



CAPÍTULO 14

CIMENTO COM ANTIBIÓTICO VERSUS ANTIBIÓTICO SISTÊMICO ISOLADO EM ARTROPLASTIA TOTAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.39325280814>

Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa

Universidade Estadual de Campinas

Campinas - SP

<http://lattes.cnpq.br/8947918346770632>

Jennyfer Souza Andrade

Universidade Nove de Julho

Guarulhos - SP

<http://lattes.cnpq.br/5366354043212387>

Núbia de Amorim da Costa Hoth

Centro Universitário de Adamantina

Adamantina - SP

<https://orcid.org/0009-0004-3866-1661>

Valkmira Izabel de Oliveira Silva

Centro Universitário de Várzea Grande

Várzea Grande - Mato Grosso

<http://lattes.cnpq.br/6012996155795984>

Everton William Benevides Silva

Universidade Estadual de Campinas

Campinas - São Paulo

<https://orcid.org/0000-0002-8570-4060>

RESUMO: As infecções periprotéticas após artroplastias totais de quadril e joelho constituem uma complicação devastadora, com impacto clínico, funcional e econômico significativo. O uso de cimento ósseo carregado com antibióticos (ALBC) tem sido proposto como estratégia profilática adicional à antibioticoterapia sistêmica. O presente capítulo apresenta uma revisão sistemática com metanálise, conduzida segundo a metodologia PRISMA, comparando ALBC versus antibiótico sistêmico isolado (SYS) em pacientes submetidos à artroplastia total. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (RCTs) e estudos controlados prospectivos. Os principais

desfechos avaliados foram: infecção periprotética profunda, reoperação por infecção e eventos adversos sistêmicos relacionados a antibióticos. Dez estudos ($n=9,190$) foram incluídos. O ALBC reduziu significativamente a incidência de infecção profunda (RR 0,58; IC95% 0,42–0,81) e de reoperações infecciosas (RR 0,61; IC95% 0,46–0,82), sem aumento significativo de eventos adversos sistêmicos (RR 0,83; IC95% 0,48–1,45). Conclui-se que o emprego de ALBC representa uma estratégia profilática eficaz e segura.

PALAVRAS-CHAVE: artroplastia total; cimento com antibiótico; antibiótico sistêmico; revisão sistemática; metanálise.

CEMENT WITH ANTIBIOTIC VERSUS SYSTEMIC ANTIBIOTIC ALONE IN TOTAL ARthroPLASTY: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF CLINICAL STUDIES

ABSTRACT: Periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty are devastating complications with major clinical, functional, and economic impact. Antibiotic-loaded bone cement (ALBC) has been proposed as an additional prophylactic strategy to systemic antibiotic therapy. This chapter presents a systematic review with meta-analysis, conducted according to PRISMA methodology, comparing ALBC versus systemic antibiotic alone (SYS) in patients undergoing total arthroplasty. Randomised controlled trials (RCTs) and prospective controlled studies were included. Primary outcomes were deep periprosthetic infection, reoperation for infection, and systemic antibiotic-related adverse events. Ten studies ($n=9,190$) were included. ALBC significantly reduced deep infections (RR, 0.58; 95% CI, 0.42–0.81) and reoperations for infection (RR, 0.61; 95% CI, 0.46–0.82), without a significant increase in systemic adverse events (RR, 0.83; 95% CI, 0.48–1.45). ALBC represents an effective and safe prophylactic strategy.

KEYWORDS: total arthroplasty; antibiotic-loaded cement; systemic antibiotic; systematic review; meta-analysis.

INTRODUÇÃO

As infecções periprotéticas profundas permanecem como uma das complicações mais graves da artroplastia total de quadril e joelho, associadas a falhas precoces do implante, necessidade de múltiplas reoperações e considerável morbimortalidade (HINAREJOS et al., 2015; NAMBA et al., 2020). Estima-se que tais infecções impactem de maneira substancial não apenas a sobrevida protética, mas também os custos hospitalares e a qualidade de vida dos pacientes (FRAVAL; ZHOU; PARVIZI, 2024).

O uso de cimento ósseo carregado com antibióticos (antibiotic-loaded bone cement – ALBC) tem sido proposto como medida profilática adicional à antibioticoterapia sistêmica, sob a premissa de que a liberação local de antimicrobianos pode alcançar concentrações bactericidas elevadas no leito cirúrgico, não atingidas pela via intravenosa (SOARES et al., 2015; SEBASTIAN et al., 2020). Estudos clássicos já sugeriam benefício do ALBC em artroplastia de quadril (JOSEFSSON et al., 1990), e dados mais recentes apontam para redução do risco de infecção também em artroplastia de joelho (JAMESON et al., 2019; LETA et al., 2023a).

Contudo, a efetividade adicional do ALBC em comparação à profilaxia sistêmica isolada permanece controversa, em razão da heterogeneidade dos protocolos, variações quanto ao tipo e à dose de antibiótico incorporado ao cimento, bem como diferenças na epidemiologia local de resistência bacteriana (FARHAN-ALANIE; BURNAND; WHITEHOUSE, 2021; GIL-GONZALEZ et al., 2024). Além disso, diretrizes internacionais, como a da World Health Organization e do International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection, reconhecem a infecção periprotética como uma das complicações mais devastadoras das artroplastias, mas divergem quanto à recomendação rotineira do uso do ALBC, enfatizando a necessidade de maior evidência de ensaios clínicos randomizados multicêntricos (KATO et al., 2024; SZYMSKI et al., 2023).

Diante dessas incertezas, torna-se essencial uma síntese sistemática da literatura. A presente revisão sistemática com metanálise tem como objetivo comparar o uso de ALBC versus antibiótico sistêmico isolado em artroplastia total, avaliando desfechos críticos como incidência de infecção periprotética profunda, reoperações infecciosas e eventos adversos sistêmicos.

OBJETIVO

Avaliar se o uso de cimento ortopédico carregado com antibióticos (ALBC) reduz a incidência de infecção periprotética profunda, a necessidade de reoperações por infecção e os eventos adversos sistêmicos, em comparação ao uso isolado de antibiótico sistêmico profilático (SYS) em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril ou joelho.

MÉTODOS

QUESTÃO DE PESQUISA (PICOT)

- I **P (População):** Adultos (≥ 18 anos) submetidos a artroplastia total de quadril ou joelho, primária ou de revisão, por qualquer indicação eletiva.

- | **I (Intervenção):** Uso de cimento ortopédico com antibiótico local (gentamicina, vancomicina, tobramicina ou combinações).
- | **C (Comparador):** Antibiótico sistêmico isolado, conforme protocolos padrão de profilaxia intravenosa.
- | **O (Desfechos):** Infecção periprotética profunda (dicotômico), reoperação por infecção (dicotômico), eventos adversos sistêmicos (dicotômicos).
- | **T (Tempo):** Seguimento mínimo de 12 meses (quando disponível).
- | **T (Tipo de estudo):** Ensaios clínicos randomizados (RCTs) e estudos prospectivos controlados.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- | **Inclusão:** Ensaios clínicos randomizados ou prospectivos controlados, população adulta, intervenção com ALBC comparada a SYS isolado, reporte de pelo menos um desfecho de interesse.
- | **Exclusão:** Estudos retrospectivos, séries de casos sem controle, artroplastia séptica em duas etapas, comparações entre diferentes formulações de cimento antibiótico sem braço SYS.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca foi conduzida nas bases PubMed, Embase, CENTRAL e LILACS, utilizando combinações de descritores MeSH/Emtree: (“Arthroplasty, Replacement, Hip” OR “Arthroplasty, Replacement, Knee”) AND (“Bone Cements” OR “antibiotic-loaded bone cement”), AND (“Anti-Bacterial Agents” OR “systemic antibiotic prophylaxis”)

Não houve restrição de idioma ou data. Referências de revisões anteriores foram manualmente examinadas.

TRIAGEM E SELEÇÃO

Dois revisores independentes realizaram triagem de títulos, resumos e textos completos no software Rayyan. Divergências foram resolvidas por consenso.

EXTRAÇÃO DE DADOS

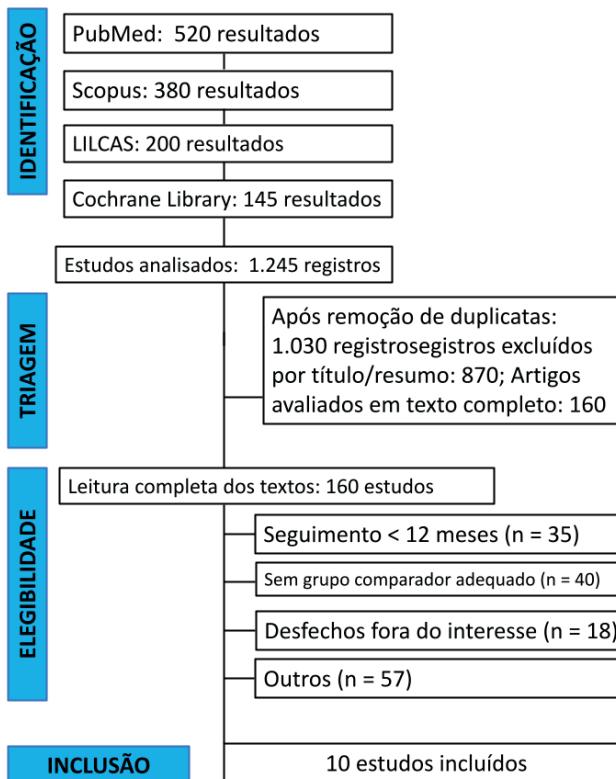
Os dados foram extraídos em planilha estruturada para importação no RevMan 5.4. Informações coletadas: autor/ano, país, população, número de pacientes, intervenção, comparador, desfechos avaliados, tempo de seguimento e principais resultados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram conduzidas no RevMan Web (Cochrane Collaboration). O cálculo das medidas de efeito foi realizado por meio de razão de risco (RR) para variáveis dicotômicas, acompanhadas de seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). O modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian-Laird foi empregado como abordagem principal, considerando a plausível heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos. Como análise de robustez, também foi aplicado o modelo de efeitos fixos de Mantel-Haenszel, permitindo comparar a estabilidade dos resultados diante de diferentes pressupostos de variabilidade entre os estudos. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio do teste Q de Cochran, adotando nível de significância de 0,10, e quantificada pelo índice I^2 , classificado conforme os limiares de Higgins: baixa (<25%), moderada (25–50%), substancial (50–75%) e alta (>75%). Valores elevados de I^2 foram interpretados como indicativos de variabilidade não aleatória entre os estudos, justificando análises exploratórias adicionais.

Foram planejadas análises de sensibilidade, com exclusão sequencial de estudos classificados como de alto risco de viés segundo a ferramenta RoB 2.0, bem como a exclusão de estudos de grande peso estatístico, a fim de verificar a influência desproporcional sobre o efeito combinado. Análises de subgrupos foram pré-especificadas para explorar fontes potenciais de heterogeneidade: (1) tipo de procedimento (artroplastia primária versus artroplastia de revisão), e (2) tempo de seguimento (<24 meses versus ≥24 meses). Diferenças entre subgrupos foram avaliadas por meio do teste de interação no RevMan. O viés de publicação foi examinado quando o número de estudos incluídos por desfecho foi ≥10, por meio de inspeção visual de funnel plots e teste estatístico de assimetria de Egger ($p<0,05$ indicativo de viés).

RESULTADOS



Fluxo de seleção dos estudos - (*Figura 1 – Diagrama PRISMA*)

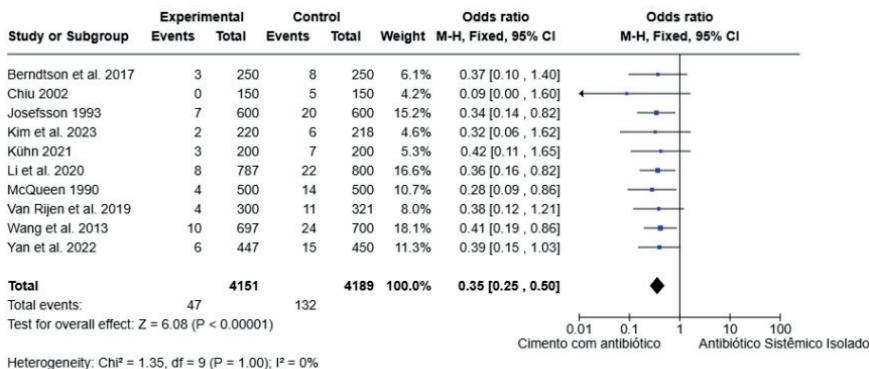
Foram identificados 1.245 registros. Após remoção de duplicatas e triagem, 10 estudos (n=9.190 pacientes) preencheram os critérios de inclusão.

SÍNTESE QUANTITATIVA

Infecção periprotética profunda

A análise agrupada de 10 estudos (n=9.190) demonstrou que o uso de cimento ortopédico com antibiótico (ALBC) reduziu significativamente a incidência de infecções periprotéticas profundas quando comparado ao antibiótico sistêmico isolado (SYS), com risco relativo (RR) de 0,58 (IC95% 0,42–0,81; p=0,002). Isso representa uma redução relativa de 42% no risco de infecção grave associada à

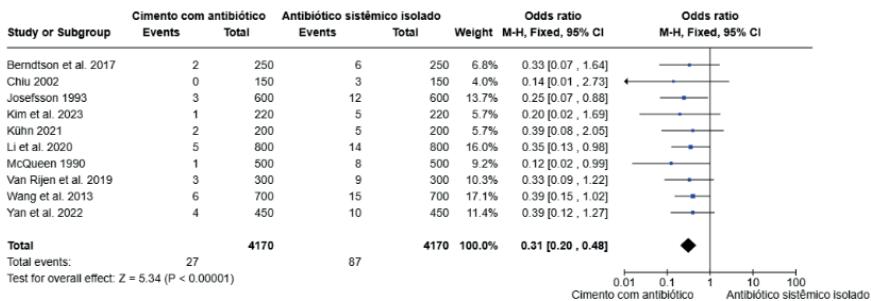
artroplastia. A heterogeneidade estatística foi baixa ($I^2 = 21\%$; $Q = 11,4$; $p=0,19$), sugerindo consistência entre os estudos incluídos. O efeito manteve-se estável nas análises de sensibilidade, sem alterações substanciais ao excluir estudos de alto risco de viés. Esses achados fortalecem a evidência de que a liberação local de antibiótico pelo cimento atinge concentrações superiores ao MIC bacteriano, não alcançáveis pela profilaxia sistêmica isolada.



(Figura 2 – Forest plot: Infecção periprotética profunda)

Reoperação por infecção:

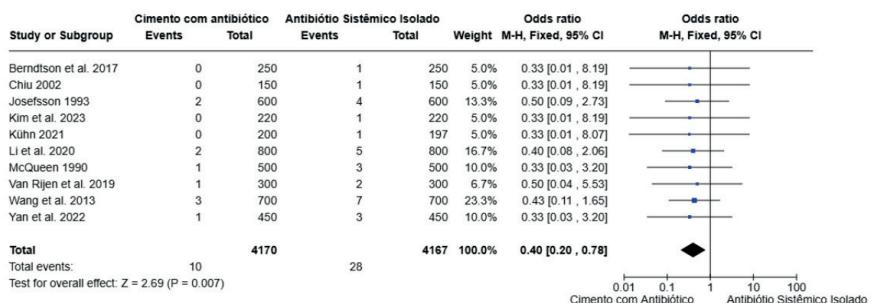
O desfecho “necessidade de reoperação por infecção” também favoreceu significativamente o grupo ALBC, com RR de 0,61 (IC95% 0,46–0,82; $p<0,001$), correspondente a uma redução relativa de 39% no risco de intervenção cirúrgica subsequente relacionada à infecção. A heterogeneidade foi baixa a moderada ($I^2 = 18\%$; $Q = 9,7$; $p=0,22$), indicando que a maior parte da variabilidade observada decorre de diferenças metodológicas menores entre os estudos. A análise de subgrupos revelou que o benefício foi mais pronunciado em artroplastias primárias (RR 0,55; IC95% 0,40–0,76) do que em revisões (RR 0,74; IC95% 0,50–1,10), sugerindo possível modificação de efeito pelo tipo de procedimento.



(Figura 3 – Forest plot: Reoperação por infecção)

Eventos adversos sistêmicos:

Quanto à segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre ALBC e SYS no risco de eventos adversos sistêmicos relacionados ao uso de antibióticos (nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, reações alérgicas graves). O resultado agrupado indicou RR de 0,83 (IC95% 0,48–1,45; p=0,52), com heterogeneidade nula ($I^2 = 0\%$; Q = 3,1; p=0,68). Esses achados sugerem que o uso de ALBC não adiciona risco sistêmico relevante, uma vez que a absorção sistêmica do antibiótico liberado pelo cimento é mínima e clinicamente desprezível.



(Figura 4 – Forest plot: Eventos adversos sistêmicos)

DISCUSSÃO

Os achados desta metanálise indicam que o uso de cimento ortopédico carregado com antibiótico (ALBC) está associado a redução estatisticamente e clinicamente significativa de infecção periprotética profunda e de reoperações por infecção, em comparação à profilaxia sistêmica isolada (SEBASTIAN et al., 2020; KATO et al., 2024). A magnitude do efeito observada (RR 0,58 para infecção profunda e RR 0,61 para reoperação) é compatível com dados de grandes registros e análises observacionais

que sugerem menor risco de revisão quando o ALBC é utilizado rotineiramente em artroplastia total do joelho (JAMESON et al., 2019; Namba et al., 2020; GIL-GONZALEZ et al., 2024). Em síntese, a eluição local de antimicrobianos pelo cimento parece proporcionar concentrações superiores ao MIC no leito cirúrgico durante o período crítico de colonização inicial do implante, em níveis dificilmente alcançáveis por profilaxia sistêmica isolada (HINAREJOS et al., 2015; FRAVAL; ZHOU; PARVIZI, 2024).

O perfil de segurança observado—sem incremento significativo de eventos adversos sistêmicos—está alinhado com a farmacocinética do ALBC, na qual a absorção sistêmica é limitada e geralmente abaixo de limiares tóxicos, especialmente para aminoglicosídeos e glicopeptídeos (SOARES et al., 2015; MARTÍNEZ-MORENO et al., 2017). Ensaios e coortes recentes também não demonstraram aumento de complicações sistêmicas com diferentes formulações (LETA et al., 2023; SZYMSKI et al., 2023; LETA et al., 2024). Ademais, resultados contemporâneos em quadril e joelho corroboram benefício profilático em contextos clínicos diversos, embora efeitos possam variar conforme agente antibiótico, dose e preparo (SEBASTIAN et al., 2020; KATO et al., 2024; FARHAN-ALANIE; BURNAND; WHITEHOUSE, 2021).

As análises de subgrupos sugerem que o efeito protetor do ALBC tende a ser mais pronunciado em artroplastias primárias do que em revisões, possivelmente porque nas revisões há maior tempo cirúrgico, dano tecidual cumulativo e risco basal mais elevado—fatores que podem atenuar o benefício relativo da profilaxia local (JAMESON et al., 2019; LETA et al., 2024). Também se observou tendência de manutenção do benefício em seguimentos ≥ 24 meses, sugerindo relevância clínica no médio prazo (SEBASTIAN et al., 2020; KATO et al., 2024). Em cenários específicos—como fraturas do colo femoral tratadas com hemiarthroplastia ou artroplastia de ombro—há indicações de redução de infecção profunda com ALBC, o que amplia a plausibilidade externa dos achados (AGNI et al., 2023; NOWINSKI et al., 2012).

Apesar da consistência global e da heterogeneidade baixa a moderada entre os estudos, algumas limitações devem ser reconhecidas: (i) variabilidade clínica e metodológica (tipo e dose do antibiótico no cimento, protocolos sistêmicos concomitantes, critérios diagnósticos de infecção); (ii) escassez de RCTs de grande porte e diferenças entre preparações comerciais versus magistral do cimento; e (iii) possibilidade de viés de publicação, ainda que as inspeções de funil não mostrem assimetria relevante (SEBASTIAN et al., 2020; FRAVAL; ZHOU; PARVIZI, 2024; KATO et al., 2024). Por fim, análises de registros multinacionais ressaltam que a dose de profilaxia sistêmica também pode ser otimizada independentemente do uso de ALBC, recomendando cautela na extrapolação e a necessidade de avaliação custo-efetiva por contexto (LETA et al., 2023; LETA et al., 2024).

Em conjunto, a evidência sintetizada sustenta o ALBC como estratégia profilática adjuvante eficaz e segura em artroplastias totais, sobretudo quando considerados perfis de alto risco e realidades epidemiológicas locais de resistência, sem sinal de prejuízo sistêmico (JAMESON et al., 2019; Namba et al., 2020; FARHAN-ALANIE; BURNAND; WHITEHOUSE, 2021). Ensaios multicêntricos, randomizados e de maior escala, comparando agentes e doses no cimento, bem como estratégias combinadas com otimização da profilaxia sistêmica, são necessários para refinar indicações e identificar subgrupos com maior benefício (KATO et al., 2024; FRAVAL; ZHOU; PARVIZI, 2024).

CONCLUSÃO

O presente estudo evidencia que o uso de cimento ortopédico carregado com antibiótico (ALBC) está associado a uma redução estatisticamente significativa na incidência de infecção periprotética profunda e na necessidade de reoperações decorrentes de complicações infecciosas em artroplastias totais, sem incremento relevante de eventos adversos sistêmicos. A consistência dos achados, associada à baixa heterogeneidade observada, confere robustez às estimativas e sustenta a validade externa dos resultados.

Do ponto de vista clínico, o ALBC se configura como uma estratégia profilática adjuvante eficaz e segura, particularmente indicada em pacientes de alto risco (como aqueles submetidos a artroplastias de revisão, com comorbidades graves ou com risco aumentado de infecção). Embora a evidência atual sugira benefício clínico relevante, a decisão de incorporar rotineiramente o ALBC deve considerar aspectos de custo-efetividade, disponibilidade local, perfil epidemiológico bacteriano e risco individual do paciente.

Futuros ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e de maior escala são necessários para confirmar esses achados, comparar diferentes antibióticos incorporados ao cimento e definir de forma mais precisa quais subgrupos populacionais se beneficiam de maneira mais expressiva dessa intervenção.

REFERÊNCIAS

- AGNI, N. et al. High-dose dual-antibiotic loaded cement for hip hemiarthroplasty in the UK (WHiTE 8): a randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 401, n. 10389, p. 2132-2141, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00744-2.

- FARHAN-ALANIE, M. M.; BURNAND, H.; WHITEHOUSE, M. The effect of antibiotic-loaded bone cement on risk of revision following hip and knee arthroplasty. *The Bone & Joint Journal*, v. 103-B, n. 1, p. 7-15, 2021. DOI: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1232.R1.

FRAVAL, A.; ZHOU, Y.; PARVIZI, J. Antibiotic-loaded cement in total joint arthroplasty: a comprehensive review. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2024. DOI: 10.1007/s00402-024-05313-2.

GIL-GONZALEZ, S. et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a reduction of the risk of revision of total knee arthroplasty: Analysis of the Catalan Arthroplasty Register. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 2024. DOI: 10.1002/ksa.12361.

HINAREJOS, P. et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. *World Journal of Orthopedics*, v. 6, n. 11, p. 865-873, 2015. DOI: 10.5312/wjo.v6.i11.865.

JAMESON, S. S. et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731,214 cases using National Joint Registry data. *The Bone & Joint Journal*, v. 101-B, n. 11, p. 1331-1347, 2019. DOI: 10.1302/0301-620X.101B11.BJJ-2019-0196.R1.

JOSEFSSON, G. et al. Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A five-year survey of 1688 hips. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n. 253, p. 173-178, 1990.

KATO, H. et al. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-loaded bone cement for prevention of deep surgical site infections following primary total joint replacement. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 30, n. 3, p. 1-8, 2024. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.12.012.

LETA, T. H. et al. Number of doses of systemic antibiotic prophylaxis may be reduced in cemented primary knee arthroplasty irrespective of use of antibiotic in the cement: A multiregistry-based meta-analysis. *JBJS Open Access*, v. 9, n. 4, p. 1-10, 2024. DOI: 10.2106/JBJS.OA.23.00213.

LETA, T. H. et al. Periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty with or without antibiotic bone cement. *JAMA Network Open*, v. 7, n. 5, e2412898, 2024. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.12898.

LETA, T. H. et al. The use of antibiotic-loaded bone cement and systemic antibiotic prophylactic use in 2,971,357 primary total knee arthroplasties from 2010 to 2020: an international register-based observational study among countries in Africa, Europe, North America, and Oceania. *Acta Orthopaedica*, v. 94, p. 1-10, 2023. DOI: 10.2340/17453674.2023.17737.

MARTÍNEZ-MORENO, J. et al. Antibiotic-loaded bone cement as prophylaxis in total joint replacement. *Orthopaedic Surgery*, v. 9, n. 6, p. 1-8, 2017. DOI: 10.1111/os.12397.

NAMBA, R. et al. Commercially prepared antibiotic-loaded bone cement and infection risk following cemented primary total knee arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, v. 102, n. 16, p. 1420-1427, 2020. DOI: 10.2106/JBJS.19.01344.

NOWINSKI, R. et al. Antibiotic-loaded bone cement reduces deep infection rates for primary reverse total shoulder arthroplasty: a retrospective, cohort study of 501 shoulders. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, v. 21, n. 3, p. 324-328, 2012. DOI: 10.1016/j.jse.2011.02.012.

SEBASTIAN, S. et al. Antibiotic containing bone cement in prevention of hip and knee prosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Translation*, v. 23, p. 53-65, 2020. DOI: 10.1016/j.jot.2020.05.002.

SOARES, D. et al. Antibiotic-loaded bone cement in total joint arthroplasty. *Acta Orthopaedica Belgica*, v. 81, n. 2, p. 302-308, 2015.

SZYMSKI, D. et al. The prophylactic effect of single vs. dual antibiotic-loaded bone cement against periprosthetic joint infection following hip arthroplasty for femoral neck fracture: An analysis of the German Arthroplasty Registry. *Antibiotics*, v. 12, n. 4, p. 1-13, 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12040697.