

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**SISTEMAS DE VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS PARA
TRATAMENTO DA OSTEOMIELITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

ANA ISABEL CORCEIRO

PROFESSORA DOUTORA LILIANA ARANHA CAETANO, ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

PROFESSOR MIGUEL ZEGRE, ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA
SAÚDE DE LISBOA

Mestrado em Farmácia,
Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia Avançada

Lisboa, 2022

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**SISTEMAS DE VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS PARA
TRATAMENTO DA OSTEOMIELETTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

ANA ISABEL CORCEIRO

PROFESSORA DOUTORA LILIANA ARANHA CAETANO, ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

PROFESSOR MIGUEL ZEGRE, ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA

JÚRI

Professora Doutora Vanessa Alexandra Pinho Mateus, Escola Superior de Tecnologia da
Saúde de Lisboa

Professora Doutora Ana Francisca de Campos Simão Bettencourt, Faculdade de Farmácia
da Universidade de Lisboa

Mestrado em Farmácia,
Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia Avançada

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2022

Declaração

Declaro ser a autora deste trabalho, o qual completa o ciclo de estudos exigido para obtenção do grau de Mestre em Farmácia, sendo este original e inédito nunca submetido, parcial ou integralmente a outra instituição de ensino superior para obtenção de grau académico ou qualquer outra habilitação. Os autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da lista de referências incluída. Declaro ainda que tenho consciência de que o plágio poderá levar à anulação do trabalho agora submetido.

Lisboa, 8 de Dezembro de 2022

Ana Isabel Ralha da Costa Corceiro

Ana Isabel Ralha da Costa Corceiro

1. Agradecimentos

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem o apoio e motivação de algumas pessoas e gostaria de lhes deixar um agradecimento especial.

Agradeço à Professora Doutora Liliana Aranha Caetano pela orientação, apoio, compreensão e sugestões de melhoria e de superação de obstáculos ao longo do desenvolvimento deste trabalho. E ao Professor Miguel Zegre pela orientação e sugestões de melhoria.

À minha família e amigos que sempre me apoiaram e incentivaram, mesmo nos momentos em que se fez sentir a minha ausência, a seguir esta longa caminhada, especialmente difícil nestes dois últimos anos do meu percurso pessoal, sendo para mim uma grande vitória conseguir concluir a escrita da dissertação de mestrado.

A todos muito obrigada!

2. Resumo

A osteomielite é uma infecção, geralmente bacteriana, do osso com uma inflamação simultânea dos tecidos adjacentes, conduzindo à destruição óssea. Muitos antibióticos são limitados por índices terapêuticos estreitos e toxicidade. Estas limitações podem ser ultrapassadas através da utilização de um sistema de administração, que modifica a distribuição do medicamento no organismo, direcionando-o para o local desejado e controlando a sua libertação.

O objetivo geral desta dissertação é caracterizar os sistemas de veiculação de fármacos antimicrobianos para o osso e potencial aplicação no tratamento da osteomielite.

A pergunta de investigação definida foi “os sistemas de veiculação local de fármacos melhoram os resultados do tratamento em doentes com osteomielite, em comparação com os tratamentos sem recurso a sistemas de libertação controlada?”. A metodologia escolhida foi a PRISMA. As fontes de informação selecionadas foram a Pubmed, Cochrane e Web of Science.

As referências das bases de dados foram combinadas e processadas de acordo com os critérios de elegibilidade. Dos 78 estudos encontrados, 22 foram incluídos nesta revisão sistemática.

Após a revisão dos estudos, parece que o Polimetilmetacrilato (PMMA) é uma boa escolha quanto à estabilidade mecânica e segurança. A escolha do sulfato de cálcio (SC) deve-se aparentemente às desvantagens do PMMA, e a adição de hidroxiapatite é aparentemente uma tentativa bem-sucedida de otimização do SC e colmatar as suas limitações. O principal objetivo da aplicação de um sistema de veiculação de fármacos parece ser minimizar a abordagem cirúrgica no controlo da doença, com um interesse crescente em desenvolver uma metodologia de um só ato cirúrgico. Apesar de muitas abordagens cirúrgicas estarem disponíveis, ainda não há consenso estabelecido sobre o tratamento ideal. As perspetivas futuras incluem sistemas locais de administração que satisfaçam as necessidades de diferentes doentes.

Palavras-chave: osteomielite, sistemas de veiculação de fármacos, fármacos antimicrobianos, biomateriais, resultados clínicos

3. Abstract

Osteomyelitis is an infection, usually bacteria, of bone a simultaneous inflammation involving the surrounding tissues which leads to bone destruction. Many antibiotics are limited by narrow therapeutic windows and toxicity. These handicaps can be circumvented through the use of an appropriately designed delivery system, which can modify the distribution of the drug in the body by targeting it to desired site and by controlling its release.

The main purpose of this dissertation is to characterize the different drug delivery systems used to administer antimicrobial drugs to treat osteomyelitis.

A search question was conceived in the PICO (Patient/population, Intervention, Comparison and Outcomes) strategy, resulting in: Are drug delivery systems an advantageous approach for local treatment in osteomyelitis clinical studies, resulting in patients' health improvement? The methodology chosen PRISMA statement. The information sources chosen were Pubmed, Cochrane and Web of Science.

References from the databases were combined and processed according to the eligibility criteria. Of the 77 studies screened, 22 were included in this systematic review.

After reviewing the studies, it seems that the choice of polymethyl methacrylate (PMMA) is mainly based on it being the best option for mechanical stabilization and safety. The choice of calcium sulphate apparently is due to PMMA disadvantages, and the addition of hydroxyapatite is an attempt, successful in the studies reviewed, to improve the use of calcium sulphate and its limitations when used alone. The main purpose of using a delivery system seems to be to minimize the surgical approach in the management of the disease, with an increasing interest in developing a one-stage procedure. Even though many surgical approaches are available, there is still no established consensus on the ideal treatment. Future perspectives include local delivery systems that meet different patients' needs.

Keywords: osteomyelitis, drug delivery systems, anti-bacterial agents, biocompatible materials, treatment outcome

4. Índice geral

Agradecimentos	IV
Resumo	V
Abstract	VI
Índice geral	VII
Índice de anexos	IX
Índice de tabelas	X
Índice de figuras	XI
Lista de siglas e acrónimos	XII
1. Enquadramento teórico	1
1.1. Osteomielite	1
1.1.1. Classificação	1
1.1.2. Osteomielite hematogénica	4
1.1.3. Inoculação directa e osteomielite contígua disseminada	4
1.2. Diagnóstico	5
1.3. Tratamento	5
1.4. Sistemas de veiculação de fármacos	7
2. Metodologia	11
2.1. Objetivos e questão de investigação	11
2.2. Critérios de inclusão e exclusão	12
2.3. Estratégia de pesquisa	12
2.4. Identificação e seleção dos estudos	14
2.5. Extração dos dados	15
3. Resultados	17
3.1. Características dos estudos seleccionados	17
3.2. Desenho do estudo	22
3.3. Amostra	22
3.4. Local de intervenção e etiologia	23
3.5. Agentes patogénicos e antimicrobianos	23
3.6. Sistema de veiculação de fármacos: material, forma e remoção	25
3.7. Resultados avaliados nos estudos analisados	25
4. Discussão	26
4.1. Limitações do estudo	32
5. Conclusão e perspectivas futuras	34

6. Referências Bibliográficas	36
Apêndice I – Tabelas de recolha de informação dos artigos incluídos no estudo	45

5. Índice de anexos

Anexo I – Checklist PRISMA 2020	66
Anexo II – Fluxograma PRISMA 2020	71

6. Índice de tabelas

Tabela 1 - Classificação de Cierny e Mader de osteomielite (6). O estágio clínico da doença é calculado com base na classificação anatômica e fisiológica, por exemplo, um doente com um estágio de doença IVB, trata-se de uma lesão difusa num hospedeiro comprometido sistemicamente. 3

Tabela 2 - Dados extraídos dos diferentes estudos incluídos nesta revisão sistemática organizados por desenho de estudo e ordenados cronologicamente. Gen. - Gentamicina; N - Não; N/D – Não Definido; PAD-T - Percutaneous Antibiotic Delivery Technique; RI – Recorrência de Infecção; S – Sim; Tob. - Tobramicina; UO – União Óssea Van. - Vancomicina 18

Tabela 3 - Tabela de recolha de informação do artigo Jiang et al. (63).	45
Tabela 4 - Tabela de recolha de informação do artigo Karr JC(62).	46
Tabela 5 - Tabela de recolha de dados do artigo Cho et al. (55).	47
Tabela 6 - Tabela de recolha de dados do artigo Dekker et al.(48).	48
Tabela 7 - Tabela de recolha de dados do artigo Qin et al. (47).	49
Tabela 8 - Tabela de recolha de dados do artigo Canavese et al. (52).	50
Tabela 9 - Tabela de recolha de dados do artigo Bar-On et al. (28).	51
Tabela 10 - Tabela de recolha de dados do artigo Drampalos et al. (54).	52
Tabela 11 - Tabela de recolha de dados do artigo Visani et al. (61).	53
Tabela 12 - Tabela de recolha de dados do artigo Conway et al. (67).	54
Tabela 13 - Tabela de recolha de dados do artigo Romanò et al. (66).	55
Tabela 14 - Tabela de recolha de dados do artigo Thonse, J e Conway, J (57).	56
Tabela 15 - Tabela de recolha de dados do artigo von Stechow et al. (50).	57
Tabela 16 - Tabela de recolha de dados do artigo Krajewski et al. (49).	58
Tabela 17 - Tabela de recolha de dados do artigo Rousset et al. (53).	59
Tabela 18 - Tabela de recolha de dados do artigo McKee et al. (19).	60
Tabela 19 - Tabela de recolha de dados do artigo Selhi et al. (58).	61
Tabela 20 - Tabela de recolha de dados do artigo Yamashita et al. (56).	62
Tabela 21 - Tabela de recolha de dados do artigo Ferguson et al. (51).	63
Tabela 22 - Tabela de recolha de dados do artigo Reilly et al. (46).	64
Tabela 23 - Tabela de recolha de dados do artigo McNally et al. (64).	65

7. Índice de figuras

Figura 1 - Varas e esferas de cimento de PMMA, imagem adaptada de Bar-On et al. (28).....	9
Figura 2 - Diagrama de fluxo PRISMA (44) dos estudos pesquisados, triados e incluídos nesta revisão sistemática.	17
Figura 3 - Representação gráfica das frequências dos diferentes microrganismos encontrados que colonizam os locais de osso afetados pela osteomielite. CoNS - Staphylococcus coagulase negativos; MRSA - Staphylococcus aureus resistente à meticilina; MRSE - Staphylococcus epidermis resistente à meticilina; MSSA - Staphylococcus aureus sensível à meticilina; MSSE - Staphylococcus epidermis sensível à meticilina.....	23
Figura 4 – Representação gráfica das frequências dos diferentes antimicrobianos administrados localmente para gerir a osteomielite.	24

8. Lista de siglas e acrónimos

CoNS - *Staphylococcus* coagulase-negativa,

CS – Calcium Sulphate

ESTeSL - Escola Superior de Tecnologia e Saúde de Lisboa

HIV/SIDA - Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

IL - Interleucina

MeSH - Medical Subject Headings

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

PCR - Proteína C-reativa

PMMA - Polimetilmetacrilato de metilo

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

RI – Recorrência de infeção

RM - Ressonância Magnética

SC - Sulfato de cálcio

TAC - Tomografia Computorizada

TNF - Fator de Necrose Tumoral

UO – União óssea

VHS - Velocidade de Hemossedimentação

1. Enquadramento teórico

Esta dissertação é um projeto final do Mestrado em Farmácia Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia Avançadas da Escola Superior de Tecnologia e Saúde de Lisboa (ESTeSL) do Instituto Politécnico de Lisboa e tem como questão principal "Os sistemas de administração de medicamentos são uma abordagem vantajosa para o tratamento local em osteomielites pré-clínicas e estudos clínicos, resultando na melhoria da saúde dos doentes? Uma revisão sistemática".

8.1. Osteomielite

A osteomielite é uma infeção, geralmente bacteriana, de osso ou medula óssea com uma inflamação simultânea do osso e os tecidos adjacentes que leva à destruição óssea. Estas infeções podem ter várias etiologias diferentes (1,2). O organismo causador e a patogénese serão diferentes com a idade do doente, imunossupressão e mecanismo de inoculação (3).

Em estádios iniciais da doença, o diagnóstico é principalmente clínico e muitas vezes difícil. Os fatores associados ao aumento do risco de infeção e a serem tidos em conta no diagnóstico são: histórico de hospitalização, cirurgia, diálise, residência em unidades de cuidados continuados, inserção de cateter venoso central ou de dispositivo médico percutâneo, infeção prévia por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ou consumo de drogas intravenosas (3).

1.1.1. Classificação

A osteomielite pode ser classificada por duração (aguda ou crónica), patogénese (disseminação hematogénica ou contígua), local, extensão e pelo tipo de doente (bebé criança, adulto ou hospedeiro imunocomprometido) (4).

Nenhuma classificação é universalmente aceite. Em geral a osteomielite é classificada como aguda ou crónica; a distinção é baseada na aparência histológica e não na duração da infeção. A osteomielite aguda é definida pela presença de células de resposta inflamatória. A infeção persistente causa remoção de tecido periosteal, isquemia local e trombose microvascular. Não existem testes de sangue específicos para confirmar a osteomielite. Em casos agudos, as proteínas de fase aguda, como a contagem de glóbulos brancos, a proteína

C reativa (PCR) e a taxa de sedimentação de eritrócitos, ou velocidade de hemossedimentação (VHS), estarão aumentadas, mas são frequentemente normais também em infecções crônicas. Se superior aos valores normais, a monitorização da PCR pode ajudar a avaliar a eficácia da terapia antibiótica (5). A consequência e evolução da história natural da doença é a morte dos tecidos. A presença de osso necrótico assinala o fim da fase aguda e início da fase crônica, independentemente do tempo (3).

A classificação mais aceita para osteomielite em adultos é a de Cierny e Mader (6) (Tabela 1). Esta considera quatro estágios anatómicos da doença e enfatiza os fatores do doente que influenciam tanto a resposta do hospedeiro à infecção quanto os futuros tratamentos. Os estágios são intercambiáveis, alterados pelo sucesso da terapia, otimização do tratamento das comorbidades do doente, ou tratamentos adjuvantes. O conhecimento do estágio e da característica do hospedeiro ajuda a direcionar o tratamento cirúrgico e correlacioná-lo com o prognóstico. Todas as classes de osteomielite podem progredir para um processo crônico (3,6).

A osteomielite crônica é uma infecção progressiva que resulta em destruição inflamatória e necrose óssea. Pode tornar-se persistente, independentemente do estado imunitário do doente, como resultado de respostas imunitárias inatas inadvertidas do hospedeiro para conter a infecção e a adaptação bacteriana. Para conter a infecção, os fagócitos do hospedeiro geram radicais livres de oxigênio tóxicos e libertam enzimas proteolíticas que afetam os tecidos adjacentes. Citoquinas como a interleucina(IL)-1, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF), libertados como parte da resposta imunológica, são fatores osteolíticos importantes. Em conjunto com alguns metabolitos libertados, como a prostaglandina E2, têm como consequência a diminuição da quantidade de inóculo bacteriano necessário para a infecção (3,7).

A osteomielite crônica é caracterizada pela formação e presença de biofilme na infecção óssea. Várias bactérias (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase-negativa*, CoNS e espécies de *Pseudomonas spp.*), uma vez ligadas à superfície de osso morto ou próteses, produzem uma matriz extracelular de polissacarídeos, dentro da qual colônias de microrganismos se desenvolvem e amadurecem. Este crescimento microbiano do biofilme protege contra as defesas naturais do hospedeiro e a antibioterapia. Embora alguns antibióticos possam penetrar no biofilme, o tratamento mais eficaz é o desbridamento cirúrgico (3,8).

Uma alternativa à classificação de Cierny e Mader (Tabela 1) é o sistema de classificação de Waldvogel que subdivide a osteomielite como sendo hematogénica ou contígua, ou seja secundária a um foco contíguo de infecção, como na inoculação direta (fratura aberta, lesão penetrante, cirurgia), ou propagação contígua de uma infecção adjacente (celulite, úlcera, prótese infetada) (3,4,9).

Tabela 1 - Classificação de Cierny e Mader de osteomielite (6). O estágio clínico da doença é calculado com base na classificação anatómica e fisiológica, por exemplo, um doente com um estágio de doença IVB, trata-se de uma lesão difusa num hospedeiro comprometido sistemicamente.

	Classificação Anatômica	Classificação fisiológica	Classificação
<i>Tipo I (Medular)</i>	Osteomielite intramedular; o <i>nidus</i> é endosteal, confinado às superfícies intramedulares do osso. Por exemplo, osteomielite hematogénica, união de fraturas infetadas após estabilização intramedular	Capacidades fisiológicas, metabólicas e imunológicas normais. Resposta normal à infeção/cirurgia	Classe A
<i>Tipo II (Superficial)</i>	Osteomielite óssea cortical; infeção limitada ao exterior do osso. Por exemplo, união de fraturas infetadas com défice de tecidos moles; disseminação contígua de úlceras decúbito ou vasculares.	Em risco de fracasso do tratamento devido a predisposição de deficiências locais e sistémicas para a cicatrização de infeções/ferida. A reversão/melhoria das comorbilidades do hospedeiro irá equiparar os resultados para mais próximos dos de doentes Classe A.	Classe B
<i>Tipo III (Localizada)</i>	Osteomielite óssea cortical medular. Osso estável axialmente. Por exemplo, união da fratura infetada após fixação interna.	Morbilidade do tratamento superior ao risco de doença ou superior ao risco/benefício esperado. Terapia paliativa ou não curativa.	Classe C
<i>Tipo IV (Difusa)</i>	Osteomielite de envolvimento circunferencial; difusa; axialmente instável, antes ou depois do desbridamento. Por exemplo infeções peri prostéticas e não uniões infetadas.		

1.1.2. Osteomielite hematogénica

A patogénese da disseminação hematogénica de microrganismos para o osso varia com a idade. A disseminação hematogénica para a metáfise óssea é a patogénese mais comum para a osteomielite em crianças saudáveis. A disseminação da infeção para o osso através da corrente sanguínea é incomum em adultos saudáveis e incomum sem um elemento de lesão óssea antes da inoculação. Os doentes adultos com osteomielite hematogénica têm frequentemente uma condição médica subjacente, como na *Diabetes mellitus*, HIV/SIDA (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome de Imunodeficiência Adquirida), insuficiência renal ou hepática e abuso de álcool/drogas parentéricas, por exemplo (3). A osteomielite hematogénica é geralmente causada por um único agente patogénico.

Staphylococcus aureus é de longe o organismo causador mais comum nas crianças, representando mais de 80% dos casos. Em adultos, é o organismo causador mais comum; contudo, aqueles com outras comorbilidades podem ter organismos menos comuns isolados também (10). As espécies de *Staphylococcus* spp. têm inúmeros mecanismos para aderir e invadir o osso, e para sobreviver dentro dos osteoblastos, permitindo às bactérias evitar o contacto com as defesas do hospedeiro e vários agentes antibióticos (11).

1.1.3. Inoculação directa e osteomielite contígua disseminada

A osteomielite é uma complicação importante na cirurgia ortopédica e está geralmente associada a cirurgia de fratura aberta, cirurgia de reconstrução óssea, ou implantes ortopédicos. A adição de um material estranho a um ambiente biológico proporciona um refúgio para a fixação bacteriana e colonização. Além disso, o desgaste induzido pelo movimento em próteses ortopédicas causa a libertação de detritos, resultando em inflamação local, e criando um local favorável para o desenvolvimento da infeção (1,3,9).

A osteomielite de disseminação contígua (infeção ou ulceração dos tecidos moles) é mais comum em doentes com diabetes e doença vascular periférica (3).

As infeções directa ou contíguas tendem a ser localizadas e envolvem múltiplos organismos. *Staphylococcus aureus* predomina, mas CoNS, *Pseudomonas* spp. e bacilos Gram-negativos são todos comuns, (12) especialmente em infeções relacionadas com implantes. Bactérias anaeróbias como *Clostridium* spp. podem estar envolvidos após fraturas abertas contaminadas. A *Pseudomonas aeruginosa* é o organismo infeccioso mais comum no caso de feridas de perfuração e quando a localização são as extremidades inferiores, pé e calcâneo, particularmente em diabéticos (3).

1.2. Diagnóstico

As manifestações clínicas de osteomielite crônica são, em muitos casos, localizadas e podem ser subtis com o mínimo de edema, eritema ou temperatura elevada. Os sintomas podem começar após uma lesão aberta, cirurgia ou úlcera na pele. A infecção pode ocorrer quase imediatamente, dentro de dias, ou ter um início mais insidioso ao longo de semanas a meses após uma lesão, operação ou infecção mais precoce. Os doentes podem ter material prostético implantado e um histórico de tratamentos anteriores. Dor persistente e difusa, deformidade, instabilidade axial, encurtamento de membros, trato sinusal e feridas crônicas sobre o osso ou feridas cirúrgicas podem indicar uma infecção subjacente. O osso pode ser visto ou sentido na base de uma úlcera profunda ou ferida, um achado clínico altamente preditivo do envolvimento ósseo subjacente (13). As radiografias iniciais podem ajudar a excluir diagnósticos diferenciais, mas inicialmente podem não mostrar alterações durante dias a semanas após o começo da infecção (3).

A TAC (Tomografia Computorizada) é útil no diagnóstico da osteomielite crônica antes da cirurgia para delinear a doença óssea. A RM (Ressonância Magnética) é altamente sensível e permite detetar alterações inflamatórias precoces da osteomielite nos dias seguintes ao início da cirurgia (14). Num estágio mais avançado da doença permite identificar tecido necrótico, abscessos, formação de sequestro ósseo, e definirá a extensão do envolvimento tecidual. Embora a RM tenha uma baixa especificidade que diferencia a osteomielite de outras condições inflamatórias ou alterações pós-operatórias normais. Portanto, não é útil na avaliação da resposta ao tratamento (3).

A Tomografia por Emissão de Positrões com o radiofármaco desoxiglicose marcado pelo 18 Flúor (18F-FGDPET) tem sido descrita como tendo a maior precisão para confirmar ou excluir o diagnóstico de osteomielite crônica no esqueleto axial, não no entanto estando amplamente disponível (15).

1.3. Tratamento

Em relação às opções terapêuticas para o tratamento da osteomielite, os doentes requerem otimização do tratamento das comorbilidades. As recomendações de tratamento são baseadas na opinião de especialistas e têm como objetivo principal recuperar a função do membro, e inclui, em geral, o tratamento paliativo. O prognóstico do tratamento depende do número de fatores de risco, da duração da infecção antes do tratamento e da saúde geral do doente (3,16).

A osteomielite é uma infecção por biofilme em que apenas uma pequena fração dos microrganismos é planctônica, ou seja, disponível para cultura e sensível a agentes sistêmicos. Em vez disso, a maioria dos patogênicos estão sob a forma séssil em osso necrosado, implantes ou corpos estranhos ou embutidos dentro de uma película de base microbiana, biofilme. Uma vez no estado séssil, os organismos são resistentes quer às defesas do hospedeiro como aos antibióticos circulantes. Com o tempo, toxinas microbianas e subprodutos cáusticos das defesas celulares do hospedeiro acumulam-se para causar um profundo comprometimento local e sistêmico, sépsis, perda de tecidos e edema crônico. É esta fisiopatologia que exige uma abordagem multidisciplinar do tratamento: remoção cirúrgica completa da carga do biofilme (desbridamento), otimização das defesas do hospedeiro e administração de agentes antimicrobianos em concentrações altas o suficiente para erradicar os fenótipos patogênicos dentro da ferida após o desbridamento (16).

Relativamente aos antimicrobianos utilizados, não existem diretrizes estabelecidas para a antibioterapia (3). Combinações sinérgicas de antibióticos previnem o aparecimento de resistência bacterianas e reduzem a toxicidade de agentes individuais. A incorporação da terapêutica combinada, como por exemplo a associação de vancomicina e de tobramicina no cimento ósseo é uma das escolhas mais comuns devido às suas propriedades sinérgicas no efeito antibacteriano contra os patógenos causadores da necrose óssea e melhor eluição sustentada dos poros da matriz do sistema de veiculação de fármacos (17).

A identificação bacteriana pode vir de múltiplas culturas de sangue, biópsia da área afetada ou colheita de amostras após o desbridamento cirúrgico. Uma abordagem antimicrobiana e cirúrgica combinada deve ser considerada em todos os casos de osteomielite; no entanto, a terapia antimicrobiana isolada pode ser suficiente para o tratamento da osteomielite aguda em crianças e alguns adultos diagnosticados precocemente. Uma vez determinados os organismos e as sensibilidades aos antimicrobianos, pode ser instituída uma terapêutica combinada (3).

Não há consenso sobre o melhor método de administração ou duração dos antibióticos após a cirurgia. Os espaçadores ósseos carregados com antibióticos também podem ser usados para administrar altas concentrações de terapia antimicrobiana entre operações reconstrutivas (3,4).

1.4. Sistemas de veiculação de fármacos

O déficit de inovação terapêutica e desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, associado ao aparecimento de resistências a múltiplos antibióticos impulsionaram os estudos para a otimização do uso dos medicamentos existentes. Uma ampla gama de materiais, como polímeros naturais ou sintéticos, lípidos, tensoativos e dendrímeros, têm sido aplicados como sistemas de veiculação de fármacos, o que afeta significativamente a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos administrados (18).

Muitos antibióticos são limitados por índices terapêuticos estreitos e pela sua toxicidade. Estas limitações podem ser ultrapassadas, e a eficácia terapêutica dos fármacos existentes pode ser melhorada, através da utilização de um sistema de administração devidamente concebido para modificar a distribuição do fármaco no organismo, direcionando-o para o local desejado e controlando a sua libertação (18).

A implementação do uso de sistemas locais de veiculação de antibióticos foi iniciada na década de 1930 com o advento das sulfonamidas. A utilização de um cimento de polimetilmetacrilato (PMMA) impregnado com antibióticos na década de 1970 demonstrou a eficácia de altas doses de concentração de antibióticos localmente, aumentando consequentemente o uso de antibióticos sistémicos para o tratamento de infeções ósseas. No entanto, era necessário um procedimento de duas fases, obrigando a implantação de esferas carregadas com antibióticos e à sua eventual remoção para posterior enxertia óssea. Posteriormente, a evolução dos materiais e sistemas de administração de medicamentos permitiu a aplicação de materiais biodegradáveis, que possibilitam uma só intervenção, para atingir altas concentrações locais de antibióticos com baixos níveis sistémicos e eliminar a necessidade de uma segunda cirurgia para remoção dos mesmos (19).

Para ser adequado para aplicações ortopédicas, um sistema de administração de fármacos para o osso deve primeiro comportar-se como um cimento que inicialmente pode ser moldado ou injetado para se adaptar a cavidades internas complexas do osso. Em segundo lugar, deve endurecer *in situ* e desenvolver propriedades mecânicas suficientes para permitir a carga funcional da região. Terceiro, idealmente o cimento deve ser biodegradável, para que não atue como uma barreira à remodelação óssea ou à cicatrização da fratura, mas sim ser substituído pelo osso hospedeiro ao longo do tempo. A osteoindução pode ser uma propriedade inerente ou ser conseguida através da adição de um fator indutor da osteogénese ao cimento (20).

O PMMA é um polímero de monómeros de metilmetacrilato. O PMMA é o material *gold standard* para os sistemas de veiculação de fármacos antibióticos em ortopedia e tem sido usado há mais de 35 anos tanto para profilaxia como para tratamento da osteomielite (2,21).

Algumas das desvantagens deste biomaterial são: não ser biodegradável, necessita de remoção após controlo da infeção, pois pode prejudicar a cicatrização do defeito ósseo desbridado; pode servir como um substrato adicional para colonização bacteriana, estudos clínicos identificaram colonização bacteriana de espaçadores ósseos de PMMA durante procedimentos cirúrgicos de dois estadios durante a troca dos implantes ortopédicos; e as opções de antibióticos para eluir no PMMA são limitadas. Os antibióticos mais comumente utilizados compatíveis com PMMA são gentamicina, tobramicina, vancomicina, ou cefalosporinas (22).

No bloco operatório, o polímero, um pó, é misturado com o monómero líquido. Um ativador é adicionado a este último. Após a mistura do pó e do líquido, ocorre a polimerização, que é uma reação exotérmica. Assim alguns antibióticos são incompatíveis com o PMMA por serem termolábeis e não suportarem a temperatura desta reação (22,23). Outros antibióticos, como a rifampicina, são incompatíveis com o PMMA, devido à sua capacidade de sequestrar radicais livres, prejudicando assim a sua polimerização (22).

A cinética de eluição dos antibióticos é altamente variável e depende do tipo de antibiótico, bem como do procedimento de mistura e aditivos, que afetam a porosidade do dispositivo de PMMA. As combinações de antibióticos em PMMA, como a tobramicina com vancomicina, por exemplo, produz maior eficiência de eluição *in vitro* do que quando qualquer um dos dois é incorporado sozinho; mas menos de 10% dos antibióticos incorporados são eluídos, e esta libertação normalmente acontece nos primeiros 3-7 dias (22).

Em relação a esta desvantagem, muitas cargas e técnicas de mistura têm sido estudadas para aumentar a porosidade do PMMA e a eficiência da libertação de contos (Figura 1) e espaçadores preparados manualmente, mas não há padrões amplamente aceites para a preparação intraoperatória de PMMA carregado com antibióticos (22).

O sulfato de cálcio (SC) é o material biodegradável mais comumente utilizado nos sistemas locais de veiculação de antibióticos. Em média, os *pellets* de sulfato de cálcio levam aproximadamente 2-3 meses para serem reabsorvidos radiograficamente. Estes sistemas biodegradáveis de entrega de antibióticos têm vantagens sobre o PMMA na medida em que podem transportar uma maior variedade de antibióticos e não necessitam de uma segunda cirurgia para remoção (22).

O sulfato de cálcio alfa-hemi-hidratado adequado para uso clínico impregnado com tobramicina foi introduzido clinicamente em 1997 (24). Localmente, elui altas concentrações de antibióticos durante um período de tempo sustentado. A sua estrutura cristalina uniforme reabsorve a uma taxa consistente com a da regeneração óssea e constitui uma estrutura de suporte para a mesma (25–27). Experimentalmente, o sulfato de cálcio demonstrou estimular o crescimento ósseo quando colocado em contato com o osso ou periósteo (19,25).

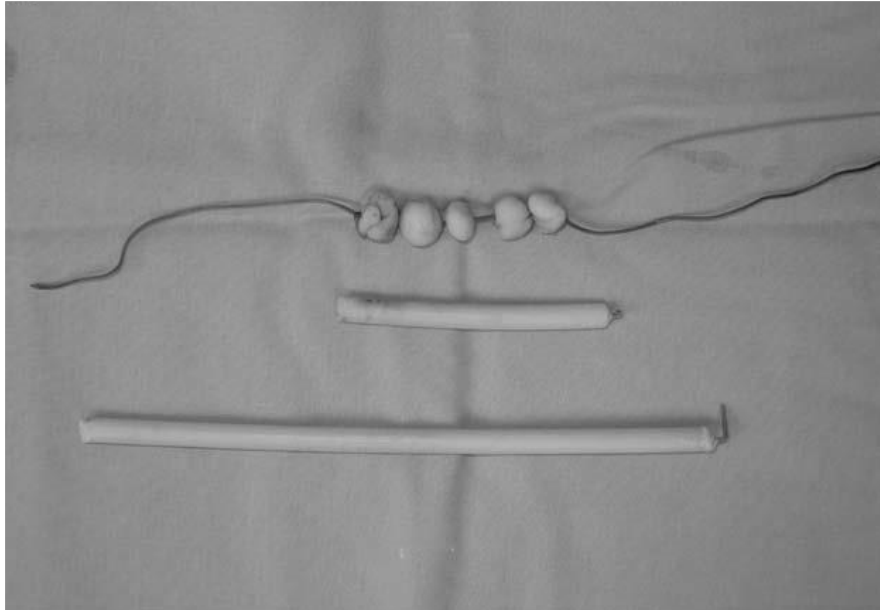


Figura 1 - Varas e esferas de cimento de PMMA, imagem adaptada de Bar-On et al. (28).

Outros materiais biodegradáveis têm sido utilizados clinicamente para a administração local de antibióticos, incluindo vidro bioativo, fosfatos de cálcio, implantes de colagénio, matriz óssea desmineralizada, quitosano e osso aloenxerto (2).

O colagénio é o polímero natural mais amplamente utilizado em aplicações ortopédicas devido à sua biocompatibilidade, importância como proteína de matriz extracelular, suas implicações para a regeneração dos tecidos e a ampla disponibilidade comercial dos produtos de colagénio (29). Na verdade, o colagénio tipo I é a proteína estrutural mais abundante no corpo humano e é um componente crítico da matriz extracelular do osso. Os antibióticos são mais comumente incorporados aos produtos de colagénio, mergulhando o material na solução antibiótica e permitindo a absorção pela matriz hidrofílica (2).

O quitosano é um polissacarídeo linear com boa biodegradabilidade, biocompatibilidade e atividade antimicrobiana. É produzido através da deacetilação da quitina, que muitas vezes é obtida a partir dos exosqueletos de crustáceos. O quitosano possui interessantes propriedades antimicrobianas inatas contra um amplo espectro de microrganismos patogénicos. No entanto, a sua fraca solubilidade na maioria dos solventes a pH neutro ou alto limita substancialmente a sua utilização (30). O mecanismo de ação antibacteriana não foi completamente identificado; mas evidências sugerem que os efeitos antibacterianos da quitosano estão relacionados à sua natureza policatiónica, o que permite interações com moléculas de superfície bacteriana carregadas negativamente, tais como ácidos teicóicos (31).

Cerâmicas, como a hidroxiapatite ou o vidro bioativo, são normalmente utilizadas como substitutos dos enxertos ósseos devido à sua excelente biocompatibilidade e propriedades

osteocondutoras. Estes materiais são biodegradáveis ou reabsorvíveis por osteoclastos e podem ser incorporados em osso recém-formado (32).

Cimentos cerâmicos podem fornecer alta resistência à compressão e suporte estrutural, mas são muito frágeis. A integração de polímeros pode ajudar a melhorar a robustez, como no caso de cimentos de PMMA, além de otimizar a libertação controlada de antibióticos (33). Complementar os materiais inorgânicos com polímeros naturais, como o colagénio, para criar um compósito, também pode ajudar a melhorar o desempenho biológico, melhorando a interação celular (34).

A cerâmica óssea de fosfato de cálcio tem uma considerável promessa de aplicação ortopédica porque é não-imunogénica, osteocondutora, capaz de permitir a ligação directa com o tecido ósseo e pode desempenhar um papel na remineralização (35). No início do século XIX, um composto de fosfato de cálcio (fosfato tricálcico) foi utilizado pela primeira vez com sucesso na reparação óssea, seguido do primeiro estudo clínico (36). Foram necessárias mais de seis décadas até que fossem propostos sistemas porosos de fosfato de cálcio para o tratamento de defeitos ósseos (37). Para a reparação óssea e sistemas lentos de administração de medicamentos, os materiais mais apropriados são os substitutos ósseos à base de fosfato de cálcio (38). Estes são de fácil produção, permitem a eluição de fármacos e fornecem tanto cálcio quanto fosfatos durante a dissolução. Podem ser facilmente incorporados em filmes finos e nano componentes (39,40).

O uso de fosfato de cálcio com vancomicina tem sido descrito como parte de um procedimento faseado, em conjunto com a administração de antibióticos sistémicos, com resultados promissores (41). Além de atuar como sistema de veiculação de fármacos, também pode servir como reservatório de iões de cálcio e fosfato, necessários para a homeostase óssea e formação mineral sob condições fisiológicas, daí suas propriedades osteogénicas e osteoindutoras (42).

9. Metodologia

Uma revisão sistemática é uma revisão de uma questão claramente formulada que usa métodos sistemáticos e precisos para identificar, selecionar e avaliar criticamente as pesquisas pertinentes, e para recolher e analisar dados dos estudos selecionados. As revisões sistemáticas são caracterizadas por serem metódicas, completas, transparentes e replicáveis (43).

A metodologia escolhida para redigir esta revisão sistemática foi a *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), publicada em 2020 (Anexo I), que incluiu uma lista de verificação de 27 itens recomendados para a elaboração de relatórios em revisões sistemáticas e que fornecem orientações para a elaboração de relatórios para cada item, juntamente com exemplos de relatórios, e um fluxograma de quatro etapas (44).

9.1. Objetivos e questão de investigação

O objetivo geral desta dissertação de mestrado é caracterizar os sistemas de veiculação de fármacos antimicrobianos para o osso e o seu potencial no tratamento da osteomielite.

Como objetivos específicos pretende-se:

- Identificar os agentes antimicrobianos e biomateriais utilizados em sistemas de libertação controlada para o osso em estudos clínicos;
- Comparar os resultados das abordagens de administração sistémica *versus* local para veiculação de agentes antimicrobianos no tratamento da osteomielite;
- Identificar potenciais estratégias para o tratamento da osteomielite com base na evidência científica.

A pergunta de investigação definida foi baseada na estratégia PICO (Doente/população, Intervenção, Comparação e Resultados), resultando em:

Os sistemas de veiculação local de fármacos melhoram os resultados do tratamento em doentes com osteomielite, em comparação com os tratamentos sem recurso a sistemas de libertação controlada?

9.2. Critérios de inclusão e exclusão

De forma a poder selecionar os estudos para a revisão sistemática, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão e exclusão com base na questão de investigação definida.

Assim, foram incluídos estudos relativos a doentes com osteomielite, aguda ou crónica, e com desenho de estudo definido, nomeadamente: estudos de coorte retrospectivos, estudos de coorte prospetivos, ensaios clínicos aleatórios e estudos de caso-controlo, que descrevessem a utilização local de sistemas de veiculação de fármacos antimicrobianos, sem restrição de limite temporal em relação à data de publicação dos estudos ou idade dos doentes, desde que fosse mencionada.

Foram definidos como critérios de exclusão, artigos que não apresentassem uma suficiente caracterização dos sistemas de veiculação de fármacos, identificação dos agentes antimicrobianos usados, com metodologia não descrita ou diferente tipo de estudo, bem como os artigos não redigidos em inglês ou português, ou sem texto integral não disponível gratuitamente.

9.3. Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi realizada nas principais bases de dados de publicações científicas, a *Pubmed*®, *Cochrane*® e *Web of Science*®.

A estratégia de pesquisa foi aplicada usando as palavras-chave articuladas com operadores booleanos (AND, OR), a fim de responder à questão de investigação, através da abordagem PICO. As palavras-chave foram definidas segundo descritores *MeSH* (*Medical Subject Headings*), entre outros termos pertinentes. Assim, as palavras-chave utilizadas foram:

P - “osteomyelitis” and “bone diseases, infectious”

I - “drug delivery systems”, “drug carriers”, “dendrimers”, “nanocapsules”, “nanoconjugates”, “pharmaceutical vehicles”, “biocompatible materials”, “drug targeting” and “oste active materials”

C - “anti-bacterial agents”, “anti-infective agents”, “antifungal agents”, “anti-infective agents, local”, “antibiotics, antitubercular”, “antimycobacterial agents” and “antibiotic”

O - “treatment outcome”, “patient outcome assessment”, “treatment efficacy”, “treatment effectiveness”, “clinical efficacy” and “patient relevant outcome”

A chave de pesquisa resultante, aplicada na *Pubmed*® a 30 de março de 2022 foi:

(((((osteomyelitis[MeSH Terms]) OR (bone diseases, infectious[MeSH Terms]))
AND (((((((drug delivery systems[MeSH Terms]) OR (drug carriers[MeSH Terms])) OR
(dendrimers[MeSH Terms])) OR (nanocapsules[MeSH Terms])) OR (nanoconjugates[MeSH
Terms])) OR (pharmaceutical vehicles[MeSH Terms])) OR (biocompatible materials[MeSH
Terms])) OR ((drug targeting[Title/Abstract]) OR (oste active materials[Title/Abstract])))
AND ((((((anti-bacterial agents[MeSH Terms]) OR (anti-infective agents[MeSH
Terms])) OR (antifungal agents[MeSH Terms])) OR (anti-infective agents, local[MeSH
Terms])) OR (antibiotics, antitubercular[MeSH Terms])) OR ((antimycobacterial
agents[Title/Abstract]) OR (antibiotic[Title/Abstract])))
AND (((treatment outcome[MeSH Terms]) OR (patient outcome assessment[MeSH
Terms])) OR (((treatment efficacy[Title/Abstract]) OR (treatment effectiveness[Title/Abstract]))
OR (clinical efficacy[Title/Abstract])) OR (patient relevant outcome[Title/Abstract])))

A chave de pesquisa resultante aplicada no gestor de pesquisa da Cochrane foi a seguinte:

- #1 MeSH descriptor: [Osteomyelitis] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Bone Diseases, Infectious] explode all trees
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Drug Delivery Systems] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Drug Carriers] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Dendrimers] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Nanocapsules] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Nanoconjugates] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Pharmaceutical Vehicles] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Biocompatible Materials] explode all trees
- #11 (drug targeting):ti,ab,kw
- #12 (oste active materials):ti,ab,kw
- #13 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #11 OR #12
- #14 #3 AND #13
- #15 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees
- #16 MeSH descriptor: [Anti-Infective Agents] explode all trees
- #17 MeSH descriptor: [Antifungal Agents] explode all trees
- #18 MeSH descriptor: [Anti-Infective Agents, Local] explode all trees
- #19 MeSH descriptor: [Antibiotics, Antitubercular] explode all trees

#20 (antimycobacterial agents):ti,ab,kw
#21 (antibiotic):ti,ab,kw
#22 #15 OR # 16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
#23 #14 AND #22
#24 MeSH descriptor: [Treatment Outcome] explode all trees
#25 MeSH descriptor: [Patient Outcome Assessment] explode all trees
#26 (treatment efficacy):ti,ab,kw
#27 (treatment effectiveness):ti,ab,kw
#28 (clinical efficacy):ti,ab,kw
#29 (patient relevant outcome):ti,ab,kw
#30 #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
#31 #30 AND #23

A chave de pesquisa aplicada na Web of Science foi:

(TI=((osteomyelitis) OR (bone diseases, infectious)) AND TI=((drug delivery systems) OR (drug carriers) OR (dendrimers) OR (nanocapsules) OR (nanoconjugates) OR (pharmaceutical vehicles) OR (biocompatible materials) OR (drug targeting) OR (osteo active materials)) AND ALL=((anti-bacterial agents) OR (anti-infective agents) OR (antifungal agents) OR (anti-infective agents, local) OR (antibiotics, antitubercular) OR (antimycobacterial agents) OR (antibiotic)) AND ALL=((treatment outcome) OR (patient outcome assessment) OR (treatment efficacy) OR (treatment effectiveness) OR (clinical efficacy) OR (patient relevant outcome)))

9.4. Identificação e seleção dos estudos

O registo dos resultados deve ser documentado de forma explícita e detalhada, de forma a garantir a reprodutibilidade do estudo. Assim, as referências das bases de dados foram combinadas e processadas de acordo com os critérios de elegibilidade. Todas as fases de triagem foram realizadas por um revisor usando a ferramenta online gratuita *Rayyan*® para revisões sistemáticas. Primeiro, uma pesquisa dos duplicados foi executada para garantir a sua remoção, com preferência pela *PubMed*®. Em segundo lugar, as referências foram rastreadas com base no título e rotuladas de acordo com:

- População – humanos, animais ou *in vitro*;
- Idade –crianças ou adultos;

- Desenho do estudo – coorte retrospectiva, coorte prospectiva, ensaios clínicos aleatórios, estudos de caso-controle, revisão, revisão sistemática e meta-análise.

Foram excluídas as referências em que o título não cumpria os critérios de inclusão. As razões para a exclusão foram: título claramente definia população que não humanos e título claramente mencionava revisão, revisão sistemática ou meta-análise.

A segunda fase consistiu numa triagem do título/resumo seguindo os mesmos critérios e as referências foram etiquetadas da mesma forma. As referências que não preenchiam os critérios de inclusão foram excluídas. As razões de exclusão foram novamente: população errada e desenho de estudo errado.

Por último, as restantes referências foram rastreadas com base no texto completo, após a recuperação do texto completo, e foram incluídas se os critérios de inclusão fossem cumpridos e excluídas com base em: língua estrangeira, ausência de texto completo disponível e desenho de estudo errado.

Através das diferentes fases de rastreio, todas as referências foram rotuladas como incluídas ou excluídas.

9.5. Extração dos dados

Os estudos incluídos na revisão sistemática foram processados através de uma folha de Excel (Apêndice I) para resumir e recolher os seus dados. Os dados extraídos dos estudos foram divididos, entre outros em:

- Autor e ano de publicação;
- Tipo do estudo;
- Tamanho da amostra;
- Intervalo de idades dos indivíduos da amostra;
- Tempo de seguimento dos doentes;
- Localização anatómica dos ossos infetados em estudo;
- Tipo de osteomielite;
- Identificação dos microrganismos que presentes na infeção;
- Antimicrobiano(s) usado(s) com o sistema de veiculação de fármacos;
- Tipo e material de sistema de veiculação de fármacos;
- Necessidade de cirurgia de remoção do sistema;
- Tratamento aplicado no grupo de controlo;

- Resultados, como taxas de recorrência de infecção (RI), e de união óssea (UO) após tratamento.

10. Resultados

10.1. Características dos estudos selecionados

Da pesquisa inicial nas bases de dados foram obtidos 78 artigos referentes a, 73 artigos na *PubMed*®, 2 artigos na *Web of Science*® e 3 artigos na *Cochrane*®.

Após a pesquisa, foi feita a migração dos estudos para a ferramenta de revisões sistemáticas *Rayyan*®, foram removidos os artigos duplicados e obtidos 75 artigos. Após a remoção de duplicados, foi feita a triagem como descrita anteriormente. Na triagem foram incluídos 21 artigos e excluídos 53 artigos. O processo de seleção dos artigos encontra-se esquematizado na Figura 2 de acordo com o Fluxograma Prisma (Anexo II).

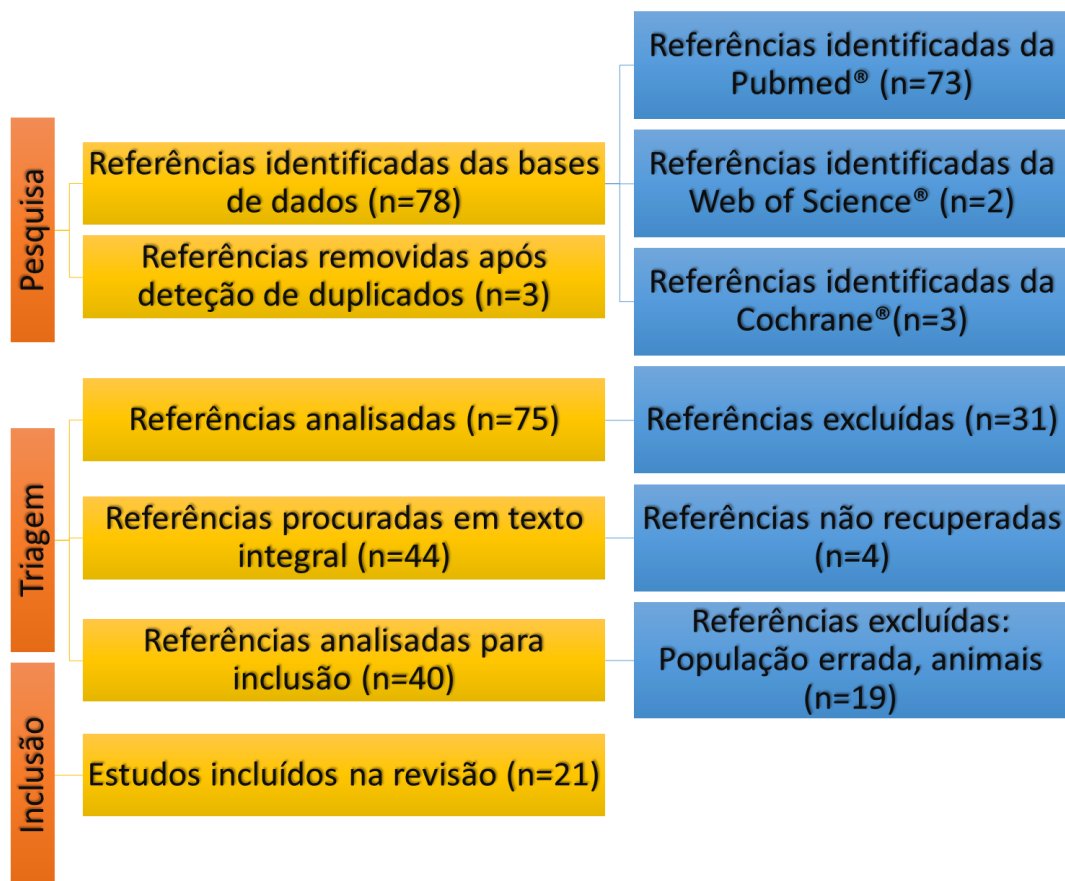


Figura 2 - Diagrama de fluxo PRISMA (44) dos estudos pesquisados, triados e incluídos nesta revisão sistemática.

Os dados extraídos dos diferentes estudos foram resumidos na Tabela 2:

Tabela 2 - Dados extraídos dos diferentes estudos incluídos nesta revisão sistemática organizados por desenho de estudo e ordenados cronologicamente. Gen. - Gentamicina; N - Não; N/D – Não Definido; PAD-T - Percutaneous Antibiotic Delivery Technique; RI – Recorrência de Infecção; S – Sim; Tob. - Tobramicina; UO – União Óssea Van. - Vancomicina

Artigo	N	Idade	Localização da infecção	Sistema de veiculação de fármaco				Grupo Controlo	Resultados			% Sucesso
				Tipo	Material	Requer remoção (S/N)	Antibiótico associado		RI	UO	Outros	
Ensaio Clínico Prospetivo Randomizado												
McKee M.D., 2010 (45)	30	16-86	Ossos longos e não uniões	Preenchimento do defeito ósseo	Sulfato de Cálcio	Não	Tob.	Esferas de PMMA	S	S	S	86% de RI
Estudo Retrospectivo Coorte												
Reilly R.M., 2016 (46)	41	15-78	Tibia	Parafusos revestidos com cimento ósseo	Sulfato de bário e PMMA	Sim	Tob.	N	S			76%
Qin C.H., 2019(47)	74	35-46	Fémur e tibia	Cimento ósseo	Sulfato de Cálcio	Não	N/D	Sucção e irrigação da ferida	S			90,74%
Dekker A.P., 2019 (48)	50	36-89	Extremidades Inferiores	<i>Esferas</i>	Sulfato de Cálcio	Não	Van. e Gen.	Desbridamento cirúrgico	S	S	S	Não há diferenças significativas entre os grupos
Relatório de Caso Retrospectivo												
Krajewski J., 2014 (49)	1	51	Fémur	Espaçador ósseo	PMMA	Sim	Gen., Tob e Colistina	N	S			100%

Tabela 2 – (continuação)

Artigo	N	Idade	Localização da infeção	Sistema de veiculação de fármaco				Grupo Controlo	Resultados			% Sucesso
				Tipo	Material	Requer remoção (S/N)	Antibiótico associado		RI	UO	Outros	
Série de Casos Retrospectivos												
Von Stechow D., 2005 (50)	16	38-45	Coluna	<i>Pellets</i>	Sulfato de Cálcio	Não	Tob.	N	S	S		87,5% taxa de sobrevivência, 100% UO
Bar-On E., 2010 (28)	4	5-14	Ossos Longos	Vareta de cimento ósseo	PMMA	Sim	Gen.	N	S	S	S	100%
Ferguson J.S., 2014 (51)	195	16-82	Extremidades inferiores e não uniões	Preenchimento de vazios de osso de cimento	Sulfato de Cálcio	Não	Tob.	N	S	S	S	97,9% RI
Canavese F., 2017 (52)	5	4-14	Ossos Longos	Espaçador ósseo	PMMA e Beta-tricálcio fosfato	Sim	Gen.	N	S	S	S	100%
Rousset M., 2018 (53)	8	4-16	Ossos Longos	Espaçador ósseo e preenchimento do defeito ósseo	PMMA e Beta-tricálcio fosfato	Sim	Gen.	Espaçador de PMMA e enxerto ósseo		S	S	100%
Drampalos E., 2018 (54)	12	50-85	Calcâneos	Biocompósito	Sulfato de cálcio e hidroxiapatite	Não	Gen.	N	S			100%
Cho J.W., 2018 (55)	40	19-81	Ossos longos e não uniões	Vareta de cimento ósseo	PMMA	Sim	Van. e Tob.	N	S			Melhoria na UO

Tabela 2 – (continuação)

Artigo	N	Idade	Localização da infeção	Sistema de veiculação de fármaco				Grupo Controlo	Resultados			% Sucesso
				Tipo	Material	Requer remoção (SN)	Antibiótico associado		R I	U O	Outro	
Estudo Retrospetivo												
Yamashita Y., 1998 (56)	18	14-77	Extremidades inferiores e coluna vertebral	Implantes cerâmicos	Sulfato de cálcio e hidroxiapatite	Não	Depende do organismo	N	S	S		100%
Thonse R., 2007 (57)	20	15-79	Artrodeses de ossos longos	Parafuso com rosca revestida com cimento ósseo	PMMA	Sim	Van. e Tob.	N	S	S		95% RI e 100% UO
Selhi H.S., 2012 (58)	16	18-54	Não uniões de ossos longos	Vareta de cimento ósseo	PMMA	Sim	Gen. e Van.	N		S	S	87,5%
Romanò C.L., 2014 (59)	76	19-77	Ossos Longos	Cimento ósseo	Vidro bioativo	Não	-	Compósito de sulfato de cálcio e hidroxiapatite; fosfato tricálcio com matriz de osso desmineralizada	S			Não há diferenças significativas entre os grupos
Conway J., 2014 (60)	110	15-86	Não uniões de ossos longos e artrodeses	Vareta de cimento ósseo	PMMA	Sim	Tob. e Van.	N	S	S		95% RI e UO
Visani J., 2018 (61)	97	Média =36	Ossos longos	Cimento ósseo	Sulfato de Cálcio e Hidroxiapatite nano cristalina	Não	Van.	Curetagem; esponja hemostática; cimento de sulfato de cálcio; cimento de PMMA	S		S	86,5%

Tabela 2 – (continuação)

Artigo	N	Idade	Localização da infeção	Sistema de veiculação de fármaco				Grupo Controlo	Resultados			% Sucesso
				Tipo	Material	Requer remoção (S/N)	Antibiótico associado		RI	UO	Outro	
Estudo Retrospectivo												
Karr J.C., 2018 (62)	125	12-84	Extremidades Inferiores	PAD-T	Sulfato de Cálcio e Hidroxiapatite nano cristalina	Não	Van. e Tob.	N	S			96,5%
Jiang N., 2020 (63)	34	3-67	Calcâneo	Cimento ósseo	Sulfato de Cálcio	Não	Van. e Gen.	N	S		S	100%
Estudo prospetivo de Coorte												
McNally, M. A., 2016 (64)	100	23-88	Ossos longos, extremidades inferiores e não uniões	Biocompósito	Sulfato de cálcio e hidroxiapatite	Não	Gen.	N	S	S	S	96% em RI

Dos 78 estudos encontrados, 3 foram excluídos após a remoção de duplicados, com base na triagem do título e resumo 6 foram excluídos devido ao tipo de população errada, 5 estudos in vitro e 1 em animais, 2 foram realizados numa população com uma patologia diferente, 1 por ter sido escrita numa língua estrangeira que não o inglês e 20 por não estarem de acordo com o desenho de estudo elegível. Após a triagem 40 foram considerados elegíveis, 4 estudos foram excluídos devido à incapacidade de recuperar o texto completo e 15 estudos devido à sua população alvo serem animais. Desses estudos, 21 foram incluídos nesta revisão sistemática após a aplicação dos critérios de elegibilidade.

10.2. Desenho do estudo

Dos estudos incluídos e relativos ao seu desenho 1 foi um ensaio clínico prospetivo randomizado (45), 1 foi um estudo de coorte prospetivo (65), 3 foram estudos de coorte retrospectivos (46–48), 1 foi um estudo de caso retrospectivo (49), 7 foram séries de casos retrospectivos (28,50–55) e 8 foram estudos retrospectivos (56–63).

A maioria dos estudos, 15 precisamente (46,47,60–63,48,49,51–55,58) foram publicados na última década.

10.3. Amostra

Em relação à amostra populacional, 13 estudos tiveram um $N > 20$ (45,46,62,63,65,47,48,51,55,57,59–61) o maior, compreendendo 195 ossos infetados em 193 doentes diferentes (51) e o menor sendo um estudo realizado com um doente (49).

Em relação à idade da população, 8 estudos incluíram crianças (menores de 18 anos) (45,46,51,56,57,60,62,63) e 3 foram realizados apenas em uma população pediátrica (28,52,53).

Todos os estudos tiveram um período de seguimento de pelo menos 12 meses, com exceção de um estudo (58). O período de acompanhamento mais longo é de 10 anos num estudo (60), seguido de um período de 7 anos de acompanhamento (51) e 3 outros estudos com um seguimento de 6 anos (46,56,62), a média de seguimento é de 4 anos.

10.4. Local de intervenção e etiologia

Em 12 dos estudos, a infeção foi estudada em ossos longos. (19,28,64,66,46,47,49,52,53,55,57,61), noutros 5 os ossos examinados estavam nas extremidades inferiores (48,51,56,62,65), as não uniões foram estudadas em 5 dos estudos (19,55,58,67,68) e 2 focaram-se apenas no calcâneo. (54,63) e 1 na coluna vertebral (50).

A causa mais comum da infeção foi pós-traumática, em 14 dos estudos (28,45,59,62,63,65,46,47,49,52,53,55,56,58), pós-operação de implementação de próteses em 9 dos estudos (49,50,55–57,59,62,63,65) hematogénica em 6 dos estudos (28,47,56,59,63,65) e também devido a espondilite em 1 dos estudos (50). A osteomielite também foi descrita como sendo crónica em 11 dos estudos (48,51,53,54,56,57,61,65).

10.5. Agentes patogénicos e antimicrobianos

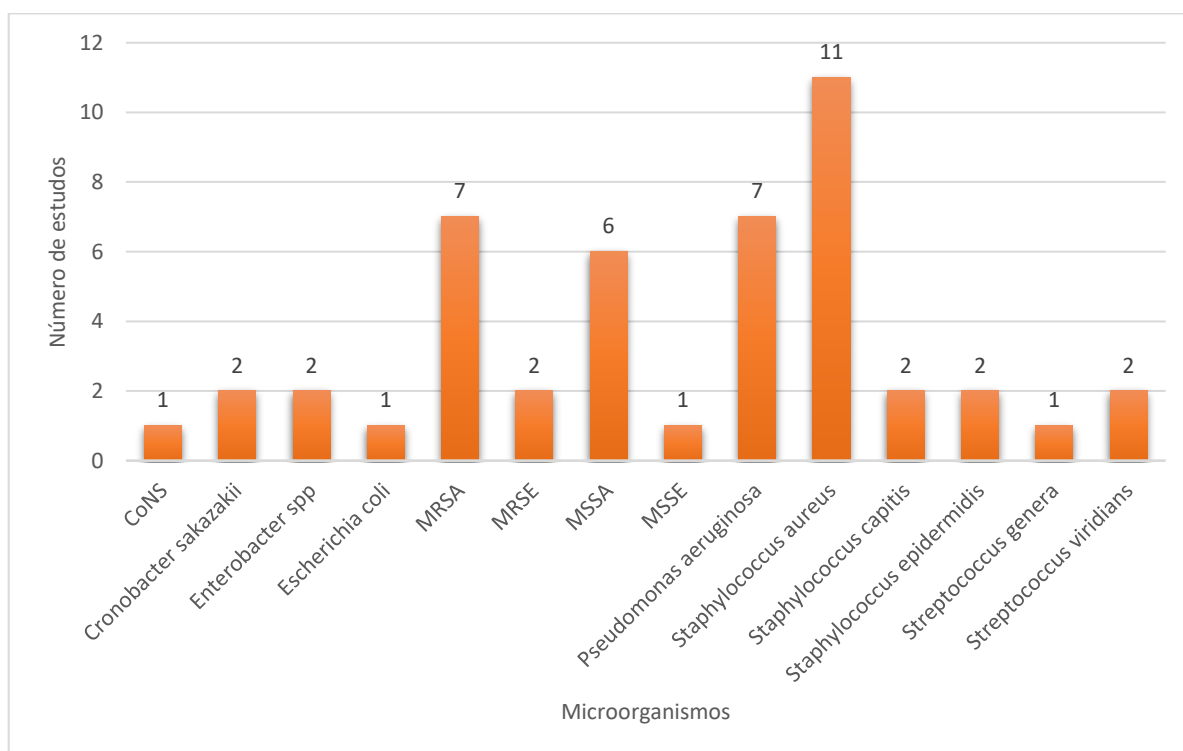


Figura 3 - Representação gráfica das frequências dos diferentes microrganismos encontrados que colonizam os locais de osso afetados pela osteomielite. CoNS - Staphylococcus coagulase negativos; MRSA - Staphylococcus aureus resistente à metilina; MRSE - Staphylococcus epidermis resistente à metilina; MSSA - Staphylococcus aureus sensível à metilina; MSSE - Staphylococcus epidermis sensível à metilina.

Os ossos infetados foram colonizados, na maioria dos casos, por *Staphylococcus aureus* (Figura 3), em 20 dos estudos (28,45,55–63,65,46–48,50–54), 11 foram também infetados por outros microrganismos, quer na sua forma resistente à metilina, quer não resistente. (45,49,65,51–54,58,61–63) e 1 estudo não mencionou os microrganismos que colonizam o local (56).

Dependendo do microrganismo que coloniza o local ósseo, foram escolhidos diferentes antibióticos para serem administrados pelos sistemas de veiculação de fármacos (Figura 4), os antibióticos mais comuns escolhidos, isoladamente ou em associação, foram a gentamicina em 9 estudos (28,48,49,52–54,58,63,65) tobramicina em 9 estudos (45,46,49–51,55,57,60,62) e vancomicina em 8 estudos (48,55,57,58,60–63). Em um estudo com uma abordagem de tratamento diferente, nenhum antibiótico local foi administrado (59).

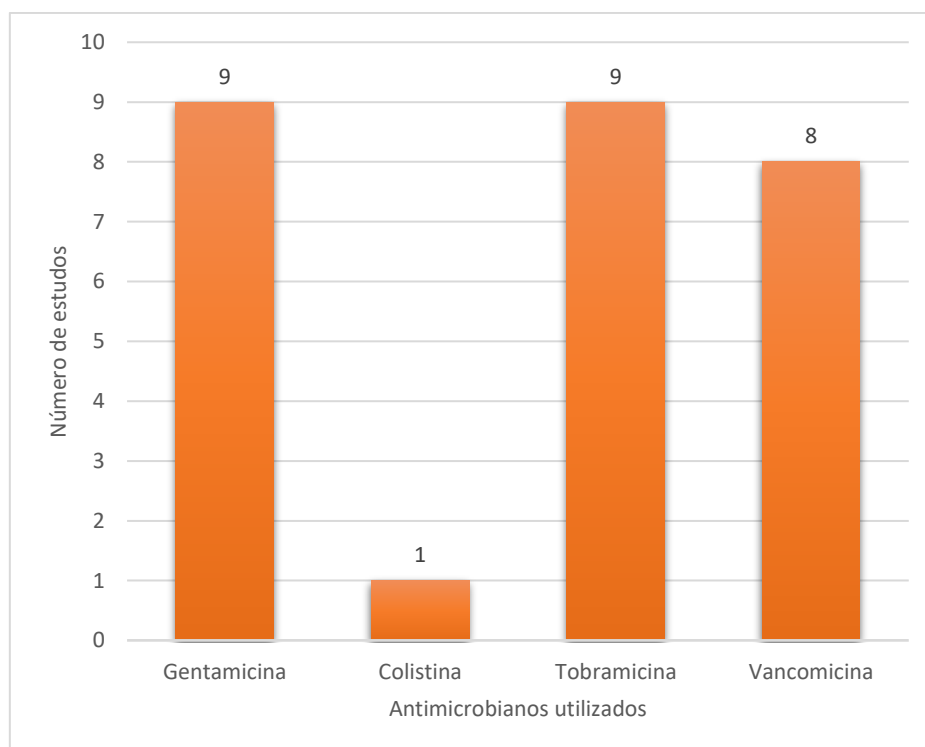


Figura 4 – Representação gráfica das frequências dos diferentes antimicrobianos administrados localmente para gerir a osteomielite.

Em 9 estudos foram administrados mais do que um antimicrobiano (48,49,55–58,60,62,63) a associação mais comum, 4 estudos, sendo tobramicina com vancomicina (55,57,60,62). Em todos os estudos, exceto um (56) também foram administrados antibióticos por via intravenosa.

10.6. Sistema de veiculação de fármacos: material, forma e remoção

Em relação aos sistemas de veiculação de fármacos, 9 utilizaram cimento ósseo de PMMA ou cerâmico (28,46,47,54,55,57,58,60,63,65), 4 sob a forma de varas (28,55,58,60) e 2 sob a forma de parafusos (46,57), outros 7 utilizaram sistemas de preenchimento de defeitos ósseos (45,48,50,51,59,61,65), 2 usaram espaçadores ósseos (49,52), 1 aplicou implantes cerâmicos (56), 1 utilizou uma técnica de administração percutânea de antibióticos (62) e 1 usou dois sistemas de entrega diferentes, um espaçador ósseo e um preenchimento de defeitos ósseos (53).

Os materiais mais comuns aplicados nos sistemas de administração usados para tratar infeções no osso e administrar antibióticos locais foram em 5 estudos sulfato de cálcio (19,47,48,50,63), em 5 estudos sulfato de cálcio com hidroxiapatite (54,56,61,62,65), em 6 dos estudos PMMA (28,49,55,57,58,60), 3 estudos tinham uma mistura de PMMA com um material reabsorvível (46,52,53) e 1 estudo utilizou vidro bioativo (59). No total, 15 dos estudos utilizaram materiais biodegradáveis (45,46,59,61–63,65,47,48,50–54,56) e em 9 era necessária a remoção cirúrgica dos sistemas de veiculação de fármacos (28,46,49,52,53,55,57,58,60).

Dos estudos, 6 tiveram um grupo de controlo para a nova metodologia a ser testada (45,47,48,53,59,61).

10.7. Resultados avaliados nos estudos analisados

Em relação aos resultados, o foco principal foi a recorrência da infeção e a união óssea. Alguns dos outros resultados analisados foram, por exemplo, a necessidade de mais cirurgias e recuperação da função do membro. Apenas 2 estudos não mencionaram nos seus resultados a recorrência da infeção (53,58), 9 não avaliaram a união óssea (46,47,49,54,55,59,61–63), 9 examinaram outros resultados clínicos (28,45,48,51–53,58,61,63) e 6 avaliou a recorrência da infeção, união óssea e outros resultados clínicos (28,45,48,51,52,65). Em todos os estudos foi alcançado sucesso e, se mencionado, foi em todos eles uma taxa de sucesso superior a 70%.

11. Discussão

O estudo mais antigo incluído nesta revisão sistemática é datado de 1997. A osteomielite era considerada na altura pelos cirurgiões ortopédicos como um desafio, (56) e apesar dos avanços da cirurgia, nos dias de hoje continua a ser visto assim (47,52,55). Um consenso geral é que o tratamento da osteomielite não evoluiu muito (62) o que é notável tendo em consideração que em 1997 estava a ser estudado um novo sistema de administração de fármacos, implantes cerâmicos feitos de hidroxiapatite e cálcio (56) e hoje o tratamento *gold standard* para a osteomielite continua a ser o controle da infeção, alcançado pelo desbridamento, remoção de implantes, irrigação, antibióticos administrados por via intravenosa, entrega local de antibióticos por PMMA, seja na forma de *esferas*, varas ou parafusos; e estabilização, alcançada por fixação externa ou definitiva com um parafuso revestido de antibióticos (55).

Portanto, parece pertinente colocar a pergunta " Os sistemas de veiculação local de fármacos melhoram os resultados do tratamento em doentes com osteomielite, em comparação com os tratamentos sem recurso a sistemas de libertação controlada?" e desenvolver uma revisão sistemática para chegar a uma resposta.

Em relação à amostra dos estudos analisados, apenas alguns estudos incidiram sobre a população pediátrica. Isso deve-se ao fato de que a osteomielite é relativamente rara em crianças (28,52,53,69). A técnica em crianças é semelhante à aplicada em adultos, no entanto, é preciso ter cuidado para evitar danos na placa de crescimento (28,69) com várias complicações e morbidade, tais como distúrbios de crescimento, discrepância de membros, perda óssea e/ou de partes moles e amputações (52). A osteomielite por via hematogénica é a causa mais comum da doença em crianças (69) e ocorre mais frequentemente, 90% a 75% dos casos, em ossos longos (por exemplo, fémur, tíbia, úmero), com cerca de 5% envolvendo múltiplos ossos (70).

A etiologia da doença não parece afetar os resultados ou o seu tratamento, o agente etiológico é relevante porque pode levantar um desafio no tratamento da infeção (71). A disseminação hematogénica é geralmente monomicrobiana, enquanto que a osteomielite não hematogénica pode ser polimicrobiana, com ambas com sintomatologias semelhantes (71).

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática tinham um denominador comum, a osteomielite e o seu tratamento. Embora os casos agudos possam ser tratados apenas com administração intravenosa de antibióticos, nos casos crónicos, como os antibióticos têm capacidade limitada de penetração em osso mal vascularizado e desvitalizado, requerem uma combinação de antibióticos locais e sistémicos, desbridamento cirúrgico e cobertura das partes moles (72). A maioria dos estudos incluiu osteomielite crónica e seguiu o tratamento

gold standard proposto: controlo da infeção prévio à intervenção, sendo a intervenção principalmente a colocação cirúrgica de um sistema de veiculação de antibióticos para controlar a infeção e estimular a regeneração óssea. Com mais da metade dos estudos, (46,47,60–63,65,48,49,51–55,58) publicados nos últimos dez anos ou menos, mostra a necessidade emergente de otimizar o tratamento da osteomielite. Dependendo do material do sistema de veiculação, as diferentes abordagens podem ser divididas em dois grupos, os estudos que utilizaram materiais não-biodegradáveis, PMMA e os estudos que utilizaram exclusivamente materiais biodegradáveis, como sulfato de cálcio ou outros. Esta divisão é importante para analisar as semelhanças entre os estudos nos dois grupos. Dos estudos publicados na última década, 8 utilizaram materiais biodegradáveis (47,48,54,61–64,66,68) com uma aparente correlação entre estudos mais recentes e um uso tendencial de materiais reabsorvíveis.

O uso do PMMA é descrito há mais de 35 anos, sendo um material amplamente conhecido e, portanto, considerado seguro e de primeira escolha. (2,21), mas tem muitas desvantagens (biocompatibilidade reduzida com osso, eluição de antibióticos curta e não confiável, degradação térmica dos antibióticos e a necessidade de uma segunda cirurgia para remoção (56)). Isso reflete-se de certa forma nos estudos incluídos. A maioria dos estudos utilizou materiais biodegradáveis, sendo o mais comum o sulfato de cálcio. O sulfato de cálcio tem sido amplamente utilizado e descrito (45,51,63) e em comparação com o PMMA pode transportar uma gama mais ampla de antibióticos e também não necessita de cirurgia para a remoção do dispositivo (2,63). O sulfato de cálcio tem-se tornado no sistema de veiculação de fármacos mais comumente usado no tratamento da osteomielite (47) embora a regeneração óssea não seja fiável quando se utiliza este material, resultando em fraturas patológicas em até 5% dos doentes (54) e tendo também demonstrado propriedades citotóxicas que levam a reações inflamatórias (73), por esse motivo 4 estudos (54,56,61,62) incluídos nesta revisão descreveram a utilização conjunta de sulfato de cálcio com hidroxiapatite para otimizar os resultados clínicos (54).

Ao escolher o tipo de sistema a aplicar, é evidente que alguns fatores precisam ser tidos em consideração. Por exemplo, quer se escolha seja *esferas* ou de cimento, ambos têm vantagens e desvantagens. Por exemplo, a eluição de antibióticos a partir de *esferas* de PMMA segue um padrão bifásico, com uma fase inicial rápida e uma fase secundária lenta. A eluição alcança o seu pico durante o primeiro dia, diminui muito no segundo dia e depois diminui gradualmente ao longo do tempo e parece estabilizar-se entre os dias 5 e 10 (74). *Esferas* implantadas em doentes por menos de 10 semanas eluem níveis de antibióticos consideravelmente mais altos do que as *esferas* implantadas por mais de 14 semanas (57). As *esferas* de PMMA são potencialmente difíceis de remover devido ao crescimento do tecido granular, à sua falta de estabilidade mecânica, têm um curto período de implantação e podem

impedir a aplicação de um fixador externo (28,75,76). Além disso, não podem ser inseridos no espaço intramedular muito facilmente e são difíceis de aplicar no contexto da osteomielite intramedular (77). Os parafusos revestidos com cimento de PMMA impregnado com antibióticos foram introduzidos pela primeira vez em 1990 para o tratamento de fraturas de ossos longos infetados (78). Este tipo de parafusos proporciona um contacto mais íntimo com o canal medular e, conseqüentemente, uma maior eluição do antibiótico à superfície endosteal. Preenchendo toda a cavidade medular e permitindo uma entrega mais eficaz do antibiótico. É também mais fácil de remover do que as contas (77).

Durante a pesquisa ficou muito claro que o objetivo dos estudos analisados era melhorar as técnicas já existentes usando PMMA, minimizando os problemas encontrados anteriormente, como o desenvolvimento de um parafuso com rosca revestido a PMMA para evitar que o revestimento de cimento se separasse do parafuso inserido para estabilizar o osso (55) ou para encontrar outras alternativas com melhores resultados no controlo da doença, como o estudo inovador usando um preenchimento de defeito ósseo de vidro bioativo sem antibióticos (59). O vidro bioativo tem sido descrito como tendo propriedades antibacterianas, osteocondutoras e angiogénicas, facilitando o crescimento do tecido ósseo através da ligação química à matriz óssea. (59). As propriedades antibacterianas devem-se a um aumento do pH local e da pressão osmótica, tornando o ambiente hostil à adesão bacteriana, evitando assim também a formação de biofilme, sem indução de resistência bacteriana conhecida (79–83). Isto é importante porque não se conhece nenhum antibiótico que seja capaz de erradicar a formação de biofilme (62).

Apesar das limitações do PMMA, ainda é o método preferencial quando a estabilização do osso é necessária nos estudos analisados, seja na forma de varas ou parafusos, por exemplo, preenchendo as cavidades ósseas e proporcionando estabilidade mecânica (55). Cho et al. (55) compararam os resultados com os relatados por Thonse et al. (57) que, apesar de uma taxa de sucesso de 95%, requereu a troca das sistemas em 15% dos doentes e em 20% reportou a delaminação do cimento durante a remoção das varas, sem doentes que requeressem troca dos sistemas e sem quebra do cimento ou delaminação, mas com apenas 80% de sucesso na recorrência da infeção. A inovação está no design das hastes, em forma de rosca com uma conexão de dobradiça que pode ser inserida através do defeito ósseo e local de desbridamento sem incisão adicional para inserção e ligação do cimento a uma haste rosqueada, proporcionando maior resistência e prevenindo que o cimento se solte do implante. Em Thonse et al. (57) o parafuso utilizado para estabilização do osso foi revestido com um cimento PMMA amplamente utilizado na inserção permanente de próteses e implantes. O descolamento do cimento-implante e a necessidade de troca de parafusos é aparentemente devido à técnica aplicada, seja cirurgicamente ou na construção do dispositivo, o que pode explicar a percentagem maior de complicações. Reilly et al. (46)

também analisaram se o uso de antibióticos nos parafusos revestidos com cimento foi eficaz no tratamento da osteomielite causada por fraturas. Os parafusos também foram revestidos com PMMA de maneira simples, com a particularidade de que em todos os casos os parafusos foram trocados, uma vez que o primeiro parafuso inserido não foi revestido com antibióticos e somente após a infecção ser diagnosticada foi implantando um segundo parafuso revestido com antibióticos. Alcançaram uma taxa de sucesso de 76% na recorrência da infecção.

Ferguson et al. (51) preferiram a aplicação de um cimento ósseo de sulfato de cálcio como preenchimento de defeitos ósseos para tratar a osteomielite pelas suas propriedades osteocondutoras e não necessitar de remoção cirúrgica com um sucesso de recidiva da infecção de 97,9%. Analisados vários locais de infecção (195 casos), em diferentes localizações (ossos longos 90%, extremidades inferiores 3%, não união 5% e pélvis 2%), chegou-se à conclusão de que não havia diferença estatística na cicatrização entre diferentes ossos e em diferentes locais do osso. Observou-se também que, em 15,4% dos casos, houve reações inflamatórias, um efeito secundário conhecido do sulfato de cálcio já relatado anteriormente (24,84) e preenchimento variável do defeito ósseo, 36,6% sem enchimento, semelhante a um estudo relatado antes (85). Supõe-se que isso pode ser devido à rápida dissolução do sulfato de cálcio, não dando tempo suficiente para que o novo osso se forme antes de ser absorvido. Resta saber se a persistência do defeito ósseo tem alguma influência sobre o potencial de recidiva subsequente da infecção.

Jiang et al. (63) relataram, também aplicando uma técnica semelhante, mas específica para osteomielite do calcâneo, uma taxa de sucesso de 85,3%, com alta incidência (32,4%) de exsudado asséptico da ferida. A explicação para isto pode ser a limitada cobertura de tecido mole, bem como o fornecimento de sangue ao calcâneo, agravado pela infecção, causando um aumento do risco de complicações na cicatrização da ferida cirúrgica.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão estudou osteomielite de ossos longos, portanto é possível levantar a hipótese de que esses são os locais mais comuns para a ocorrência de osteomielite, como também é afirmado nos estudos (51). Tendo em consideração a etiologia da doença, uma explicação para isto talvez seja o facto de serem locais comuns para fraturas e próteses.

Quanto à localização da infecção, e tendo em consideração os dois estudos anteriores discutidos, é plausível assumir que a osteomielite do calcâneo é uma condição pouco comum, o que é perceptível pelo facto de apenas dois estudos terem sido incluídos nesta revisão (54,63). O local da infecção é relevante quando se consideram os resultados obtidos durante o tratamento da osteomielite, porque alguns locais são mais difíceis de tratar. Por exemplo, ao tratar a osteomielite do pé diabético, há uma maior taxa de amputação transtibial quando o calcâneo é afetado em relação ao médiopé ou antepé. (62). Drampalos et al. (54), o outro estudo que focava a osteomielite do calcâneo, tinha introduzido anteriormente a sua

metodologia de aplicação da técnica de Silo, como forma de evitar a amputação do pé. Os autores também mencionaram a dificuldade no tratamento deste tipo de osteomielite, devido à espessura da pele. A técnica consistiu em um procedimento de etapa única utilizando sulfato de cálcio com hidroxiapatite e gentamicina como cimento ósseo para preencher os vazios ósseos deixados pela perfuração de túneis sobre o osso, após a aplicação de ressecção óssea limitada de osso infetado não viável. Com todos os doentes completamente curados, com o uso do membro e sem sinais de infeção. Embora os autores também tenham colocado a hipótese de que todos os casos poderiam ter sido curados com apenas desbridamento e antibióticos intravenosos, é necessário outro estudo com um grupo controle para comprovar a eficácia da técnica do silo.

Conway et al. (60) descreveram uma metodologia para tratar a artrodese infetada e as pseudartroses de ossos longos. As pseudartroses, como descritas pelos autores, criam alguns dos casos mais desafiadores de tratar, muitas vezes envolvendo doentes com múltiplas comorbilidades que requerem um tratamento prolongado e com estabilização mais difícil do osso. Neste caso, foi utilizada uma vara revestida a cimento impregnado com antibiótico, sendo o material de cimento PMMA misturado com tobramicina e vancomicina. A importância das varas neste caso é que permitem a estabilização do osso sem necessidade de estabilização externa, o que leva a um maior risco de infeção (57,60). Embora seja uma forma eficaz de tratar as pseudartroses infetadas, esta metodologia teve várias complicações (taxa de recorrência da infeção superior a 40%, controle da estabilização das pseudartroses e necessidade de amputação). Com uma taxa média de sucesso de 58,5% após a primeira cirurgia e uma taxa de recuperação de membros de 96,5% no último seguimento.

Enquanto tentavam melhorar a metodologia dos procedimentos médicos necessários para o tratamento da osteomielite, alguns estudos também tiveram grupos de controlo com diferentes tratamentos convencionais para comparação (45,47,48,53,59,61). Em 4 desses estudos (45,47,48,53) o grupo de intervenção foi comparado com um tratamento standard no grupo de controlo. McKee et al. (45) compararam o uso de um cimento de sulfato de cálcio, um grupo de 15 doentes, com o uso de um cimento sob a forma de *esferas* de PMMA, um grupo de 15 doentes também. Os resultados sugerem uma taxa similar de erradicação da infeção em ambos os grupos (86% dos doentes tratados), com menor número e magnitude de cirurgias necessárias no grupo do sulfato de cálcio. Rousset et al. (53) compararam a inserção de um enxerto ósseo com enxerto de beta-tricálcio fosfato como preenchimentos de defeito ósseo e concluíram que a cicatrização óssea é alcançada mais cedo neste último devido às suas propriedades osteocondutoras e à restauração de um ambiente bioativo com uma integração mais rápida do enxerto. Qin et al. (47) compararam a irrigação da ferida com um preenchimento de defeitos ósseos de sulfato de cálcio, resultando em melhores resultados no grupo sulfato de cálcio, com confirmação por imagem da osteogénese e menos

complicações levando a cirurgias adicionais. Dekker et al. (48) compararam o desbridamento cirúrgico padrão com o desbridamento cirúrgico e os *pellets* de sulfato de cálcio e concluíram não haver significância estatística em ambos os grupos, tendo resultados semelhantes no tempo de cicatrização, cicatrização da úlcera, taxa de reoperação, tempo de internação e taxa de mortalidade, portanto, levando em consideração o alto custo das *pellets* de sulfato de cálcio, o procedimento padrão foi considerado mais vantajoso.

Os outros dois estudos compararam duas ou mais técnicas inovadoras. Romanò et al. (59) compararam o uso de vidro bioativo como preenchimento de defeitos ósseos (grupo A, 27 doentes), sem administração de antibióticos, como descrito anteriormente, com dois grupos de controlo diferentes, um utilizaram um compósito de hidroxiapatite e sulfato de cálcio (grupo B, 27 doentes) e uma mistura de fosfato tricálcico e matriz óssea desmineralizada (grupo C, 22 doentes). O tratamento demonstrou ser tão eficaz e seguro, com a vantagem de não necessitar eluição de antibióticos para conseguir a erradicação da infeção, com uma taxa de erradicação da infeção semelhante e menos drenagem do que nos grupos de controlo (grupos B e C). Visani et al. (61) compararam o tratamento com curetagem e um biocompósito de sulfato de cálcio e hidroxiapatite nano cristalina (52 casos) com vários grupos de controlo. Um grupo controle maior foi tratado apenas com curetagem (25 casos), um subgrupo de 6 casos foi tratado com uma esponja hemostática de gelatina, os outros foram tratados com diferentes preenchimentos de defeitos ósseos divididos em dois subgrupos. Destes, 6 casos foram tratados com *esferas* de sulfato cálcio e 8 casos com *esferas* de PMMA. Neste estudo, o sulfato de cálcio com hidroxiapatite atingiu uma maior taxa de cura com uma menor taxa de recorrência, e colocaram a hipótese de que isso se devia às propriedades da hidroxiapatite em aumentar a biocompatibilidade e reduzir a reação inflamatória induzida pelo sulfato de cálcio, e também porque os antibióticos podem ser adicionados intra-operatório após o endurecimento e esterilização dos grânulos (61,73). McNally et al. (64) relataram resultados semelhantes com uma taxa de 96% de sucesso na recorrência da infeção com um procedimento de etapa única para tratar a doença, usando um biocompósito de sulfato de cálcio e hidroxiapatite para preencher defeitos ósseos também. Também relataram as propriedades osteoindutoras e osteocondutoras da hidroxiapatite devido a uma reabsorção bifásica, levando a uma resposta biológica precoce.

A escolha dos antibióticos é também um fator a ter em consideração. Um alto nível de antibióticos locais pode afetar a função osteoblástica e, portanto, a regeneração óssea. O que é pertinente em cenários clínicos como bolsas de esferas antibióticas para tratamento de fraturas abertas, enxerto ósseo para não uniões e implantação de dispositivos em defeitos ósseos para os quais a regeneração óssea é um resultado pretendido da estratégia de gestão do tecido morto. A classe de antibióticos da quinolona tem um efeito considerável na cicatrização das fraturas nos baixos níveis alcançados com a administração sistémica (86). É

por isso que devem ser usados com cautela como terapia sistémica ou terapia local, quando a regeneração óssea é um aspeto importante do plano de tratamento (76). Parece que a vancomicina é menos tóxica que a cefazolina ou aminoglicosídeos para os osteoblastos nas concentrações mais elevadas alcançadas pelos sistemas locais de administração de antibióticos. As concentrações locais de antibióticos devem ser equilibradas com os potenciais efeitos de afetar os processos regenerativos ósseos (76). A escolha dos antimicrobianos utilizados também depende do material do sistema de veiculação, para não comprometer a sua estabilidade e utilização.

Após a revisão dos estudos, parece que a escolha do PMMA como material para os sistemas de veiculação baseia-se principalmente no facto de ser a melhor opção para a estabilização do osso afetado e segurança, por ser bem conhecido e aplicado na prática clínica e em vários estudos (28,46,49,52,53,55,57,58,60). A escolha do sulfato de cálcio deve-se aparentemente às desvantagens da PMMA, e a adição de hidroxiapatite é uma tentativa, bem-sucedida nos estudos analisados (54,56,61,62) para melhorar o uso de sulfato de cálcio e colmatar as suas limitações quando usado sozinho. Outros materiais são escolhidos para tentar preencher a lacuna deixada pela PMMA e sulfato de cálcio, mas os estudos sobre eles foram mais difíceis de encontrar com o termo de busca aplicado nesta revisão sistemática, apenas um estudo foi incluído com outra escolha de material, neste caso o vidro bioativo (59). O principal objetivo da aplicação de uma técnica na qual se incorpora um sistema de veiculação de fármacos parece ser minimizar a abordagem cirúrgica no controlo da doença, reduzindo também a anestesia e os riscos cirúrgicos, especialmente em doentes com comorbilidades (50) com um interesse crescente em desenvolver uma metodologia de um só ato cirúrgico, que poderia ser mais amigável para o doente (51). Apesar de muitas abordagens cirúrgicas estarem disponíveis, ainda não há consenso estabelecido sobre o tratamento ideal (60).

11.1. Limitações do estudo

As limitações do presente estudo foram, sobretudo, de natureza metodológica, tendo em conta que se trata de um trabalho realizada para obtenção do grau de mestre, realizado por isso em ambiente académico e realizado apenas por um investigador. Nomeadamente, o processo de triagem foi feito por apenas um revisor (a mestranda), havendo um risco de viés do investigador na avaliação e seleção dos estudos. Para colmatar esta limitação, utilizou-se, nos casos de dúvida sobre a inclusão dos estudos a ferramenta Rayyan que permite adicionar um segundo revisor (orientadora) na tomada de decisão por consenso dos dois revisores. Caso surgissem discordâncias, um terceiro revisor (orientador) poderia ser adicionado ao painel de revisores, não tendo tal sido necessário.

A seleção das bases de dados foi limitada ao seu acesso ser gratuito, apesar de serem bases de dados de referência em saúde, a inclusão de bases de dados de acesso restrito poderia acrescentar informação relevante. Tendo sido realizada pesquisa em literatura cinzenta para completar a informação extraída dos estudos incluídos na revisão sistemática e torná-la o mais completa possível. Um ponto de melhoria é a otimização do termo de pesquisa, para que fosse possível encontrar mais referências que atendessem aos critérios de inclusão e, ao fazê-lo, solidificar as conclusões retiradas de uma amostra maior de estudos, assim como uma variabilidade maior de materiais e sistemas de veiculação de fármacos.

Também a opção por apenas dois idiomas de pesquisa (português e inglês) pode ter levado a uma perda da capacidade de identificar outros artigos potencialmente elegíveis, configurando um viés de seleção.

Finalmente, a inclusão nesta revisão sistemática de estudos heterogêneos (com diferentes desenhos de estudo), associado ao número reduzido de estudos com a mesma metodologia, tornou difícil a aplicação de ferramentas para analisar a qualidade metodológica dos estudos, dado que a comparação entre metodologias distintas não permite a aplicação dos mesmos critérios. Esta etapa seria importante para uma avaliação crítica dos estudos selecionados, e conclusão sobre a sua relevância para o tema em estudo, suportada na Pesquisa Baseada na Evidência.

12. Conclusão e perspectivas futuras

Esta revisão sistemática, elaborada para finalização do Mestrado em Farmácia Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia Avançada da Escola Superior de Tecnologia da Saúde, teve como objetivo sintetizar a evidência científica sobre a aplicação clínica de sistemas de veiculação de fármacos antimicrobianos no osso no tratamento da osteomielite. A revisão sistemática foi elaborada seguindo a recomendação *PRISMA*, permitindo sintetizar e sistematizar a literatura encontrada nos repositórios de dados escolhidos para a pesquisa acerca desta temática.

A osteomielite é uma doença de tratamento e cura difíceis, representando um desafio para os médicos ortopedistas, sendo que não existe consenso na abordagem terapêutica a aplicar e há necessidade de otimizar as terapêuticas existentes, nomeadamente, no que toca aos sistemas de veiculação de fármacos, particularmente à escolha do material do sistema. Por estes motivos, a temática abordada é considerada pertinente e relevante.

As perspetivas futuras incluem sistemas locais de administração que satisfaçam as necessidades de diferentes doentes. Nesta data, vários ensaios clínicos estão em curso ou concluídos, a grande maioria dos quais relativos ao tratamento da osteomielite do pé de doentes com diabetes e à simplificação do tratamento da osteomielite em crianças, entre outras intervenções. Estudos inovadores estão a ser publicados este ano, como o uso de uma cerâmica porosa de alumina carregada com vancomicina e gentamicina (87) para substituir a perda óssea e erradicar a infeção, com a vantagem de ser altamente resistente à compressão, à sua osteointegração e à sua estrutura inerte (87,88). Ou o desenvolvimento de um novo composto biodegradável, um compósito injetável de enchimento ósseo de hidrogel de sulfato de cálcio hemi-hidratado com nano hidroxapatite e carboximetil-quitosano (89). Este é um estudo promissor realizado em coelhos de um novo composto que também necessita de mais estudos em modelos animais maiores para estudos pré-clínicos no futuro.

Os materiais injetáveis, como este, têm uma tendência na pesquisa de materiais para fornecer antibióticos localmente. Este tipo de sistemas permite aos cirurgiões dar múltiplas injeções ao local operado da infeção durante o curso do tratamento sem a necessidade de nova operação para a reaplicação do cimento ou para continuar o curso dos antimicrobianos administrados sistemicamente, com menos riscos para os doentes (90).

Outro tópico de tendências ao pesquisar este assunto é a impressão tridimensional. Um novo método para fabricação personalizada de sistemas, parafusos ou dispositivos utilizados no tratamento da osteomielite (91,92). Isto permite uma melhor adaptação da forma e um melhor efeito de preenchimento do defeito ósseo (91). Este método tem sido amplamente utilizado para várias doenças, uma vez que pode tornar a produção de

dispositivos mais fácil, mais acessível e económica (92). Embora isto também tenha algumas desvantagens. O material utilizado na impressão, Poli(éter-éter-cetona) (PEEK), não tem bioatividade, impedindo a sua aplicação para a regeneração óssea e exigindo algum revestimento para resolver este problema (93).

Em conclusão, com os resultados desta revisão sistemática pretende-se contribuir para a procura da melhor abordagem terapêutica, sendo que os sistemas de veiculação de fármacos se revelaram uma mais-valia nas opções terapêuticas e paliativas da osteomielite, ainda que o material perfeito ainda esteja por encontrar, com materiais mais recentes, como o sulfato de cálcio com hidroxiapatite e vidro bioativo a revelarem-se mais promissores. Os biocompósitos como estes parecem ser a forma de melhorar os cuidados com o doente ao mesmo tempo que se faz a gestão da doença, sendo que o objetivo da procura de novos sistemas e materiais é a melhoria dos cuidados ao doente e à sua qualidade de vida.

13. Referências Bibliográficas

1. Van Vugt TAG, Geurts J, Arts JJ. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
2. Inzana JA, Schwarz EM, Kates SL, Awad HA. Biomaterials approaches to treating implant-associated osteomyelitis. *Biomaterials* [Internet]. 2016 Mar;81(1):58–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416312148>
3. Sugawara E, Nikaido H. *Oxford Textbook of Rheumatology* [Internet]. Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U, editors. Vol. 58, Antimicrobial agents and chemotherapy. Oxford University Press; 2013. 7250–7 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25246403>
4. Lazzarini L, Lalla F De, Mader JT, De Lalla F, Mader JT. Long Bone Osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2002 Oct;4(5):439–45.
5. Féraud G, Gaudias J, Bourguignat A, Ingenbleek Y. C-Reactive Protein to Transthyretin Ratio for the Early Diagnosis and Follow-up of Postoperative Infection. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2002 Jan 10;40(12):1334–8. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2002.230/html>
6. Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(414):7–24.
7. Klosterhalfen B, Peters KM, Tons C, Hauptmann S, Klein CL, Kirkpatrick CJ. Local and Systemic Inflammatory Mediator Release in Patients with Acute and Chronic Posttraumatic Osteomyelitis. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 1996;40(3). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/1996/03000/Local_and_Systemic_Inflammatory_Mediator_Release.8.aspx
8. Gristina AG, Costerton JW, Bone J. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *JBJS* [Internet]. 1985;67(2):264–73. Available from: https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/1985/67020/Bacterial_adherence_to_biomaterial_s_and_tissue_.14.aspx
9. Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, Boyce BF, Gill AL, Gill SR, et al. Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy.” *Bone Res* [Internet]. 2019;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-019-0061-z>

10. Lew DP, Waldvogel FA, Features C. Osteomyelitis. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Apr 3;336(14):999–1007. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361406>
11. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis . Why do antibiotics fail so often ? 2000;479–83.
12. Mader JT, Shirtliff ME, Bergquist SC, Calhoun J. Antimicrobial Treatment of Chronic Osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1999 Mar;360(360):47–65. Available from: <http://journals.lww.com/00003086-199903000-00008>
13. Grayson ML. Probing to Bone in Infected Pedal Ulcers. *JAMA* [Internet]. 1995 Mar 1;273(9):721. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1995.03520330051036>
14. Kapoor A. Magnetic Resonance Imaging for Diagnosing Foot Osteomyelitis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Jan 22;167(2):125. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.167.2.125>
15. Termaat MF. The Accuracy of Diagnostic Imaging for the Assessment of Chronic Osteomyelitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Jt Surg* [Internet]. 2005 Nov 1;87(11):2464. Available from: <http://jbjs.org/cgi/doi/10.2106/JBJS.D.02691>
16. Cierny G 3rd. Surgical treatment of osteomyelitis. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jan;127 Suppl:190S-204S.
17. Mistry S, Roy R, Jha AK, Pandit N, Das S, Burman S, et al. Treatment of long bone infection by a biodegradable bone cement releasing antibiotics in human. *J Control Release* [Internet]. 2022 Jun;346(March):180–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.04.018>
18. Sajid M, Cameotra SS, Ahmad I. Antibiofilm Agents [Internet]. Rumbaugh KP, Ahmad I, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [cited 2021 Nov 4]. (Springer Series on Biofilms; vol. 8). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-53833-9>
19. McKee MD, Wild LM, Schemitsch EH, Waddell JP. The Use of an Antibiotic-Impregnated, Osteoconductive, Bioabsorbable Bone Substitute in the Treatment of Infected Long Bone Defects: Early Results of a Prospective Trial. *J Orthop Trauma* [Internet]. 2002;16(9):622–7. Available from: https://journals.lww.com/jorthotrauma/Fulltext/2002/10000/The_Use_of_an_Antibiotic_Impregnated,.2.aspx
20. Gerhart TN, Miller RL, Kleshinski SJ, Hayes WC. In vitro characterization and biomechanical optimization of a biodegradable particulate composite bone cement. *J Biomed Mater Res*. 1988;22(11):1071–82.

21. Walenkamp GH, Vree TB, van Rens TJ. Gentamicin-PMMA beads. Pharmacokinetic and nephrotoxicological study. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1986 Apr;(205):171–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3516500>
22. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav* [Internet]. 2017 Jul;176(1):139–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416312148>
23. Walenkamp GH, Vree TB, van Rens TJ. Gentamicin-PMMA beads. Pharmacokinetic and nephrotoxicological study. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1986 Apr;(205):171–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3516500>
24. Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, Hartjen C, Watson JT, Kim PT. The Use of a Surgical Grade Calcium Sulfate as a Bone Graft Substitute. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2001 Jan;382(382):42–50. Available from: <http://journals.lww.com/00003086-200101000-00008>
25. Coetzee AS. Regeneration of Bone in the Presence of Calcium Sulfate. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 1980 Jul 1;106(7):405–9. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=608465>
26. Moore DC, Chapman MW, Manske D. The evaluation of a biphasic calcium phosphate ceramic for use in grafting long-bone diaphyseal defects. *J Orthop Res* [Internet]. 1987;5(3):356–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.1100050307>
27. Snyders R V., Eppley BL, Krukowski M, Delfino JJ. Enhancement of repair in experimental calvarial bone defects using calcium sulfate and dextran beads. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1993;51(5):517–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(10\)80506-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(10)80506-3)
28. Bar-On E, Weigl DM, Bor N, Becker T, Katz K, Mercado E, et al. Chronic osteomyelitis in children: Treatment by intramedullary reaming and antibiotic-impregnated cement rods. *J Pediatr Orthop*. 2010;30(5):508–13.
29. Abou Neel EA, Bozec L, Knowles JC, Syed O, Mudera V, Day R, et al. Collagen--emerging collagen based therapies hit the patient. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013 Apr;65(4):429–56.
30. Tan H, Ma R, Lin C, Liu Z, Tang T. Quaternized chitosan as an antimicrobial agent: antimicrobial activity, mechanism of action and biomedical applications in orthopedics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2013 Jan 16;14(1):1854–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325051>
31. Raafat D, von Barga K, Haas A, Sahl H-G. Insights into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2008 Jun;74(12):3764–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456858>

32. Kurien T, Pearson RG, Scammell BE. Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice: The evidence for their use. *Bone Jt J.* 2013;95 B(5):583–97.
33. Perez RA, Kim HW, Ginebra MP. Polymeric additives to enhance the functional properties of calcium phosphate cements. *J Tissue Eng.* 2012;3(1):1–20.
34. Inzana JA, Olvera D, Fuller SM, Kelly JP, Graeve OA, Schwarz EM, et al. 3D printing of composite calcium phosphate and collagen scaffolds for bone regeneration. *Biomaterials* [Internet]. 2014 Apr;35(13):4026–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529628>
35. Gerhart TN, Renshaw AA, Miller RL, Noecker RJ, Hayes WC. In vivo histologic and biomechanical characterization of a biodegradable particulate composite bone cement. *J Biomed Mater Res.* 1989;23(1):1–16.
36. Albee FH. Studies in Bone Growth: Triple Calcium Phosphate As a Stimulus To Osteogenesis. *Ann Surg* [Internet]. 1920;71(1):32–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17864220>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1410453>
37. Hulbert SF, Young FA, Mathews RS, Klawitter JJ, Talbert CD, Stelling FH. Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prostheses. *J Biomed Mater Res.* 1970;4(3):433–56.
38. Choi AH, Ben-Nissan B. Calcium phosphate nanocoatings and nanocomposites, part I: Recent developments and advancements in tissue engineering and bioimaging. *Nanomedicine.* 2015;10(14):2249–61.
39. LeGeros RZ. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev.* 2008;108(11):4742–53.
40. Chou J, Ben-Nissan B, Green DW, Valenzuela SM, Kohan L. Targeting and dissolution characteristics of bone forming and antibacterial drugs by harnessing the structure of microspherical shells from coral beach sand. *Adv Eng Mater.* 2011;13(1–2):93–9.
41. Foster AL, Moriarty TF, Trampuz A, Jaiprakash A, Burch MA, Crawford R, et al. Fracture-related infection: current methods for prevention and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2020 Apr 2;18(4):307–21. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1729740>
42. Zeng Y, Hoque J, Varghese S. Biomaterial-assisted local and systemic delivery of bioactive agents for bone repair. *Acta Biomater* [Internet]. 2019 Jul;93:152–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.01.060>
43. Siddaway AP, Wood AM, Hedges L V. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2019 Jan 4;70(1):747–70. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-psych-010418-102803>

44. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
45. McKee MD, Li-Bland EA, Wild LM, Schemitsch EH. A Prospective, Randomized Clinical Trial Comparing an Antibiotic-Impregnated Bioabsorbable Bone Substitute With Standard Antibiotic-Impregnated Cement Beads in the Treatment of Chronic Osteomyelitis and Infected Nonunion. *J Orthop Trauma* [Internet]. 2010 Aug;24(8):483–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0276109210798126>
46. Reilly RM, Robertson T, O'Toole R V., Manson TT. Are antibiotic nails effective in the treatment of infected tibial fractures? *Injury* [Internet]. 2016;47(12):2809–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2016.10.010>
47. Qin CH, Zhang HA, Chee YH, Pitarini A, Adem Ali A. Comparison of the use of antibiotic-loaded calcium sulphate and wound irrigation-suction in the treatment of lower limb chronic osteomyelitis. *Injury* [Internet]. 2019;50(2):508–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.10.036>
48. Dekker AP, Uzoho C, Scammell B. Do Antibiotic-impregnated Calcium Sulfate Beads Improve the Healing of Neuropathic Foot Ulcers With Osteomyelitis Undergoing Surgical Debridement? *Wounds a Compend Clin Res Pract* [Internet]. 2019 Jun;31(6):145–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31184595>
49. Krajewski J, Bode-Böger SM, Tröger U, Martens-Lobenhoffer J, Mulrooney T, Mittelstädt H, et al. Successful treatment of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis using a colistin- and tobramycin-impregnated PMMA spacer. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;44(4):363–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.05.023>
50. Von Stechow D, Scale D, Rauschmann MA. Minimizing the surgical approach in patients with spondylitis. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(439):61–7.
51. Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis. *Bone Joint J* [Internet]. 2014 Jun;96-B(6):829–36. Available from: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.96B6.32756>
52. Canavese F, Corradin M, Khan A, Mansour M, Rousset M, Samba A. Successful treatment of chronic osteomyelitis in children with debridement, antibiotic-laden cement spacer and bone graft substitute. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(2):221–8.
53. Rousset M, Walle M, Cambou L, Mansour M, Samba A, Pereira B, et al. Chronic infection and infected non-union of the long bones in paediatric patients: preliminary results of bone versus beta-tricalcium phosphate grafting after induced membrane formation. *Int Orthop*. 2018;42(2):385–93.

54. Drampalos E, Mohammad HR, Kosmidis C, Balal M, Wong J, Pillai A. Single stage treatment of diabetic calcaneal osteomyelitis with an absorbable gentamicin-loaded calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: The Silo technique. *Foot* [Internet]. 2018;34(July 2017):40–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foot.2017.11.011>
55. Cho JW, Kim J, Cho WT, Kent WT, Kim HJ, Oh JK. Antibiotic coated hinged threaded rods in the treatment of infected nonunions and intramedullary long bone infections. *Injury* [Internet]. 2018;49(10):1912–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.07.016>
56. Yamashita Y, Uchida A, Yamakawa T, Shinto Y, Araki N, Kato K. Treatment of chronic osteomyelitis using calcium hydroxyapatite ceramic implants impregnated with antibiotic. *Int Orthop* [Internet]. 1998 Sep 23 [cited 2022 May 28];22(4):247–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002640050252>
57. Thonse R, Conway J. Antibiotic cement-coated interlocking nail for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects. *J Orthop Trauma*. 2007;21(4):258–68.
58. Selhi HS, Mahindra P, Yamin M, Jain D, De Long WG, Singh J. Outcome in patients with an infected nonunion of the long bones treated with a reinforced antibiotic bone cement rod. *J Orthop Trauma*. 2012;26(3):184–8.
59. Romanò CL, Logoluso N, Meani E, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, et al. A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis: A retrospective comparative study. *Bone Jt J*. 2014;96 B(6):845–50.
60. Conway J, Mansour J, Kotze K, Specht S, Shabtai L. Antibiotic cement-coated rods. *Bone Joint J* [Internet]. 2014 Oct;96-B(10):1349–54. Available from: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.96B10.33799>
61. Visani J, Staals EL, Donati D. Treatment of chronic osteomyelitis with antibiotic-loaded bone void filler systems: An experience with hydroxyapatites calcium-sulfate biomaterials. *Acta Orthop Belg*. 2018;84(1):25–9.
62. Karr JC. Lower-extremity osteomyelitis treatment using calcium sulfate/hydroxyapatite bone void filler with antibiotics seven-year retrospective study. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2018;108(3):210–4.
63. Jiang N, Zhao X qi, Wang L, Lin Q rong, Hu Y jun, Yu B. Single-stage debridement with implantation of antibiotic-loaded calcium sulphate in 34 cases of localized calcaneal osteomyelitis. *Acta Orthop*. 2020;91(3):353–9.
64. McNally MA, Ferguson JY, Lau ACK, Diefenbeck M, Scarborough M, Ramsden AJ, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite. *Bone Joint J* [Internet]. 2016 Sep;98-

B(9):1289–96. Available from: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.98B9.38057>

65. McNally MA, Ferguson JY, Lau ACK, Diefenbeck M, Scarborough M, Ramsden AJ, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite. *Bone Joint J* [Internet]. 2016 Sep;98-B(9):1289–96. Available from: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.98B9.38057>

66. Romanò CL, Logoluso N, Meani E, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, et al. A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis. *Bone Joint J* [Internet]. 2014 Jun;96-B(6):845–50. Available from: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.96B6.33014>

67. Conway J, Mansour J, Kotze K, Specht S, Shabtai L. Antibiotic cement-coated rods. *Bone Joint J* [Internet]. 2014 Oct;96-B(10):1349–54. Available from: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.96B10.33799>

68. Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis. *Bone Joint J* [Internet]. 2014 Jun;96-B(6):829–36. Available from: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.96B6.32756>

69. Alvares PA, Mimica MJ. Osteoarticular infections in pediatrics. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2020;96:58–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.005>

70. Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, Copley LA, Robinson J, Kronman MP, et al. Clinical Practice Guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 Guideline on Diagnosis and Management of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(8):801–44.

71. Bury DC, Rogers TS, Dickman MM. Osteomyelitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2021 Oct;104(4):395–402.

72. Thahir A, Lim JA, West C, Krkovic M. The Use of Calcium Sulphate Beads in the Management of Osteomyelitis of Femur and Tibia: A Systematic Review. *Arch bone Jt Surg* [Internet]. 2022 Apr;10(4):320–7. Available from: <http://abjs.mums.ac.irtheonlineversionofthisarticleabjs.mums.ac.ir>

73. Rauschmann MA, Wichelhaus TA, Stinal V, Dingeldein E, Zichner L, Schnettler R, et al. Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections. *Biomaterials* [Internet]. 2005 May;26(15):2677–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961204006076>

74. Nelson CL, Griffin FM, Harrison BH, Cooper RE. In vitro elution characteristics of commercially and noncommercially prepared antibiotic PMMA beads. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Nov;(284):303–9.
75. Qiang Z, Pan ·, Jun Z, Xu ·, Jie J, Li ·, et al. Use of antibiotic cement rod to treat intramedullary infection after nailing: preliminary study in 19 patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007;127:945–51.
76. Hanssen AD. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;437(437):91–6.
77. Paley D, Herzenberg JE. Intramedullary infections treated with antibiotic cement rods: preliminary results in nine cases. *J Orthop Trauma*. 2002;16(10):723–9.
78. Ohtsuka H, Yokoyama K, Higashi K, Tsutsumi A, Fukushima N, Noumi T, et al. Use of Antibiotic-Impregnated Bone Cement Nail to Treat Septic Nonunion after Open Tibial Fracture. *J Trauma*. 2002;52(2):364–6.
79. Leppäranta O, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Hupa M, et al. Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro. *J Mater Sci Mater Med*. 2008 Feb;19(2):547–51.
80. Välimäki V-V, Aro HT, Aro HT. MOLECULAR BASIS FOR ACTION OF BIOACTIVE GLASSES AS BONE GRAFT SUBSTITUTE. Vol. 95, *Scandinavian Journal of Surgery*. 2006.
81. Stoor P, Soderling E, Salonen JI. Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral microorganisms. *Acta Odontol Scand*. 1998;56(3):161–5.
82. Munukka E, Leppäranta O, Korkeamäki M, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, et al. Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria. *J Mater Sci Mater Med*. 2008;19(1):27–32.
83. Coraça-Huber DC, Fille M, Hausdorfer J, Putzer D, Nogler M. Efficacy of antibacterial bioactive glass S53P4 against *S. aureus* biofilms grown on titanium discs in vitro. *J Orthop Res*. 2014;32(1):175–7.
84. Nystrom L, Raw R, Buckwalter J, Morcuende JA. Acute intraoperative reactions during the injection of calcium sulfate bone cement for the treatment of unicameral bone cysts: a review of four cases. *Iowa Orthop J* [Internet]. 2008;28:81–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961204006076>
85. Chang W, Colangeli M, Colangeli S, Di Bella C, Gozzi E, Donati D. Adult osteomyelitis: debridement versus debridement plus Osteoset T pellets. *Acta Orthop Belg* [Internet]. 2007 Apr;73(2):238–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515238>

86. Perry AC, Prpa B, Rouse MS, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;414(414):95–100.
87. Philippe D, Evelyne P, Guislaine B, Eric D. Use of a Porous Alumina Antibiotic-Loaded Ceramic to Treat Bone Defect and Bone Infection After Road Trauma. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2022;6(6):1–6.
88. Fiorenza F, Durox H, El Balkhi S, Denes E. Antibiotic-loaded Porous Alumina Ceramic for One-stage Surgery for Chronic Osteomyelitis. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018;2(11).
89. Wang Y, Zhao Z, Liu S, Luo W, Wang G, Zhu Z, et al. Application of vancomycin-impregnated calcium sulfate hemihydrate/ nanohydroxyapatite/carboxymethyl chitosan injectable hydrogels combined with BMSC sheets for the treatment of infected bone defects in a rabbit model. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05499-z>
90. Khaled Wassif R, Elkayal M, Nabil Shamma R, Elkheshen SA. Recent advances in the local antibiotics delivery systems for management of osteomyelitis. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1998246>
91. Wang G, Luo W, Zhou Y, Zhu Z, Zhao Z, Liu S, et al. Custom-Made Antibiotic Cement-Coated Nail for the Treatment of Infected Bone Defect. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/6693906>
92. Chen C, Yin Y, Xu H, Li Z, Wang F, Chen G. Personalized three-dimensional printed polyether-ether-ketone prosthesis for reconstruction after subtotal removal of chronic clavicle osteomyelitis A case report. 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000025703>
93. Zhu C, He M, Sun D, Huang Y, Huang L, Du M, et al. 3D-Printed Multifunctional Polyetheretherketone Bone Scaffold for Multimodal Treatment of Osteosarcoma and Osteomyelitis. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(40):47327–40.

14. Apêndice I – Tabelas de recolha de informação dos artigos incluídos no estudo

Tabela 3 - Tabela de recolha de informação do artigo Jiang et al. (63).

Author	Jiang N; Zhao XQ; Wang L; Lin QR; Hu YJ; Yu B;
<i>Pub. Date</i>	2020
<i>Study Type</i>	Retrospective study
<i>Population (N=)</i>	34
<i>Pop. Age (Years)</i>	3-67
<i>Follow-up period (Years)</i>	1-5,6
<i>Location</i>	Calcaneus
<i>Type of infection</i>	Post-op, post trauma and haematogenous
<i>Microorganism</i>	Pseudomonas aeruginosa(5), Enterobacter cloacae(2) and Staphylococcus aureus (2)
<i>Antimicrobial</i>	Vancomycin 100mg/mL and gentamicin 40mg/mL
<i>Delivery system</i>	Bone cement
<i>Material</i>	Calcium sulphate
<i>DS Removal Surgery (Y/N)</i>	N
<i>Control</i>	-
<i>AB IV Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>AB IV</i>	Cephalosporins or clindamycin
<i>Outcome</i>	Infection eradication rate, adverse events, AOFAS ankle hindfoot scale, VAS for pain score
<i>Conclusion</i>	Improvement in AOFAS ankle hindfoot scale and in VAS for pain score

Tabela 4 - Tabela de recolha de informação do artigo Karr JC(62).

Author	Karr JC
<i>Pub. Date</i>	2018
<i>Study Type</i>	Retrospective study
<i>Population (N=)</i>	125
<i>Pop. Age (Years)</i>	12-84
<i>Follow-up period (Years)</i>	6
<i>Location</i>	143 Lower extremities
<i>Type of infection</i>	Post-op, post trauma and chronic
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
<i>Antimicrobial</i>	Vancomycin and tobramycin
<i>Delivery system</i>	Percutaneous Antibiotic Delivery Technique (PAD-T)
<i>Material</i>	Calcium sulfate/hydroxyapatite liquid bone void filler
<i>DS Removal Surgery (Y/N)</i>	N
<i>Control</i>	-
<i>AB IV Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>AB IV</i>	ND
<i>Outcome</i>	MIC levels and classified according to Cierny-Mader clinical classification
<i>Conclusion</i>	96,5% success rate (no need for bone resection and no recurrences)

Tabela 5 - Tabela de recolha de dados do artigo Cho et al. (55).

Author	Cho JW; Kim J; Cho WT; Kent WT; Kim HJ; Oh JK
<i>Pub. Date</i>	2018
<i>Study Type</i>	Retrospective case series
<i>Population (N=)</i>	40
<i>Pop. Age (Years)</i>	19-81
<i>Follow-up period (Years)</i>	2
<i>Location</i>	Intramedullary long bones and nonunions
<i>Type of infection</i>	Post-op, post trauma, chronic
<i>Microorganism</i>	MRSA, MRSE, MSSA
<i>Antimicrobial</i>	Vancomycin and tobramycin
<i>Delivery system</i>	Antibiotic coated cement hinged threaded rod
<i>Material</i>	Polymethyl methacrylate
<i>DS Removal Surgery (Y/N)</i>	Y
<i>Control</i>	-
<i>AB IV Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>AB IV</i>	ND
<i>Outcome</i>	Clinical outcome
<i>Conclusion</i>	Improvement in bone infection

Tabela 6 - Tabela de recolha de dados do artigo Dekker et al.(48).

Author	Dekker AP; Uzoho C; Scammell B
<i>Publication Date</i>	2019
<i>Study Type</i>	Retrospective cohort study
<i>Population (N=)</i>	50
<i>Population Age (Years)</i>	36-89
<i>Follow-up period (Years)</i>	1
<i>Location</i>	Foot
<i>Type of infection</i>	Chronic
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus
<i>Antimicrobial</i>	Vancomycin and gentamicin
<i>Delivery system</i>	Antibiotic loaded beads
<i>Material</i>	Calcium sulphate
<i>Delivery System Removal</i>	N
<i>Surgery (Y/N)</i>	
<i>Control</i>	Sharp surgical debridement
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	ND
<i>Outcome</i>	Ulcer healing, time to healing, reoperation rate, length of stay, mortality rate
<i>Conclusion</i>	No significant differences between the outcomes of both intervention and control groups

Tabela 7 - Tabela de recolha de dados do artigo Qin et al. (47).

Author	Qin CH; Zhang HA; Chee YH; Pitarini A; Adem Ali A	
<i>Publication Date</i>	2019	
<i>Study Type</i>	Retrospective cohort study	
<i>Population (N=)</i>	74	
<i>Population (Years)</i>	<i>Age</i>	35-46
<i>Follow-up (Years)</i>	<i>period</i>	2
<i>Location</i>	Femur or tibia	
<i>Type of infection</i>	Post trauma and haematogenous	
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus	
<i>Antimicrobial</i>	N/D	
<i>Delivery system</i>	Bone cement	
<i>Material</i>	Calcium sulphate	
<i>Delivery (Y/N)</i>	<i>System</i>	N
<i>Removal (Y/N)</i>	<i>Surgery</i>	
<i>Control</i>	Wound irrigation-suction	
<i>Antibiotic Delivery (Y/N)</i>	Y	
<i>Antibiotic Delivery (Y/N)</i>	ND	
<i>Outcome</i>	Infection recurrence rate	
<i>Conclusion</i>	90,74% complete healing in the intervention group. Better outcomes in intervention group (45% success rate in control group)	

Tabela 8 - Tabela de recolha de dados do artigo Canavese et al. (52).

Author	Canavese F; Corradin M; Khan A; Mansour M; Rousset M; Samba A
<i>Publication Date</i>	2017
<i>Study Type</i>	Retrospective case series
<i>Population (N=)</i>	5
<i>Population Age (Years)</i>	4-14
<i>Follow-up period (Years)</i>	2-5
<i>Location</i>	Long bones
<i>Type of infection</i>	Post trauma
<i>Microorganism</i>	MSSA, Cronobacter sakazakii
<i>Antimicrobial</i>	Gentamicin
<i>Delivery system</i>	Bone spacer
<i>Material</i>	Polymethyl methacrylate and b-Tricalcium phosphate
<i>Delivery System Removal Surgery (Y/N)</i>	Y
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	Oxacillin and gentamicin or fusidic acid and clindamicin
<i>Outcome</i>	Eradication of the infection, consolidation of bone and good functional outcome
<i>Conclusion</i>	Good outcomes in all but one patient with satisfactory outcomes (limited flexion of the knee)

Tabela 9 - Tabela de recolha de dados do artigo Bar-On et al. (28).

Author	Bar-On E; Weigl DM; Bor N; Becker T; Katz K; Mercado E; Livni G
<i>Publication Date</i>	2010
<i>Study Type</i>	Retrospective case series
<i>Population (N=)</i>	4
<i>Population Age (Years)</i>	5-14
<i>Follow-up period (Years)</i>	3-3,8
<i>Location</i>	Long bones
<i>Type of infection</i>	Post trauma and haematogenous
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus viridians
<i>Antimicrobial</i>	Gentamicin
<i>Delivery system</i>	Cement rods
<i>Material</i>	Polymethyl methacrylate
<i>Delivery System Removal Surgery (Y/N)</i>	Y
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous Outcome</i>	Cephalosporins
<i>Conclusion</i>	Clinical outcomes (symptoms, use of the limb and clinical signs of infection) All patients with good outcomes

Tabela 10 - Tabela de recolha de dados do artigo Drampalos et al. (54).

Author	Drampalos E; Mohammad HR; Kosmidis C; Balal M; Wong J; Pillai A;
<i>Publication Date</i>	2018
<i>Study Type</i>	Retrospective case series
<i>Population (N=)</i>	12
<i>Population Age (Years)</i>	50-85
<i>Follow-up period (Years)</i>	12-18 months
<i>Location</i>	Calcaneus
<i>Type of infection</i>	Chronic
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa
<i>Antimicrobial</i>	Gentamicin
<i>Delivery system</i>	Biocomposite
<i>Material</i>	Calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite
<i>Delivery System Removal Surgery (Y/N)</i>	N
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous Outcome</i>	ND
<i>Conclusion</i>	Wound healed in all patients no signs of infection

Tabela 11 - Tabela de recolha de dados do artigo Visani et al. (61).

Author	Visani J; Staals EL; Donati D;
<i>Publication Date</i>	2018
<i>Study Type</i>	Retrospective study
<i>Population (N=)</i>	97
<i>Population Age (Years)</i>	Mean=36
<i>Follow-up period (Years)</i>	2
<i>Location</i>	Long bones
<i>Type of infection</i>	Chronic
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa and Streptococcus genera
<i>Antimicrobial</i>	Vancomycin
<i>Delivery system</i>	Bone void filler (N=52)
<i>Material</i>	Calcium sulphate and nanocrystalline hydroxyapatites
<i>Delivery System</i>	N
<i>Removal Surgery (Y/N)</i>	
<i>Control</i>	Curettage (N=25), haemostatic gelatin sponge (N=6), calcium sulphate bone void filler added with 4% of tobramycin (N=6) and antibiotic loaded polymethyl methacrylate (N=8)
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	ND
<i>Antibiotic Intravenous Outcome</i>	ND
<i>Outcome</i>	Cases were considered cured when there were no signs of infection (lack of wound healing, secretion, stiffness, presence of sinus tract) or radiological signs of infection or elevation of serological inflammatory marks for at least 12 months
<i>Conclusion</i>	Cure rate of 86,5% with intervention group, highest of the groups

Tabela 12 - Tabela de recolha de dados do artigo Conway et al. (67).

Author	Conway J; Mansour J; Kotze K; Specht S; Shabtai L;
<i>Publication Date</i>	2014
<i>Study Type</i>	Retrospective study
<i>Population (N=)</i>	110
<i>Population Age (Years)</i>	15-86
<i>Follow-up period (Years)</i>	1-10
<i>Location</i>	Long bones nonunions and arthrodesis
<i>Type of infection</i>	
<i>Microorganism</i>	MRSA
<i>Antimicrobial</i>	Tobramycin and vancomycin
<i>Delivery system</i>	Antibiotic cement coated rods
<i>Material</i>	Methylacrylate copolymer
<i>Delivery System Removal Surgery (Y/N)</i>	Y
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	ND
<i>Outcome</i>	Bone healing and eradication of infection
<i>Conclusion</i>	95% healed non infected bone

Tabela 13 - Tabela de recolha de dados do artigo Romanò et al. (66).

Author	Romanò CL; Logoluso N; Meani E; Romanò D; De Vecchi E; Vassena C; Drago L;
<i>Publication Date</i>	2014
<i>Study Type</i>	Retrospective study
<i>Population (N=)</i>	76
<i>Population Age (Years)</i>	19-77
<i>Follow-up period (Years)</i>	1-3
<i>Location</i>	Long bones
<i>Type of infection</i>	Post-op, post trauma and haematogenous
<i>Microorganism</i>	MRSA, MRSE, MSSA, MSSE
<i>Antimicrobial</i>	No antibiotics
<i>Delivery system</i>	Bone void filler granules
<i>Material</i>	Bioactive glass
<i>Delivery System</i>	N
<i>Removal Surgery (Y/N)</i>	
<i>Control</i>	Antibiotic-loaded hydroxyapatite and calcium sulphate (Group B) and tricalcium phosphate with teicoplanin-loaded demineralised bone matrix (Group C)
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	Vancomycin or teicoplanin and meropenem
<i>Outcome</i>	Infection eradication rate and wound healing
<i>Conclusion</i>	As effective as control groups, with significant reduction in wound serum leakage and hospital stay.
<i>Comments</i>	2 control groups

Tabela 14 - Tabela de recolha de dados do artigo Thonse, J e Conway, J (57).

Author	Thonse R; Conway J;
<i>Publication Date</i>	2007
<i>Study Type</i>	Retrospective study
<i>Population (N=)</i>	20
<i>Population Age (Years)</i>	15-79
<i>Follow-up period (Years)</i>	0,6-3,3
<i>Location</i>	Long bones arthrodesis
<i>Type of infection</i>	Post-op, chronic
<i>Microorganism</i>	MRSA
<i>Antimicrobial</i>	Vancomycin and tobramycin
<i>Delivery system</i>	Bone cement interlocking nail
<i>Material</i>	Polymethyl methacrylate
<i>Delivery System Removal Surgery (Y/N)</i>	Y
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	Cefazolin
<i>Outcome</i>	Infection control and bony union
<i>Conclusion</i>	95% and 100% respectively achieved

Tabela 15 - Tabela de recolha de dados do artigo von Stechow et al. (50).

Author	von Stechow D; Scale D; Rauschmann MA;
<i>Publication Date</i>	2005
<i>Study Type</i>	Retrospective cohort study
<i>Population (N=)</i>	16
<i>Population Age (Years)</i>	38-45
<i>Follow-up period (Years)</i>	1-4
<i>Location</i>	Spine
<i>Type of infection</i>	Post-op, spondylitis
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus
<i>Antimicrobial</i>	Tobramycin
<i>Delivery system</i>	Pellets
<i>Material</i>	Calcium sulphate
<i>Delivery System Removal</i>	N
<i>Surgery (Y/N)</i>	
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	
<i>Outcome</i>	White blood cell count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, bony fusion process
<i>Conclusion</i>	87,5% survival rate, 100% bone fusion

Tabela 16 - Tabela de recolha de dados do artigo Krajewski et al. (49).

Author Krajewski J; Bode-Böger SM; Tröger U; Martens-Lobenhoffer J; Mulrooney T; Mittelstädt H; Russlies M; Kirchner R; Knobloch JK;

<i>Publication Date</i>	2014
<i>Study Type</i>	Retrospective case report
<i>Population (N=)</i>	1
<i>Population Age (Years)</i>	51
<i>Follow-up period (Years)</i>	4
<i>Location</i>	Femur
<i>Type of infection</i>	Post-op, trauma
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus capitis, Pseudomonas aeruginosa,
<i>Antimicrobial</i>	Gentamicin, colistin and tobramycin
<i>Delivery system</i>	Bone spacer
<i>Material</i>	Polymethyl methacrylate
<i>Delivery System</i>	Y
<i>Removal Surgery (Y/N)</i>	
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	Flucloxacilin and colistin
<i>Outcome</i>	MIC levels
<i>Conclusion</i>	Infection eradicated

Tabela 17 - Tabela de recolha de dados do artigo Rousset et al. (53).

Author Rousset M; Walle M; Cambou L; Mansour M; Samba A; Pereira B; Ghanem I; Canavese F;

<i>Publication Date</i>	2018
<i>Study Type</i>	Retrospective case series
<i>Population (N=)</i>	8
<i>Population Age (Years)</i>	4-16
<i>Follow-up period (Years)</i>	1-5,5
<i>Location</i>	Long bones
<i>Type of infection</i>	Post trauma, chronic
<i>Microorganism</i>	MSSA, MRSA, Staphylococcus capitis, Cronobacter sakazakii
<i>Antimicrobial</i>	Gentamicin
<i>Delivery system</i>	Bone spacer and bone void filler
<i>Material</i>	Polymethyl methacrylate and beta-tricalcium phosphate
<i>Delivery System</i>	Y
<i>Removal Surgery (Y/N)</i>	
<i>Control</i>	Polymethyl methacrylate spacer and bone graft
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	ND
<i>Outcome</i>	Time to union, induced membrane formation, clinical evaluation, and level of physical activity, presence of pain, range of movement and growth disturbances
<i>Conclusion</i>	IMF and TU shorter in patients treated with BTP compared with BG. All patients with good outcomes.

Tabela 18 - Tabela de recolha de dados do artigo McKee et al. (19).

Author	McKee MD; Li-Bland EA; Wild LM; Schemitsch EH;
<i>Publication Date</i>	2010
<i>Study Type</i>	Prospective, Randomized Clinical Trial
<i>Population (N=)</i>	30
<i>Population Age (Years)</i>	16-86
<i>Follow-up period (Years)</i>	2-5
<i>Location</i>	Long bones and nonunions
<i>Type of infection</i>	Post trauma
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis
<i>Antimicrobial</i>	Tobramycin
<i>Delivery system</i>	Bone void filler
<i>Material</i>	Calcium sulfate
<i>Delivery System Removal Surgery (Y/N)</i>	N
<i>Control</i>	Polymethyl methacrylate beads
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	Cephalosporins, clindamicin and others
<i>Outcome</i>	Eradication of infection, new bone growth, rate of union, repeat operative procedures complications.
<i>Conclusion</i>	Equivalent rate of infection eradication (86%), decrease in the rate of secondary surgical procedures

Tabela 19 - Tabela de recolha de dados do artigo Selhi et al. (58).

Author	Selhi HS; Mahindra P; Yamin M; Jain D; De Long WG Jr; Singh J;
<i>Publication Date</i>	2012
<i>Study Type</i>	Retrospective study
<i>Population (N=)</i>	16
<i>Population Age (Years)</i>	18-54
<i>Follow-up period (Years)</i>	6-8 months
<i>Location</i>	Long bones nonunions
<i>Type of infection</i>	Post trauma
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus and Enterobacter
<i>Antimicrobial</i>	Gentamicin and vancomycin
<i>Delivery system</i>	Cement rods
<i>Material</i>	Polymethyl methacrylate
<i>Delivery System Removal Surgery (Y/N)</i>	Y
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	Cephalosporins, gentamicin, metronidazole and tobramycin
<i>Outcome</i>	Success was considered when the nonunion healed and the limb became functional
<i>Conclusion</i>	87,5% success rate

Tabela 20 - Tabela de recolha de dados do artigo Yamashita et al. (56).

Author	Yamashita Y; Uchida A; Yamakawa T; Shinto Y; Araki N; Kato K;
<i>Publication Date</i>	1998
<i>Study Type</i>	Retrospective study
<i>Population (N=)</i>	18
<i>Population Age (Years)</i>	14-77
<i>Follow-up period (Years)</i>	2-6,25
<i>Location</i>	Lower extremities and spine (1)
<i>Type of infection</i>	Chronic (18), post trauma, post-op and haematogenous
<i>Microorganism</i>	Staphylococcus aureus, MRSA, Staphylococcus epidermidis
<i>Antimicrobial</i>	Cephalosporins, gentamicin, vancomycin
<i>Delivery system</i>	Ceramic implants
<i>Material</i>	Calcium hydroxyapatite
<i>Delivery System Removal Surgery (Y/N)</i>	N
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	N
<i>Antibiotic Intravenous</i>	-
<i>Outcome</i>	Bone fusion, eradication of infection and infection recurrence
<i>Conclusion</i>	All cases healed

Tabela 21 - Tabela de recolha de dados do artigo Ferguson et al. (51).

Author	Ferguson JY; Dudareva M; Riley ND; Stubbs D; Atkins BL; McNally MA;
<i>Publication Date</i>	2014
<i>Study Type</i>	Retrospective case series
<i>Population (N=)</i>	195
<i>Population Age (Years)</i>	16-82
<i>Follow-up period (Years)</i>	1-7
<i>Location</i>	Lower extremities and nonunions
<i>Type of infection</i>	Chronic (All)
<i>Microorganism</i>	MSSA, CoNS
<i>Antimicrobial</i>	Tobramycin
<i>Delivery system</i>	Bone void filler
<i>Material</i>	Calcium sulfate
<i>Delivery System</i>	N
<i>Removal Surgery (Y/N)</i>	
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	Vancomycin and meropenem
<i>Outcome</i>	Infection recurrence, filling of the bony defect, the rate of complications and the need for further surgery
<i>Conclusion</i>	97,9% success rate in infection treatment
<i>Comments</i>	193 patients

Tabela 22 - Tabela de recolha de dados do artigo Reilly et al. (46).

Author	Reilly RM; Robertson T; O'Toole RV; Manson TT
<i>Publication Date</i>	2016
<i>Study Type</i>	Retrospective cohort study
<i>Population (N=)</i>	41
<i>Population Age (Years)</i>	15-78
<i>Follow-up period (Years)</i>	0,5-6,33
<i>Location</i>	Tibia
<i>Type of infection</i>	Post trauma
<i>Microorganism</i>	MRSA
<i>Antimicrobial</i>	Tobramycin
<i>Delivery system</i>	Cement nails
<i>Material</i>	Barium sulphate and polymethyl methacrylate
<i>Delivery System Removal Surgery (Y/N)</i>	Y
<i>Control</i>	-
<i>Antibiotic Intravenous Delivery (Y/N)</i>	Y
<i>Antibiotic Intravenous</i>	ND
<i>Outcome</i>	Infection recurrence rate
<i>Conclusion</i>	76% success rate
<i>Comments</i>	All recurrences within first 6 months

Tabela 23 - Tabela de recolha de dados do artigo McNally et al. (64).

Author M. A. McNally, J. Y. Ferguson, A. C. K. Lau, M. Diefenbeck, M. Scarborough, A. J. Ramsden, B. L. Atkins

<i>Publication Date</i>	2016
<i>Study Type</i>	Prospective cohort study
<i>Population (N=)</i>	100
<i>Population Age (Years)</i>	23-88
<i>Follow-up period (Years)</i>	1-2,8
<i>Location</i>	Long bones, lower extremities and nonunions
<i>Type of infection</i>	Chronic, post-op, post-trauma and haematogenous
<i>Microorganism</i>	MSSA, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, MRSA
<i>Antimicrobial</i>	Gentamicin
<i>Delivery system</i>	Bone void filler cement
<i>Material</i>	Calcium sulphate and hydroxyapatite
<i>Delivery System</i>	N
<i>Removal Surgery (Y/N)</i>	
<i>Control</i>	
<i>Antibiotic</i>	Y
<i>Intravenous Delivery (Y/N)</i>	
<i>Antibiotic Intravenous</i>	Vancomycin and meropenem
<i>Outcome</i>	Eradication of infection, death need for reoperation, pathological fracture at the site of surgery and disturbance of wound healing.
<i>Conclusion</i>	96% infection recurrence rate, 100% at last follow up

15. Anexo I – Checklist PRISMA 2020

Secção e Tópico	Item #	Verificação do item	Local onde o item está
TÍTULO			
Título	1	Identifica a publicação como uma revisão sistemática.	
RESUMO			
Resumo	2	Ver a lista de verificação PRISMA 2020 para Resumos.	
INTRODUÇÃO			
Fundamentação	3	Fundamenta a revisão no contexto do conhecimento existente.	
Objetivos	4	Apresenta explicitamente o(s) objetivo(s) ou questão(ões) respeitantes à revisão.	
MÉTODOS			
Critérios de elegibilidade	5	Especifica os critérios de inclusão e exclusão para a revisão e forma como os estudos foram agrupados para as sínteses.	
Fontes de informação	6	Especifica todas as bases de dados, registos, websites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificação dos estudos. Especifica a última data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada.	
Estratégia de pesquisa	7	Apresenta as estratégias de pesquisa completas para todas as bases de dados, registos e websites, incluindo todos os filtros e limites utilizados.	
Processo de seleção	8	Especifica os métodos utilizados para decidir se um estudo satisfaz os critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores fizeram a triagem de cada registo e publicação selecionada, se trabalharam de uma forma independente e, se aplicável, os detalhes de ferramentas de automatização utilizadas no processo.	

Processo de recolha de dados	9	Especifica os métodos utilizados para recolha de dados das publicações, incluindo quantos revisores recolheram a informação de cada publicação, se trabalharam de uma forma independente, todos os processos de obtenção ou confirmação de dados por parte dos investigadores do estudo e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automatização utilizadas.	
Dados dos itens	10a	Lista e define todos os resultados para os quais os dados foram pesquisados. Especifica se foram pesquisados todos os resultados compatíveis com cada domínio em cada estudo (p ex. para todas as medidas, momentos, análises) e, se não, especifica os métodos utilizados para decidir quais resultados a recolher.	
	10b	Lista e define todas as outras variáveis para as quais os dados foram pesquisados (p. ex. características dos participantes e intervenções, fontes de financiamento). Descreve os pressupostos utilizados sobre informação em falta ou pouco clara.	
Avaliação do risco de viés nos estudos	11	Especifica os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, incluindo detalhes sobre o(s) instrumento(s) utilizado(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e ainda, se aplicável, detalhes de ferramentas de automatização utilizadas no processo.	
Medidas de efeito	12	Especifica para cada resultado a(s) medida(s) de efeito (p. ex. risco relativo e diferença de média) utilizada(s) na síntese ou apresentação dos resultados.	
Método de síntese	13a	escreve os processos utilizados para decidir os estudos elegíveis para cada síntese (p. ex. apresentar as características da intervenção apresentada no estudo e comparar com os grupos planeados para cada síntese (item #5)).	
	13b	Descreve todos os métodos necessários de preparação de dados para apresentação ou síntese, tais como lidar com os dados em falta no resumo da estatística, ou conversões de dados.	
	13c	Descreve todos os métodos utilizados para apresentar ou exibir os resultados individuais de estudos e sínteses.	
	13d	Descreve todos os métodos utilizados para resumir os resultados e fornece uma justificação para a(s) escolha(s). Se foi realizada uma meta-	

Secção e Tópico	Item #	Verificação do item	Local onde o item está
		análise, Descreve o(s) modelo(s) e método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística, e de software utilizado(s).	
	13e	Descreve todos os métodos utilizados para explorar possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo (p. ex. análise de subgrupos, meta-regressão).	
	13f	Descreve todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez a síntese dos resultados.	
Avaliação do viés reportado	14	Descreve todos os métodos utilizados para avaliar o risco de viés devido à falta de resultados numa síntese (decorrente de viés de informação).	
Avaliação do grau de confiança	15	Descreve todos os métodos utilizados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidência de um resultado.	
RESULTADOS			
Seleção dos estudos	16a	Descreve os resultados do processo de pesquisa e seleção, desde o número de registos identificados na pesquisa até ao número de estudos incluídos na revisão, idealmente utilizando um fluxograma.	
	16b	Cita estudos que parecem satisfazer os critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e explica as razões da exclusão.	
Características dos estudos	17	Cita cada estudo incluído e apresenta as suas características.	
Risco de viés nos estudos	18	Apresenta a avaliação de risco de viés para cada estudo incluído.	
Resultados individuais dos estudos	19	Para todos os resultados de cada estudo, apresenta: (a) resumo da estatística para cada grupo (quando apropriado) e (b) uma estimativa do efeito e a sua precisão (p. ex. intervalo de confiança/credibilidade), utilizando idealmente tabelas ou gráficos estruturados.	
Resultados das sínteses	20a	Para cada síntese, resumo das características e risco de viés entre os estudos selecionados.	
	20b	Apresenta os resultados de todas as sínteses estatísticas realizadas. Se foi feita uma meta-análise, apresenta para cada resultado o resumo da estimativa e a sua precisão (p. ex. intervalo de confiança/credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se forem comparados grupos, descreve a direção do efeito.	

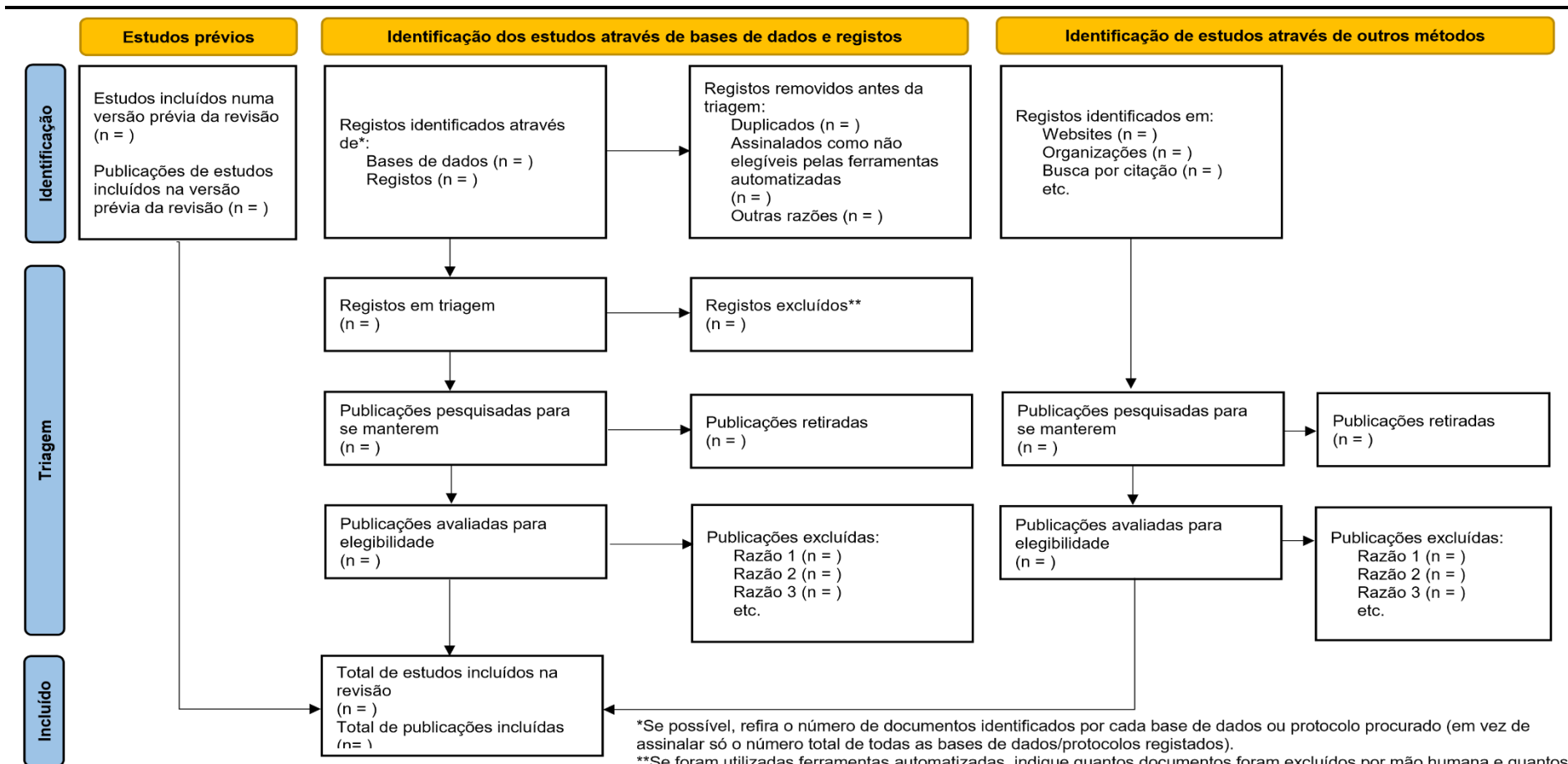
Secção e Tópico	Item #	Verificação do item	Local onde o item está
	20c	Apresenta os resultados de todas as investigações de possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	
	20d	Apresenta resultados de todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	
Vieses reportados	21	Apresenta a avaliação do risco de viés devido à falta de resultados (resultantes de viés de informação) para cada síntese avaliada.	
Nível de significância	22	Apresenta a avaliação de certeza (ou confiança) no corpo de evidência para cada resultado avaliado.	
DISCUSSÃO			
Discussão	23a	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outra evidência.	
	23b	Discute todas as limitações da evidência, incluídas na revisão.	
	23c	Discute todas as limitações dos processos de revisão utilizados.	
	23d	Discute as implicações dos resultados para a prática, política e investigação futura.	
OUTRAS INFORMAÇÕES			
Registo do	24a	Fornece informação sobre o registo da revisão, incluindo o nome e número de registo, ou refere que a revisão não está registada.	
protocolo	24b	Indica local de acesso ao protocolo da revisão, ou refere que o protocolo não foi preparado.	
	24c	Descreve e explica todas as alterações à informação fornecida no registo ou no protocolo.	
Apoios	25	Descreve as fontes de financiamento ou apoio sem financiamento que suportam a revisão, e o papel dos financiadores ou patrocinadores da revisão.	
Conflito de interesses	26	Declara todos os conflitos de interesses dos autores da revisão.	

Secção e Tópico	Item #	Verificação do item	Local onde o item está
Disponibilidade dos dados, códigos e outros materiais	27	Reporta quais dos seguintes materiais estão acessíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelo de formulários de recolha de dados extraídos dos estudos incluídos, dados utilizados para análise; código analítico, qualquer outro material utilizado na revisão.	

Traduzido por: Verónica Abreu, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luís Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia - Portugal*

A partir de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

16. Anexo II – Fluxograma PRISMA 2020



Traduzido por: Verónica Abreu*, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luís Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia - Portugal de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Para mais informações, visite: <http://www.prisma-statement.org/>