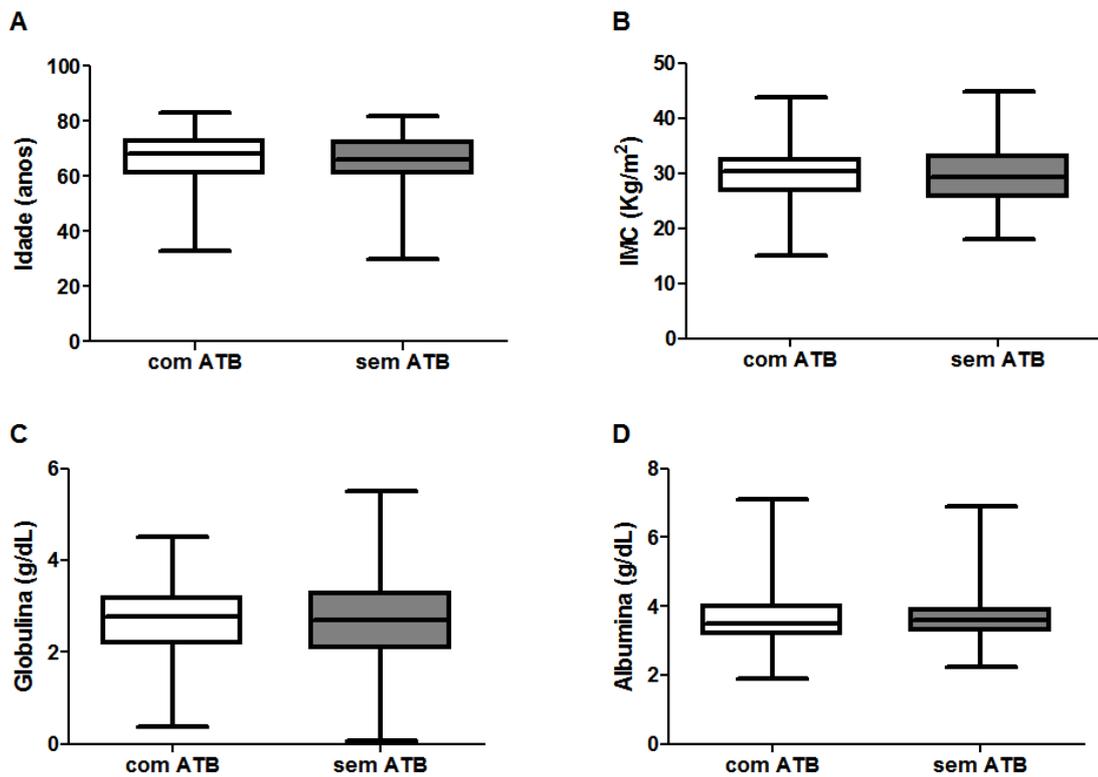


Figura 5-1 Variáveis demográficas numéricas segundo o grupo de tratamento.

Quanto a presença de comorbidades, três pacientes do grupo “Sem ATB” apresentavam DM, 94 apresentavam HAS e 32 apresentavam a associação das duas comorbidades. No grupo “Com ATB”, três eram diabéticos, 74 eram hipertensos e 23 apresentavam a associação entre DM e HAS. Não houve diferença entre os grupos para a presença de DM ( $p=0,706$ ), de HAS ( $p=0,474$ ) ou de ambas as condições associadas ( $p=0,654$ ) (Tabela 5-4). Não foram relatadas ou verificadas reações alérgicas locais ou sistêmicas ou eventos adversos em nenhum paciente no período de acompanhamento.

Tabela 5-4 Distribuição das comorbidades Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a associação das duas nos pacientes submetidos a Artroplastia Total do Joelho com e sem o uso de antibiótico (ATB) no cimento ósseo.

| <b>Comorbidades</b> | <b>Com ATB<br/>(n=128)</b> | <b>Sem ATB<br/>(n=158)</b> | <b>p Valor</b> |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| <b>DM</b>           | 3                          | 3                          | 0,706          |
| <b>HAS</b>          | 74                         | 94                         | 0,474          |
| <b>DM+HAS</b>       | 23                         | 32                         | 0,654          |

Nos 24 meses de acompanhamento dos pacientes, o percentual geral de infecção foi 2,09% (n=6), não havendo diferença (p=0,466) entre o grupo “Com ATB” (n=2 ou 1,56%) e “Sem ATB” (n=4 ou 2,53%) (Figura 5-2). Os pacientes que evoluíram com IPA foram submetidos a nova intervenção cirúrgica. A média de tempo entre a realização da cirurgia e o diagnóstico de infecção da ATJ foi de 250 dias, com um tempo mínimo de 27 dias e um tempo máximo de 915 dias (Tabela 5-6). Um paciente teve o tempo de acompanhamento maior do que dois anos, pois o mesmo passou a residir fora do Estado do Rio de Janeiro, o que atrasou o acompanhamento e impediu a definição exata do momento de início da infecção.

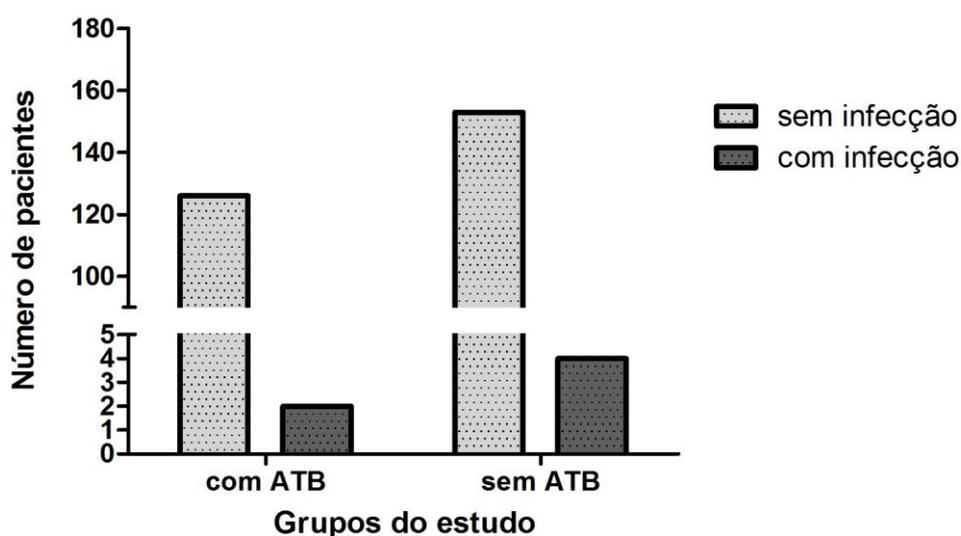


Figura 5-2 Infecção pós artroplastia de joelho em pacientes que utilizaram cimento com ou sem antibiótico.

Devido ao número reduzido de pacientes que evoluíram com infecção, não foi possível realizar análise estatística dos dados numéricos, que estão apresentados de forma descritiva na tabela 5-5.

Tabela 5-5 Dados dos pacientes com infecção relacionada a artroplastia total do joelho infecção com e sem o uso de antibiótico (ATB).

| Parâmetro                               | Com ATB<br>(n = 2) | Sem ATB<br>(n = 4) |
|---|--------------------|--------------------|
| <b>Idade (anos)</b>                     | 62,5 ± 16,26       | 62,7 ± 10,2        |
| <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>           | 32,2 ± 5,9         | 31,3 ± 6,8         |
| <b>Proteína Total (g/dL)</b>            | 5,3 ± 0,3          | 6,8 ± 0,6          |
| Albumina (g/dL)                         | 3,45 ± 1,06        | 3,8 ± 0,2          |
| Globulina (g/dL)                        | 1,9 ± 0,7          | 3,0 ± 0,4          |
| <b>Tempo de cirurgia (minutos)</b>      | 80,0 ± 10,0        | 102,5 ± 6,57       |
| <b>Mulheres/Homens</b>                  | 2                  | 1/3                |
| <b>Pacientes com osteoartrose</b>       | 0                  | 4                  |
| <b>Pacientes com artrite reumatoide</b> | 2                  | 0                  |
| <b>Hipertensão arterial</b>             | 2                  | 3                  |
| <b>Diabetes mellitus</b>                | 0                  | 0                  |

Número de casos/número total pacientes no grupo; Média ± desvio padrão; IMC: Índice de massa corpórea.

Os quatro pacientes do grupo “Sem ATB” que evoluíram com infecção tinham diagnóstico de OA, e os dois do grupo “Com ATB” tinham diagnóstico de AR. Três dos quatro pacientes do grupo “Sem ATB” e os dois do grupo “Com ATB” eram hipertensos. Nenhum dos seis pacientes era diabético.

### 5.3 Identificação do agente microbiano relacionado com a Infecção

Em todos os pacientes que evoluíram com infecção o microorganismo foi identificado. No grupo “Sem ATB”, a infecção estava relacionada com MRSA (n=2), uma infecção foi por MSSA (n=1) e por *E. Coli* (n=1). No grupo “Com ATB” foi isolado, em um dos pacientes, MSSA e *P. mirabilis* no outro paciente (Tabela 5-6).

Tabela 5-6 Perfil das infecções em pacientes submetidos a artroplastia total de joelho primária com e sem o uso de antibiótico (ATB).

| Paciente | Grupo   | Tempo do diagnóstico de infecção (dias) | Microorganismo           |
|----------|---------|---|--------------------------|
| 1        | Sem ATB | 915                                     | MRSA                     |
| 2        | Sem ATB | 449                                     | MSSA                     |
| 3        | Sem ATB | 29                                      | <i>Escherichia coli</i>  |
| 4        | Sem ATB | 27                                      | MRSA                     |
| 5        | Com ATB | 46                                      | MSSA                     |
| 6        | Com ATB | 39                                      | <i>Proteus mirabilis</i> |

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; MSSA: *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina

#### 5.4 Fatores de risco para infecção

Com o objetivo de identificar de fatores de risco para infecção pós ATJ neste estudo, foi realizada análise de regressão logística simples que não revelou significância para nenhuma das variáveis testadas (Tabela 5-7).

Tabela 5-7 Fatores de risco para infecção pós Artroplastia Total Primária do Joelho.

| <b>Variável</b>                | <b><i>p</i> valor *</b> |
|--------------------------------|-------------------------|
| Diabetes mellitus              | 0,656                   |
| Gênero masculino               | 0,113                   |
| Idade                          | 0,212                   |
| Índice de massa corporal (IMC) | 0,494                   |
| Proteínas totais               | 0,926                   |

\*Teste de Wald

## 6 DISCUSSÃO

---

Os resultados deste estudo prospectivo randomizado com 286 pacientes submetidos a ATJ primária, com ou sem adição de vancomicina ao cimento ósseo, não evidenciaram diferença quanto às taxas de infecção relacionadas com a artroplastia. O uso do antibiótico também não interferiu com os resultados clínicos e não mostrou relação com a ocorrência de reações adversas. Embora não seja possível estabelecer a partir dos nossos resultados um protocolo para o uso de antibiótico no cimento ósseo nas artroplastias totais primárias de joelho, o seu uso em pacientes considerados de risco é sustentado pela metanálise (WANG et al., 2013) e pelo estudo prospectivo (CHIU et al., 2002).

A distribuição entre os grupos de tratamento foi homogênea em relação ao gênero, ao risco cirúrgico (ASA), ao diagnóstico, à idade, ao IMC, à concentração sérica de proteínas e quanto ao tempo de cirurgia, refletindo a aleatoriedade da seleção dos pacientes.

Apesar de não ter havido diferença entre a proporção de gêneros entre os dois grupos, a nossa amostra foi constituída por um maior número de mulheres. O grupo controle “sem ATB” foi composto por 15,8% homens e 84,1% mulheres e o grupo “Com ATB” por 21,8% homens e 78,1% mulheres, Em outros estudos semelhantes com ATJ, o gênero feminino também foi preponderante, o que pode ser justificado pela maior incidência de OA em mulheres. Nos Estados Unidos, 11,5% da população com mais de cinquenta anos tem diagnóstico de OA do joelho (WEINSTEIN et al., 2013), sendo que o risco de desenvolver a doença sintomática é de aproximadamente 47% para mulheres e 40% para os homens (JOHNSON; HUNTER, 2014).

Semelhante ao nosso estudo, Qadir et al. (2014) relatam maior percentual de mulheres submetidas a ATJ (63,3% de mulheres e 36,7% de homens). Esta proporção se mantém mesmo quando os pacientes são estratificados em subgrupos dentro do estudo. Já Chiu et al. (2002), em estudo com desenho semelhante e pacientes com características demográficas similares, mostrou inversão de gênero com predominância de homens, provavelmente devido ao fato do estudo ter sido conduzido em um hospital militar. Em relação à ocorrência de infecção, a razão de chance de infecção em homens em comparação com mulheres é de 2,18 (HINAREJOS et al., 2013). Uma análise do registro finlandês com 43.149 ATJ primárias e de revisão, com seguimento mínimo de três anos, também já tinha demonstrado haver maior risco de infecção pós-operatória profunda em pacientes do gênero masculino (JÄMSEN et al., 2009). No nosso estudo, a proporção da infecção entre os generos se manteve igual, porém o baixo número de pacientes com infecção não nos permite concluir sobre influência do gênero.

Em relação ao diagnóstico, a OA foi a principal causa de doença articular, prevalecendo (74,1%) sobre o diagnóstico de AR (17,1%). Na literatura também há relato de maior proporção de pacientes submetidos a ATJ por OA, provavelmente em função da sua alta prevalência nos países industrializados (11,5% para OA e 0,5-1,0% para AR) (SCOTT et al., 2010; WEINSTEIN et al., 2013). Qadir et al. (2014) observaram percentual menor (8,4%) de pacientes com AR.

Em nosso estudo prevaleceram os pacientes com classificação ASA tipo 2 em ambos os grupos, seguindo o padrão de predominância nesse tipo de cirurgia, uma vez que pacientes com ASA > 2 apresentam um maior risco associado a ATJ (MATAR et al., 2010). Excepcionalmente, Namba et al. (2009) em avaliação retrospectiva de 22.889 procedimentos mostraram predominância de pacientes com

classificação ASA tipo 3 (41,9%) no grupo que utilizou cimento com antibiótico devido a indicação do seu uso nesse grupo de risco.

Em relação a faixa etária dos pacientes que constituíram a nossa casuística, observamos que a mediana de idade foi de 66 anos no grupo “Sem ATB” e 68 anos no grupo “Com ATB”. Apesar do tempo entre a indicação cirúrgica e a realização da ATJ ter sido particularmente longo, os participantes do presente estudo tem o mesmo perfil da idade de pacientes operados nos países desenvolvidos. A média de idade em um grupo de 1.625 pacientes submetidos a ATJ no Canadá, sem e com antibiótico adicionado ao cimento foi 67,1 e 65,1 anos respectivamente (GANDIH et al., 2009).

A obesidade mórbida ( $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ) e a obesidade ( $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ ) combinada com diabetes são fatores de risco para IPA após ATJ (DOWSEY; CHOONG, 2009). Jåmsen et al. (2012) avaliaram a incidência de infecções periprotéticas durante um ano após a cirurgia em uma série de um único centro com 7.181 ATJ primárias realizadas entre 2002 e 2008. A taxa de infecção foi de 0,37% nos pacientes com IMC normal e de 4,66% no grupo de obesos mórbidos. Na nossa amostra, a mediana do IMC foi de  $29,3 \text{ Kg/m}^2$  para o grupo “Sem ATB” e  $30,4 \text{ Kg/m}^2$  para o grupo “Com ATB”. Apesar de não haver diferença entre o percentual de obesidade nos dois grupos, 17 pacientes eram obesos mórbidos e 30 eram obesos e diabéticos, porém nenhum deles desenvolveu infecção e a regressão logística demonstrou que na nossa casuística a obesidade não representou um fator de risco para IPA.

A concentração sérica de albumina é um dos indicadores mais relevantes e simples da avaliação do *status* nutricional (CROSS et al., 2014) e o parâmetro

recomendado para pacientes submetidos a artroplastias é de 3,5 g/dL até 5,0 g/dL (REZAPOOR; PARVIZI, 2015). A mediana da concentração de albumina em nossa série foi de 3,6 g/dL e 3,5 g/dL no grupo “Sem ATB” e “Com ATB”, respectivamente. Do total dos 286 pacientes, 96 apresentavam concentração de albumina menor do que 3,5 g/dl e, dentre esses, um paciente de cada grupo apresentou infecção periprotética. No entanto, não podemos atribuir a infecção nesses dois pacientes à taxa de albumina, pois a baixa dosagem de albumina (<3,5 g/dL) somente pode ser considerada como fator preditivo para IPA quando for associada a baixa dosagem de linfócitos (<1.500 células/mm<sup>3</sup>) e de transferrina sérica pré-operatória (<200 mg/dL) (CROSS et al., 2014). Como na ocasião da coleta de dados esses dois últimos parâmetros não foram incluídos no protocolo, não é possível inferir a influência da desnutrição proteico-calórica no desfecho infecção. Entretanto, a análise de regressão sugere que não há influência da dosagem de proteínas sobre a infecção.

O tempo de cirurgia é um fator de risco para infecção periprotética, em especial quando ultrapassa 210 minutos (KURTZ et al., 2010). Em nossa amostra a mediana do tempo foi 85 minutos no grupo “Sem ATB” e 90 minutos no grupo “Com ATB” e, nenhum paciente dos dois grupos teve um tempo cirúrgico maior do que 210 minutos.

Dentre as comorbidades, a DM está associada ao aumento dos índices de infecção após artroplastia, ao ponto de pacientes diabéticos serem considerados “grupo de risco” para infecção (ONG et al., 2009). Um estudo coorte com 56.217 pacientes, 404 pacientes (0,72%) apresentaram infecção profunda após ATJ sendo

que a alta prevalência de diabéticos nesta amostra (35,9%) acarretou em um aumento de 1,28 mais vezes para desenvolver infecção (NAMBA et al., 2013).

Na amostra do nosso estudo foram incluídos 34 pacientes diabéticos no grupo “Sem ATB” e 26 pacientes no grupo “Com ATB”, porém nenhum deles desenvolveu infecção. Chiu et al. (2001) realizaram um estudo prospectivo duplo-cego e randomizado com 78 pacientes diabéticos para avaliar o papel do cimento impregnado com antibiótico na prevenção de infecção profunda após ATJ primária. No grupo 1 (n=41), os autores utilizaram cefuroxima impregnada no cimento enquanto no grupo 2 (n=37) foi utilizado cimento sem antibiótico. Nos pacientes que usaram cimento com antibiótico não foi diagnosticada infecção profunda. Já no grupo que utilizou cimento sem antibiótico, a ocorrência de IPA foi de 13,5% (p=0,021). Eles concluíram que o cimento impregnado com cefuroxima foi eficaz na prevenção de infecção profunda em ATJ primária em pacientes com DM. No nosso estudo, não confirmamos que a diabetes seja um fator de risco para infecção. É possível que o controle rígido da glicemia como pré-requisito das equipes multidisciplinares do INTO para que o paciente possa ser encaminhado para ATJ selecione, dentre os diabéticos, aqueles que estão melhor controlados e que, portanto, não estão particularmente predispostos à infecção. Da mesma forma, Namba et al. (2009) relatam que o uso de antibiótico no cimento não interfere com as taxas de infecção profunda em pacientes diabéticos (1,7% e 0,9% respectivamente).

Um estudo coorte observacional de uma grande base de dados norte americana, realizado entre 1991 e 2010 com 3.271.851 de ATJ primárias e 318.563 revisões de ATJ, mostra um aumento do índice de infecção de 1,4% para 3,0%.

Neste estudo, o aumento da realização de ATJ veio acompanhado não só por um aumento dos chamados pacientes em risco (diabéticos e obesos), mas também pela diminuição do tempo de internação e pelo aumento das taxas de readmissão hospitalar (CRAM et al., 2012). Esse estudo ilustra a tendência do aumento do número de cirurgias associado ao aumento do número de infecções. Entretanto, parece que as taxas de infecção pós ATJ podem ser controladas com adoção de medidas de cuidado do paciente. Hansen et al. (2014) em estudo coorte retrospectivo reduziram a taxa de infecção de 2,0% para 0,7%, adotando um conjunto de medidas que incluíram melhor seleção dos pacientes, otimização pré-operatória, aumento da consciência da importância da regulação térmica no intra-operatório e uso de protocolos de descolonização com clorexina. Isso evidencia que não há um único fator determinante para infecção periprotética, mas sim um conjunto de fatores.

Em um estudo mais antigo, realizado na Mayo Clinic entre 1969 e 1996, Hanssen e Rand (1999) relataram a dificuldade em reduzir as taxas de infecção. Apesar do uso de diferentes esquemas de profilaxia antibiótica, configurações de sala de operações, técnicas operatórias e modos de fixação do implante, a taxa de infecção se manteve constante, em 1,3% nas ATQ e 2,0% nas ATJ. Os autores relatam fatores relacionados ao paciente e características biológicas dos microrganismos como determinantes para o desenvolvimento de infecção.

Em nosso estudo a taxa de infecção geral foi de 2,09% (6/286), similar às taxas de infecção relatadas na literatura atual. Kurtz et al. (2010) em estudo que avaliou um registro nacional de artroplastia dos Estados Unidos entre 1997 a 2006 obtiveram uma taxa de infecção de 1,55% em até dois anos após a cirurgia e uma

taxa de 0,46% de dois a dez anos, totalizando 2,01% de taxa de infecção após ATJ primária.

Existem poucos estudos prospectivos randomizados que visam avaliar o efeito da adição de antibiótico ao cimento ósseo sobre as taxas de infecção. Utilizando como cenário uma instituição com uma robusta infraestrutura física, dotada de um moderno centro cirúrgico e que adota barreiras e medidas de prevenção de infecção, propusemos a adoção de cimento carregado manualmente com vancomicina nas ATJ primárias na tentativa de reduzir as taxas de IPA. Além disso, o fato do paciente do INTO ser acompanhado por uma equipe multiprofissional especializada e os cirurgiões serem especialistas com grande prática neste tipo de cirurgia, minimiza as variáveis relacionadas à técnica cirúrgica, ao preparo pré-operatório e aos cuidados pós-operatórios que porventura estejam associadas com maior risco de infecção após ATJ. Contudo, na nossa casuística, a adoção desta medida não resultou em redução significativa dos índices de infecção (quatro dentre 158 ou 2,53% que não utilizaram antibiótico e dois dentre 128 ou 1,56% que utilizaram antibiótico). A escolha da vancomicina foi feita baseada em recomendação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, devido a maior sensibilidade da microbiota bacteriana associada às infecções pós ATJ a este antibiótico. Além disso, a vancomicina mantém suas propriedades após a polimerização do cimento ósseo e permanece sendo liberado por até nove semanas (JIRANEK et al., 2006). Resultados semelhantes foram descritos por Chiu et al. (2002) que realizaram um estudo prospectivo randomizado com 340 pacientes com adição 2 gramas de cefuroxima em 40 g de cimento ósseo e não observaram infecção no grupo onde foi adicionada a cefuroxima em relação ao grupo controle.

Da mesma forma, estudos mais recentes não mostraram efeito significativo da adição de cimento com antibiótico na redução das taxas de infecção. Hinarejos et al. (2013) adicionaram de forma manual 0,5 gramas de eritromicina e 3 milhões de unidades de colistina a 40 g cimento ósseo. Neste estudo a utilização de ALBC não foi superior ao cimento sem antibiótico na profilaxia da infecção profunda após ATJ, com taxas de 1,4% no grupo que fez uso do antibiótico e 1,35% no grupo que não utilizou. Gandhi et al. (2009) em um estudo coorte randomizado com 1.625 pacientes, realizado entre 1998 e 2006, utilizaram uma formulação comercial de cimento contendo tobramicina. A taxa total de infecção foi de 2,6%, sendo de 2,2% (18/814) no grupo com a adição do antibiótico e de 3,1% (25/811) no grupo que utilizou cimento ósseo puro. Qadir et al. (2014) publicaram um estudo coorte com três grupos: (1) cimento com gentamicina, (2) cimento sem gentamicina e (3) cimento com gentamicina utilizado em pacientes considerados como grupo de risco. Em nenhum dos três grupos analisados foi observada diminuição das taxas de infecção a despeito do uso de antibiótico no cimento.

Quando do uso de ALBC, devem ser considerados o risco potencial de toxicidade, reações alérgicas, seleção de microrganismos resistentes e diminuição da resistência mecânica (GANDHI et al., 2009). Bourne (2004) não relata a ocorrência de reações alérgicas e toxicidade atribuídas ao uso preventivo do cimento com antibiótico. No nosso estudo também não verificamos reações alérgicas locais ou sistêmicas ou eventos adversos que pudessem ser atribuídos ao uso do antibiótico no cimento.

Consideramos como limitação do nosso estudo o baixo número de pacientes que apresentaram o desfecho infecção, fato este que impossibilitou a realização de uma análise multivariada dos dados.

Finalmente, acreditamos que pelo fato da nossa amostra ser constituída por pacientes originados de um único centro terciário de referência no tratamento de doenças ortopédicas de alta complexidade e tratados por cirurgiões com alto nível de treinamento técnico, o uso de cimento impregnado com antibiótico não deve ser encorajado nas artroplastias totais primárias de joelho. Acreditamos que nossos resultados poderão direcionar a conduta dos cirurgiões ortopédicos do INTO e de outros hospitais com condições semelhantes, e contribuir com a diminuição do uso inapropriado de antibióticos.

## 7 CONCLUSÕES

---

1. O uso do cimento ósseo carregado com vancomicina em pacientes submetidos à artroplastia total primária do joelho, inclusive aqueles com alto risco para infecção, não reduz as taxas de infecção profunda;
2. O uso do cimento ósseo impregnado com vancomicina em pacientes submetidos à artroplastia total primária do joelho é seguro do ponto de vista de reações alérgicas e de toxicidade;
3. Na nossa amostra, as comorbidades diabetes mellitus e obesidade não foram fatores de risco para a infecção periprotética, independentemente do uso de antibiótico no cimento cirúrgico.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

AL-MAIYAH, M. et al. Glove perforation and contamination in primary total hip arthroplasty. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume**, v. 87, n. 4, p. 556–559, abr. 2005.

ANTONY, S.; FARRAN, Y. Prosthetic Joint and Orthopedic Device Related Infections. The Role of Biofilm in the Pathogenesis and Treatment. **Infectious Disorders Drug Targets**, v. 16, n. 1, p. 22–27, 2016.

BLAGOJEVIC, M. et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 18, n. 1, p. 24–33, jan. 2010.

BOSCO, J. A. et al. Principles of Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty: Current Concepts. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 23, n. 8, p. e27–e35, 1 ago. 2015.

BOURNE, R. B. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard--in the affirmative. **The Journal of Arthroplasty**, v. 19, n. 4 Suppl 1, p. 69–72, jun. 2004.

BOZIC, K. J. et al. The Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 468, n. 1, p. 45–51, jan. 2010.

CALLIESS, T. et al. Update on the etiology of revision TKA — Evident trends in a retrospective survey of 1449 cases. **The Knee**, v. 22, n. 3, p. 174–179, 1 jun. 2015.

CHIU, F. Y. et al. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume**, v. 83, n. 5, p. 691–695, jul. 2001.

CHIU, F.-Y. et al. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, v. 84–A, n. 5, p. 759–762, maio 2002.

COBRA, H. et al. Causas de Falha de Artroplastia Total De Joelho. **Revista do INTO**, v. 7, n. 4, p. 11–18, dez. 2009.

CRAM, P. et al. Total knee arthroplasty volume, utilization, and outcomes among Medicare beneficiaries, 1991-2010. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 308, n. 12, p. 1227–1236, 26 set. 2012.

CROSS, M. B. et al. Evaluation of malnutrition in orthopaedic surgery. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 22, n. 3, p. 193–199, mar. 2014.

DAINES, B. K.; DENNIS, D. A.; AMANN, S. Infection prevention in total knee arthroplasty. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 23, n. 6, p. 356–364, jun. 2015.

DALURY, D. F. et al. Why are Total Knee Arthroplasties Being Revised? **The Journal of Arthroplasty**, v. 28, n. 8, p. 120–121, 1 set. 2013.

DE MARTINO, I. et al. Total Knee Arthroplasty Using Cementless Porous Tantalum Monoblock Tibial Component: A Minimum 10-Year Follow-Up. **The Journal of Arthroplasty**, 12 abr. 2016.

DOWSEY, M. M.; CHOONG, P. F. M. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 467, n. 6, p. 1577–1581, jun. 2009.

ENGESAETER, L. B. et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, v. 74, n. 6, p. 644–651, dez. 2003.

ESPEHAUG, B. et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume**, v. 79, n. 4, p. 590–595, jul. 1997.

GANDHI, R. et al. Antibiotic bone cement and the incidence of deep infection after total knee arthroplasty. **The Journal of Arthroplasty**, v. 24, n. 7, p. 1015–1018, out. 2009.

GUCCIONE, A. A. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. **American Journal of Public Health**, v. 84, n. 3, p. 351–358, mar. 1994.

HANSEN, E. N. et al. Routine Use of Antibiotic Laden Bone Cement for Primary Total Knee Arthroplasty: Impact on Infecting Microbial Patterns and Resistance Profiles. **The Journal of Arthroplasty**, v. 29, n. 6, p. 1123–1127, 1 jun. 2014.

HANSEN, A. D.; RAND, J. A. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. **Instructional Course Lectures**, v. 48, p. 111–122, 1999.

HECK, D. et al. Use of antibiotic-impregnated cement during hip and knee arthroplasty in the United States. **The Journal of Arthroplasty**, v. 10, n. 4, p. 470–475, ago. 1995.

HIDRON, A. I. et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 29, n. 11, p. 996–1011, nov. 2008.

HINAREJOS, P. et al. The use of erythromycin and colistin-loaded cement in total knee arthroplasty does not reduce the incidence of infection: a prospective randomized study in 3000 knees. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, v. 95, n. 9, p. 769–774, 1 maio 2013.

HINAREJOS, P. et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. **World Journal of Orthopedics**, v. 6, n. 11, p. 877–885, 18 dez. 2015.

HUNTER, D. J. Osteoarthritis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 39, n. 1, p. xv–xviii, fev. 2013.

INNERHOFER, P. et al. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. **Transfusion**, v. 45, n. 1, p. 103–110, jan. 2005.

JACOBSON, C. et al. Prevention of wound contamination using DuraPrep solution plus loban 2 drapes. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 439, p. 32–37, out. 2005.

JÄMSEN, E. et al. Risk Factors for Infection After Knee Arthroplasty. **J Bone Joint Surg Am**, v. 91, n. 1, p. 38–47, 1 jan. 2009.

JÄMSEN, E. et al. Obesity, Diabetes, and Preoperative Hyperglycemia as Predictors of Periprosthetic Joint Infection. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 94, n. 14, p. e101, 18 jul. 2012.

JEVSEVAR, D. S. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline, 2nd Edition. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 21, n. 9, p. 571–576, 9 jan. 2013.

JEVSEVAR, D. S.; ABT, E. The new AAOS-ADA clinical practice guideline on Prevention of Orthopaedic Implant Infection in Patients Undergoing Dental Procedures. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 21, n. 3, p. 195–197, mar. 2013.

JIRANEK, W. A.; HANSEN, A. D.; GREENWALD, A. S. Antibiotic-Loaded Bone Cement for Infection Prophylaxis in Total Joint Replacement. **J Bone Joint Surg Am**, v. 88, n. 11, p. 2487–2500, 1 nov. 2006.

JOHNSON, V. L.; HUNTER, D. J. The epidemiology of osteoarthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 1, p. 5–15, 1 fev. 2014.

KHAN, M. et al. The epidemiology of failure in total knee arthroplasty. **Bone Joint J**, v. 98–B, n. 1 Supple A, p. 105–112, 1 jan. 2016.

KNOBBEN, B. A. S. et al. Evaluation of measures to decrease intra-operative bacterial contamination in orthopaedic implant surgery. **Journal of Hospital Infection**, v. 62, n. 2, p. 174–180, 1 fev. 2006.

KOH, I. J. et al. Causes, Risk Factors, and Trends in Failures After TKA in Korea Over the Past 5 Years: A Multicenter Study. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 472, n. 1, p. 316–326, jan. 2014.

KURTZ, S. et al. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. **J Bone Joint Surg Am**, v. 89, n. 4, p. 780–785, 1 abr. 2007.

KURTZ, S. M. et al. Prosthetic Joint Infection Risk after TKA in the Medicare Population. **Clinical Orthopaedics and Related Research®**, v. 468, n. 1, p. 52–56, jan. 2010.

KURTZ, S. M. et al. Impact of the Economic Downturn on Total Joint Replacement Demand in the United States. **J Bone Joint Surg Am**, v. 96, n. 8, p. 624–630, 16 abr. 2014.

LAFFER, R. R. et al. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 12, n. 5, p. 433–439, maio 2006.

LAI, K. et al. Presence of Medical Comorbidities in Patients With Infected Primary Hip or Knee Arthroplasties. **The Journal of Arthroplasty**, v. 22, n. 5, p. 651–656, 1 ago. 2007.

LAVERNIA, C. J.; SIERRA, R. J.; BAERGA, L. Nutritional parameters and short term outcome in arthroplasty. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 18, n. 3, p. 274–278, jun. 1999.

LAWRENCE, R. C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. **Arthritis & Rheumatism**, v. 58, n. 1, p. 26–35, 1 jan. 2008.

LIDDLE, A. D. et al. Optimal usage of unicompartmental knee arthroplasty. **Bone Joint J**, v. 97–B, n. 11, p. 1506–1511, 1 nov. 2015.

LOSINA, E. et al. Cost-effectiveness of Total Knee Arthroplasty in the United States. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 12, p. 1113–1122, 22 jun. 2009.

MAATHUIS, P. G. M. et al. Perioperative contamination in primary total hip arthroplasty. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 433, p. 136–139, abr. 2005.

MATAR, W. Y. et al. Preventing infection in total joint arthroplasty. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, v. 92 Suppl 2, p. 36–46, dez. 2010.

MCLAREN, A. C. et al. Hand-mixed and premixed antibiotic-loaded bone cement have similar homogeneity. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 467, n. 7, p. 1693–1698, jul. 2009.

NAMBA, R. S. et al. Outcomes of routine use of antibiotic-loaded cement in primary total knee arthroplasty. **The Journal of Arthroplasty**, v. 24, n. 6 Suppl, p. 44–47, set. 2009.

NAMBA, R. S.; INACIO, M. C. S.; PAXTON, E. W. Risk Factors Associated with Deep Surgical Site Infections After Primary Total Knee Arthroplasty. **J Bone Joint Surg Am**, v. 95, n. 9, p. 775–782, 1 maio 2013.

NEWMAN, E. T. et al. Impact of Perioperative Allogeneic and Autologous Blood Transfusion on Acute Wound Infection Following Total Knee and Total Hip Arthroplasty. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 96, n. 4, p. 279–284, 19 fev. 2014.

ONG, K. L. et al. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. **The Journal of Arthroplasty**, v. 24, n. 6 Suppl, p. 105–109, set. 2009.

PANDIT, H. et al. The clinical outcome of minimally invasive Phase 3 Oxford unicompartmental knee arthroplasty. **Bone Joint J**, v. 97–B, n. 11, p. 1493–1500, 1 nov. 2015.

PARVIZI, J. et al. Novel developments in the prevention, diagnosis, and treatment of periprosthetic joint infections. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 23 Suppl, p. S32-43, abr. 2015.

PULIDO, L. et al. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 466, n. 7, p. 1710–1715, jul. 2008.

QADIR, R. et al. Risk stratified usage of antibiotic-loaded bone cement for primary total knee arthroplasty: short term infection outcomes with a standardized cement protocol. **The Journal of Arthroplasty**, v. 29, n. 8, p. 1622–1624, ago. 2014.

RANDELLI, P. et al. Prophylactic use of antibiotic-loaded bone cement in primary total knee replacement. **Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA**, v. 18, n. 2, p. 181–186, fev. 2010.

REZAPOOR, M.; PARVIZI, J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. **The Journal of Arthroplasty**, v. 30, n. 6, p. 902–907, jun. 2015.

SAKLAD, M. GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 2, n. 3, p. 281–284, 1 maio 1941.

SALASSA, T. E.; SWIONTKOWSKI, M. F. Surgical Attire and the Operating Room: Role in Infection Prevention. **J Bone Joint Surg Am**, v. 96, n. 17, p. 1485–1492, 3 set. 2014.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. J. Rheumatoid arthritis. **Lancet (London, England)**, v. 376, n. 9746, p. 1094–1108, 25 set. 2010.

SHAHI, A.; PARVIZI, J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. **Archives of Bone and Joint Surgery**, v. 3, n. 2, p. 72–81, abr. 2015.

SILVERWOOD, V. et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 23, n. 4, p. 507–515, 1 abr. 2015.

THIELE, K. et al. Current Failure Mechanisms After Knee Arthroplasty Have Changed: Polyethylene Wear Is Less Common in Revision Surgery. **J Bone Joint Surg Am**, v. 97, n. 9, p. 715–720, 6 maio 2015.

VON EIFF, C. et al. Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. Study Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 1, p. 11–16, 4 jan. 2001.

VRGOC, G. et al. Periprosthetic infections after total hip and knee arthroplasty--a review. **Collegium Antropologicum**, v. 38, n. 4, p. 1259–1264, dez. 2014.

WALD, H. L. et al. Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: analysis of the national surgical infection prevention project data. **Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 143, n. 6, p. 551–557, jun. 2008.

WANG, J. et al. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. **PloS One**, v. 8, n. 12, p. e82745, 2013.

WEINSTEIN, A.M. et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 95, n. 5, p. 385–92, mar. 2013.

WILLIS-OWEN, C. A.; KONYVES, A.; MARTIN, D. K. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume**, v. 92, n. 8, p. 1128–1133, ago. 2010.

WOUDE, J. A. D. VAN DER et al. Knee Joint Distraction Compared to Total Knee Arthroplasty for Treatment of End Stage Osteoarthritis: Simulating Long-Term Outcomes and Cost-Effectiveness. **PLOS ONE**, v. 11, n. 5, p. e0155524, 12 maio 2016.

ZHANG, Y.; JORDAN, J. M. Epidemiology of osteoarthritis. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 26, n. 3, p. 355–369, ago. 2010.

ZIMMERLI, W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. **Journal of Internal Medicine**, v. 276, n. 2, p. 111–119, ago. 2014.

## ANEXOS

### ANEXO A - LICENÇA DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Certificamos que o projeto intitulado “**Resultados da artroplastia total de joelho utilizando cimento com antibiótico**”, CAAE nº 0036.0.305.000-10, desenvolvido sob a responsabilidade de **Daniel Alves Ramallo**, está de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido APROVADO em 06/10/2010 na reunião do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO).

O Pesquisador está autorizado a dar início à pesquisa em pauta, devendo atender às seguintes exigências:

- Encaminhar a este CEP, **relatório descritivo de seu andamento ao final de cada semestre;**
- **Ao término da pesquisa, apresentar cópia do trabalho concluído, no formato impresso e em mídia, conforme metodologia exigida pela Instituição.**

Rio de Janeiro, 06 de Outubro de 2010.

  
Dr. Sérgio Eduardo Vianna  
Coordenador do  
Comitê de Ética em Pesquisa do INTO

Recebido em 10/11/10



## ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº196,do Conselho Nacional de Saúde de 10/10/96)

### Você está sendo convidado para participar da pesquisa : **Estudo Prospectivo Randomizado da Eficácia da Adição de Antibiótico no Cimento Ósseo em Artroplastia Total de Joelho .**

Você foi selecionado de forma aleatória e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Os objetivos deste estudo são identificar fatores clínicos e intra-operatórios que possam ser relacionados a predisposição quanto a necessidade de transfusão sanguínea durante a realização de artroplastia total de joelho.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em fornecer amostras sanguíneas para análise laboratorial.

Os riscos relacionados com sua participação são os mesmos relacionados a artroplastia total do joelho (esclarecidos previamente por médico assistente).

Não há benefício direto para o participante deste estudo.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Nome

---

Assinatura do voluntário

Hugo Alexandre de Araujo Barros Cobra

Pesquisador responsável

Avenida Brasil, 500 - Cep: 20940-070 - Rio de Janeiro – RJ

Endereço do pesquisador responsável

Telefone (21) 2134-5000