

## **Utilização do hidrogel (DAC) na prevenção de infecções em procedimentos com fixação interna estável (FIE): Revisão sistemática da literatura**

**Use of hydrogel (DAC) in the prevention of infections in procedures with rigid internal fixation: Systematic literature review**

**Uso de hidrogel (DAC) en la prevención de infecciones en procedimientos con fijación interna rígida: Revisión sistemática de la literatura**

Recebido: 07/11/2022 | Revisado: 16/11/2022 | Aceitado: 18/11/2022 | Publicado: 24/11/2022

**Gabriel Quaglia Pedrosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4043-1505>

São Leopoldo Mandic, Brasil

E-mail: [consultoriogabrielpedrosa@gmail.com.br](mailto:consultoriogabrielpedrosa@gmail.com.br)

**Marília de Oliveira Coelho Dutra Leal**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1164-9983>

São Leopoldo Mandic, Brasil

E-mail: [marilialeal@hotmail.com](mailto:marilialeal@hotmail.com)

**Rubens Gonçalves Teixeira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0814-0940>

São Leopoldo Mandic, Brasil

E-mail: [rgte@terra.com.br](mailto:rgte@terra.com.br)

**Cláudio Roberto Pacheco Jodas**

ORCID: <https://orcid.org/0000.0002-9750-2714>

São Leopoldo Mandic, Brasil

E-mail: [claudio.jodas@slmandic.edu.br](mailto:claudio.jodas@slmandic.edu.br)

### **Resumo**

O objetivo do presente estudo foi avaliar a efetividade do uso do hidrogel DAC sobre materiais de fixação interna estável (FIE) em procedimentos de cirúrgicos. A metodologia empregada para alcançar o intuito proposto foi uma revisão sistemática da literatura atualmente disponível e conduzida nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Scopus, Scielo e Bireme, por meio de termos controlados e não controlados, com o uso de operadores booleanos e Descritores em Ciências da Saúde DeCS/MeSH previamente escolhidos. Após a aplicação das estratégias de busca e critérios de elegibilidade, 19 artigos foram incluídos e as características coletadas foram: autor, ano, tipo de estudo, tipo de amostra (humana, animal ou laboratorial), tamanho amostral, antimicrobiano utilizado, tempo de reabsorção do hidrogel, local de aplicação do hidrogel, tempo de acompanhamento e benefícios relatados. A interpretação das evidências obtidas nesse estudo permitiu concluir que o uso do hidrogel DAC em procedimentos cirúrgicos com FIE é efetiva, segura e deve ser recomendada, podendo suas vantagens serem extrapoladas para a área da cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial (CTBMF). Fica evidente a necessidade de mais estudos acerca do tema, principalmente com uso de amostras in vivo, a fim de estabelecer um protocolo padrão para os atendimentos, além de estabelecimentos de resultados confiáveis a longo prazo.

**Palavras-chave:** Biofilme; Hidrogeis in situ; Antimicrobianos.

### **Abstract**

The aim of the present study was to evaluate the effectiveness of using DAC hydrogel on stable internal fixation materials in surgical procedures. The methodology used to achieve the proposed purpose was a systematic review of the literature currently available and conducted in the MEDLINE databases via PubMed, Scopus, Scielo and Bireme, through controlled and uncontrolled terms, with the use of Boolean operators and Science Descriptors of Health DeCS/MeSH previously chosen. After applying the search strategies and eligibility criteria, 19 articles were included and the characteristics were collected: author, year, type of study, type of sample (human, animals, or laboratory), sample size, antimicrobial used, resorption time of hydrogel, site of hydrogel application, follow-up time, and reported benefits. The interpretation of the evidence obtained in this study allowed us to conclude that the use of DAC hydrogel in surgical procedures with stable internal fixation is effective, safe and should be recommended, and its advantages can be extrapolated to the area of maxillofacial surgery and traumatology. It is evident the need for further studies on the subject, mainly using in vivo samples, in order to establish a standard protocol for care, in addition to establishing reliable long-term results.

**Keywords:** Biofilms; Hydrogels; Antimicrobial agents.

## Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad del uso de hidrogel DAC en materiales de fijación interna estables en procedimientos quirúrgicos. La metodología utilizada para lograr el propósito propuesto fue una revisión sistemática de la literatura actualmente disponible y realizada en las bases de datos MEDLINE vía PubMed, Scopus, Scielo y Bireme, a través de términos controlados y no controlados, con el uso de operadores booleanos y Descriptores Científicos de Salud DeCS/ MeSH previamente elegidos. Luego de aplicar las estrategias de búsqueda y criterios de elegibilidad, se incluyeron 19 artículos y se recogieron las características: autor, año, tipo de estudio, tipo de muestra (humana, animal o de laboratorio), tamaño de muestra, antimicrobiano utilizado, tiempo de reabsorción del hidrogel, sitio de aplicación de hidrogel, tiempo de seguimiento y beneficios informados. La interpretación de la evidencia obtenida en este estudio nos permitió concluir que el uso del hidrogel DAC en procedimientos quirúrgicos con fijación interna estable es efectivo, seguro y debe recomendarse, y sus ventajas son extrapolables al área de la cirugía maxilofacial y traumatología. Es evidente la necesidad de más estudios sobre el tema, especialmente con el uso de muestras in vivo, a fin de establecer un protocolo estándar de atención, además de establecer resultados confiables a largo plazo.

**Palabras clave:** Biopelículas; Hidrogeles; Antimicrobianos.

## 1. Introdução

Nas infecções na região maxilofacial graves pode ocorrer a disseminação do processo infeccioso aos tecidos adjacentes e espaços faciais da região de cabeça e pescoço (Martini & Migliari, 2012). Sua principal natureza é odontogênica, principalmente nas áreas com uso de materiais de Fixação Interna Estável (FIE) (Martini & Migliari, 2012), entretanto a literatura odontológica no Brasil é escassa em relação aos estudos de infecções odontogênicas associadas a esses materiais. O tema é de relevância ímpar, uma vez que frequentemente o Cirurgião-Dentista encontra-se frente a quadros de grande morbidade e eventualmente mortalidade (Martini & Migliari, 2012). As infecções do sítio cirúrgico representam uma fonte de complicações não desejáveis, sendo consideradas um problema de saúde pública, uma vez que apresentam associação direta com taxa de mortalidade, tempo de internação prolongado, utilização de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) e aumento das despesas hospitalares (Liao et al., 2020). Os microrganismos mais comumente encontrados nessas infecções são os estafilococos (Giavaresi et al., 2014). As intercorrências cirúrgicas podem se dar nos locais de FIE por etiologias de caráter infeccioso. Há a formação de biofilme, em situações em que um corpo estranho inerte é implantado em um tecido já lesado e enfraquecido. Desenvolve-se então uma competição pela colonização da superfície do implante entre as bactérias e as células do sistema imunológico (Giavaresi et al., 2014), estando associada a condição comprometida dos tecidos moles ao redor e pobre penetração devido a trombose venosa ou destruição do vaso (Liao et al., 2020).

O combate aos processos infecciosos pode ter auxílio de antimicrobianos por via oral, apesar de a maioria dos processos infecciosos em seus estágios iniciais podem ser bem controlados com intervenção cirúrgica associada à antibioticoterapia. Esses processos infecciosos têm potencial para se disseminar por meio dos planos faciais da cabeça e do pescoço e acometer estruturas como órbita, seio cavernoso e mediastino (Martini & Migliari, 2012). Dentre os antimicrobianos mais utilizados, a vancomicina possui grande aceitação, devido ao surgimento de *Staphylococcus aureus*, que são resistentes à metilina (MRSA) e infecções relacionadas ao *Staphylococcus-coagulase-negativo*. No entanto, podem ocorrer falhas no efeito da vancomicina, especialmente quando já há formação de biofilme devido a um corpo estranho (Liao et al., 2020).

O ácido hialurônico (AH) é um mucopolissacarídeo abundantemente encontrado no líquido sinovial, com a função de lubrificar e nutrir tecidos (Kütük et al., 2014), sendo composto por unidades alternadas de ácido D-glucurônico e N-acetilglicosamina, integrando soluções gelatinosas viscosas e hidrófilas (Bonotto et al., 2011). O AH é considerado biocompatível já que sua estrutura química é encontrada em todas as espécies, incluindo bactérias, animais, humanos e humanos (Liao et al., 2020). Superfícies revestidas com AH sulfatado mostraram uma redução acentuada no crescimento bacteriano em comparação com superfícies não revestidas. Atualmente, teve seu uso destinado ao revestimento de cateteres de poliuretano, reduzindo a aderência de *Staphylococcus epidermidis* (Liao et al., 2020).

As propriedades de antimicrobianos aplicados localmente associados ao AH possuem vantagens no combate a infecções em locais com FIE, uma vez que esse composto é um material biodegradável ativo e absorvível (Giavresi et al., 2014). O DAC® (Defensive Antibacterial Coating) (Novagenit®, Mezzolombardo, Itália; Número de patente.: WO2010/086421 A1) é um hidrogel reabsorvível derivado do ácido hialurônico (AH) e ácido poli D-L -lático (PLA) (Guzzo et al., 2017). A conjugação dos materiais fornece propriedades desejáveis, como o caráter hidrofóbico das cadeias laterais do PLA e o caráter hidrofílico do AH (Guzzo et al., 2017). O composto é produzido em forma de substância pulverizada e, em sequência, é hidratado com água, e torna-se assim uma solução (Guzzo et al., 2017). Esta solução é associada um antimicrobiano, alcançando, então, a formulação esperada de hidrogel.

O DAC® é utilizado como um composto de antibiofilme local, sendo aplicado durante o transoperatório, sobre o material de FIE após a sua colocação (Guzzo et al., 2017). A duração do seu efeito antimicrobiano no local de aplicação é de aproximadamente 72 horas (Guzzo et al., 2017).

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi analisar criticamente por meio de uma busca e análise sistemática da literatura nas principais bases de dados, a eficácia e segurança da utilização do DAC® principalmente em procedimentos envolvendo FIE. Por conseguinte, a hipótese nula a ser refutada é de que: em pacientes com FIE, o uso do DAC® não é efetivo no controle dos processos infecciosos.

## 2. Metodologia

### 2.1 Protocolo e registro

Uma metodologia de busca e seleção foi empregada no preparo dessa sistemática da revisão da literatura. Quatro bases de dados foram escolhidas a fim de aplicar as estratégias de busca, sendo duas internacionais MEDLINE via PUBMED, SCOPUS e duas nacionais Scielo e Bireme. A data limite de busca estipulada foi em 01 de novembro de 2022.

### 2.2 Estratégias de busca

Para o presente estudo, a estratégia PICO (problema, intervenção, comparação e resultado) foi empregada e segue definida na forma apresentada na Tabela 1.

A estratégia mencionada permitiu elaborar a questão norteadora, transcrita: “Em pacientes em que foram realizadas intervenções com uso de material de FIE, o uso de hidrogel derivado de ácido hialurônico de baixo peso molecular associado a antimicrobiano vancomicina pode prevenir uma infecção?”

**Tabela 1** - Descrição da estratégia PICO utilizada para a elaboração da questão norteadora da pesquisa.

Acrônimo	Descrição
P (Problema)	pacientes submetidos a procedimentos com uso de material de FIE com suscetibilidade a infecções.
I (Intervenção)	aplicação de hidrogel derivado de ácido hialurônico de baixo peso molecular associados a antimicrobiano vancomicina para prevenção de infecção relacionada a procedimento com uso de material de FIE.
C (Comparação)	Não aplicação de hidrogel derivado de ácido hialurônico de baixo peso molecular associados a antimicrobiano vancomicina para prevenção de infecção relacionada a material de FIE em procedimentos.
O (Resultado)	redução da contaminação por microrganismos em procedimentos com uso de material de FIE pela aplicação local de hidrogel derivado de ácido hialurônico associado a antimicrobiano vancomicina.

Fonte: Autoria própria.

Para a estratégia de busca preconizada foram utilizados termos controlados e não controlados, com o uso de

operadores booleanos combinados com as palavras-chave selecionadas. Os seguintes Descritores em Ciências da Saúde DeCS/MeSH foram escolhidos: “Hidrogel”; “Ácido hialurônico”; “Infecção”; “Odontologia”, “Revestimento de hidrogel”, bem como os respectivos termos equivalentes em inglês: “Hydrogel”; “Hyaluronic Acid”; “Infection”; “Dentistry”, “Hydrogel coating”,

As estratégias de busca nas diferentes bases de dados utilizadas constam na Tabela 2.

**Tabela 2** - Estratégias de busca nas bases de dados com termos controlados e não controlados com uso de operadores booleanos.

Base de dados	Termos controlados e não controlados, com o uso de operadores booleanos
<i>Medline via PubMed</i>	((hydrogel) AND (hyaluronic acid)) AND (infection) AND (dentistry) ((hydrogel coating) AND (hyaluronic acid)) AND (infection) AND (dentistry) (hydrogel coating) AND (hyaluronic acid) AND (infection)
<i>Scopus</i>	(ABS (hyaluronic AND acid) AND ABS (hydrogel) AND ABS (infection) AND ABS (implants))
<i>Scielo</i>	((hydrogel) AND (hyaluronic acid)) AND (infection) AND (dentistry) ((hydrogel coating) AND (hyaluronic acid)) AND (infection) AND (dentistry) (hydrogel coating) AND (hyaluronic acid) AND (infection) (hydrogel) AND (dentistry) AND (infection) AND (DAC) (hydrogel) AND (DAC) (hydrogel) AND (infection)
<i>Bireme</i>	(hyaluronic acid) AND (hydrogel) AND (infection) AND (implants)

Fonte: Autoria própria.

As próprias referências dos artigos selecionados também foram consideradas nas buscas, com a finalidade de identificar estudos que não foram apontados nas buscas nas bases de dados.

O gerenciamento de todas as referências foi feito com um software especializado (Mendeley®, New York USA) e os artigos em duplicidade foram removidos.

### 2.3 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram artigos redigidos em inglês, português ou espanhol, provenientes de estudos randomizados ou não, prospectivos ou retrospectivos, publicados sem um intervalo de tempo pré-definido. Por tratar-se de um produto recente em comercialização, estudos laboratoriais e com amostras em animais também foram incluídos. Já os critérios de exclusão foram cartas ao editor, bem como intervenção realizada em tecidos moles.

A procura por referências foi conduzida de maneira duplo cego. A seleção dos estudos foi feita em três etapas interdependentes e sucessivas. Dois pesquisadores (G.Q.P. e C.R.P.J) procuraram de forma independente, primeiramente, os títulos e, em seguida, os resumos de todas as referências selecionadas a partir de cada uma das bases de dados escolhidas para busca. Na etapa conseguinte, os mesmos pesquisadores avaliaram os textos completos, a fim de averiguar a adequação nos critérios de inclusão. As discordâncias ocorridas na primeira ou segunda etapa tiveram um consenso por meio de discussão e acordo mútuo entre os autores. Em situações de desacordos e/ou discrepâncias, um terceiro revisor (R.G.T.) foi chamado para que a decisão final fosse alcançada. Aquelas referências que não atenderam aos critérios de inclusão pré-estabelecidos foram excluídas em cada uma das etapas do estudo.

## **2.4 Coleta dos dados**

Uma vez selecionadas referências, dois revisores (G.Q.P. e C.R.P.J.) de forma independente coletaram os dados dos estudos selecionados. Para todos os artigos incluídos, as seguintes características foram coletadas: autor, ano, tipo de estudo, tipo de amostra (humana, animal ou laboratorial), antimicrobiano utilizado, tempo de reabsorção do hidrogel, local de aplicação do hidrogel, tempo de acompanhamento e benefícios relatados. A revisão sistemática foi realizada de acordo com a metodologia dos trabalhos semelhantes (Marques et al., 2021; Tondin et al., 2022). As variáveis autor, ano, tipo de estudo, tipo de amostra (humana, animal ou laboratorial) e benefícios relatados foram de acordo com a metodologia de suporte (Marques et al., 2021; Tondin et al., 2022). Novas variáveis (antimicrobiano utilizado, tempo de reabsorção do hidrogel, local de aplicação do hidrogel, tempo de acompanhamento) foram coletadas especificamente para o presente estudo.

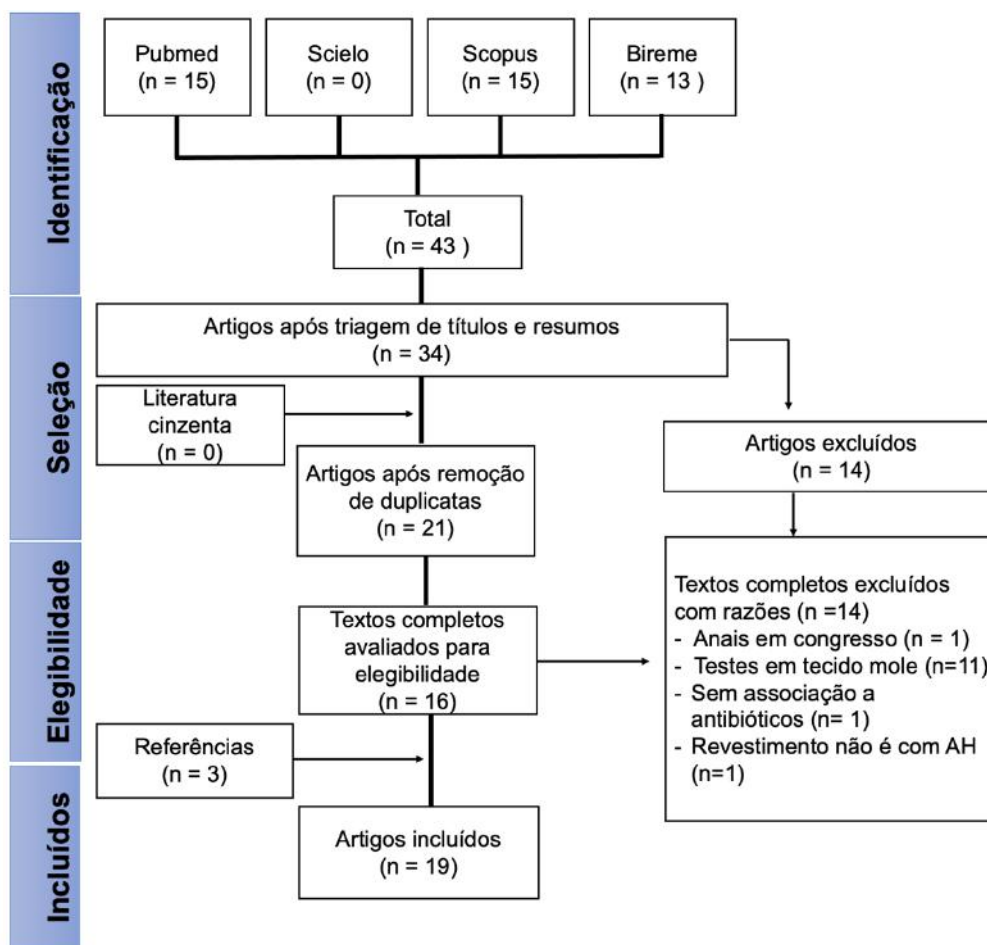
## **3. Resultados**

### **3.1 Seleção dos estudos**

Na primeira fase da identificação e seleção, 43 estudos foram obtidos a partir das buscas dos termos controlados e não controlados, com operadores booleanos nas quatro bases de dados. Após a triagem de títulos e resumos, foram inicialmente selecionadas 34 referências. Os artigos em duplicidade foram removidos e, em seguida, 21 textos completos foram lidos para avaliação de elegibilidade aos critérios de inclusão estabelecidos e cinco foram excluídos, totalizando 16 estudos. Na busca nas listas de referências dos artigos selecionados, três artigos foram identificados. Nenhuma literatura cinzenta fora selecionada. Por conseguinte, 19 referências preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise qualitativa.

O fluxograma do processo de identificação, inclusão e exclusão dos estudos está demonstrado na Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma de etapas de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

### 3.2 Características dos estudos

Para cada um dos estudos, foi realizada uma análise do seu conteúdo. As características dos estudos incluídos estão sintetizadas, na Tabela 3, de acordo com o tipo de estudo, tipo de amostra, antimicrobiano associado ao hidrogel, tempo de absorção do hidrogel, local de aplicação do hidrogel, tempo de acompanhamento da amostra e os resultados relatados.

**Tabela 3** - Características avaliadas nos estudos.

Base de dados	Referência	Tipo de estudo	Tipo de amostra	Antimicrobiano usado	Tempo de absorção	Local de aplicação do hidrogel	Tempo de seguimento da amostra	Resultados relatados com aplicações clínicas
PUBMED	(Liao et al. 2020)	longitudinal	In vitro	vancomicina	Até 21 dias	Placas de vidro com MRSA	28 dias (preparo do hidrogel)	Boa liberação do antimicrobiano com toxicidade celular mínima. Pode ser aplicado em feridas ou superfícies de próteses
	(Gribova et al. 2020)	longitudinal	In vivo	poliarginina	NR	Implantes redondos de 1cm nos lados esquerdo e direito de Ratos Wistar	72 horas	Efeito antimicrobiano em até uma semana. Não encontraram diferenças entre o hidrogel carregado com poliarginina e o hidrogel não carregado
	(Guzzo et al. 2020)	longitudinal	In vitro	NR	72h	Superfície rugosa do disco de titânio	15 dias	NR
	(Harris et al. 2005)	transversal	In vitro	NR	NR	Placas de titânio	NR	AH pode ser um inibidor de adesão celular em áreas onde a fixação de fratura requer movimentação de tecidos vizinhos
	(Pitarresi et al. 2013)	transversal	In vitro	Vancomicina e tobramicina	NR	Discos de titânio	NR	alternativa eficaz à terapia sistêmica na prevenção e/ou tratamento de infecções bacterianas em cirurgia ortopédica.
	(Zagra et al. 2019)	longitudinal	In vivo	vancomicina	NR	Implantes de quadril	Média de 2,7 anos	Redução da taxa de reinfecção e menor tempo de internação.
	(Boot et al. 2017)	longitudinal	In vivo	Vancomicina 2%	NR	Discos de titânio inseridos em tíbias esquerdas de coelhos brancos neozelandeses	28 dias	O hidrogel com antibiótico pode revelar-se uma opção valiosa para proteger os implantes ortopédicos da colonização bacteriana.
SCOPUS**	(Li et al. 2020)	longitudinal	In vivo	Vancomicina	NR	Fêmur de coelhos neozelandeses	30 dias	Inibe a inflamação, levando a um melhor reparo ósseo.
	(Grillo et al. 2020)	Relato de caso	In vivo (1	NR	NR	Material de	NR	Alternativa útil em casos de

		paciente do sexo feminino)			síntese mandibular		infecções pós-cirurgia ortognática sem a necessidade de remoção da osteossíntese	
(Censi et al. 2019)	transversal	In vitro	Vancomicina 0.1 mg/m	NR	Placas agar Mueller Hinton	NR	Pode ser aplicado como sistema de liberação local seguro e eficaz no tratamento e/ou prevenção de infecções associadas a matérias de FIE.	
(Casadidio et al. 2018)	longitudinal	In vitro	Daptomicina	NR	Ambiente laboratorial	15 dias	Efetiva opção terapêutica, não invasiva, para prevenção e tratamento de infecções associadas a presença de biofilme em FIE.	
(Ter Boo et al. 2018)	longitudinal	In vivo	Gentamicina	NR	Úmeros de coelhos brancos neozelandeses	4 semanas	Demonstrou resultados satisfatórios ao prevenir infecções. Não afeta a neoformação óssea.	
(ter Boo et al. 2016)	longitudinal	In vivo	Gentamicina	NR	Úmeros de coelhos brancos neozelandeses	7 dias	Eficaz na prevenção da infecção por S. aureus em um modelo de profilaxia de coelho na presença de material de osteossíntese.	
(Guan et al. 2016)	longitudinal	In vitro	Minociclina	NR	implantes de titânio sinterizados a laser de metal direto	14 dias	Possui design simples, baixo custo, alta segurança e fácil acessibilidade.	
(Boot et al. 2020)	longitudinal	In vivo	Vancomicina 2% e Vancomicina 5%	NR	Hastes de titânio intramedular contaminadas com Staphylococcus aureus na tibia de coelhos.	28 dias	O hidrogel é um bom carreador de vancomicina	
BIREME**	(Huang et al. 2022)	transversal	In vitro	Vancomicina 2,5% e Vancomicina 5%	NR	Armações de liga de titânio	NR	A vancomicina carregada no hidrogel é liberada de forma controlada e inibe a adesão colonização de MRSA na superfície do implante, enquanto não afetou a adesão,



COLETA DE REFERÊNCIAS	(Drago et al. 2014)	transversal	In vitro	Compostos antibiofilme (vancomicina, gentamicina, tobramicina, amicacina, N-acetilcisteína e salicilato de sódio)	NR	Discos jateados de titânio, cromo-cobalto e polietileno foram usados como substrato para a formação do biofilme.	NR	proliferação, diferenciação osteogênica e outros comportamentos das células O revestimento com hidrogel com carga antibacteriana reduz a colonização bacteriana e a formação de biofilme in vitro.
	(Giavaresi et al. 2014)	longitudinal	In vivo	Vancomicina	NR	Fêmur de coelhos neozelandeses	12 semanas	Reduz a contagem bacteriana aguda local e sistêmica após alta contaminação local por MRSA de uma haste intramedular, em modelo animal, sem efeitos colaterais detectáveis. Demonstrada a histocompatibilidade de longo prazo do hidrogel DAC® com o tecido ósseo.
	(Pedrosa et al. 2021)	Relatos de casos	In vivo	Vancomicina	NR	Pacientes submetidos a cirurgias bucomaxilofaciais	NR	O hidrogel impregnado com antibiótico é localmente eficiente na prevenção e tratamento de infecções ósseas, principalmente às relacionadas a biofilme. Associado a redução de parestesia

Legenda: NR (Não relatado) \*\* Duplicatas foram removidas. Fonte: Autoria própria.

#### 4. Discussão

No presente estudo, a literatura foi analisada de forma sistemática e crítica quanto a eficácia e segurança da utilização de hidrogel de AH associado a antimicrobianos em procedimentos envolvendo FIE, refutando a hipótese nula de que esse material não é efetivo no controle e prevenção de infecções nesses sítios cirúrgicos. As buscas por referências nas bases de dados não foram restringidas quanto ao tipo de estudo ou quanto ao ano em que foram publicadas, uma vez que o tema abordado pode ser considerado como recente e com escassos estudos em humanos. Dos estudos selecionados, de acordo com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, somente um possuía um desenho longitudinal com pacientes (Zagra et al. 2019); dois eram relatos de casos clínicos (Grillo et al. 2020; Pedrosa et al. 2021); nove foram feitos in vitro (Casadidio et al. 2018; Censi et al. 2019; Drago et al. 2014; Guan et al. 2016; Guzzo et al. 2020; Harris et al. 2005; Huang et al. 2022; Liao et al. 2020; Pitarresi et al. 2013) e o restante in vivo, utilizando amostras de animais, ratos ou coelhos (ter Boo et al. 2016; Ter Boo et al. 2018; Boot et al. 2020; Boot et al. 2017; Giavaresi et al. 2014; Gribova et al. 2020; Li et al. 2020). Nas buscas não foram encontradas revisões sistemáticas, tampouco meta análises. Este resultado corrobora com o estágio inicial em que esses materiais estão sendo utilizados, sendo o estudo mais antigo encontrado feito no ano de 2005 (Harris et al. 2005).

A literatura selecionada foi unânime quanto aos benefícios do uso de hidrogel de AH associado a antimicrobianos na prevenção e tratamento local de biofilme em procedimentos cirúrgicos em que foram inseridos material de FIE. Entretanto, alguns pontos precisam ser considerados e reavaliados, devido à falta de padronização e avaliação dos resultados a longo prazo.

O AH foi o veículo do hidrogel escolhido para ser avaliado, pois a literatura apresenta propriedades vantajosas em relação a esse material, como ser biocompatível e biodegradável (Pitarresi et al. 2013); não interferir no processo de aposição óssea (Boot et al. 2017); possuir fácil aplicação (Boot et al. 2017; Pedrosa et al. 2021); ter possibilidade de combinação com diversos antimicrobianos (Boot et al. 2017); apresentar reabsorção completa (Boot et al. 2017); ser anti-incrustante, o que é associado a redução da adesão bacteriana; ter a possibilidade de formar hidrogéis com propriedades ajustáveis através de reticulação, o que permite adaptá-los a uma determinada aplicação e controlar sua taxa de degradação (Gribova et al. 2020). Ainda que o emprego de AH relatado pelos estudos tenha sido considerado majoritariamente conveniente, há que se considerar que esse material tem ressalvas. O hidrogel de AH puro, sem antimicrobianos, possui alta hidrofiliabilidade, o que prejudica a estabilidade mecânica ao longo do tempo, já que o corpo humano é composto em grande parte por água (Pitarresi et al. 2013). O AH pode ter rápida degradação pelas hialuronidases, o que pode implicar em uma liberação insuficiente do antimicrobiano associado (Pitarresi et al. 2013). Outra característica ressaltada é a ausência de relatos acerca do tempo de reabsorção. Somente uma das referências incluídas efetivamente testa e cita essa propriedade, apresentando o período máximo de 21 dias (Liao et al. 2020).

Quanto aos antimicrobianos associados ao hidrogel, não foram encontradas padronizações relativas ao tipo ou a concentração. A maioria dos estudos testaram somente a vancomicina associada ao hidrogel de AH (Boot et al. 2020; Censi et al. 2019; Drago et al. 2014; Giavaresi et al. 2014; Grillo et al. 2020; Huang et al. 2022; Li et al. 2020; Liao et al. 2020; Pedrosa et al. 2021; Pektas et al. 2007; Zagra et al. 2019). Ainda que os testes tenham sido feitos somente com a vancomicina, a concentração aplicada nos estudos variou de 2%, 2,5%, 5% ou não foi relatada nas respectivas metodologias. O pico de liberação em amostras in vitro foi após duas horas da sua aplicação, sendo liberado até 96 horas (Drago et al. 2014). Outros estudos associaram o hidrogel de AH com a vancomicina e outros antimicrobianos, como a tobramicina (Pitarresi et al. 2013) e outros compostos antibiofilme (Drago et al. 2014), que incluem a gentamicina, tobramicina, amicacina, N-acetilcisteína e salicilato de sódio. Outros antimicrobianos foram empregados como a poliarginina (Gribova et al. 2020), gentamicina (ter Boo et al. 2016; Ter Boo et al. 2018), minociclina (Guan et al. 2016) e daptomicina (Casadidio et al. 2018). Apesar de a vancomicina ter sido a mais relatada nas referências selecionadas, esse composto pode apresentar efeitos adversos

medicamentosos associados a altas doses ou posologias muito longas, dentre os quais podem ser mencionados a tototoxicidade, nefrotoxicidade e “síndrome do pescoço vermelho” (Li et al. 2020). Altas concentrações de antibióticos podem ser tóxicas para osteoblastos ou podem prejudicar o crescimento ósseo (Boot et al. 2017). Em estudos envolvendo amostras com animais, o hidrogel, vazio ou carregado com 2% de vancomicina, não prejudicou a formação óssea, sendo uma concentração aceitável para ser aplicada localmente (Boot et al. 2017). As limitações associadas à liberação de vancomicina a longo prazo, no entanto, residem na baixa estabilidade da droga, que é suscetível à desamidação da asparagina e isomerização do aspartato, levando à rápida deterioração de sua atividade antimicrobiana (Censi et al. 2019).

O uso associado de AH e antimicrobianos, principalmente a vancomicina, não interferiu na aposição óssea e no tempo em que esse tecido ósseo era depositado. Também não foram encontrados relatos de indução de inflamação ao redor do implante ou reação inflamatória sistêmica em amostras animais (Boot et al. 2017). Tais resultados sugerem que o revestimento de AH puro, sem associação com antimicrobianos, poderia ser usado como um inibidor de adesão celular em áreas onde a aplicação de FIE requer que os tecidos vizinhos possam deslizar livremente (Harris et al. 2005). Ressalta-se o tempo de segmento dos estudos é curto, especialmente para se analisar a formação óssea (Boot et al. 2017), sendo o mais longo tempo de segmento encontrado de dois anos e seis meses (Zagra et al. 2019). Além do fato de uma minoria dos estudos ser realizada com amostras humanas (Grillo et al. 2020; Pedrosa et al. 2021; Zagra et al. 2019).

## 5. Conclusão

As evidências coletadas e analisadas nesse estudo permitiram concluir que:

- O uso de hidrogéis de ácido hialurônico associados ao antimicrobiano vancomicina, teve evidências científicas de futuros benefícios clínicos. Não foram encontrados efeitos adversos significativos que contraindicassem o uso;
- Os bons resultados ainda carecem de estudos em amostras *in vivo* longitudinais, com seguimento que descrevem os resultados a longo prazo;
- Faz-se necessário o estabelecimento de um protocolo e procedimento operacional padrão para o uso do produto, quanto ao tipo, concentração, dose e posologia.

Sugere-se, portanto, estudos experimentais, longitudinais, do tipo ensaio clínico randomizado com amostras em humanos, para que os benefícios observados no presente trabalho possam ser confirmados e o material amplamente utilizado com segurança.

## Referências

- Bonotto, D., Custódio, L. G. & Cunali, P. A. (2011). Viscosuplementação como tratamento das alterações internas da articulação temporomandibular: relato de casos. *Rev. Dor.* 12(3): 274–8.
- Ter Boo, G. J. A., Arens, D., Metsemakers, W. J., Zeiter, S., Richards, R. G., Grijpma, D. W. et al. (2016). Injectable gentamicin-loaded thermo-responsive hyaluronic acid derivative prevents infection in a rabbit model. *Acta Biomater.* 43:185–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.07.029>.
- Ter Boo, G.J.A., Schmid, T., Zderic, I., Nehrbass, D., Camenisch, K., Richards, R.G., et al. (2018). Local application of a gentamicin-loaded thermo-responsive hydrogel allows for fracture healing upon clearance of a high *Staphylococcus aureus* load in a rabbit model. *Eur. Cells Mater.* 35:151–64.
- Boot, W., Gawlitta, D., Nikkels, P.G.J., Pouran, B., van Rijen, M.H.P., Dhert, W.J.A., et al. (2017). Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Coating Does Not Affect Bone Apposition at the Implant Surface in a Rabbit Model. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 475(7):1911–9.
- Boot, W., Vogely, H.C., Nikkels, P.G.J., Pouran, B., van Rijen, M.H.P., Ekkelenkamp, M.B., et al. (2020). Prophylaxis of implant-related infections by local release of vancomycin from a hydrogel in rabbits. *Eur. Cells Mater.* 39:108–20.
- Casadidio, C., Butini, M.E., Trampuz, A., Di Luca, M., Censi, R., & Di Martino, P. (2018). Daptomycin-loaded biodegradable thermosensitive hydrogels enhance drug stability and foster bactericidal activity against *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 130(July):260–71.
- Censi, R., Casadidio, C., Dubbini, A., Cortese, M., Scuri, S., Grappasonni, I., et al. (2019). Thermosensitive hybrid hydrogels for the controlled release of bioactive vancomycin in the treatment of orthopaedic implant infections. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 142(May):322–33.

- Drago, L., Boot, W., Dimas, K., Malizos, K., Hänsch, G.M., Stuyck, J., et al. (2014). Does Implant Coating With Antibacterial-Loaded Hydrogel Reduce Bacterial Colonization and Biofilm Formation in Vitro? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 472(11):3311–23.
- Giavaresi, G., Meani, E., Sartori, M., Ferrari, A., Bellini, D., Sacchetta, A. C., et al. (2014). Efficacy of antibacterial-loaded coating in an in vivo model of acutely highly contaminated implant. *Int. Orthop.* 38(7):1505–12.
- Gribova, V., Boulmedais, F., Dupret-Bories, A., Calligaro, C., Senger, B., Vrana, N. E., et al. (2020). Polyanionic Hydrogels as Reservoirs for Polycationic Antibiotic Substitutes Providing Prolonged Antibacterial Activity. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 12(17):19258–67.
- Grillo, R., Pedrosa, G., Teixeira, R.G. (2020). A new concept: The use of protective hydrogel in maxillofacial surgery – case report. *Protet. Stomatol.* 70(4):363–8.
- Guan, B., Wang, H., Xu, R., Zheng, G., Yang, J., Liu, Z., et al. (2016). Establishing Antibacterial Multilayer Films on the Surface of Direct Metal Laser Sintered Titanium Primed with Phase-Transited Lysozyme. *Sci. Rep. Nature Publishing Group.* 6(October):1–12.
- Guzzo, T., Barile, F., Marras, C., Bellini, D., Mandaliti, W., Nepravishita, R., et al. (2020). Stability evaluation and degradation studies of DAC® hyaluronic-poly lactide based hydrogel by DOSY NMR spectroscopy. *Biomolecules.* 10(11):1–16.
- Harris, L.G., Patterson, L.M., Bacon, C., Gwynn, I., & Richards, R.G. (2005). Assessment of the cytocompatibility of different coated titanium surfaces to fibroblasts and osteoblasts. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A.* 73(1):12–20.
- Huang, H., Wu, Z., Yang, Z., Fan, X., Bai, S., Luo, J., et al. (2022). In vitro application of drug-loaded hydrogel combined with 3D-printed porous scaffolds. *Biomed. Mater.* 17(6).
- Kütük, N., Baş, B., Soylu, E., Gönen, Z.B., Yılmaz, C., Balcioglu, E., & Özdamar, S.A.A. (2014). Effect of Platelet-Rich Plasma on Fibrocartilage Cartilage, and Bone Repair in Temporomandibular Joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 72(2):277–84.
- Li, Y., Li, G., Sha, X., Li, L., Zhang, K., Liu, D., et al. (2020). An intelligent vancomycin release system for preventing surgical site infections of bone tissues. *Biomater. Sci. Royal Society of Chemistry.* 8(11):3202–11.
- Liao, C. H., Chen, C.S., Chen, Y. C., Jiang, N.E., Farn, C. J., Shen, Y. S., et al. (2020). Vancomycin-loaded oxidized hyaluronic acid and adipic acid dihydrazide hydrogel: Bio-compatibility, drug release, antimicrobial activity, and biofilm model. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 53(4):525–31.
- Marques, I. L., Leal, M. O. C. D., Jodas, C. R. P., & Teixeira, R. G. (2021). O uso do ácido hialurônico na artroscopia: revisão sistemática. *RSD.* 10 (12): e33101219496.
- Martini, M.Z., & Migliari, D.A. (2012). Epidemiologia das infecções maxilofaciais tratadas num hospital público da cidade de São Paulo. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.* 66(1):66–73.
- Pedrosa, G., Grillo, R., & Teixeira, R.G. (2021). Hidrogel sobre material de fixação em cirurgias maxilofaciais. *Brazilian J. Oral Maxillofac. Surg.* 21(3):44–50.
- Pektas, Z. Ö., Kircelli, B. H., Cilasan, Ü., & Uckan, S. (2007). The accuracy of computer-assisted surgical planning in soft tissue prediction following orthognathic surgery. *Int. J. Med. Robot. Comput. Assist. Surg.* 3(1):64–71.
- Pitarresi, G., Palumbo, F.S., Calascibetta, F., Fiorica, C., Di Stefano, M., & Giammona, G. (2013). Medicated hydrogels of hyaluronic acid derivatives for use in orthopedic field. *Int. J. Pharm.* 449(1–2):84–94.
- Tondin, G.M., Leal, M.O.C.D., Costa, S.T., Grillo, R., Jodas, C.R.P., & Teixeira, R.G. (2022). Evaluation of the accuracy of virtual planning in bimaxillary orthognathic surgery: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 60(4):412–421.
- Zagra, L., Gallazzi, E., Romanò, D., Scarponi, S., & Romanò, C. (2019). Two-stage cementless hip revision for peri-prosthetic infection with an antibacterial hydrogel coating: results of a comparative series. *Int. Orthop. International Orthopaedics.* 43(1):111–5.