

Mariana de Sousa Garcia Paínhas Maciel

**A antibioterapia como factor de regeneração óssea**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2011



Mariana de Sousa Garcia Paínhas Maciel

**A antibioterapia como factor de regeneração óssea**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

# **A antibioterapia como factor de regeneração óssea**

**Autor:** Mariana de Sousa Garcia Paínhas Maciel

---

**Orientadora:** Prof. Doutora Maria João Coelho

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre  
em Ciências Farmacêuticas.

## Sumário

A perda óssea constitui um grave problema de saúde pública uma vez que existem diversos factores que contribuem para tal facto sendo eles, o envelhecimento, fracturas, doenças metabólicas, entre outros.

Hoje em dia, a utilização de próteses após uma fractura é muito comum e existem numerosos biomateriais em estudo para que o processo de regeneração do osso ocorra com o devido sucesso. Os biomateriais devem obedecer a determinados requisitos uma vez que devem interagir com o meio onde são inseridos mas nunca alterá-lo. Assim sendo deve-se escolher o tipo de biomaterial que mais se adequa a cada caso para que o processo de remodelação óssea seja possível e eficaz. Contudo, e apesar de todos os cuidados, as infecções ósseas são cada vez mais comuns, sendo por isso, a antibioterapia um factor determinante neste processo.

A primeira parte deste trabalho, visou um maior conhecimento acerca do tecido ósseo para que depois se possa compreender de que forma é que os antibióticos são importantes e como podem contribuir para atenuar as infecções ósseas. Numa segunda parte, estudou-se quais os biomateriais mais adequados dependendo do local onde são inseridos e por fim abordou-se o tema dos antibióticos, aprofundando assim os mais importantes e eficazes para este processo de regeneração óssea. A resistência bacteriana tem sido um problema que tem crescido de uma forma brusca, estando o tratamento das infecções ósseas cada vez mais dificultado. É necessário estudar cada caso individualmente pois existem diversos antibióticos que se adequam a situações distintas.

Actualmente, permanecem em estudo vários casos nos quais se propõe a associação de dois antibióticos para que se obtenha um efeito melhorado e muito mais eficaz uma vez que actuam sinergicamente.

O presente estudo nasceu no âmbito de compreender quais os antibióticos mais utilizados e com melhores resultados no processo de regeneração óssea tendo sempre em conta os que possuem menores efeitos secundários.

## **Abstract**

Bone loss represents a serious public health problem since there are diverse factors that contribute to it such as ageing, fractures, metabolic diseases, among others.

Nowadays, the use of prostheses after a fracture is very common and there are numerous biomaterials in study in order for the bone regeneration process to be successful. The biomaterials must fulfil specific requirements since they have to interact with the biological environment where they are inserted but never alter it. Thus, the most suitable type of biomaterial should be chosen for each case in order for the process of bone remodelling to be possible and effective. However, and despite all cautions, bone infections are more and more common, and this is why antibiotherapy is a deciding factor in this process.

The first part of this essay aimed at a greater knowledge about bone tissue so that later one can understand the way antibiotics are important and how they can contribute to reduce bone infections. In the second part, the most suitable biomaterials were studied according to the place where they are inserted and finally the theme of antibiotics was approached, studying in depth the most important and effective to the process of bone remodelling. Bacterial resistance has been a serious growing problem, which makes the treatment of bone infection even more difficult. It is necessary to study each case individually because there are diverse antibiotics that suit different situations.

Today, there are still various case studies in which the association of two antibiotics is proposed so that one can obtain an improved and much more effective result since they act synergistically.

The current study came up in order to understand which antibiotics are frequently used and with better results in the process of bone remodelling, always taking into consideration the ones which cause fewer side effects.

## **Agradecimentos**

À Prof. Doutora Maria João Coelho, pela interminável paciência, disponibilidade e todo o apoio fundamental em cada fase do trabalho. A forma como me acompanhou, incentivou e orientou, procurando sempre resolver as dificuldades que foram surgindo no meu percurso, juntamente com o seu empenho, entusiasmo e dinamismo foram essenciais para a apresentação deste trabalho.

À Prof. Doutora Cristina Pina, por todo o apoio prestado durante a realização do mesmo.

Aos meus amigos, pela amizade e apoio sempre disponível.

Por fim, quero exprimir de uma forma muito especial, toda a paciência, compreensão e apoio por parte da minha família. Os meus pais e o Carlos foram fundamentais nesta fase pois apoiaram-me e acompanharam-me sempre com amor e amizade, sendo por isso um pilar e exemplo na minha vida.

## Índice

I – INTRODUÇÃO .....	1
II - TECIDO ÓSSEO .....	3
1. CONSTITUIÇÃO DO TECIDO ÓSSEO .....	3
1.1. <i>Células ósseas</i> .....	3
1.2. <i>Matriz extracelular</i> .....	5
2. TIPOS DE TECIDO ÓSSEO .....	10
3. FACTORES QUE AFECTAM O CRESCIMENTO ÓSSEO .....	11
4. REMODELAÇÃO ÓSSEA .....	13
5. MECANISMOS DE REGULAÇÃO DA REMODELAÇÃO ÓSSEA .....	15
6. PERDA ÓSSEA E FRACTURAS .....	16
7. INFECÇÕES ÓSSEAS .....	17
III – OS BIOMATERIAIS NA SUBSTITUIÇÃO ÓSSEA .....	23
1. A BIOCAMPATIBILIDADE E OS BIOMATERIAIS .....	23
2. INTERACÇÕES ENTRE O BIOMATERIAL E O AMBIENTE BIOLÓGICO .....	27
2.1. <i>Formação da interface inicial</i> .....	28
2.2. <i>Efeitos do meio biológico sobre o material</i> .....	28
2.3. <i>Resposta tecidual local</i> .....	30
2.4. <i>Resposta tecidual sistémica e remota</i> .....	32
IV - PRINCIPAIS GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS USADOS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES ÓSSEAS .....	33
1. CEFALOSPORINAS .....	33
2. CIPROFLOXACINA .....	34
3. CLINDAMICINA .....	35
4. DAPTOMICINA .....	36

## A antibioterapia como factor de regeneração óssea

5. GENTAMICINA .....	37
6. LINEZOLIDA.....	39
7. METRONIDAZOL .....	40
8. RIFAMPICINA .....	40
9. TETRACICLINAS – DOXICICLINA, MINOCICLINA E TIGECICLINA .....	41
10. VANCOMICINA.....	43
V- ANTIBIÓTICOS E A REGENERAÇÃO ÓSSEA .....	47
VI – CONCLUSÕES FINAIS.....	54
VII- BIBLIOGRAFIA .....	56

## Índice de figuras

Figura 1: Estrutura da hidroxiapatite.....	6
Figura 2: Evolução da osteomielite hematogénica.....	18
Figura 3: Situações de osteomielite crónica.....	19
Figura 4: Aplicações dos biomateriais.....	26
Figura 5: Estrutura química da cefazolina.....	33
Figura 6: Estrutura química da ceftriaxona.....	33
Figura 7: Estrutura química da ciprofloxacina.....	34
Figura 8: Estrutura química da clindamicina.....	35
Figura 9: Estrutura química da daptomicina.....	36
Figura 10: Estrutura química da gentamicina.....	37
Figura 11: Estrutura química da linezolid.....	39
Figura 12: Estrutura química do metronidazol.....	40
Figura 13: Estrutura química da rifampicina.....	41
Figura 14: Estrutura química da doxiciclina.....	42
Figura 15: Estrutura química da minociclina.....	42
Figura 16: Estrutura química da tigeciclina.....	42
Figura 17: Estrutura química da vancomicina.....	43

## **Índice de tabelas**

Tabela I: Aplicações da hidroxiapatite.....	7
Tabela II: Diferentes formas da hidroxiapatite com distintas aplicabilidades.....	7
Tabela III: Tipos principais e aplicações dos biomateriais.....	25

## Lista de abreviaturas, fórmulas e símbolos

- AAC – N-Acetiltransferases  
AAD – O- Adeniltransferases  
ADN – Ácido Desoxirribonucleico  
ADP – Adenosina difosfato (“Adenosine Diphosphate”)  
AMP – Adenosina monofosfato (“Adenosine Monophosphate”)  
APH – O- Fosfotransferases  
ARN – Ácido Ribonucleico  
ATP – Adenosina trifosfato (“Adenosine Triphosphate”)  
BMP – Proteínas morfogenéticas ósseas (“Bone Morphogenetic Proteins”)  
 $\text{Ca}^{2+}$  – Ião cálcio  
 $\text{Ca}_{10}(\text{PO})_4(\text{OH})_2$  – Hidroxiapatite  
 $\text{CaPO}_4$  – Fosfato de cálcio  
 $\text{C}_{66}\text{H}_{75}\text{C}_{12}\text{N}_9\text{O}_{24}$  – Vancomicina  
CNS – *Staphylococcus* coagulase-negativo  
Col. – Colaboradores  
FA – Fosfatase alcalina  
HA – Hidroxiapatite  
 $\text{H}^+$  – Ião de hidrogénio  
IGF – Factor de crescimento semelhante à insulina (“Insulin – like Growth Factor”)  
mARN – Ácido ribonucleico mensageiro  
MRSA – *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina  
PBP 2a – Penicillin-binding protein 2  
PDGF – Factor de crescimento derivado de plaquetas (“Platelet – Derived Growth Factor”)  
PMMA – Polimetilmetacrilato  
 $\text{PO}_4$  – Fosfato  
 $\text{PO}_4^{3-}$  – Ião fosfato  
PTH – Hormona da paratiróide  
PVL – Polyvalerolactone  
SCC $_{mec}$  – Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*

tARN – Ácido ribonucleico de transferência

TGF – Factor de crescimento transformador (“Transforming Growth Factor”)

VanA, vanB, vanC, vanD, vanE e vanG – genes de resistência à vancomicina

VRE – *Enterococcus* resistentes à vancomicina

% – Percentagem

$\mu\text{g.ml}^{-1}$  – Micrograma por mililitro

2<sup>a</sup> – Segunda

## I – Introdução

A perda óssea constitui um factor muito importante que deve ser tido em conta, uma vez que apresenta diversas causas, nomeadamente o envelhecimento, doenças metabólicas, fracturas, entre outros (Marieb *et al.*, 2009 e Seeley *et al.*, 2005).

As infecções ósseas são, hoje em dia, um problema devastador na sociedade, uma vez que ocorrem imensas vezes com a inserção de implantes para ajudar a regeneração do osso (Marieb *et al.*, 2009 e Seeley *et al.*, 2005). Estas infecções ósseas são muito comuns quando é necessário um implante após uma fractura. Quando tal acontece, normalmente recorre-se aos biomateriais, tendo sempre em conta, que estes não podem alterar o meio onde são inseridos mas devem, sim, reagir com ele. Existem vários tipos de biomateriais, apropriados à sua aplicação (Williams *et al.*, 1990 e Aubin *et al.*, 1993).

A osteomielite é a infecção óssea mais comum, a mais grave e é provocada na maioria dos casos pelo agente patogénico mais perigoso, *Staphylococcus aureus*. Contudo existem outras infecções também bastante agressivas para a comunidade tais como artrite séptica, tuberculose do osso e outros não tão comuns como é o caso da sífilis do osso e da osteíte esclerótica (Haraguchi, 2000 e Dardy *et al.*, 2003).

Os antibióticos mais eficazes têm sido uma ferramenta de estudo ao longo dos anos. À medida que o tempo foi passando, a população ganhou resistência a certos antibióticos sendo por isso o tratamento destas infecções uma grande preocupação. Existem diversos antibióticos eficazes para este tipo de infecções, contudo é necessário ter em conta que cada caso é um caso, e que tem de ser estudado e aprofundado individualmente, para que se escolha o antibiótico que melhor se adequa a uma situação. É necessário ter em conta o tipo de infecção, o local de infecção, o agente patogénico em causa e ainda ter em atenção qual o antibiótico que apresenta menos reacções adversas (Bertazzoni *et al.*, 2007).

Assim sendo, têm sido publicados muitos estudos, nos quais os autores associam dois antibióticos para obter um efeito sinérgico, com o objectivo de obter uma resposta mais rápida, mais eficaz e com menores efeitos secundários (Bertazzoni *et al.*, 2004).

O presente estudo surgiu com o objectivo de observar a importância da antibioterapia no tratamento das infecções ósseas. Assim sendo, para que não haja um agravamento das mesmas é necessário descobrir e perceber quais os que mais se utilizam e quais os mais apropriados a cada caso.

## II - Tecido ósseo

### 1. Constituição do tecido ósseo

#### 1.1. Células ósseas

O tecido ósseo, sendo um tecido conjuntivo especializado é o elemento fundamental do esqueleto. Apresenta diversas funções:

- Protege a medula óssea, pois esta é a responsável pela formação das células sanguíneas (hematopoiese);
- Apoia os músculos esqueléticos, uma vez que substitui as contracções musculares por movimentos úteis;
- Suporta as partes moles, protegendo os órgãos vitais;
- Armazena diversos iões tais como cálcio e fosfato para posteriormente os libertar de uma forma controlada para que a concentração destes nos fluidos corporais se mantenha constante (Junqueira *et al.*, 2004 e Marieb *et al.*, 2009).

O tecido ósseo é constituído por dois grupos essenciais: as células (osteócitos, osteoblastos e osteoclastos) e a matriz óssea (Junqueira *et al.*, 2004).

Os **osteócitos** são considerados as células osteoblásticas mais maduras, apresentando-se como células achatadas que exibem um pequeno aparelho de Golgi, pouca quantidade de retículo endoplasmático rugoso e possuem um núcleo com cromatina condensada. Estas células encontram-se no interior da matriz óssea e ocupam as lacunas havendo a formação dos canaliculos. Estes são ocupados pelos prolongamentos citoplasmáticos dos osteócitos, permitindo o contacto entre células adjacentes, para a passagem de pequenas moléculas e de iões. Os canaliculos são muito importantes na manutenção da vitalidade das células uma vez que é através destes que se realizam as trocas metabólicas entre as células e os fluidos orgânicos (Junqueira *et al.*, 2004 e Aubinet *et al.*, 1993). Por outro lado, o facto de existir pequena quantidade de material extracelular entre os osteócitos e a matriz óssea constitui uma via de transporte de nutrientes entre os osteócitos e os vasos sanguíneos (Junqueira *et al.*, 2004 e Fonseca *et al.*, 1978).

Os **osteoblastos** são células sintetizadoras da parte orgânica da matriz óssea (colagénio tipo I, proteoglicanos e proteínas não colagénicas) capazes de participar na mineralização desta uma vez que conseguem concentrar o fosfato de cálcio. Podem apresentar dois aspectos distintos mediante a sua actividade, sendo achatadas e com citoplasma pouco basófilo se estiverem num estado pouco activo ou cúbicas e com citoplasma muito basófilo caso estejam em intensa actividade sintética. A matriz óssea recém-formada e que ainda não se encontra calcificada recebe o nome de osteóide (Junqueira *et al.*, 2004; Abraham *et al.*, 2004 e Seeley *et al.*, 2005).

Os osteoblastos caracterizam-se pela presença de uma membrana plasmática rica em fosfatase alcalina (FA) e diversos receptores específicos para a hormona da paratiróide, estrogénios, vitamina D<sub>3</sub>, hormona de crescimento, tiroxina e a numerosos factores de crescimento (ex. TGF- $\beta$  e IGF-I) produzidos por células que constituem a linhagem osteoblástica e células presentes no microambiente ósseo. Estas células têm origem em células pluripotentes presentes no sistema fibroblástico do estroma da medula óssea e noutros tecidos conjuntivos, responsáveis pela formação de várias linhas celulares nomeadamente a linha osteogénica que engloba as células osteoblásticas e condroblásticas. Estes precursores, mediante certos estímulos, proliferam e diferenciam-se em pré-osteoblastos, osteoblastos maduros e por fim, osteócitos. Os pré-osteoblastos são muito proliferativos, sintetizam vários factores de crescimento e componentes da matriz e situam-se normalmente no local onde os osteoblastos maduros sintetizam o osso (Aubin *et al.*, 1993).

Os osteoblastos apresentam todas as funções diferenciadas, necessárias para sintetizar o osso. A transformação dos pré-osteoblastos em osteoblastos ocorre de uma forma gradual e quando os osteoblastos são aprisionados pela matriz recém-sintetizada passam a denominar-se osteócitos e esta deposita-se ao redor da célula formando as lacunas e os canalículos. Isto ocorre em cerca de 10-20% dos osteoblastos. Uma vez que sintetizam e depositam factores de crescimento na matriz óssea, que, após serem libertados pelos processos de reabsorção, estimulam novamente a actividade osteoblástica, os osteoblastos são considerados células reguladoras autocrínicas (Aubin *et al.*, 1993).

Os **osteoclastos** são células enormes, móveis, multinucleadas, extensamente ramificadas, sendo as ramificações muito irregulares. O citoplasma é granuloso fracamente basófilo nos osteoclastos jovens e acidófilo nos osteoclastos mais maduros. Estas células formam-se a

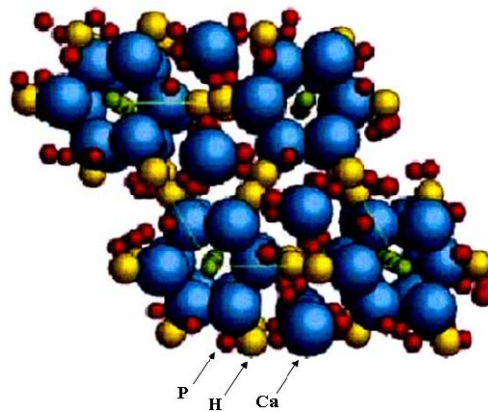
partir de precursores mononucleados que provêm da medula óssea e em contacto com o tecido ósseo unem-se formando os osteoclastos multinucleados. Os osteoblastos intervêm na formação e activação destas células. A sua membrana celular possui interdigitações citoplasmáticas, assumindo a forma de múltiplas pregas estriadas designadas de bordo rugoso, nas zonas de contacto com o tecido ósseo. Esta zona contém um tipo específico de ATPase para além de diversas enzimas, sendo por isso o local activo da célula responsável pelo processo de reabsorção. Para além disto, a membrana possui ainda receptores para a calcitonina e estrogénios, mas não para a hormona da paratiróide nem para a vitamina D. Os osteoclastos secretam iões  $H^+$ , colagenase e outras hidrolases actuando localmente desgastando a matriz orgânica e dissolvendo os cristais de sais de cálcio (Junqueira *et al.*, 2004; Seeley *et al.*, 2005 e Fonseca *et al.*, 1978)

Os osteoclastos para além da função de reabsorção óssea, também intervêm na homeostasia do cálcio sanguíneo, através da sua resposta à hormona da paratiróide e calcitonina e ainda apresentam um papel crucial no desenvolvimento e crescimento ósseo, através da libertação de factores de crescimento a partir da matriz extracelular mineralizada (Aubin *et al.*, 1993).

Para além destes três tipos de células, ainda existe um outro, as células de revestimento, que são achatadas e alongadas uma vez que apresentam pouca actividade. Estas resultam dos osteoblastos maduros, quando estes cessam a sua actividade e não se diferenciam em osteócitos. Contribuem para a homeostasia mineral pois regulam os fluxos de cálcio e fosfato no fluido extracelular e ainda controlam o crescimento dos cristais ósseos e respondem a estímulos mecânicos e hormonais, sintetizando alguns factores de crescimento (Aubin *et al.*, 1993).

## **1.2. Matriz extracelular**

No que diz respeito à matriz óssea, 65% desta é representada pela parte inorgânica e 35% pela parte orgânica. A primeira é constituída por iões de fosfato, cálcio, magnésio, potássio, sódio e citrato, estando os dois primeiros em grandes quantidades. O cálcio e o fósforo formam cristais semelhantes à estrutura da hidroxiapatite –  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  (Costa *et al.*, 2009).



**Figura 1:** Estrutura da hidroxiapatite

Adaptado de Costa *et al.*, 2009

Esta é o componente maioritário da fase mineral dos ossos (cerca de 95%) e apresenta diversas propriedades que fazem dela um bom substituto do osso humano em implantes e próteses, pois possui biocompatibilidade e permite osteointegração, daí a sua grande utilização (tabela I). Para além destas propriedades a hidroxiapatite ainda apresenta alta capacidade em adsorver e/ou absorver moléculas que fazem com que ela seja uma boa opção quando se pretende uma acção prolongada de fármacos anticancerígenos no tratamento de tumores ósseos (Darley *et al.*, 2004). A hidroxiapatite ainda possui iões hidratados à superfície constituindo uma capa de hidratação que facilita a troca de iões entre o cristal e o líquido intersticial (Junqueira *et al.*, 2004 e Seeley *et al.*, 2005).

**Tabela I:** Aplicações da hidroxiapatite

**Fonte:** Adaptado de Darley *et al.*, 2004

<b>Possíveis aplicações da hidroxiapatite como implante</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Implantes do ouvido médio, uma vez que estes não serão submetidos a carregamentos mecânicos;</li><li>• Fase bioactiva em compósitos cerâmica/polímero;</li><li>• Reforço de ligas leves em implantes odontológicos;</li><li>• Revestimento em implantes de ligas metálicas;</li><li>• Implantes porosos com baixos níveis de carregamento, onde o crescimento ósseo actua como reforço do implante.</li></ul>

A hidroxiapatite pode-se apresentar sob diversas formas e consoante estas as aplicações são diferentes:

**Tabela II:** Diferentes formas da hidroxiapatite com distintas aplicabilidades

Adaptada de Costa *et al.*, 2009

<b>Usos</b>	<b>Formas</b>
Matriz ou suporte para crescimento ósseo	Grãos, porosa
Osso artificial	Grãos, densa, porosa
Cimento ósseo	Pó com PMMA
Articulações artificiais	Metal recoberto com HA
Próteses vasculares	Densa
Próteses traqueais	Porosa ou densa
Terminais percutâneos	Densa
Sistemas de libertação densa	Densa ou pó

95% da parte orgânica da matriz é constituída por fibras colagénicas formadas por colagénio do tipo I, proteoglicanos (ricos em condroitinsulfato, queratansulfato e ácido hialurónico) e proteínas não colagenosas tais como osteocalcina (envolvida na ligação do cálcio durante o processo de mineralização), osteonectina que pode ter alguma função na união entre o colagénio e o componente mineral, osteopontina, sialoproteína óssea, glicoproteínas, enzimas (fosfatase alcalina, colagenase) e factores de crescimento. As fibras colagénicas associadas à hidroxiapatite são responsáveis pela resistência e dureza do tecido ósseo. A destruição da parte orgânica aumenta a fragilidade do osso, dificultando a sua manipulação sem quebrar (Junqueira *et al.*, 2004; Abraham *et al.*, 2004 e Fonseca *et al.*, 1978).

Todos os ossos são recobertos, tanto nas superfícies internas como externas por células osteogénicas – endósteo e periósteo, respectivamente. O endósteo é constituído por uma camada de células achatadas que revestem o osso esponjoso, o canal medular, os canais de Havers e os de Volkmann. O periósteo possui uma camada mais superficial com fibroblastos e fibras colagénicas tais como fibras de Sharpey que fixam o periósteo ao osso. Nas camadas mais profundas é constituído por células osteoprogenitoras que se multiplicam por mitose e diferenciam-se em osteoblastos, representando um papel crucial no crescimento dos ossos e reparação das fracturas (Junqueira *et al.*, 2004).

Estas células osteogénicas desempenham duas funções principais:

- Nutrem o tecido ósseo;
- Fornecem novos osteoblastos para o crescimento e regeneração do osso (Junqueira *et al.*, 2004).

Apesar de antigamente se pensar que o colagénio (factor químico) era responsável pelo início da mineralização da matriz, hoje em dia, este processo é atribuído às células através da deposição mineral uma vez que há formação das vesículas da matriz, mantendo-se a propagação mineral um processo físico-químico (Aubin *et al.*, 1993).

Estas vesículas resultam de um processo de exocitose da membrana plasmática dos osteoblastos, condroblastos e odontoblastos e são constituídas por numerosas enzimas, proteínas e lípidos que podem estimular o início da mineralização. Este processo não exige

morte celular e apenas a parte do osteoblasto que se encontra voltada para o osteóide é capaz de libertar vesículas para a matriz extracelular. Estas são responsáveis pela iniciação da calcificação uma vez que:

- a. possuem uma grande quantidade de fosfolípidos ácidos com afinidade para o cálcio;
- b. possuem fosfatases na membrana vesicular (FA, ATPase, pirofosfatase, etc.) capazes de hidrolisar uma diversidade de ésteres de fosfato;
- c. possuem compostos orgânicos (ATP, ADP, AMP, pirofosfato, etc.) produzindo  $\text{PO}_4$  que é utilizado posteriormente na formação de  $\text{CaPO}_4$ ;
- d. possuem um microambiente interno que apresenta como função a protecção do núcleo mineral é só depois se converte em hidroxiapatite (Aubin *et al.*, 1993).

A mineralização no interior das vesículas consiste em duas fases:

1. numa primeira fase, como a membrana interna possui proteínas e fosfolípidos, há um aumento do cálcio devido à sua afinidade para estes. As fosfatases actuam sobre os ésteres de fosfato, aumentando a concentração de  $\text{PO}_4^{3-}$  na vizinhança da membrana vesicular. A actividade das fosfatases inicia-se antes de ocorrer a mineralização, aumenta com a proximidade das vesículas do local de mineralização e após o início desta, ocorre uma redução. O produto iónico  $[\text{Ca}^{2+}] \times [\text{PO}_4^{3-}]$  que resulta na deposição inicial de  $\text{CaPO}_4$  junto da membrana, aumenta e com a adição de iões hidróxido e bicarbonato nesta fase, formam-se os cristais de hidroxiapatite (Anderson *et al.*, 1989).
2. Numa segunda fase, uma vez que os cristais de apatite se acumulam e crescem, há perfuração da camada lipídica da vesícula por parte destes, ficando expostos ao fluido extravascular, que nos animais normais é supersaturado em apatite, contribuindo para a proliferação axial e lateral dos cristais. O trabalho das vesículas cessa aquando a deposição de alguns destes cristais entre as fibras de colagénio da matriz. Estes cristais podem servir, então, de suporte para uma nova proliferação e fundem-se formando uma fase mineral contínua. Alguns factores extracelulares (iões  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , colagénio, proteoglicanos, etc.) controlam as taxas de calcificação e nucleação da hidroxiapatite. Quando a matriz se encontra completamente mineralizada, as vesículas residuais são destruídas pelo aumento dos cristais (Anderson *et al.*, 1989).

O processo de mineralização é influenciado pelas células da linhagem osteoblástica uma vez que estas são responsáveis não só pela síntese de moléculas da matriz como também pela regulação do meio iónico. Influenciam, ainda a taxa e o local de mineralização através da síntese e colocação estratégica das vesículas. Indirectamente, os osteoblastos também regulam este processo, através de sua resposta a hormonas (hormona paratiróide, hormona crescimento, etc.), factores de crescimento (TGF- $\beta$  e FGF) e proteínas morfogenéticas do osso (BMP) (Anderson *et al.*, 1989).

## **2. Tipos de tecido ósseo**

O tecido ósseo pode dividir-se em tecido reticular ou não lamelar (tecido ósseo primário) e tecido lamelar (tecido ósseo secundário). Em cada osso, o tecido que aparece em primeiro lugar é o primário sendo gradualmente substituído pelo secundário. O tecido ósseo não lamelar possui fibras colagénicas sem organização definida, tem menor quantidade de minerais e maior proporção de osteócitos relativamente ao tecido ósseo lamelar. O tecido ósseo não lamelar é muito pouco frequente nos adultos, existindo apenas próximo das suturas dos ossos do crânio, nos alvéolos dentários e em alguns pontos de inserção de tendões ao contrário do tecido lamelar que é comum nos adultos (Junqueira *et al.*, 2004; Marieb *et al.*, 2009 e Seeley *et al.*, 2005).

O tecido lamelar apresenta fibras colagénicas organizadas em lamelas dispostas paralelamente umas às outras em camadas concêntricas em torno dos canais com vasos (Junqueira *et al.*, 2004; Marieb *et al.*, 2009 e Seeley *et al.*, 2005).

Estes dois tipos de tecido ósseo podem ainda ser classificados de acordo com a quantidade de espaços contidos nos ossos e a quantidade de matriz óssea em osso compacto e osso esponjoso sendo que este último contém menos matriz óssea e mais espaço que o primeiro (Junqueira *et al.*, 2004; Marieb *et al.*, 2009 e Fonseca *et al.*, 1978).

O osso esponjoso é composto por trabéculas (placas ósseas interligadas) e entre estas existem espaços preenchidos por medula óssea e vasos sanguíneos. Entre as trabéculas estão dispostos os osteócitos. Como quase nenhum vaso sanguíneo penetra nas trabéculas, os osteócitos

precisam dos canalículos para obterem os nutrientes. As trabéculas são ainda revestidas por uma camada única de células que consistem principalmente em osteoblastos e alguns osteoclastos (Junqueira *et al.*, 2004; Marieb *et al.*, 2009 e Fonseca *et al.*, 1978).

O osso compacto é mais denso e possui menos espaço que o osso esponjoso. Os vasos sanguíneos penetram na substância óssea e os osteocitos e as lamelas do tecido vão orientar-se predominantemente em torno destes, formando os sistemas de Havers muito comuns nas diáfises dos ossos longos. Cada sistema de Havers é um cilindro, paralelo à diáfise e formado por lamelas concêntricas. Os canais de Havers comunicam entre si através dos canais de Volkmann que apresentam uma diferença relativamente aos de Havers uma vez que não possuem lamelas ósseas concêntricas (Junqueira *et al.*, 2004; Marieb *et al.*, 2009 e Fonseca *et al.*, 1978).

### **3. Factores que afectam o crescimento ósseo**

A estatura final de um indivíduo depende principalmente de características genéticas, contudo existem outros factores que podem influenciar a forma e o tamanho de um osso, uma vez que podem modificar a expressão dessas características genéticas.

A nutrição tem um papel crucial no crescimento ósseo. Uma vez que o tecido ósseo requer a proliferação de condroblastos e osteoblastos, qualquer distúrbio que perturbe não só esta proliferação como também os componentes da matriz, a disponibilidade de cálcio e outros minerais necessários ao processo de mineralização afectam o desenvolvimento ósseo. O esqueleto contém cerca de 99% de cálcio do organismo e a concentração deste no sangue deve ser mantida constante para que haja um bom funcionamento do organismo. Existem dois métodos de mobilização do cálcio. O primeiro consiste na transferência dos iões de hidroxapatite para o líquido intersticial permitindo a passagem do cálcio para o sangue; o segundo mecanismo, mais lento, consiste na acção da hormona da paratiróide (PTH) sobre o tecido ósseo. Esta hormona causa um aumento dos níveis de cálcio no sangue uma vez que há um aumento da reabsorção da matriz óssea com libertação de fosfato de cálcio. Porém os níveis de fosfato não aumentam no sangue pois esta hormona estimula a excreção deste. Uma outra hormona, a calcitonina, também produzida pela tiróide, inibe a reabsorção de cálcio e, portanto, a mobilização do cálcio (Junqueira *et al.*, 2004 e Seeley *et al.*, 2005). Para além

destas hormonas, existem outras também importantes neste processo. A hormona de crescimento estimula o crescimento dos tecidos em geral, incluindo o crescimento global dos ossos. A sua produção insuficiente produz o chamado nanismo hipofisário, enquanto que a sua produção excessiva nas crianças origina gigantismo e quando aparece no adulto denomina-se acromegalia. As hormonas sexuais (tanto masculinas - testosterona como femininas - estrogénios) estimulam a formação do tecido ósseo. A hormona da tiróide também é fundamental para o crescimento normal do osso. Nas crianças a deficiência desta hormona pode originar cretinismo caracterizado por retardo mental e nanismo (Junqueira *et al.*, 2004 e Seeley *et al.*, 2005). Por outro lado as hormonas supra-renais (cortisol, cortisona) inibem a acção dos osteoblastos favorecendo a desmineralização óssea (Junqueira *et al.*, 2004 e Pertemuter *et al.*, 2000).

Existem certas vitaminas indispensáveis para o crescimento ósseo. A vitamina D (que pode ser ingerida ou sintetizada pelo organismo e cuja síntese aumenta com a exposição solar) é fundamental para a absorção de cálcio a partir dos intestinos. Nas crianças, a falta de vitamina D traduz-se numa doença que resulta da mineralização insuficiente da matriz óssea orgânica (raquitismo). As crianças com esta doença podem possuir ossos arqueados e articulações inflamadas. Caso ocorra nos adultos, esta passa a ter o nome de osteomalácia na qual há uma fragilidade dos ossos resultante da falta de cálcio (Junqueira *et al.*, 2004 e Seeley *et al.*, 2005).

A osteoporose é uma doença que afecta os ossos e é mais prevalente em mulheres do que em homens e caracteriza-se por uma diminuição da densidade óssea. É comumente uma doença silenciosa, não ocorrendo o aparecimento de sintomas e apresenta uma evolução lenta. Ao contrário dos casos anteriormente mencionados, a maior fragilidade dos ossos na osteoporose resulta da redução da massa óssea e não dos níveis de cálcio e vitamina D que se mantêm normais (Junqueira *et al.*, 2004 e Seeley *et al.*, 2005).

Outra vitamina essencial é a vitamina C, necessária para a síntese de colagénio. Nas crianças a insuficiência desta vitamina pode traduzir-se em escorbuto na qual existe ulceração e hemorragia em qualquer parte do corpo devido a ausência de colagénio.

A idade também é um factor que contribuiu para o crescimento ósseo uma vez que com o aumento da idade a massa óssea vai diminuindo, aumentando a susceptibilidade para o aparecimento de certas doenças (Junqueira *et al.*, 2004 e Seeley *et al.*, 2005).

Alguns factores mecânicos também influenciam o crescimento ósseo uma vez que a imobilização favorece a perda de tecido ósseo ao contrário da actividade física que estimula a formação óssea. Assim o estímulo mecânico, resultado de um peso excessivo, inibe o crescimento do osso e promove maior vascularização e ossificação (Junqueira *et al.*, 2004 e Pertemuter *et al.*, 2000)

Certos factores vasculares também contribuem para este desenvolvimento uma vez que a interrupção da vascularização no tecido ósseo provoca osteonecrose ou seja a morte do tecido ósseo (Junqueira *et al.*, 2004 e Pertemuter *et al.*, 2000).

#### **4. Remodelação óssea**

Quando um osso é velho, é substituído por um novo e este processo denomina-se de remodelação óssea. Esta consiste na remoção do osso velho através dos osteoclastos e na deposição do osso novo pelos osteoblastos. Os osteoclastos deslocam-se ao longo do osso pois possuem uma parte pregueada e degradam-no aos poucos. Estes secretam enzimas lisossómicas que digerem a matriz orgânica e ácido clorídrico que converte os sais de cálcio em formas solúveis passando facilmente para uma solução. Quanto à deposição óssea, surge quando o osso é lesado e para que esta seja ideal, é fundamental uma alimentação saudável, rica em proteínas, vitaminas A, C e D e vários minerais tais como cálcio, magnésio, fósforo, etc... (Marieb *et al.*, 2009 e Seeley *et al.*, 2005).

O processo de remodelação óssea converte o osso não laminar em laminar e é responsável pelo crescimento ósseo, nas alterações das formas dos ossos, na reparação dos mesmos e na regulação dos níveis de cálcio no organismo (Marieb *et al.*, 2009 e Seeley *et al.*, 2005).

A remodelação óssea contínua apresenta como objectivo principal permitir a adaptação do osso às tensões mecânicas e a reparação de microdanos, assegurando a manutenção e

melhoria das propriedades mecânicas do osso. Ainda participa no controlo da homeostasia iónica através da troca de cálcio e diversos iões (Aubin *et al.*, 1993 e Ott, 1996).

Este processo pode ser dividido em quatro fases: activação, reabsorção, reversa e formação. Numa fase inicial de remodelação óssea verifica-se a activação de células em repouso, há migração de precursores dos osteoclastos para o local de reabsorção para posterior diferenciação. As células de revestimento também sofrem activação, expondo a superfície óssea, permitindo a adesão dos osteoclastos à matriz através das integrinas e outros receptores. Para o recrutamento de novos osteoclastos, recorre-se a hormonas sistémicas, factores de crescimento e interleucinas. Cada osteoclasto multinucleado fica activo durante 12 dias e posteriormente sofre apoptose. A activação é um processo contínuo ocorrendo na extremidade de cada unidade de remodelação e à medida que esta progride ao longo da superfície óssea, novas células são recrutadas (Aubin *et al.*, 1993 e Ott, 1996).

Seguidamente, ocorre a fase de reabsorção com a união dos osteoclastos ao osso ficando a lacuna de reabsorção isolada e a solubilização da matriz mineralizada faz-se por acidificação de dois modos: (1) fusão de vacúolos acídicos intracelulares com a membrana celular e libertação do seu conteúdo; (2) existência de uma bomba de prótons ( $H^+$ -ATPase) na membrana osteoclástica. Posteriormente através de várias enzimas, a matriz orgânica é degradada. No final desta etapa, verifica-se o aparecimento de células mononucleares que preparam o local para a fase de formação óssea (fase reversa) constituindo esta uma possível ligação entre os dois processos. Aqui, as células secretam uma substância tipo cimento e desempenham um papel directo na activação e regulação de células osteoblásticas (Ott, 1996).

A activação de osteoblastos e posterior diferenciação em osteoblastos activos constitui o primeiro passo da formação óssea e estes segregam uma matriz orgânica de colagénio, designada de osteóide, que posteriormente será mineralizada. À medida que a matriz se vai mineralizando os osteoblastos transformam-se em osteócitos, porém, isto nem sempre acontece, podendo por vezes originar células de revestimento. Com a progressão da remodelação, novos osteoblastos são adicionados na extremidade do local de formação óssea (Ott, 1996).

Geralmente, com a excepção dos ossos em crescimento, as taxas de deposição e reabsorção óssea são iguais, mantendo constante a massa óssea total. A reabsorção e a formação óssea são processos interligados. Alguns factores locais sintetizados pelos osteoblastos activam os osteoclastos e a lacuna de reabsorção criada pelos osteoclastos torna-se o local de actividade osteoblástica, preenchendo a cavidade recém-formada com osso novo. Há ainda libertação de factores de crescimento (IGF, TGF- $\beta$ ) que actuarão nos osteoblastos. É indispensável que ocorra o preenchimento total da lacuna para manter a massa óssea constante. A formação óssea pode ser avaliada, medindo a actividade da fosfatase alcalina, a produção de osteocalcina e colagénio tipo I. Contudo, existem diversos marcadores da reabsorção óssea: fosfatase ácida resistente ao ácido tartárico e produtos da degradação do colagénio tipo I (hidroxiprolina, glicosídeos de hidroxilisina, piridinolina e deoxi-piridinolina e peptídeos associados (Ott, 1996).

## **5. Mecanismos de regulação da remodelação óssea**

O metabolismo ósseo depende de vários minerais tais como cálcio e fosfato e a homeostase iónica também depende de diversos factores locais e de hormonas calciotrópicas. As principais hormonas responsáveis pela regulação da fisiologia óssea incluem não só a hormona da paratiróide, alguns estrogénios e glucocorticóides, a hormona de crescimento, a 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> e hormonas da tiróide como também factores de crescimento e citocinas. Assim, existe uma regulação combinada entre os factores locais e as hormonas sendo que estas últimas chegam ao microambiente ósseo através da circulação sistémica e modulam a síntese de factores de crescimento pelas células locais. Estes apresentam uma acção directa no comportamento das células da linhagem osteoblástica e /ou osteoclásticas, actuando autocrino e/ou paracrinamente. Apesar de alguns factores serem mitogénicos (IGF, PDGF, etc.) outros tais como retinóides, TGF- $\beta$  e BMP's influenciam a diferenciação dos precursores osteoblásticos. Durante a formação óssea, alguns destes produtos são incorporados na matriz, e posteriormente são libertados, podendo influenciar o recrutamento e proliferação osteoblástica (Ott, 1996).

Excepto a calcitonina, todas as hormonas, citocinas e factores de crescimento que actuam no osso, possuem receptores nos osteoblastos, ou induzem respostas por parte destas células, ou ambos (Ott, 1996).

## 6. Perda óssea e fracturas

Podem ocorrer certas alterações a nível da remodelação óssea e estas são responsáveis pela maior parte das doenças metabólicas dos ossos.

Na juventude podem ocorrer diversas fracturas e isto pode ser causado pelo consumo excessivo de vitamina A e níveis sanguíneos elevados da proteína homocisteína, pois pensa-se que estas podem aumentar o risco de fractura. Nos idosos, estas ocorrem mais frequentemente devido à fragilidade dos ossos. A densidade do osso estabiliza após se atingir o máximo de massa óssea e começa a diminuir entre a quarta ou quinta década de vida (Marieb *et al.*, 2009 e Seeley *et al.*, 2005).

As fracturas podem-se dividir em vários grupos de acordo com:

- a posição da extremidade óssea após a fractura. Podem ser fracturas deslocadas se as extremidades perderem o alinhamento normal e fracturas não deslocadas se mantiverem a sua posição normal;
- a extensão da fractura, podendo ser completa se o osso partir completamente ou incompleta se não chegar a isso;
- a orientação da lesão face ao eixo longitudinal do osso, sendo linear se a fractura for paralela ao eixo longitudinal, ou transversal se for perpendicular;
- a penetração da extremidade óssea na pele. Se esta penetrar na pele, a fractura é exposta, caso contrário, trata-se de uma fractura fechada (Marieb *et al.*, 2009 e Seeley *et al.*, 2005).

A reparação de uma fractura consiste em quatro etapas essenciais:

1. Formação do hematoma – quando há uma fractura do osso e consequentemente o rompimento dos vasos sanguíneos aparece uma hemorragia resultando num hematoma (coágulo de sangue).
2. Formação do calo fibrocartilaginoso – ocorre poucos dias após a fractura, uma vez que os capilares começam a crescer no coágulo, as células fagocíticas invadem a área para a limpeza de resíduos, ao mesmo tempo os osteoblastos e fibroblastos reconstituem o osso. Estes últimos produzem fibras colagénicas

que se diferenciam em condroblastos secretando matriz cartilágnea que mais tarde é calcificada. Isto constitui o calo fibrocartilaginoso.

3. Formação do calo ósseo – Aparece passado uma semana, quando trabéculas ósseas se instalam no calo fibrocartilaginoso formando o calo ósseo.
4. Remodelamento ósseo – Ocorre durante a formação do calo ósseo e perdura durante vários meses. A estrutura final do osso é muito semelhante à que existia antes da fractura (Marieb *et al.*, 2009 e Seeley *et al.*, 2005).

O receio de assistir a uma diminuição da qualidade de vida das pessoas que sofrem fracturas e a necessidade de se encontrarem soluções que permitam uma recuperação estética e funcional levaram ao aparecimento da ciência dos biomateriais para substituição óssea e implantologia. Estes biomateriais têm importantes aplicações nomeadamente a nível de ortopedia na regeneração de defeitos ósseos (Aubin *et al.*, 1993).

## 7. Infecções ósseas

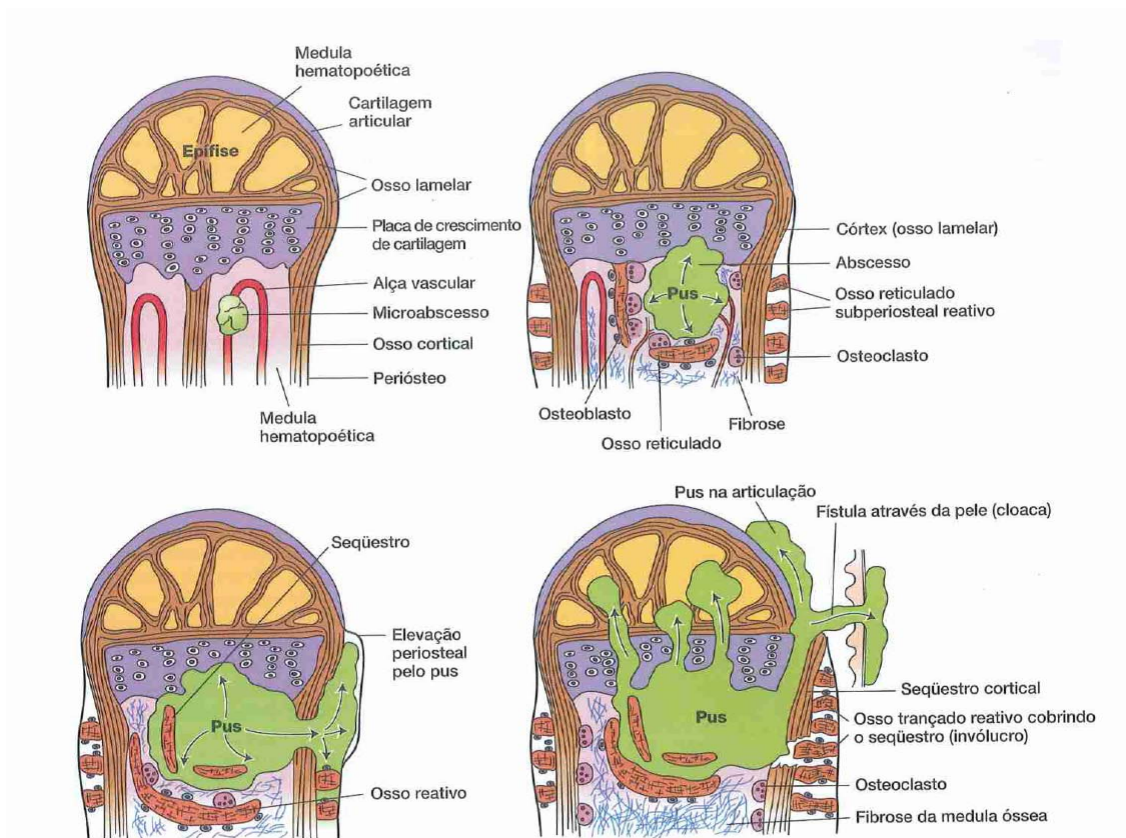
O osso não é tão vulnerável à devastação pelos agentes biológicos como os outros tecidos moles. Uma vez, que em circunstâncias normais, o osso nunca está exposto ao ambiente externo, estes agentes devem chegar ao seu local de colonização através do sangue ou fluxo linfático, excepto em fracturas ou infecções iatrogénicas, devido à manipulação cirúrgica.

As infecções ósseas envolvem normalmente a medula óssea e são então designadas de osteomielite, podendo esta ser aguda ou crónica (Aegerter *et al.*, 1968 e Dardy *et al.*, 2003).

A **osteomielite aguda** começa com uma infecção na região epifisária do osso e os sintomas aparecem geralmente após um pequeno trauma, uma vez que este provoca um pequeno hematoma devido à ruptura dos vasos sanguíneos perto da placa epifisária (Aegerter *et al.*, 1968 e Dardy *et al.*, 2003). O sintoma mais comum desta infecção é a dor no osso afectado, sendo por vezes bastante profunda e intensa, podendo também aparecer febre, inchaço, calor, mal-estar, entre outros (Aegerter *et al.*, 1968 e Black *et al.*, 1988).

A **osteomielite aguda** pode ser hematogénica ou causada por um ferimento perfurante. Quanto à primeira, é frequentemente encontrada nas metáfises dos ossos longos nas

crianças entre os 5 e 15 anos de idade e os sintomas são comuns de uma infecção aguda. Há uma penetração das arteríolas na porção calcificada da placa de crescimento, havendo diminuição do fluxo sanguíneo, o que é crucial para as bactérias penetrarem nos vasos sanguíneos e provocarem infecção. Pode haver necrose óssea se o microrganismo for muito virulento e provocar infecção nos vasos adjacentes. Se a infecção não for tratada, formar-se-á pus no perióstio e córtex o que impedirá ainda mais a circulação sanguínea. Posteriormente, o pus penetra na pele formando-se uma fístula (Emmerson *et al.*, 1982 e Haraguchi, 2000) (figura 2). A osteomielite também pode aparecer em pacientes que sofreram ferimentos perfurantes profundos, sendo os locais mais comuns, os pés e as mãos (Skinner *et al.*, 2006 e Black *et al.*, 1988).



**Figura 2:** Evolução da osteomielite hematogénica

Adaptado de Rubin *et al.*, 2006

Esta infecção é provocada por *Staphylococcus aureus* em 75-90% dos casos documentados nos últimos 60 anos. O *Streptococcus pyrogene* ocupa o segundo lugar causando 1-8% dos casos

e os bacilos Gram-negativo, principalmente a *Salmonella*, também podem originar osteomielite nos indivíduos com doença falciforme. Algumas estirpes encapsuladas de *Haemophilus influenzae* invadem facilmente a corrente sanguínea sobretudo em crianças, contudo ainda existem poucos casos registados da doença provocada por estes organismos (Haraguchi, 2000).

A **osteomielite crónica** é uma das doenças mais antigas da cirurgia ortopédica e uma das causas mais importantes de deficiência e incapacidade do século XIX. Esta é uma complicação da osteomielite aguda, quando a infecção persiste. Está associada a um epicentro de necrose óssea chamado sequestro que geralmente é encaixado no osso reactivo vascular designado invólucro (Pertemuter *et al.*, 2000 e Aegerter *et al.*, 1968).



**Figura 3:** Situações de osteomielite crónica

Adaptado de Skinner *et al.*, 2006

Embora a infecção por bacilos Gram-negativo e infecções mistas são comumente vistas nos casos crónicos de osteomielite, a maioria dos casos é ainda provocada por *Staphylococcus* (Haraguchi, 2000).

O **carcinoma de células escamosas** é frequentemente decorrente da osteomielite crónica. Esta rara complicação pode ocorrer em áreas de cicatrizes de queimaduras, úlceras de pressão,

ostomias bem como nos locais de drenagem da osteomielite crónica. O foco do carcinoma parece ser uma exuberância na proliferação e lobulação do tecido de granulação (Dardy *et al.*, 2003).

A **artrite séptica** é outra infecção óssea bastante comum. A questão mais importante que se coloca é se a articulação inflamada de certos pacientes é de origem infecciosa ou não-infecciosa. As artropatias inflamatórias são numerosas e os pacientes recorrem muitas vezes a tratamento sistémico para controlar os sintomas. A artrite séptica ainda se pode dividir em artrite séptica aguda e crónica (Dardy *et al.*, 2003 e Black *et al.*, 1988).

Dentro da doença aguda, a artrite séptica hematogénica afecta comumente pacientes com o sistema imunológico comprometido, ou seja, indivíduos com HIV ou que estejam a realizar quimioterapia, com doenças crónicas incluindo gota, doença falciforme, falha renal, e ainda indivíduos toxicodependentes. Os pacientes queixam-se muitas vezes de dor severa com o movimento da articulação afectada. Dor em repouso, inchaço, calor e eritema estão mais relacionados com o progresso da infecção. A articulação mais afectada com este tipo de infecção é o joelho (Dardy *et al.*, 2003).

Ao contrário da artrite séptica aguda, que é intensamente dolorosa, a artrite séptica crónica apresenta sintomas que muitas vezes são silenciados com injeções orais ou intra-articulares de medicamentos anti-inflamatórios. Pacientes imunocomprometidos são susceptíveis a organismos menos virulentos tais como micobactérias e fungos. Estes organismos podem solicitar uma resposta inflamatória moderada crónica, que gera menos dor e derrame articular, resultando num atraso no diagnóstico (Dardy *et al.*, 2003).

A **artrite séptica** também pode ser causada por uma infecção adjacente onde a disseminação da infecção contígua de uma articulação ocorre mais comumente em pacientes pediátricos com osteomielite aguda hematogénica ou em adultos com feridas crónicas como as úlceras do pé diabético (Dardy *et al.*, 2003 e Black *et al.*, 1988).

Existem outras infecções ósseas talvez menos comuns que as anteriores.

A **tuberculose** do osso ainda é um flagelo em países subdesenvolvidos mas bastante rara noutros. A doença é crónica, os sintomas desenvolvem-se lentamente, a febre é menos acentuada e os abscessos formam-se muito vagarosamente. A tuberculose é uma doença comum da membrana sinovial e é muito semelhante à artrite reumatóide, sendo por vezes confundida. Pode ocorrer em qualquer idade, porém a grande preponderância de casos é em crianças. A patologia da tuberculose pode ser classificada em quatro grupos (Pertemuter *et al.*, 2000 e Aegerter *et al.*, 1968):

1. Tuberculose da espinha;
2. Combinação de artrite e osteomielite tuberculosas;
3. Tuberculose do eixo;
4. Reacções ósseas tuberculóides.

A **sífilis** do osso é uma infecção muito rara nos dias de hoje. Do ponto de vista ortopédico, o aspecto mais importante da sífilis é a articulação neuropática de Charcot. Esta infecção pode ser adquirida no útero através de uma mãe infectada (sífilis congénita) ou por contacto depois do nascimento (sífilis adquirida) (Pertemuter *et al.*, 2000). Na sífilis congénita, o joelho é o mais afectado. Na segunda os ossos mais comumente afectados são a tibia, nariz, palato e crânio (Emmerson *et al.*, 1982).

A **osteíte esclerótica** é um tipo de osteomielite de baixo grau, crónica caracterizado pelo aumento da densidade do osso cortical e esponjoso. Há a envolvência dos eixos dos ossos longos, causando espessamento fusiforme. A dor óssea moderada, especialmente à noite é referida como um dos sintomas mais frequentes, podendo por vezes ser o único (Pertemuter *et al.*, 2000).

As infecções ósseas com origem viral são bastante raras e ainda existe pouca informação para possíveis conclusões (Pertemuter *et al.*, 2000).

A **infecção prostética articular**, é uma infecção pós prótese pouco frequente que pode requerer um tratamento prolongado e muitas vezes exige a remoção da prótese das pessoas infectadas. Esta infecção pode ocorrer a partir da inoculação intra-operatória directa, infecção da ferida ou ainda por propagação hematogena. Os agentes patogénicos mais comuns são os *Staphylococcus* coagulase-negativo seguidos pelo *S.aureus*, mas todos os organismos podem

estar envolvidos nomeadamente os *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, entre outros (Black *et al.*, 1988).

### III – Os biomateriais na substituição óssea

#### 1. A biocompatibilidade e os biomateriais

A utilização de materiais em implantes cirúrgicos tem sido uma ferramenta de estudo ao longo dos anos. Antigamente estes já eram utilizados para a substituição óssea, contudo só a partir da metade do século XX é que a sua investigação e o seu desenvolvimento foram mais aprofundados, com o objectivo de melhorar as práticas biomédicas (Galante *et al.*, 1991 e van Blitterswijk *et al.*, 1991).

Durante vários anos, entendia-se que um material compatível deveria ser inerte de modo a nunca rejeitar o implante, evitando assim todas as reacções nocivas para o hospedeiro (Galante *et al.*, 1991 e van Blitterswijk *et al.*, 1991).

Contudo ao longo dos anos, vários estudos deram a entender que o biomaterial deveria interagir com o tecido vivo de modo a observar-se a osteointegração do implante utilizado. O biomaterial deveria assegurar não só a sua biofuncionalidade como também a sua sobrevivência a longo prazo. Pode-se definir biocompatibilidade como sendo a capacidade de um material em induzir uma resposta apropriada no hospedeiro para uma aplicação específica (Williams *et al.*, 1988).

A biocompatibilidade implica assim uma interacção bilateral, uma vez que se refere:

- a um conjunto de processos nos quais o material introduzido e o tecido estão dependentes, mas envolvem mecanismos de interacção distintos;
- à capacidade que o material possui em desempenhar certas funções dependentes quer das suas propriedades físicas e mecânicas, quer da sua interacção com os tecidos;
- à resposta do hospedeiro, devendo esta apropriada à função para o qual o implante era destinado;
- a uma aplicação específica. Nenhum biomaterial pode ser totalmente biocompatível, uma vez que a biocompatibilidade não depende somente deste (Williams *et al.*, 1990).

Primeiramente, entendia-se como biomaterial “um material não vivo, utilizado como dispositivo médico, projectado para interactuar com sistemas biológicos” (Williams *et al.*, 1988).

Esta definição rapidamente deixou de fazer sentido, uma vez que apenas se aplicava a materiais não vivos. Assim sendo, em 1991, na Conferência sobre o Consenso nas Definições em Biomateriais, biomaterial foi redefinido como “um material destinado a contactar com sistemas biológicos para avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do organismo” (Williams *et al.*, 1990).

Um biomaterial deve interagir com os tecidos nos quais é implantado mas sem alterar o meio fisiológico envolvente.

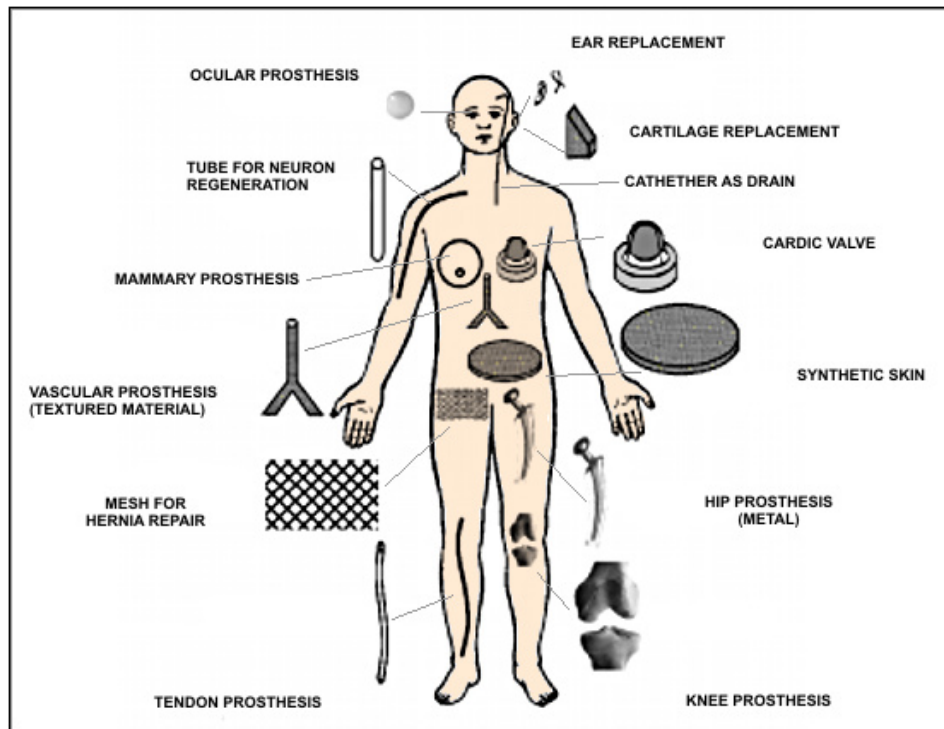
A crescente utilização dos biomateriais nas diversas áreas médicas tem sido notória. Isto pode ser devido ao aumento da esperança média de vida dos doentes após um implante. Actualmente, o tempo de vida das próteses articulares é entre 10 e 12 anos. Existem várias categorias de materiais sintéticos usados como biomateriais (Laing, 1994 e Williams *et al.*, 1990):

- ✓ materiais e ligas metálicas;
- ✓ polímeros;
- ✓ cerâmicas e vidros;
- ✓ compósitos.

**Tabela III:** Tipos principais e aplicações dos biomateriais

Adaptado de Williams *et al.*, 1990

<b>Categoria</b>	<b>Principais aplicações</b>
<b>Metais</b>	Substituição óssea e de articulações Instrumentação espinal Fixação de fracturas Reconstituição e implantes dentários Encapsulação de “pacemaker” Válvulas cardíacas Agentes antibacterianos
<b>Cerâmicos e vidros</b>	Substituição de articulações Reconstituição e implantes dentários Substituição, aumento e reconstituição óssea Engenhos percutâneos Revestimentos de superfície nos metais Revestimentos para engenhos hemocompatíveis
<b>Polímeros</b>	Substituição de articulações Suturas Substituição e aumento dos tecidos moles Próteses vasculares Sistemas de libertação de fármacos Engenhos hemocompatíveis Reconstituição dentária Lentes intra-oculares Oftalmologia
<b>Compósitos</b>	Reconstituição dentária Reconstituição óssea Substituição óssea e de articulações



**Figura 4:** Aplicações dos biomateriais

Disponível em <<http://www.solidmetals.net/2011/02/06/biomaterials/>>.

Os biomateriais quando utilizados em implantes devem conter certas características:

- não-tóxico e não cancerígeno;
- biocompatível;
- biofuncional, ou seja, capaz de substituir a função afectada;
- possuir força mecânica e densidade adequadas ao seu uso;
- esterilizável;
- estável (durante o processo de implantação);
- possuir uma textura de superfície conveniente para que a adesão celular possa ocorrer;
- não deve ser degradado *in vivo*;
- permeável à difusão;
- tromborresistentes, ou seja, não deve induzir a formação de coágulos;
- barato, reprodutível facilmente fabricável;
- processado em larga escala (Fischman, 1990).

## 2. Interações entre o biomaterial e o ambiente biológico

É importante que o biomaterial, quando implantado no corpo interactue com o ambiente biológico, de modo a substituir impreterivelmente o tecido afectado. Contudo é necessário que o biomaterial seja estável e assim o permanece durante muito tempo, pois caso contrário iria condicionar o sucesso do implante (Ducheyne, 1987).

Os biomateriais podem interactuar com o meio fisiológico onde são inseridos, de um modo passivo, ou podem sofrer alterações microestruturais e químicas que levam a uma modificação da natureza da interface. Consequentemente, a presença de uma prótese pode alterar o ambiente biológico. Assim, as interações entre os biomateriais e os tecidos são várias e dependem dos seguintes factores:

- propriedades do biomaterial;
- tratamento de superfície do material;
- “design” do implante;
- zona de implantação;
- traumatismos dos tecidos no momento da inserção;
- variáveis cirúrgicas;
- estado de saúde do paciente;
- rompimento físico da interface através do movimento (Williams *et al.*, 1990).

Estas interações consistem em quatro passos:

1. as interações físico-químicas iniciais entre o material e os componentes do tecido, na interface;
2. o efeito do ambiente biológico sobre o material, ou seja, fenómenos de corrosão e degradação;
3. o desenvolvimento da resposta local do tecido ao material imediatamente adjacente;
4. o transporte de produtos da reacção interfacial e a possibilidade de efeitos sistémicos (Williams *et al.*, 1990).

## **2.1. Formação da interface inicial**

Quando um biomaterial é colocado no organismo estabelece-se uma interface sólido-líquido, envolvendo assim o próprio material e o sangue, soro ou fluido extracelular. Assim, as proteínas e glicoproteínas (macromoléculas existentes nestes fluidos) são adsorvidas à superfície sólida formando-se uma dupla camada entre o material e o seu novo ambiente (Williams *et al.*, 1988).

A ligação ao biomaterial começa com os componentes do soro presentes na zona ferida e a sua afinidade para a superfície é regulada pelas características do material. Contudo, a adsorção relativa das proteínas, lípidos e hidratos de carbono também influencia o tipo de células que são atraídas para a superfície e determina as células que podem colonizar o implante com sucesso. Não há uma ligação física entre o implante e as células adsorvidas, uma vez que estas chegam à superfície inorgânica por processos activos e de difusão (Williams *et al.*, 1988).

A formação do interface inicial deve-se então à adsorção de água, iões, açúcares, lípidos e proteínas, ao contrário das alterações que surgem nela, que dependem das células presentes ou próximas da camada formada. Estas células para além de modularem o movimento de iões para o interior e o exterior da camada, ainda podem modificar os constituintes orgânicos na interface pois as substâncias sintetizadas (colagénio, proteínas de adesão, etc.) dependem do tipo de células presentes (Williams *et al.*, 1988).

## **2.2. Efeitos do meio biológico sobre o material**

O meio biológico é bastante agressivo no que diz respeito aos substratos sintéticos não biológico, havendo por isso a degradação destes. A biocompatibilidade é afectada por esta degradação:

- os efeitos provocados no material podem alterar as propriedades deste, afectando por isso a sua função;
- a libertação de qualquer constituinte do material pode induzir o aparecimento de uma resposta inflamatória (Williams *et al.*, 1990).

Nos materiais cerâmicos, a degradação tanto pode ser causada pelas células como pela solução envolvente. No primeiro caso pode ser dividida em dois processos: fagocitose (pelos macrófagos) e reabsorção pelos osteoclastos (Shen *et al.*, 1993 e Kawaguchi *et al.*, 1992). Quanto à degradação através da solução envolvente, deve-se à dissolução química ou à desintegração do material em pequenas partículas (Yamada *et al.*, 1994).

Contudo existe muita controvérsia relativamente à degradação da hidroxiapatite. Uns estudos sugerem que a degradação deste cerâmico, *in vivo* é mediada pelas células enquanto que *in vitro* alguns estudos sugerem essa degradação ao contrário de outros que a negam (Shimizu *et al.*, 1989).

Todos os cerâmicos possuem fortes ligações iónicas e covalentes sendo necessária muita energia para a ruptura destas, dificultando a sua degradação. Desta, pode resultar a libertação de contaminantes se o cerâmico não for puro, originando processos inflamatórios. Pode-se quantificar a quantidade de iões cálcio e fósforo libertados de materiais reabsorvíveis através da sua determinação no soro e urina, em diferentes modelos animais, sem que se tenham observado anomalias nos resultados. Estes iões são utilizados e eliminados pelas vias normais e por isso não se observam reacções patológicas, principalmente no fígado (Heimke *et al.*, 1983).

As propriedades físico-químicas influenciam a estabilidade da interface aquando a implantação do material e estas incluem:

- forma (partículas ou blocos);
- porosidade;
- área de superfície;
- cristalinidade (tamanho e perfeição do cristal, tamanho do grão) (Roudier *et al.*, 1995 e de Bruijn, 1993).

Existem alguns factores que podem aumentar a biodegradação:

- aumento da porosidade;
- reduções no tamanho do cristal;
- aumento do número de imperfeições cristalinas (Roudier *et al.*, 1995 e de Bruijn, 1993).

### 2.3. Resposta tecidual local

Os biomateriais têm não só de ser aceites pelo organismo como também devem responder a todas as necessidades correspondentes à inserção dos implantes. Segundo Hench, um implante “ideal” é aquele que apresenta um comportamento semelhante ao do tecido onde é inserido, seguindo assim dois conceitos:

- o tecido na interface deve ser o tecido normal do receptor;
- aquando um estímulo físico a resposta do material deve ser idêntica à do tecido que substitui (Black, 1988).

Durante a cirurgia para a inserção de um implante verifica-se o aparecimento de uma ferida provocando assim um processo de inflamação. A cicatrização de uma ferida deve ser portanto a resposta normal à implantação de um biomaterial, contudo, há sempre algumas diferenças pois este condiciona bastante o processo. O processo de recuperação envolve duas fases distintas:

- a primeira fase é a de inflamação que engloba alterações na microvascularização e na composição celular do tecido;
- a segunda fase é a de recuperação na qual o tecido tenta reparar o dano causado pela inserção do biomaterial (Pizzoferrato *et al.*, 1992).

O processo inflamatório envolve a activação da cascata de coagulação, a resposta celular e o recrutamento e proliferação de células indiferenciadas do mesênquima que originam o tecido de granulação que pode aparecer três a cinco dias depois da implantação do biomaterial. O processo inflamatório tem como função a eliminação do agente estranho para posteriormente haver a reparação do tecido (Williams *et al.*, 1988).

Após a inserção de um biomaterial, o local é coberto com sangue formando-se uma rede de fibrina responsável pelo crescimento do tecido fibroso. A resposta inflamatória aguda começa com a deposição de proteínas do plasma na superfície do material. Ocorre a dilatação dos vasos permitindo a passagem de glóbulos brancos essencialmente neutrófilos, e de um exsudado que contém proteínas do plasma e mediadores bioquímicos. Os macrófagos que são

responsáveis pela actividade fagocitária, removem as células mortas, iniciando-se a regeneração celular, ao mesmo tempo (Williams *et al.*, 1988 e Pizzoferrato *et al.*, 1992).

Na ferida, vão crescendo novos capilares, há activação dos fibroblastos com produção de colagénio e o coágulo de fibrina é reabsorvido. O colagénio atravessa o implante e forma uma cápsula fibrosa. Após 4-8 semanas o processo de regeneração deve estabilizar apresentando o aspecto normal de uma cicatriz. É a partir do tecido que rodeia o implante que se inicia o processo de recuperação pois é este que degrada o tecido desvitalizado e fornece células precursoras de osteoblastos e condroblastos que depois de se diferenciarem desenvolvem funções específicas (Williams *et al.*, 1988 e Pizzoferrato *et al.*, 1992).

Se o material apresentar alguma reactividade, os produtos resultantes da degradação são libertados para os tecidos, acumulando-se. Se estes produtos apresentarem uma actividade biológica reduzida pode não existir uma resposta celular significativa não sendo por isso observados sintomas. Se apresentarem uma actividade superior, observa-se um atraso no processo de recuperação uma vez que há um aumento na resposta inflamatória e reparação fibroblástica excessiva. Os macrófagos permanecem durante muito tempo nas proximidades do implante estabelecendo um contacto íntimo com este. Estas células fagocitárias ficam fortemente activas e sintetizam elevadas quantidades de enzimas que provocam a danificação do tecido. A inflamação excessiva e a formação do tecido de granulação parecem inibir a osteogénese, ocorre o aparecimento de dor e inchaço levando à remoção do implante (Williams *et al.*, 1988 e Pizzoferrato *et al.*, 1992).

Existem quatro tipos de resposta possíveis do tecido ao implante:

- se o material for tóxico, o tecido que envolve o implante morre;
- se o material não for tóxico mas for biologicamente inactivo, forma-se uma cápsula de tecido fibroso que não adere à superfície do implante sendo o material definido como inerte;
- se o material não for tóxico e for biologicamente activo, forma-se uma interface entre o material e o tecido sendo o material definido como bioactivo;
- se o material não for tóxico e se dissolver, há substituição do material pelo tecido circundante sendo o material definido como reabsorvível (Pizzoferrato *et al.*, 1992 e Black, 1988).

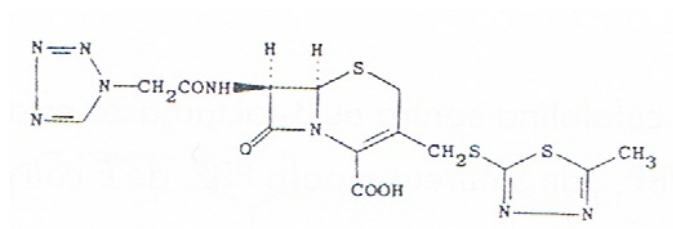
#### **2.4. Resposta tecidual sistémica e remota**

Se os produtos libertados pelos materiais reactivos forem solúveis, passam rapidamente para o fluido extracelular sendo posteriormente transportados pelo sistema linfático ou vascular. Mais tarde podem ser metabolizados e excretados ou então armazenados em qualquer tecido. Contudo, se os produtos forem insolúveis podem ser aprisionados (de acordo com o seu tamanho) passando depois para a corrente linfática e subsequentemente depositadas. Se estes produtos possuírem a capacidade de irritar o tecido, o que é muito comum, os problemas surgem em todo o organismo ou em local remoto através do qual os produtos passam ou no qual são depositados (Williams *et al.*, 1988).

## IV - Principais grupos de antibióticos usados no tratamento de infecções ósseas

### 1. Cefalosporinas

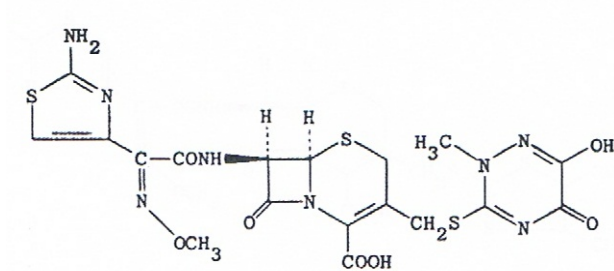
A cefazolina é um derivado semi-sintético da cefalosporina C. É activa contra bactérias Gram-positivo e Gram-negativo beta-lactamase negativo (Sousa, 2006).



**Figura 5:** Estrutura química da cefazolina

Adaptado de Sousa, 2006

A ceftriaxona é uma cefalosporina semi-sintética e quimicamente é uma oximinocefalosporina. Apresenta muita estabilidade pois possui um grupo metoximino na posição 7. Esta é activa contra bactérias Gram-negativo e moderadamente activa contra as Gram-positivo (Sousa, 2006).



**Figura 6:** Estrutura química da ceftriaxona

Adaptado de Sousa, 2006

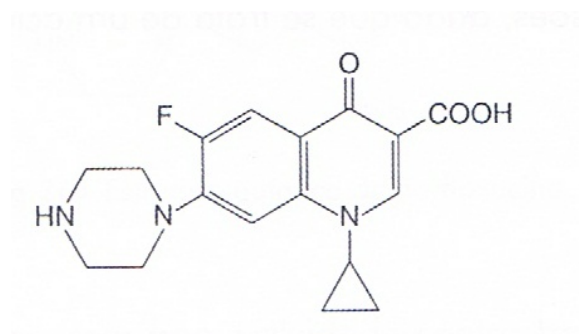
Quanto ao mecanismo de acção, ambas inibem a síntese da parede celular, uma vez que estabelecem ligação com enzimas bacterianas específicas. Porém, também estimulam a produção de auto-lisinas bacterianas, provocando a morte da célula (Yotsuji *et al.*, 1988).

Tanto a cefazolina como a ceftriaxona são fracamente absorvidas por via gastrointestinal, sendo administradas por via intramuscular ou intravenosa. A cefazolina é eliminada por via renal e apresenta um tempo de semi-vida de 70 a 132 minutos (Sousa, 2006).

Estas cefalosporinas, como todas as outras, apresentam efeitos adversos. A cefazolina é nefrotóxica, neurotóxica e por via intravenosa pode causar tromboflebites. Aceftriaxona pode provocar diarreias e colites pseudomembranosas (Sousa, 2006).

## 2. Ciprofloxacina

A ciprofloxacina é uma 6- fluorquinolona com um ciclo aminado na posição 7, o que lhe confere um maior espectro bacteriano. É uma quinolona de 2ª geração. Não apresenta grande actividade contra bactérias Gram-positivo, mas sim contra Gram negativo principalmente *Pseudomonas aeruginosa* e *Neisseria gonorrhoea* (Sousa, 2006).



**Figura 7:** Estrutura química da ciprofloxacina

Adaptado de Sousa, 2006

Quanto ao seu mecanismo de acção, a ciprofloxacina actua na síntese do ADN, uma vez que inibe as enzimas ADN topoisomerase II e ADN topoisomerase IV que são fundamentais para a replicação do ADN. Se elas forem inibidas, a síntese do ADN também será (Sousa, 2006).

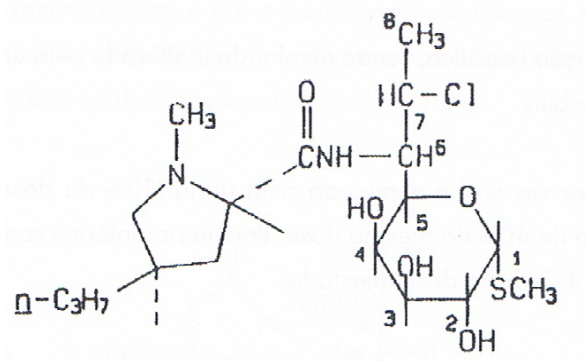
A ciprofloxacina é bem absorvida por via oral, apresentando uma biodisponibilidade de cerca de 70 a 85%. Pode também ser administrada por via intravenosa. A absorção oral é afectada com a coingestão de medicamentos com iões bi ou trivalentes. É excretada por via renal

(cerca de 50%) e pelas fezes (cerca de 25%). Apresenta um tempo de semi-vida de 3 a 7h e uma ligação às proteínas plasmáticas de 30% (Sousa, 2006).

Esta quinolona pode originar perturbações digestivas, reacções de fotossensibilidade, tendinites, artropatias e efeitos cardiovasculares (Sousa, 2006).

### 3. Clindamicina

A clindamicina é um derivado semi-sintético da lincomicina e é activa contra cocos Gram-positivo anaérobios facultativos e sem actividade contra bacilos Gram-negativo anaeróbios facultativos. Apresenta boa actividade contra anaeróbios estritos (Sousa, 2006). Actua inibindo a síntese proteica pela ligação à subunidade 50S do ribossoma, impedindo a formação das uniões peptídicas (Tenson *et al.*, 2003).



**Figura 8:** Estrutura química da clindamicina

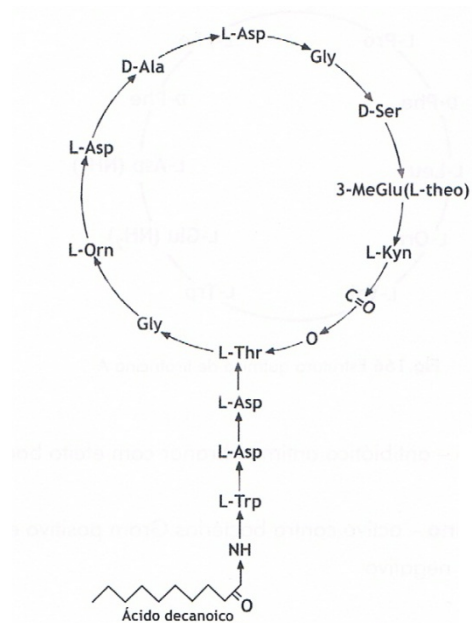
Adaptado de Sousa, 2006

A clindamicina é bem absorvida oralmente, apresenta uma ligação proteica na ordem dos 93 ou 94% e tem um tempo de semi-vida de 2-3 horas e é eliminada pela urina, fezes e ainda pelo leite materno (Sousa, 2006).

Pode apresentar alguns efeitos adversos tais como reacções dermatológicas, efeitos hepatotóxicos causando colite pseudomembranosa (Sousa, 2006).

#### 4. Daptomicina

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídico cíclico produzido por *Streptomyces rosesporus* altamente activa contra bactérias Gram-positivo e quase não apresenta actividade para bactérias Gram-negativo (Sousa, 2006).



**Figura 9:** Estrutura química da daptomicina

Adaptado de Sousa, 2006

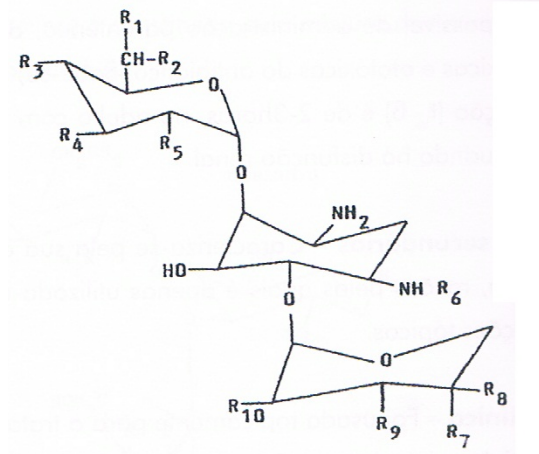
A daptomicina liga-se à membrana celular bacteriana levando à despolarização da membrana, o que determina a inibição da síntese de proteínas, ADN e ARN, levando à morte celular (Sousa, 2006).

Este antibiótico é administrado por via intravenosa e apresenta um reduzido volume de distribuição. É eliminado por via renal em cerca de 78%. Apresenta um tempo de semi-vida de 8 horas e uma ligação as proteínas plasmáticas de 92% (Sousa, 2006).

A daptomicina pode afectar o músculo-esquelético, provocando fraqueza muscular e mialgias. Também causam diminuição da condução nervosa (Sousa, 2006).

## 5. Gentamicina

A gentamicina é produzida por *Micromonospora purpúrea* e é constituída por vários produtos. A sua actividade antibacteriana é condicionada, uma vez que este antibiótico apresenta resistência contra a acção das enzimas bacterianas: APH(3'), APH(3''), AAD(6), AAD(3''), AAC(3) III e AAC(6'); e susceptibilidade às enzimas: APH(2''), AAD(2''), AAC(3)-I, AAC(3) III e AAC(2') (Sousa, 2006).



**Figura 10:** Estrutura química da gentamicina

Adaptado de Sousa, 2006

Apresenta incompatibilidade com  $\beta$ -lactaminas uma vez que inactiva o anel  $\beta$ -lactâmico e este reage com o grupo metilamino da gentamicina originando uma amina farmacologicamente inactiva. Esta inactivação depende de alguns factores tais como: temperatura, tempo de contacto, composição do meio e da concentração do  $\beta$ -lactâmico (Sousa, 2006).

É um um aminoglicosídeo de largo espectro, activo contra *Staphylococcus aureus* e bacilos Gram-negativo, incluindo *Peusodomas aeruginosa*, e é normalmente muito mais eficaz do que o resto dos antibióticos do mesmo grupo. Apresenta moderada actividade contra *Streptococcus spp.* Actualmente já existem diversos casos de resistência à gentamicina devido ao seu uso excessivo, essencialmente nas infecções nosocomiais (Sousa, 2006).

O mecanismo de acção da gentamicina consiste na inibição da síntese proteica. Primeiramente a gentamicina liga-se à superfície da célula bacteriana e posteriormente é transportado por um processo activo através da parede bacteriana estabelecendo uma ligação irreversível com a unidade 30S do ribossoma. Ao ocorrer esta ligação, o ARN mensageiro vai ser lido erroneamente o que origina proteínas não funcionais e conseqüentemente os polirribossomas separam-se interrompendo assim a síntese proteica (Yoshizawa *et al.*, 1998).

A gentamicina é administrada pelas vias intravenosa e intramuscular uma vez que não apresenta absorção ao nível do tracto gastrointestinal. Porém, existem estudos onde se verifica que a administração intragástrica de lipossomas com gentamicina constitui uma forma farmacêutica de absorção oral, atingindo-se razoáveis concentrações deste aminoglicosídeo. Por outro lado, quando este antibiótico é administrado juntamente com glicolato de sódio a 1%, apresenta boa absorção nasal talvez devido ao facto de este tensioactivo modificar a permeabilidade da mucosa nasal (Sousa, 2006). Revela boa distribuição perante os fluidos corporais, penetra a barreira placentária ao contrário do que acontece com a barreira hematoencefálica, na qual não há penetração, e apresenta um acesso restrito ao tracto respiratório. A sua eliminação é por via renal, atingindo grandes concentrações urinárias. Apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas na ordem dos 20-30% e um tempo de semi-vida de 2 horas em indivíduos sem disfunção renal. Nos doentes com disfunção renal, as concentrações de gentamicina na urina são muito mais elevadas do que em indivíduos normais, podendo atingir um tempo de semi-vida entre 24 e 60 horas (Sousa, 2006).

Em recém nascidos o período de semi-vida apresenta-se entre as 3 e as 3,5 horas e nos prematuros este aumenta inversamente com o seu peso (Sousa, 2006). A clearance da gentamicina está bastante relacionada com a clearance da creatinina. Assim sendo as doses de gentamicina devem ser ajustadas e controladas de acordo com os valores de creatinina para que não haja acumulação do antibiótico no sangue e conseqüentemente a exibição dos seus efeitos tóxicos (Sousa, 2006).

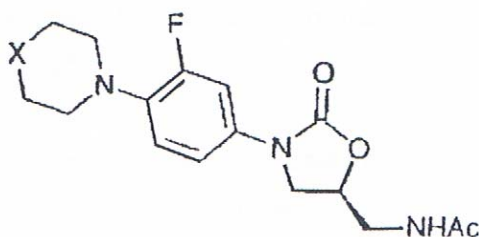
A gentamicina quando utilizada por longos períodos de tempo e em doses elevadas, exhibe efeitos nefrotóxicos, principalmente em doentes com disfunção renal pois é muito mais reabsorvida nas células tubulares do que o resto dos aminoglicosídeos. É ototóxica afectando

a função vestibular. Afecta também a motilidade intestinal uma vez que há um bloqueio neuromuscular (Sousa, 2006).

As elevadas resistências à gentamicina desenvolvem-se em virtude da ampla utilização terapêutica e também devido à produção de enzimas modificadoras, embora neste último caso as estirpes sejam resistentes à gentamicina e susceptíveis à ampicacina e isepamicina (Sousa, 2006).

## 6. Linezolida

A linezolida é uma oxazolidinona que actua contra *Staphylococcus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacterium spp.*, mas não apresenta actividade contra bacilos Gram-negativo (Sousa, 2006).



**Figura 11:** Estrutura química da linezolida

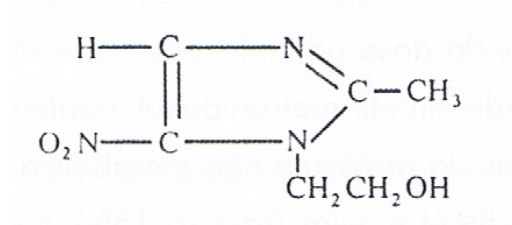
Adaptado de Sousa, 2006

Este antibiótico actua inibindo a síntese proteica, uma vez que actua na subunidade 50S do ribossoma, impedindo a ligação do tARN ao ribossoma (Sousa, 2006).

A linezolida é administrada por via oral e via intravenosa. É eliminada pela urina (cerca de 80%) e pelas fezes (cerca de 10%) e apresenta um tempo de semi-vida de 5 horas e uma ligação proteica de 31%. Pode causar náuseas, diarreias, descoloração da língua, candidíase oral, cefaleias. Se o tratamento for prolongado pode originar mielosupressão. Apresenta alguma hepatotoxicidade (Sousa, 2006).

## 7. Metronidazol

O metronidazol é o principal composto da família 5- nitroimidazol e apresenta elevada actividade contra bactérias anaeróbias estritas, microaerofílicas e forte acção antiparasitária (Sousa, 2006).



**Figura 12:** Estrutura química do metronidazol

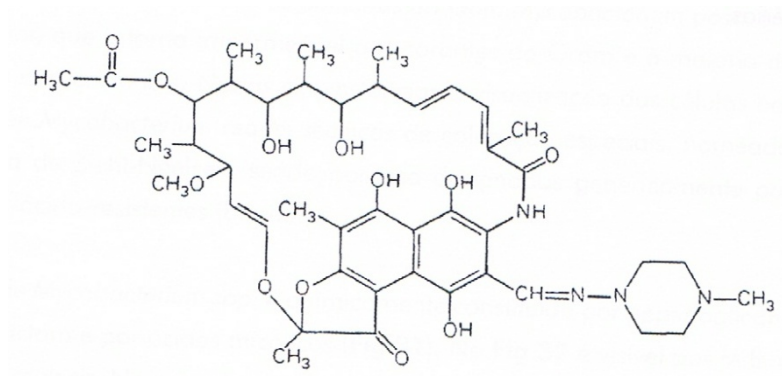
Adaptado de Sousa, 2006

O mecanismo de acção do metronidazol ainda não é bem conhecido mas pensa-se que ocorre em quatro etapas: penetração celular por difusão passiva; aumento da penetração em condições de anaerobiose; ativação por redução com libertação de radicais livres tóxicos e formação de derivados nitrosos e hidroxicobalamina, causando a morte celular (Melo *et al.*, 1999).

Este antibiótico é bem absorvido oralmente e é eliminado por via renal (60 – 89%) e pelas fezes (6 - 15%). Apresenta um tempo de semi-vida de 7 horas e uma ligação proteica inferior a 20%. Pode causar efeitos epigástricos, disúria e cor acastanhada da urina (Sousa, 2006).

## 8. Rifampicina

A rifampicina é um derivado semi-sintético da rifamicina B, sendo produzida por *Amycolatopsis mediterranei* (Sousa, 2006).



**Figura 13:** Estrutura química da rifampicina

Adaptado de Sousa, 2006

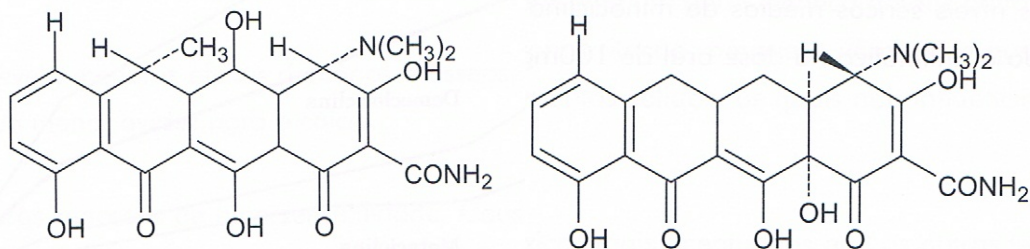
É activa contra *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* e contra *Mycobacterium leprae*. É muito activa contra *Neisseria meningitidis*, podendo ser utilizado na sua erradicação nos portadores-sãos, colonizados na nasofaringe (Sousa, 2006).

Quanto ao mecanismo de acção a rifampicina inibe a ARN polimerase não ocorrendo assim a síntese de mRNA à custa da fibra do ADN (Sousa, 2006).

A rifampicina é muito bem absorvida por via oral e esta absorção é afectada pela coingestao de alimentos. Apresenta um tempo de semi-vida de 3,5 horas e uma ligação às proteínas plasmáticas de 85%. Pode ainda provocar distúrbios digestivos, hepatotoxicidade, reacções de hipersensibilidade e efeitos imunossupressores (Sousa, 2006).

## 9. Tetraciclinas – doxiciclina, minociclina e tigeciclina

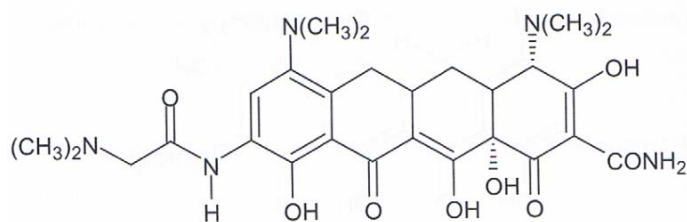
Tanto a doxiciclina como a minociclina são tetraciclinas semi-sintéticas e portanto são antibióticos de largo espectro e são altamente activas contra bactérias Gram-positivo e anaeróbios estritos. A minociclina devido à sua lipofilia apresenta maior actividade que as restantes tetraciclinas (Sousa, 2006).



**Figuras 14 e 15:** Estruturas químicas da doxiciclina e minociclina, respectivamente

Adaptado de Sousa, 2006

A tigeciclina é uma glicilciclina derivada da minociclina com um espectro maior do que as anteriores apresentando actividade contra *Staphylococcus aureus* e bactérias Gram-negativo resistentes à tetraciclina (Sousa, 2006).



**Figura 16:** Estrutura química da tigeciclina

Adaptado de Sousa, 2006

Estas tetraciclina inibem também a síntese proteica, pois actuam ao nível da subunidade 30S dos ribossomas, impedindo a ligação codão-anticodão (Sousa, 2006).

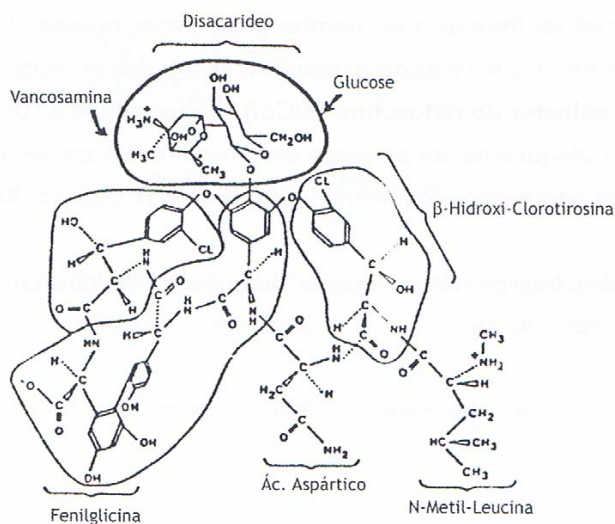
A doxiciclina, a minociclina e a tigeciclina são absorvidas por via oral, ao nível do estômago e duodeno em cerca de 90, 95 e 95%, respectivamente. Embora a absorção ocorra melhor com o estômago vazio, podem ocorrer mais rapidamente problemas gástricos. Esta absorção é ainda prejudicada pela ingestão de leite e antiácidos. A minociclina apresenta muito pouca actividade para o cálcio. Possui um tempo de semi-vida de 18h e uma ligação às proteínas

plasmáticas de 80%. É eliminada maioritariamente por via fecal sob a forma de quelatos (Sousa, 2006).

Podem provocar intolerância gástrica, com irritação da mucosa, náuseas e vômitos. A doxiciclina é a tetraciclina que revela menos efeitos nos ossos e nos dentes talvez devido à sua fraca afinidade para o cálcio. A minociclina revela efeitos neurotóxicos mais acentuados que as restantes, principalmente em crianças. São pouco nefrotóxicas, pois utilizam pouco a via renal para a sua excreção (Sousa, 2006).

## 10. Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico, mais precisamente um glicopéptido tricíclico que apresenta um peso molecular de 1448 Da e com a seguinte forma molecular,  $C_{66}H_{75}C_{12}N_9O_{24}$ . É produzido por *Streptomyces orientalis* as duas unidades de  $\beta$  – hidroxitirosina clorada, três sistemas substituintes de fenilglicina (unidos por duas ligações éter e por uma ligação carbono-carbono, sendo que uma destas subunidades liga-se à vancosina – dissacarídeo composto por glucose e por um açúcar aminado), N-metilleucina e aspargina encontram-se ligados numa cadeia peptídica com sete elementos (Sousa, 2006).



**Figura 17:** Estrutura química da vancomicina

Adaptado de Sousa, 2006

Apresenta propriedades específicas uma vez que é um composto hidrófilo; anfotérico, uma vez que tanto se pode comportar como um ácido ou como uma base; possui um coeficiente de partilha em octanol/fosfato de sódio 0,05M inferior a 0,01, a pH 7,0 e a 24°C. Contudo manifesta algumas incompatibilidades com aminofilina, amobarbital sódico, succinato de cloranfenicol, fosfato sódico de dexametasona, heparina sódica, bicarbonato de sódio e varfarina sódica (Sousa, 2006).

Devido ao seu elevado peso molecular, a vancomicina não consegue penetrar nos canais da porina da membrana externa e por isso apresenta reduzida actividade contra as bactérias Gram-negativo com a excepção de certas estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* que são susceptíveis a este antibiótico. A vancomicina oferece elevada actividade contra *Clostridium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus* β-hemolíticos, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus pneumoniae* e *Staphylococcus spp.* incluindo estirpes resistentes à meticilina (MRSA) (Sousa, 2006).

As estirpes MRSA são resistentes a todos os antibióticos β-lactâmicos, incluindo os resistentes às beta-lactamases uma vez que possuem um elemento genético denominado SCCmec (*Staphylococcus* cassette chromosome mec) no qual se encontra o gene mecA que codifica uma proteína de ligação à penicilina alterada - PBP 2a. Esta por sua vez apresenta reduzida afinidade para os antibióticos beta-lactâmicos, sendo responsável pelo quadro de multirresistência. Além deste gene, os MRSA ainda podem possuir o gene PVL, que codifica uma toxina altamente citotóxica para monócitos, macrófagos e leucócitos polimorfonucleares existentes no ser humano. Esta toxina denomina-se Panton Valentine Leucocidine (PVL) (Menegotto *et al.*, 2007)

A vancomicina é um inibidor da síntese da parede celular, mais precisamente inibe a síntese do peptidoglicano na fase membranar, formando complexos com um precursor dessa síntese, o dipeptídeo D-alanil-D-alanina devido à formação de ligações de hidrogénio e interacções hidrofóbicas. Este antibiótico, ao estabelecer esta ligação na interface da membrana citoplasmática/parede celular, impede a transferência das unidades recém sintetizadas o que se traduz, pela acção das autolisinas endógenas, na lise da célula em crescimento (Sousa, 2006).

Por outro lado, a vancomicina pode formar complexos com D-alanil-D-alanina na cadeia heterosacarídico peptidoglicano em crescimento, inibindo a acção de certas enzimas – transpeptidases e carboxipeptidases (Sousa, 2006).

A vancomicina não deve ser administrada por via oral, uma vez que apresenta fraca absorção no tracto intestinal, sendo utilizada oralmente apenas no tratamento da enterocolite por *Staphylococcus aureus* e *Clostridium difficile*. Também não é aconselhada a administração por via intramuscular por ser muito irritante para os tecidos podendo provocar necrose. Para reduzir a incidência de fenómenos alérgicos, a administração endovenosa deve ser lenta. Apresenta boa difusão nos tecidos, contudo não penetra com eficácia a barreira hematoencefálica. Este antibiótico é maioritariamente eliminado por via urinária e é extremamente nefrotóxico pelo que a função renal deve ser avaliada quando este é associado com a gentamicina. Apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 55% e um período de semi-vida entre 6 a 12 horas. Não é removida por hemodiálise mas sim por diálise peritoneal (Sousa, 2006).

Este glicopéptido está associado a febre, flebites, neutropenia, alergias, ototoxicidade e nefrotoxicidade. Por outro lado se a vancomicina for purificada por cromatografia os efeitos secundários não são tão notórios (Sousa, 2006).

Os efeitos adversos são devidos à rápida administração intravenosa que provoca “red-man-syndrome” caracterizada por: arrepios, febre, eritema na base do pescoço e posteriormente hipotensão, tratando-se de uma reacção pseudoanafiláctica. Para colmatar esta reacção, é administrada vancomicina lentamente ou faz-se um pré-tratamento com anti-histamínicos (ex. hidrocortisona) nos doentes alérgicos. A administração oral de vancomicina pode causar vómitos (Sousa, 2006).

A resistência bacteriana à vancomicina pode dividir-se em resistência intrínseca e resistência adquirida. Quanto à primeira diz respeito às bactérias Gram-negativo que geralmente são resistentes a este glicopéptido pois este apresenta elevado peso molecular e não consegue atravessar os canais de porina da membrana externa. Grande parte das estirpes de *Neisseria gonorrhoea* é resistente à vancomicina e em algumas estirpes de *Escherichia coli* a membrana externa é alterada para que estas se tornem sensíveis a este antibiótico (Sousa, 2006).

A resistência adquirida ocorre quando uma estirpe que era considerada sensível desenvolve resistência. Os enterococos apresentam elevada resistência aos glicopéptidos (Sousa, 2006).

A disseminação da resistência à vancomicina pode ser devida a certos factores nomeadamente ao uso indiscriminado deste antibiótico na prática clínica e ao uso de avoparcina que é um glicopéptido utilizado como promotor do crescimento nos animais. Pensa-se que os enterococos possam ter genes de resistência à vancomicina (vanA, vanB, vanC, vanD, vanE e vanG) (Sousa, 2006).

## V- Antibióticos e a regeneração óssea

A perda óssea esta associada ao processo de envelhecimento e pode também observar-se como resultado de várias doenças metabólicas e de fracturas. Embora o tecido ósseo tenha uma considerável capacidade de regeneração ainda existem muitas situações em que este processo está dificultado, constituindo um problema em cirurgia óssea reconstrutiva que recorre frequentemente ao uso de biomateriais (Coelho *et al.*, 2008).

O sucesso na inserção de um implante pode ser condicionado por vários factores locais que dependem das características do biomaterial inserido, da manipulação durante o processo cirúrgico e da resposta do hospedeiro a esta inserção. Contudo, o aparecimento de um processo infeccioso é muito frequente e pode comprometer a regeneração tecidual e a osteointegração do implante, sendo muitas vezes necessária a utilização de um antibiótico para combater a infecção (Coelho *et al.*, 2008).

O tratamento para as infecções apresenta elevadas taxas de insucesso devido a vários factores: inadequado desbridamento do tecido ósseo afectado, presença de material protético, tempo de duração da infecção e o insucesso do tratamento prévio. Quanto ao tratamento cirúrgico destas infecções, para uma situação ideal todo o tecido ósseo afectado deveria ser retirado, contudo nem sempre é possível. Para além disso, o desbridamento cirúrgico precoce, num indivíduo adulto, requer três ou quatro semanas para revascularização, provocando assim uma baixa tensão de oxigénio e conseqüentemente, uma fraca penetração dos antibióticos. A anaerobiose, nos locais infectados, promove não só o desenvolvimento de bactérias, bem como alteram as propriedades de alguns antibióticos, como a vancomicina e gentamicina (Pacheco *et al.*, 2009)

Nos anos 60 estas infecções foram cada vez mais recorrentes podendo atingir níveis de 11%. Desencadearam-se, portanto, uma série de pesquisas para conhecer as causas destes processos infecciosos bem como para arranjar medidas profiláticas que pudessem colmatar este quadro (Chohf *iet al.*, 1994).

Charnley e Eftekhar, nos anos 60, propuseram medidas assépticas, a partir das quais se observou uma diminuição dos índices de infecção para cerca de 1% (Chohfi *et al.*, 1994).

Buchholz e Engelbrecht, em 1970, propuseram a integração de um antibiótico no cimento ósseo como prevenção para infecções operatórias e concluíram que o antibiótico se liberta de maneira contínua actuando como bactericida nos tecidos vizinhos à zona de inserção do implante (Chohfi *et al.*, 1994).

Mais tarde, em 1979, Buchholz e col.apresentaram resultados de novas operações de artroplastias infectadas do quadril, com substituição da prótese, utilizando cimento ósseo com e sem antibiótico sistémico, revelando a cura em 71% dos casos, com uma única cirurgia apenas (Chohfi *et al.*, 1994). No mesmo ano, Klemm criou esferas impregnadas com gentamicina e usou-as para ocupar o espaço morto do osso infectado, após o desbridamento. O tratamento teve sucesso em 91,4% dos casos (Gogia *et al.*, 2009).

As infecções que ocorrem nas artroplastias, são maioritariamente provocadas por bactérias gram-positivo, principalmente *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, que cada vez mais apresentam resistência à gentamicina, sendo esta, o antibiótico mais utilizado na associação com o cimento acrílico (Chohfi *et al.*, 1994).

Assim sendo, é importante a pesquisa de novas associações de antibióticos com o cimento, para reverter tais resistências e poderem ser utilizados no tratamento das infecções. A vancomicina parece ser o antibiótico com melhor perfil para atingir esses objectivos (Chohfi *et al.*, 1994).

Com o surgimento de bactérias resistentes, a adição ao cimento ósseo de dois antibióticos potencialmente sinérgicos tornou-se uma prática frequente (Bertazzoni *et al.*, 2004). O cimento ósseo permite uma maior estabilidade entre o implante e o osso e tem de ser biologicamente compatível sendo maioritariamente constituído por polimetilmetacrilato. Contudo este cimento não resiste ao desgaste do material protético (metalose) que ocorre no local de inserção do implante e consequentemente à necrose dos tecidos nesse mesmo local (Ignácio *et al.*, 2010).

Os antibióticos utilizados devem ser cuidadosamente seleccionados e devem responder a características ideais, tais como o amplo espectro de actividade contra a maioria dos microrganismos, actividade bactericida, baixa interferência com as propriedades mecânicas do

cimento de alta hipersensibilidade, biocompatibilidade, baixas reacções adversas a medicamentos, capacidade e manutenção da actividade antimicrobiana no local da infecção (Bertazzoni *et al.*, 2007).

Além disso, uma vez combinados, os antibióticos deverão manter a sua actividade antimicrobiana e, possivelmente, exercer um efeito sinérgico (Bertazzoni *et al.*, 2007).

A combinação de dois antibióticos com polimetilmetacrilato pode resultar numa cinética de libertação modificada, na inactivação de fármacos ou na libertação reduzida do fármaco. Em consequência, a actividade antimicrobiana da mistura pode resultar num efeito imprevisível.

Os antibióticos comumente utilizados incluem a gentamicina, vancomicina e tobramicina. A vancomicina é combinada frequentemente com um aminoglicosídeo devido ao seu potencial sinérgico no tratamento de infecções graves (Bertazzoni *et al.*, 2007). O sulfato de gentamicina é um aditivo excelente para o cimento de polimetilmetacrilato devido ao seu amplo espectro de acção, às suas propriedades bactericidas, baixa resistência bacteriana e boa termoestabilidade (Gogia *et al.*, 2009).

Em 2004, Bertazzoni e col. concluíram que a libertação de gentamicina e vancomicina a partir de espaçadores de polimetilmetacrilato ocorre em quantidades bactericidas e que a actividade antimicrobiana da associação dos dois antibióticos é maior do que a gentamicina sozinha (Bertazzoni *et al.*, 2004).

Os antibióticos mantêm a sua actividade bactericida, após terem sido libertados do cimento e mostram efeito sinérgico nestas condições experimentais. Anagnostakos e col., em 2005 demonstraram sinergismo entre a vancomicina e gentamicina contra MRSA e *S. epidermidis* e autonomia contra *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*. A actividade antimicrobiana é mantida no local da infecção. (Anagnostakos *et al.*, 2005).

Por outro lado, as tetraciclina, principalmente a doxiciclina e a minociclina também são bastante eficazes no tratamento de infecções ósseas e exercem um efeito directo no microambiente ósseo que apresenta um efeito benéfico nos processos de regeneração tecidual. Para além destas funções, estes antibióticos também apresentam propriedades anti-

colagenolíticas (diminuem a degradação do tecido conjuntivo) e ainda actuam como promotores da proliferação de células osteoblásticas (Coelho *et al.*, 2008).

Num estudo realizado em 2008 por Coelho, M. J. e col., verificou-se que com  $1\mu\text{g.ml}^{-1}$  quer de doxiciclina quer de minociclina houve um aumento da proliferação celular acompanhado pela expressão das funções osteoblásticas (grande actividade da fosfatase alcalina e formação de depósitos de fosfato de cálcio). Utilizando concentrações mais elevadas ( $10\mu\text{g.ml}^{-1}$  de doxiciclina e  $25\mu\text{g.ml}^{-1}$  de minociclina) houve um efeito deletério nas culturas celulares, atrasando a fase de proliferação. Concentrações ainda mais elevadas de ambos os antibióticos ( $25\mu\text{g.ml}^{-1}$  de doxiciclina e  $50\mu\text{g.ml}^{-1}$  de minociclina) são citotóxicas para as células da medula óssea (Coelho *et al.*, 2008).

Em 2005, Koort e col. estudaram o conceito de libertação local da ciprofloxacina, através do preenchimento de defeitos ósseos biodegradáveis com propriedades multifuncionais para o tratamento de infecções ósseas. O preenchimento pode ser utilizado para reduzir o espaço morto da cirurgia e fornecer ao local alvo concentrações bactericidas por períodos prolongados, podendo o potencial osteoconductor orientar a cicatrização do defeito ósseo. Por outro lado, implantes biodegradáveis poderiam proporcionar uma elevada concentração local bactericida no tecido por um período de tempo prolongado para erradicar a infecção e a capacidade de biodegradabilidade de acordo com o tipo de infecção. A biodegradação também toma a remoção cirúrgica do implante desnecessária, sendo possível a utilização inicial do implante para obliterar o espaço morto e eventualmente orientar a sua reparação (Koort *et al.*, 2005).

No trabalho citado, foi testado um novo sistema de distribuição do fármaco com base numa libertação controlada de ciprofloxacina a partir de uma matriz bioabsorvível com um componente de osteocondução. Este tipo de enchimento com propriedades antimicrobianas após um defeito ósseo poderá restaurar o osso após o sucesso da erradicação da infecção (Koort *et al.*, 2005).

Concluíram que a terapia local resultou em concentrações adequadas de ciprofloxacina no tecido ósseo sem quaisquer efeitos nocivos sobre a cicatrização óssea. As fluoroquinolonas têm sido consideradas antibióticos de escolha para o tratamento da osteomielite crónica devido

à sua penetração favorável em locais pouco vascularizados da infecção, efeito bactericida contra todos os patogéneos prováveis de provocarem infecção crónica de osteomielite e a baixa probabilidade de originarem reacções adversas graves (Koort *et al.*, 2005).

Durante as últimas três décadas, inúmeras vantagens foram reconhecidas quando se utilizam esferas impregnadas com antibiótico. A colocação destas é um procedimento simples e muitas vezes realizada no momento inicial do desbridamento da osteomielite crónica. A terapia antibiótica local com esferas diminui o risco de complicações na terapia antibiótica sistémica, incluindo a falência dos órgãos e os efeitos colaterais gastrointestinais (Gogia *et al.*, 2009).

Muitos estudos confirmam que a adição de antibióticos ao cimento ósseo reduz o risco de infecções, contudo ainda existe alguma controvérsia (Lundberg *et al.*, 2007):

1. A eficácia do cimento carregado com antibióticos na prevenção da infecção do implante;
2. O risco de reacção alérgica ao antibiótico;
3. O risco de alterações nas propriedades mecânicas do cimento ósseo provocada pela adição do antibiótico;
4. O risco de reacção tóxica ao antibiótico;
5. O risco de alteração dos padrões de resistência de bactérias diferentes, causadas pelo uso extenso de antibióticos na cirurgia de substituição da rotina comum, e
6. O risco da presença de antibióticos que influenciam a avaliação da infecção no paciente.

Nas infecções ósseas, artrites sépticas e infecções de próteses ósseas, os microrganismos mais frequentemente isolados são o *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Este facto deve-se à capacidade destas bactérias expressarem diversas proteínas de superfície (adesinas) que as auxiliam na adesão a certos componentes da matriz nomeadamente ao colagénio. Por outro lado, algumas estirpes de *Staphylococcus aureus* possuem a capacidade de sobreviver inactivas em osteoblastos, tornando-se tolerantes à acção dos antibióticos (Santos, *et al.*, 2007).

Estas bactérias podem ainda formar biofilmes em materiais estranhos ao organismo, como próteses, estando assim protegidas dos antibióticos e do sistema imunológico do hospedeiro (Santos, *et al.*, 2007).

Quanto ao tratamento de infecções ósseas e articulares por *Staphylococcus aureus* e MRSA, a linezolid, daptomicina, tigeciclina e rifampicina foram descritas como opções terapêuticas (Fraimow, 2009).

A linezolid tem quase 100% de biodisponibilidade oral e demonstra boa penetração no osso. Falagas e col, em 2007, estudaram o sucesso deste antibiótico no tratamento da osteomielite e concluíram que este se mostrou eficaz em 55% dos 100 casos publicados (Falagas *et al.*, 2007).

A daptomicina mostrou-se também eficaz no tratamento da osteomielite por MRSA. Este antibiótico elimina as bactérias Gram-positivo pela perturbação de múltiplas funções da membrana plasmática bacteriana, sem penetrar no citoplasma, provocando uma despolarização da membrana e um efluxo do ião potássio (Fraimow, 2009).

A tigeciclina apresenta elevada actividade em animais com osteomielite por *Staphylococcus aureus* e MRSA, contudo os estudos em humanos são ainda limitados (Fraimow, 2009).

A rifampicina apresenta excelentes biodisponibilidade oral, penetração no osso e actividade em biofilmes. A rifampicina tem sido muito utilizada em combinação com outros agentes (fluoroquinolonas, vancomicina, minociclina, ácido fusídico, entre outros) no tratamento de infecções ósseas, uma vez que utilizada isoladamente, apresenta rapidamente resistência. Esta combinação evita o desenvolvimento de resistência tanto contra a rifampicina como contra o outro agente. A combinação da rifampicina com a vancomicina ou com fluoroquinolonas demonstrou resultados muito positivos no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* e MRSA (Fraimow, 2009 e Rice *et al.*, 2009).

Os *Staphylococcus* coagulase-negativo (CNS) não são tão virulentos como os mencionados anteriormente, contudo tornaram-se importantes patógenos em infecções pós-traumáticas e próteses, associadas à inserção de um implante. A maioria das estirpes de CNS são resistentes à meticilina e nestes casos, o tratamento mais adequado é a vancomicina por via intravenosa (Fraimow, 2009 e Rice *et al.*, 2009).

Quanto às infecções ósseas provocadas por *Streptococcus* são causadas principalmente por *Streptococcus agalactiae* (grupo B) e *Streptococcus pyogenes* (grupo A). Estes organismos permanecem altamente sensíveis às penicilinas e cefalosporinas. A cefazolina e ceftriaxona por via intravenosa são provavelmente equivalentes à penicilina, porém permitem uma dosagem mais conveniente. Para pessoas alérgicas à penicilina, a clindamicina pode ser utilizada, embora a resistência a este antibiótico esteja a aumentar drasticamente. A vancomicina e linezolida continuam a ser excelentes opções para pessoas resistentes ou intolerantes aos outros antibióticos (Fraimow, 2009 e Rice *et al.*, 2009).

As infecções provocadas por *Enterococcus* e *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) são cada vez mais importantes na osteomielite crónica associada aos diabéticos e úlceras isquémicas. Os *Enterococcus* são intrinsecamente resistentes a muitos antibióticos, incluindo cefalosporinas e clindamicina. A maioria das infecções são causadas por *Enterococcus faecalis* e estes são geralmente sensíveis à ampicilina. Para estirpes resistentes à ampicilina, mas sensíveis a vancomicina, esta pode ser utilizada. Outros agentes utilizados incluem a linezolida, cloranfenicol, daptomicina, entre outros (Fraimow, 2009 e Rice *et al.*, 2009).

Nas infecções ósseas provocadas por bactérias Gram-negativo as opções de tratamento incluem, por via parenteral, as penicilinas de amplo espectro, cefalosporinas, aztreonam e aminoglicosídeos e por via oral as fluoroquinolonas e trimetoprim-sulfametoxazol. Por outro lado a resistência às fluoroquinolonas tem aumentado imenso o que dificulta o tratamento. A ciprofloxacina é activa contra a maioria das bactérias Gram-negativo. O aztreonam é uma opção para pacientes altamente alérgicos às penicilinas e cefalosporinas (Fraimow, 2009).

Quanto às infecções anaeróbias, a clindamicina e cefalosporinas de segunda geração são uma opção de tratamento. O metronidazol também é altamente activo contra estes microrganismos (Fraimow, 2009).

## **VI – Conclusões finais**

A antibioterapia é um factor determinante no processo de regeneração óssea. A perda óssea, para além de ser uma consequência do processo de envelhecimento, também pode ser devida a certas doenças metabólicas ou fracturas. Por vezes torna-se difícil a reconstituição do tecido ósseo, sendo necessário o recurso a biomateriais. Estes, devem interagir com o meio onde são inseridos mas nunca alterar-lhes as propriedades.

Os biomateriais são, portanto, fundamentais para o processo de reconstituição óssea, pois permitem não só que o local afectado não perca a funcionalidade como também a sua sobrevivência a longo prazo.

Contudo, com a inserção destes, ocorrem frequentemente processos infecciosos que obrigam à utilização de antibióticos para colmatar este problema. Hoje em dia, existem numerosos antibióticos utilizados nestes casos, capazes de enfrentar vários patogénios responsáveis pelas infecções ósseas. É necessário verificar qual o antibiótico mais indicado para cada caso e recorrer a um tratamento individualizado de modo a obter o resultado mais satisfatório. Estes antibióticos devem ser capazes de responder a determinadas características para que possam ajudar na regeneração tecidual e na osteointegração do implante evitando assim a rejeição do mesmo e a perda óssea.

As infecções ósseas são na sua maioria causadas por *Staphylococcus aureus*, nomeadamente MRSA. Antigamente as infecções devidas aos *Staphylococcus* eram facilmente tratadas com penicilinas. Contudo o aparecimento de bactérias resistentes a estes antibióticos levou à descoberta de outras alternativas. A vancomicina é muito utilizada a nível hospitalar para o tratamento de infecções causadas por MRSA, apesar de hoje em dia já existirem bastantes casos de bactérias resistentes a este antibiótico devido ao aumento da prevalência de MRSA.

A gentamicina também é um antibiótico de escolha para certos casos de infecções ósseas provocadas por MRSA, contudo também já existe alguma resistência.

A combinação de dois antibióticos como por exemplo a vancomicina e gentamicina por vezes é preferível devido ao seu sinergismo.

Assim sendo, há que estudar cada caso individualmente, observar qual o agente causador da infecção, qual o tratamento mais apropriado, nunca esquecendo as características que o(s) antibiótico(s) escolhido(s) deve(m) possuir: amplo espectro de actividade contra a maioria dos microrganismos, actividade bactericida, baixa interferência com as propriedades mecânicas do cimento de alta hipersensibilidade, biocompatibilidade, baixas reacções adversas a medicamentos, capacidade e manutenção da actividade antimicrobiana no local da infecção.

## VII- Bibliografia

- Abraham, L. e Kiersten, B. (2004). *Histologia e Biologia Celular – Uma Introdução à Patologia*. Brasil, Elsevier.
- Aegerter, E., Kirkpatrick, J. (1968). *Orthopedic Diseases*. London, W. B. Saunders Company.
- Anagnostakos K., Kelm J., Regitz T. (2005). In vitro evaluation of antibiotic release from and bacteria growth inhibition by antibiotic-loaded acrylic bone cement spacers. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl Biomater.*, 72(2), pp. 373–378.
- Aplicações dos Biomateriais. [em linha]. Disponível em <<http://www.solidmetals.net/2011/02/06/biomaterials/>>. [Consultado em 16/6/2011].
- Aubin, J. E., Turksen, K., J.N.M. (1993). Osteoblastic cell lineage. In: Ed. Noda, M. *Cellular and Molecular Biology of Bone*. Academic Press Inc, pp. 2-45.
- Bertazzoni Minelli E., Benini A., Magnan B. (2004). Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother*, 53(2), pp. 329–334.
- Bertazzoni Minelli E., Benini A. (2007). The gentamicin-vancomycin spacer: a pharmacological study. In: Meani, E., Romanó, C., Crosby, L., Hofmann, G. *Infection and local treatment in orthopedic surgery*. Springer, : 352-358.
- Black, J.(1988). Ceramics and Composites. In: Black, J. *Orthopaedic Biomaterials in Research and Practice*. Churchill Livingstone Inc, : 133-161.
- Blitterswijk, C. A., Bakker, D., Hesselings, S. C., Koerten, H. K. (1991). Reactions of cells at implant surfaces. *Biomaterials*, 12 (2), pp. 187-193.
- Chohfi, M., Langlais, F. (1994). O cimento ortopédico associado à vancomicina: comportamento mecânico e difusão do antibiótico. *Rev. Bras. Ortop*, 29 (6).

- Coelho, M.J., Pina, C., Ferraz, M.P. (2008). Efeito da doxiciclina e da minociclina em células osteoblásticas humanas: estudos *in vitro*. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa*, 5, pp.154-162.
- Costa, A.C.F.M., Lima, M. G., Lima, L. H. M. A., Cordeiro, V. V., Viana, K. M. S., Souza, C. V., Lira, H. L. (2009). Hidroxiapatite: Obtenção, caracterização e aplicações. *Revista electrónica de Materiais e Processos*, v. 4.3, pp. 29-38.
- Dardy, D., Edwards, D. (2003). *Essential Orthopaedics and Trauma*. Cambridge, Churchill Livingstone.
- de Bruijn, J.D. (1993). Calcium Phosphate Biomaterials: Bone-bonding and Biodégradation Properties. Tese de Doutoramento.
- Darley, E. S. R. e MacGowan A. P. (2004). Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 53 (6), pp. 928-935.
- Ducheyne, P. (1987). Bioceramics: Material characteristics versus in vivo behavior. *J. Biomed. Mater. Res*, 21 (A2), pp. 219-236.
- Emmerson, A.M., Path, M. R. C. (1982). *The Microbiology and Treatment of Life-Threatening Infections*. London, Research Studies Press.
- Falagas, M.E., Papagelopoulos, P.J., Vardakas, K.Z. (2007). Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 29, pp. 233-239.
- Fischman, G.S. (1990) Ceramics for inert biomedical applications. *In: Eds. Fischman, G.S., Clare, A., Hench, L. Bioceramics: Materials and applications*, vol. 48. Ceramics Transactions.
- Fonseca, F. M. e Fonseca, J. J. (1978). *Grande Enciclopédia Médica*. Lisboa, Editorial Verbo.

- Fraimow, H. S. (2009). Systemic Antimicrobial Therapy in Osteomyelitis. *Semin. Plast Surg*, 23, pp. 90-99.
- Galante, J. O., Lemons, J., Spector, M., Wilson, P.D., Wright, T. M. (1991). The biologic effects of implant materials. *J. Orthop. Res.*, 9, pp. 760-775.
- Gogia, J. S., Meehan J.P., Cesare P.E, Jamali, A.A. (2009). Local Antibiotic Therapy in Osteomyelitis. *Semin. Plast Surg*, 23, pp. 100-107.
- Haraguchi, T. (2000). Antibióticos: classificação geral. *Revista Brasileira de Medicina*, V57 N10.
- Heimke, G., Griss, P., In: Eds. de Groot, K. (1983). *Bioceramics of Calcium Phosphate*. CRC Press Inc., pp. 79-98.
- Ignácio, J., Silva, S. (2010). O uso de antibiótico impregnado no cimento cirúrgico na artroplastia iterativa. Hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.
- Junqueira, L. C. e Carneiro, J. (2004). *Histologia Básica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Kawaguchi, H., Ogawa, T., Shirakawa, M., Okamoto, H., Akisaka, T. (1992). Ultrastructural and cytochemical characteristics of multinucleated cells after hydroxyapatite implantation into rat periodontal tissue. *J. Periodont. Res.*, 27 (19), pp. 48-54.
- Koort, J. K., Makinen, T. J., Knuuti, J., Jalava, J. et al (2005). Efficacy of Ciprofloxacin – Releasing Bioabsorbable Osteoconductive Bone Defect Filler for Treatment of Experimental Osteomyelitis Due to Staphylococcus aureus. *Antimic. Agents and Chemotherapy*, pp. 1502-1508.
- Laing, P.G. (1994). World standards for surgical implants: an American perspective. *Biomaterials*, 15(6), pp. 403-407.

- Lundberg, A., Hedlund, H.(2007). Antibiotic Bone Cement as a Prophylactic Means in Joint Replacement Surgery. *In: Meani, E., Romanó, C., Crosby, L., Hofmann, G. Infection and local treatment in orthopedic surgery.* Springer,; 62-66.
- Marieb, N. E. e Hoehn, K. (2009). *Anatomia e Fisiologia.* Porto Alegre, Artmed.
- Melo, F.A, Neto, J., Afiune, J. (1999). Metronidazol no tratamento e profilaxia da tuberculose: possibilidades de uso. *Bol. Pneumol. Sanit.*, 7.
- Menegotto, F.R., Picoli, S. U. (2007). Resistent oxacilin *Staphylococcus aureus* (MRSA): incidence of cepas acquired in the community (CA-MRSA) and importance of research and descolonization in hospital. *RBAC*, vol. 39(2), pp. 147-150.
- Ott, S.M. (1996) Theoretical and methodological approach. *In: Eds. Bilezikien, J.P., Raisz, L.G., Rodan, G.A. Principles of bone Biology.* Academic Press, pp. 231-241.
- Pacheco, A.P., Ferraz, M.P., Coelho, M.J., Alegrete, N., Fernandes, M. H. (2009). Efeitos da vancomicina, tetraciclina, tigeciclina e metronidazol na proliferação/viabilidade de uma linha de células osteoblásticas. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa*, 6, pp. 32-39.
- Pertemuter, L., Quevauvilliers, J. e Pertemuter, G. (2000). *Anatomia e Fisiologia para os cuidados de enfermagem.* Paris, Lusociência.
- Pizzoferrato, A., Cenni, E., Ciapetti, G, Savarino, S., Stea, S.(1992) *In vitro* compatibility and tissue ÍSrS ceramics. *In: Edl Ravaglioli, A, Knyewski, A. Bioceramics and the Human Body.* Elsevier Applied: 285-294.
- Rice, D. A.K, Mendez-Vigo, L. (2009) Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.*, 129, pp. 1495-1504.

- Roudier, M., Bouchon, C, Rouvillain, J.L., Arnédée, J., Bareille, R, Rouais, F., Fricain, J.C. (1995). *The resorption of bone-implanted corals varies with the porosity but also with the host reaction. J. Biomed. Mater. Res., 29, pp. 909-915.*
- Rubin E., Gorstein, F., Rubin, R. (2006). *Patologia – Bases Clinicopatológicas da Medicina.* Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Santos, A., Santos, D., Freitas, C., Ferreira, B., Afonso, I., Rodrigues, C., Castro, H. (2007). *Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. J Bras Patol Med Lab, vol. 4, pp. 413-423.*
- Tate, P., Stephens, T. Seeley, R. (2003). *Anatomia e Fisiologia.* Loures, Lusociência.
- Shen, X., Roberts, E., Peel, S.A.F., Davies, J.E. (1993). Organic extracellular matrix components at the bone cell/substratum interface. *Cells and Materials, 3, pp. 257-272.*
- Shimizu, H., Sakamoto, S., Sakamoto, B., Lee, D.D. (1989). The effect of substrate composition and condition on resorption by isolated osteoclasts. *Bone Miner., 6, pp. 261-275.*
- Skinner, H., Wilson, S. (2006). *Current Diagnosis and Treatment in Orthopedics.* Califórnia, McGraw-Hill.
- Sousa, J. C. (2006). *Manual de Antibióticos Antibacterianos.* Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa.
- Tenson, T., Lovmar, M., Ehrenberg, M. (2003). The Mechanism of Action of Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B Reveals the Nascent Peptide Exit Path in the Ribosome. *Journal of Molecular Biology, vol. 330, pp. 1005-1014.*

- Yamada, S., Nakamura, T., Kokubo, T., Oka, M., Yamamuro. (1994). Osteoclastic resorption of apatite formed on a<sup>β</sup>T-and wollastonite- containing glass-ceramic by a simulated body fluid. *Cells and Materials*, 4, pp. 347-356.
- Yoshizawa, S., Fourmy, D., Puglisi, J.D. (1998). Structural origins of gentamicin antibiotic action. *The EMBO Journal*, 17, pp. 6437 – 6448.
- Yotsuji, A., Mitsuyama, J., Hori, R., Yasuda, T., Saikawa, S., Inoue, M, Mitsushu, S. (1988). Mechanism of Action of Cephalosporins and Resistance Caused by Decreased Affinity for Penicillin-Binding Proteins in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 12, pp. 1848-1853.
- Williams, D., Cahn, R.W., Bever, M.B. (1990). *Concise Encyclopedia of Medical & Dental Materials*. Pergamon Press.
- Williams, D.F., de Groot, K., Lee, A.J.C., (1988) Consensus and definitions in biomaterials. *Advances in Biomaterials*, 8, pp. 11-16.