



ELSEVIER



Artigo de Atualização

Infecção em artroplastia total de joelho: diagnóstico e tratamento[☆]

Lúcio Honório de Carvalho Júnior^{a,*}, Eduardo Frois Temponi^b e Roger Badet^c

^a Professor Associado do Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; Membro do Grupo do Joelho do Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Membro do Grupo do Joelho do Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Pôle ostéo articulaire santé et Sport, Bourgoin Jallieu, França

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 19 de dezembro de 2012

Aceito em 29 de janeiro de 2013

Palavras-chave:

Antibacterianos
Artroplastia do joelho
Desbridamento
Infecção

Keywords:

Anti-bacterial agents
Arthroplasty, replacement, knee
Debridement
Infection

R E S U M O

Infecção após artroplastia total do joelho (IATJ) é complicação incomum. Está associada a aumento da morbimortalidade e dos custos de internação. Cocos gram-positivos, sobretudo *Staphylococcus coagulase-negative* e *Staphylococcus aureus*, são os germes mais comumente isolados (> 50% de todos os casos). Condições ligadas ao paciente, ao procedimento cirúrgico e mesmo ao pós-operatório têm sido identificadas como fatores de risco para IATJ. Vários são os métodos complementares que se somam à investigação clínica para o diagnóstico infeccioso e melhor caracterização do quadro. O tratamento para a IATJ deve ser individualizado, mas geralmente envolve a combinação da antibioticoterapia sistêmica com o tratamento cirúrgico. A troca do implante em um ou dois estágios é o procedimento de escolha. Desbridamento com retenção da prótese é opção em casos agudos, com implantes estáveis e com germes sensíveis aos agentes antimicrobianos.

© 2013 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Infection after total knee replacement: Diagnosis and treatment

A B S T R A C T

Infection after total knee replacement (IATJ) is a rare complication. It is associated with increased morbidity and mortality increasing the final costs. Gram positive coccus and *Staphylococcus coagulase-negative* and *Staphylococcus aureus* are the most common isolated germs (> 50% of the cases). Conditions related to the patient, to the surgical procedure and even to the post op have been identified as risk factors to IATJ. Many complementary methods together with clinical symptoms are useful to a proper diagnosis. Treatment for IATJ must be individualized but generally is a combination of systemic antibiotic therapy and

[☆] Trabalho realizado no Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência: Hospital Madre Teresa, Av. Raja Gabaglia 1002, Gutierrez, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP 30430-142.
E-mails: luciohcj@gmail.com, dufrois@hotmail.com (L.H. Carvalho Júnior).

surgical treatment. Prosthesis exchange in one or two stages is the first choice procedure. Debridement with prosthesis retention is an option in acute cases with stable implants and antibiotic sensible germs.

© 2013 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Infecção após artroplastia total do joelho (IATJ) é tema de grande interesse para ortopedistas e infectologistas. Há muito se procuram opções para diminuição de seus índices, que permanecem entre 0,4% e 2% após artroplastias primárias e entre 3,2 e 5,6% após artroplastias de revisão.¹⁻⁵ Seguimento a longo prazo tem mostrado taxa de infecção periprotética de 1,55% nos primeiros dois anos após artroplastia total do joelho (ATJ) e de 0,46% ao ano após esse período, até o décimo ano.^{6,7} A ATJ é procedimento feito em todo mundo, com 600 mil cirurgias a cada ano nos EUA, com sobrevida média de 95% em 15 anos.⁸⁻¹⁰ Kurtz et al.¹⁰ projetaram aumento de 673% na demanda por ATJ até 2030. Embora pareça baixo, o número de IATJ tenderá a aumentar com o aumento dos procedimentos.

Complicações clínicas e aumento do custo associado à IATJ têm sido preocupações crescentes. A mortalidade para pacientes acima de 65 anos que aguardam procedimentos cirúrgicos para o tratamento de IATJ tem variado entre 0,4% e 1,2% e entre 2% e 7% para pacientes com idade superior a 80 anos.¹¹ O custo médio para tratamento de IATJ é estimado em 50 mil dólares por paciente e 250 milhões de dólares/ano nos Estados Unidos.^{12,13}

Os microrganismos mais comumente encontrados em culturas de IATJ são *Staphylococcus coagulase-negative* (30-43%) e *Staphylococcus aureus* (12-23%), seguidos pela contaminação por flora mista (10%), *Streptococcus* (9-10%), bacilos gram-negativos (3-6%) e anaeróbios (2-4%). Nenhum germe é isolado em cerca de 11% dos casos.^{14,15}

Esta revisão tem o objetivo de discutir o diagnóstico e o tratamento de pacientes com quadro IATJ.

Fatores de risco e prevenção

A IATJ tem sido associada a alguns fatores de risco: diabetes, desnutrição, tabagismo, uso de esteroides, mau controle da anticoagulação, obesidade, câncer, alcoolismo, infecções do trato urinário, múltiplas transfusões sanguíneas e cirurgias de revisão. A orientação atual é identificação e intervenção multidisciplinar em tais fatores antes de qualquer procedimento, visando a melhor condicionar o paciente.¹⁶

O uso da profilaxia antimicrobiana, os cuidados na preparação da pele do paciente no pré-operatório e o fluxo laminar em salas cirúrgicas têm reduzido as taxas de contaminações intraoperatórias. Há 40 anos, a cada 10 pacientes submetidos a ATJ um desenvolvia infecção.^{17,18}

Malinzak et al.¹⁹ reportaram taxa de infecção de 0,51% em 8.494 artroplastias de quadril e joelho. Encontraram como fatores de risco para infecção obesidade, idade precoce e diabetes mellitus. Pacientes com índice de massa corporal >40 e pacientes com diabetes apresentavam 3,3 e 3,1 vezes mais

chances, respectivamente, de IATJ. O controle glicêmico é tema de grande discussão. Os benefícios do controle rigoroso, tanto no período pré quanto pós-operatório, são reportados por Marchant et al.²⁰ e Van den Bergue et al.²¹

Obesidade é fator de risco e se relaciona também com complicações da ferida, como demonstrado por Winiarsky et al.,²² em que o grupo de pacientes obesos apresentou 22% de infecção na ferida cirúrgica e maior prevalência de infecção profunda. Obesidade não necessariamente é sinônimo de nutrição e a avaliação da transferrina, albumina e leucócitos tem sido importante nesses casos.

Persistência da drenagem no pós-operatório e complicações de ferida também são fatores associados à infecção. Parvizi et al.²³ relataram maior taxa de infecção no grupo de pacientes em que houve formação de hematoma, o que também foi reportado por Galat et al.,²⁴ que assinalaram maior taxa de infecção nos casos com drenagem persistente através da ferida cirúrgica e nos pacientes que apresentavam RNI > 1,5.

Apresentação clínica e diagnóstico

A avaliação e a condução de pacientes com IATJ devem obedecer a sequência lógica, clara e reprodutível. A Academia Americana de Ortopedia (AAOS) desenvolveu o *Clinical Practice Guideline* para orientar esse processo (figs. 1-3).

A IATJ pode ser temporalmente dividida em aguda (menos de três meses), subaguda (três a 24 meses) e crônica (>24 meses).^{25,26} O tempo analisado diz respeito ao início do quadro infeccioso e tem importância na determinação do tratamento. As duas primeiras formas de apresentação são ligadas ao ato cirúrgico e a última a bacteremias, geralmente ligadas à pele, aos dentes e aos aparelhos genito-urinários.²⁷ Infecções agudas são caracterizadas por dor, edema, calor, eritema e febre, comumente causada por germes virulentos, tal como *S. aureus* e bacilos gram-negativos. Pacientes com quadros subagudos (*Staphylococcus coagulase negativo* e *P. acnes*) usualmente apresentam-se com sinais e sintomas pouco evidentes e podem apresentar dor persistente, soltura dos implantes ou ambos, o que torna a soltura asséptica um diagnóstico diferencial.¹⁴ O quadro crônico tem apresentação variável e apresenta sinais e sintomas similares aos relatados em quadros agudos e subagudos. A partir da avaliação e da história clínica, alta ou baixa probabilidade de infecção do paciente pode ser definida, o que é importante para a propedêutica subsequente.

Após caracterização clínica e temporal, testes laboratoriais fazem parte da investigação infecciosa. Níveis de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) são avaliados em pacientes com suspeição de IATJ. Carvalho Júnior et al.²⁸ demonstraram que níveis de PCR e VHS retornam a valores inferiores aos pré-operatórios em 30 e 80 dias,

Alta probabilidade de infecção	Um ou mais sintomas, e pelo menos um ou mais: 1) fator de risco OU 2) exame clínico OU 3) soltura precoce implante (detectado à radiografia)			
Baixa probabilidade de infecção	Dor ou rigidez articular e nenhum dos itens abaixo: 1) fator de risco OU 2) exame clínico OU 3) soltura precoce implante (detectado à radiografia)			
Sintomas	Fatores de risco - literatura	Fatores de risco - consenso	Exame clínico	Outros
1-Dor articular; 2-Rigidez articular.	1-Infecção articular prévia; 2-Infecção superficial; 3-Obesidade; 4-Tempo cirúrgico > 2,5 h; 5-Imunossupressão.	1-Bacteremia recente (< 1 ano); 2-Infecção metacrônica; 3-Desordens de pele; 4-Droga de ação IV; 5-Infecção ativa em outro sítio; 6-Infecção ou colonização recente por Stafilo Marsa (< 3 anos).	1-Edema, vermelhidão, calor; 2-Fístula associada ao sítio cirúrgico	1-Soltura precoce (<5 anos) do implante detectada à radiografia

Figura 1 – Estratificação dos fatores de risco.

Reproduzido com modificações de “The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. Guideline and evidence report”. Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors June 18, 2010. American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2010;18(12):760-770 (with permission).

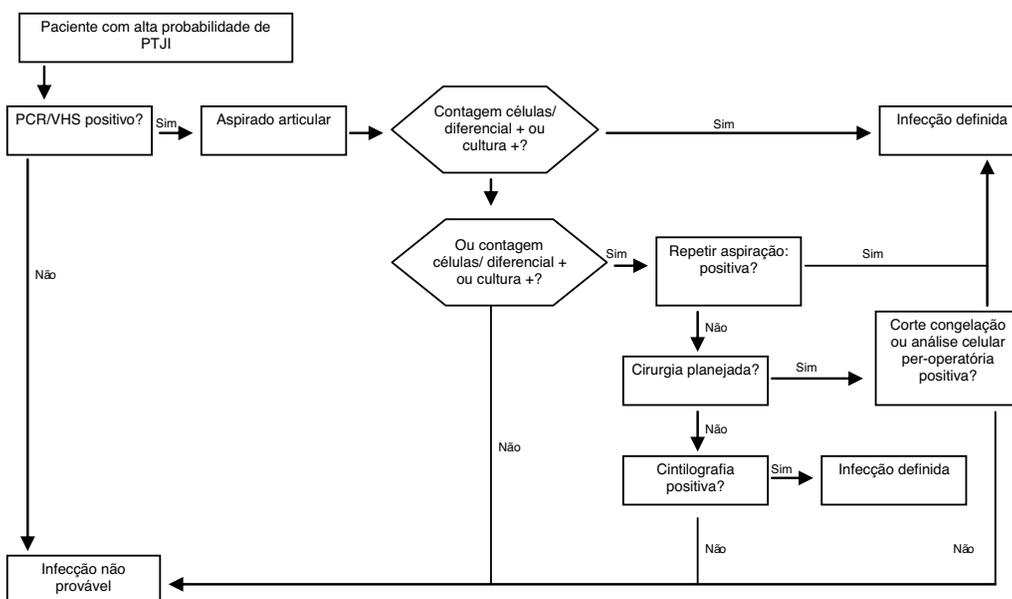


Figura 2 – Algoritmo de condução de pacientes com alta probabilidade de infecção pós-ATJ.

Reproduzido com modificações de “The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. Guideline and evidence report”. American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2010;18(12):760-770 (with permission).

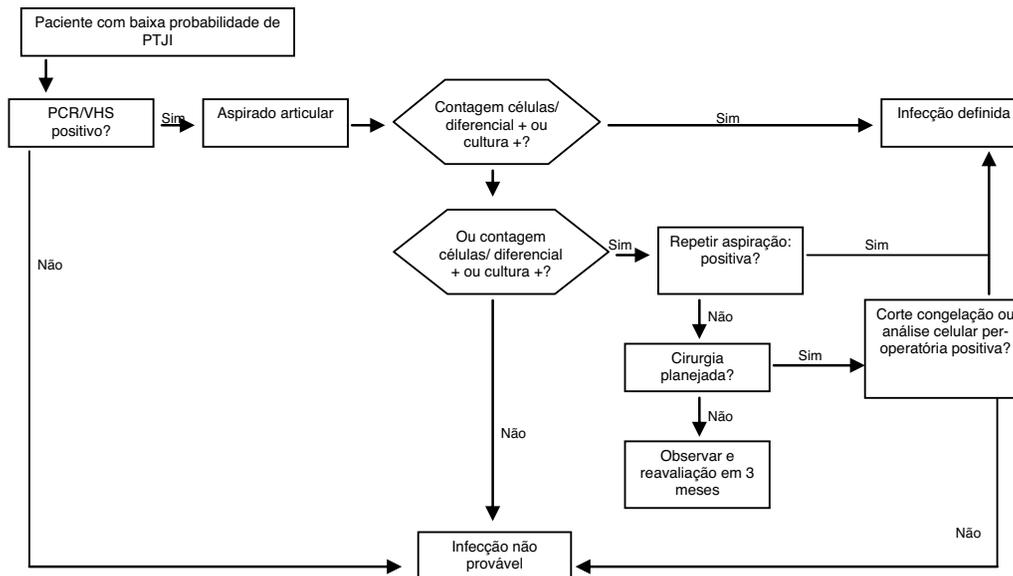


Figura 3 – Algoritmo de condução de pacientes com baixa probabilidade de infecção pós-ATJ. Reproduzido com modificações de “The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. Guideline and evidence report”. American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2010;18(12):760-770 (with permission).

respectivamente, após ATJ não complicada. Piper et al.²⁹ reportaram valores de corte de 14,5 mg/L e de 19 mm/h para a PCR e VHS, respectivamente, para diagnóstico de IATJ. Outra importante ferramenta laboratorial para o diagnóstico tem sido a interleucina 6 (IL-6). Recente meta-análise mostrou melhor acurácia diagnóstica com valores de IL-6, seguida pela PCR, VHS e contagem de leucócitos.³⁰ Outros marcadores (alfa-1 glicoproteína ácida e procalcitonina) têm surgido, contudo ainda sem aplicabilidade na prática clínica.

Exames de imagem também podem ser usados para complementação do estudo, embora não sejam primordiais nem excludentes do diagnóstico de infecção. A radiografia simples em ântero-posterior e perfil é útil quando avaliada de forma comparativa com imagens anteriores.³¹ Reação periosteal, migração de componentes e osteólise são sinais de possível envolvimento infeccioso. Cintilografia óssea, tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET-scan também podem ser usadas, resguardadas suas indicações e seus objetivos. A cintilografia com tecnécio-99m tem alta sensibilidade, embora pouca especificidade para infecção, e pode ser falso-positiva até um ano após o procedimento primário, por causa da remodelação óssea.³² Com o uso de leucócitos marcados com indium-111, acurácia de 81% tem sido alcançada no diagnóstico de IATJ.³³ Há recomendação da AAOS para uso da cintilografia óssea trifásica em casos com alta probabilidade de IATJ após culturas negativas. A tomografia permite melhor contraste entre tecidos normais e infectados, todavia a presença de artefatos metálicos limita seu uso. Com alterações técnicas, a ressonância nuclear magnética (RNM) pode ser útil ao se fazer o diagnóstico, principalmente em casos com envolvimento do implante femoral. Já o PET-scan tem apresentado acurácia de 77,8% no diagnóstico de infecção, com sensibilidade de 90% e especificidade de 89,3%.³⁴⁻³⁶

No processo de investigação é importante a aspiração articular do líquido sinovial. A análise laboratorial deve ser feita para quantificar o número total de leucócitos e o percentual de polimorfonucleares. Considera-se como critério para diagnóstico de infecção subaguda ou crônica acima de 3 mil leucócitos por microlitro com contagem de neutrófilos de pelo menos 60%. A cultura do aspirado tem por objetivo identificar o germe e estabelecer seu padrão de sensibilidade. O uso do gram não tem sido indicado pela sua baixa sensibilidade e especificidade.³⁷⁻³⁹ Parvizi et al.⁴⁰ demonstraram que o teste colorimétrico para detecção de esterase leucocitária no líquido sinovial é altamente sensível e específico para o diagnóstico de IATJ e tem ainda como benefício o resultado em dois minutos e seu baixo custo.

Para casos agudos, contagem acima de 27.800 leucócitos por microlitro tem apresentado valor preditivo positivo de 94%, uma vez que outros marcadores não têm se mostrado úteis pela resposta inflamatória normal do pós-operatório mediato.⁴¹

A cultura deve ser feita para germes aeróbios, anaeróbios e fungos, com tempo suficiente para observar o crescimento de todos. Culturas de trajetos fistulosos ou swabs não têm valor.

Durante a cirurgia, no mínimo três amostras devem ser colhidas de locais diferentes e preferencialmente após interrupção do antibiótico. Estudos mostram sensibilidade de 60% com técnicas laboratoriais clássicas de cultura. Técnicas de sonificação têm aumentado a sensibilidade para 83,3%.^{25,42} Em casos de culturas negativas no pré-operatório ou per-operatório, pode-se fazer análise histológica com biópsia de corte-congelado per-operatória ou repetição da punção articular após intervalo de seis semanas.

Caso seja baixa a probabilidade de IATJ, desde que todas as avaliações sejam negativas, recomenda-se observação por três meses e reavaliação ao fim desse período.

A soma de história clínica, alterações laboratoriais e culturas orienta e permite a identificação do quadro infeccioso. Em cerca de 5% a 10% das vezes, alterações podem existir em toda a propedêutica, entretanto sem confirmação por cultura. Barbari et al.⁴³ relataram a importância da orientação do tratamento de acordo com toda a investigação, e não somente com o resultado da cultura. Na avaliação de 897 casos de infecção periprotética encontraram 7% de casos com culturas falso-negativas. Todos esses casos foram submetidos ao tratamento cirúrgico/medicamentoso com taxa de sucesso em cinco anos superior a 70%.

Tratamento

O objetivo primordial no tratamento da IATJ é a erradicação da infecção. Alívio da dor e restabelecimento da função são objetivos secundários, mas não menos importantes. Por influência da literatura americana, desbridamento com retenção (D+R) e troca em tempo único (1T) são menos usados. Além disso, a colocação temporária de espaçador com antibióticos, a troca para o implante definitivo (2T)⁴⁴⁻⁴⁶ e a terapia de supressão (TS) também foram propostas. Segawa et al. definiram quatro fases clínicas da IATJ que são úteis para a orientação do tratamento: I - infecção identificada no momento do procedimento; II - infecção aguda pós-operatória; III - identificação anos após o procedimento original advindas de foco distante; IV - infecção crônica.

Os tratamentos cirúrgicos existentes em caso de quadro infeccioso são: D+R, 1T ou 2T, artroplastia de ressecção, artrodese, amputação e TS.⁴⁴ A escolha do melhor tratamento depende das condições do paciente, das condições do implante e do germe isolado.

OD+R é boa opção em pacientes com quadros de infecções pós-operatórias precoces e hematogênicas agudas, desde que a duração dos sintomas seja de até três semanas, as condições de cobertura cutânea sejam adequadas, o implante esteja estável e exista agente antimicrobiano de ação eficaz. Há recomendação de antibioticoterapia venosa inicial por duas a quatro semanas com conversão para medicação oral após esse período.^{46,47} Byren et al.⁴⁸ demonstraram 82% de sobrevida livre de infecção após tratamento com D+R com seguimento de 2,3 anos. Associados a falhas estavam tratamentos artroscópicos, infecções em procedimentos de revisão e infecções por *S. aureus*. Trebse et al.⁴⁹ aplicaram protocolo de D+R em série de 24 pacientes com 86% de sucesso em três anos e definiram como fatores de bom prognóstico a presença de implante estável, a ausência de fístulas contíguas ao componente protético e a duração da sintomatologia inferior a três semanas.

A troca em tempo único é boa opção quando existe boa cobertura cutânea, ausência de comorbidades e a infecção não é causada por germes multirresistentes. Jansen et al.⁵⁰ reportaram taxa de erradicação de infecção que variou entre 73% e 100% em seguimento de 122 meses com essa estratégia.

Se todos esses critérios não são preenchidos, a melhor opção é a troca do implante em dois tempos (2T). Nesses casos, o espaçador articular de polimetilmetacrilato (PMM), móvel ou rígido, deve ser empregado. Tem por objetivo manter tensionadas as partes moles, diminuir o “espaço morto” e permitir a liberação de antibiótico local.^{51,52} Nesses casos, Zimmerli et al.⁴⁶ recomendam a feitura do segundo tempo no

menor intervalo possível (duas a quatro semanas), o que diminuiria seus custos e o período de internação. Haleem et al.⁵¹ reportaram taxa de sucesso de 93,5% em cinco anos e de 85% em 10 anos de seguimento. Macheras et al.⁵² relataram taxa de sobrevida livre de infecção de 91,1% em seguimento de 12,1 anos.

Apesar da preocupação dos infectologistas de que o espaçador com baixa liberação de antibióticos (o que acontece após algumas semanas do seu uso) poderia funcionar como local de fixação bacteriana (pela formação de biofilme), não existe consenso sobre o tempo ideal para sua permanência. Della Valle⁵³ sugere que o tempo mínimo seja de oito semanas, desde que após o término da antibioticoterapia inicial (seis semanas) os valores das provas inflamatórias continuem com redução progressiva nas duas semanas subsequentes.

Outro ponto ainda em discussão é a mistura de antibiótico ao PMM e sua concentração. Não existe padronização da quantidade usada. Empiricamente têm sido usados 10% de seu peso, o que representa 4g de antibiótico para cada unidade (40g). Sabe-se que altas doses de antibiótico podem alterar suas propriedades mecânicas e torná-lo facilmente quebrável.⁵⁴ Apesar disso, Anagnostakos et al.⁵⁵ reportaram o uso de altas doses de ATB no PMM, sem maiores repercussões clínicas ou efeitos colaterais. Apesar de existir formulação industrializada de PMM associado à gentamicina e a tobramicina, a dosagem desses antibióticos na mistura não alcança os 10% anteriormente mencionados. Quando misturados na mesa cirúrgica, há como acrescentar o antibiótico na camada mais externa do PMM e aumentar sua área de contato com a superfície do osso (colocação “à milanesa”). A escolha do agente antimicrobiano depende do germe a ser tratado e da termorresistência do primeiro, visto que a reação de polimerização do PMM quando associado ao bário é exotérmica e pode interferir nas suas propriedades. Boas opções de agentes termorresistentes são gentamicina, tobramicina, clindamicina e vancomicina.^{56,57}

Além do tratamento cirúrgico, antibioticoterapia sistêmica deve ser mantida. Há recomendação de seis meses de tratamento em pacientes com IATJ que apresentarem condições desfavoráveis de cobertura cutânea.^{45,46} O agente antimicrobiano deve ter ação bactericida, mesmo contra germes de crescimento lento ou produtores de biofilme. Antes de qualquer início de tratamento a susceptibilidade do germe deve ser testada e regimes opcionais devem ser discutidos, dada sua crescente resistência.^{57,58} Tem sido mais usada a combinação de rifampicina com quinolonas, com bons resultados *in vitro*, *in vivo* e em ensaios clínicos. Opções como linezolida, sulfametoxazol-trimetoprim e minociclina são possíveis, embora até hoje não tenham sido publicados estudos clínicos que validem seu uso. A melhor opção é discutir com a comissão de controle de infecção hospitalar (CCH) a melhor terapia antimicrobiana para cada caso.^{58,59}

Se o paciente não apresenta condições clínicas para o novo procedimento, TS com medicação antimicrobiana de longa duração passa a ser a melhor opção. Nesses casos o objetivo passa a ser o controle das manifestações agudas, e não a erradicação da infecção. A artrodese e a amputação são opções para pacientes imonocomprometidos e para aqueles em que nova artroplastia não melhoraria sua função.⁵⁹

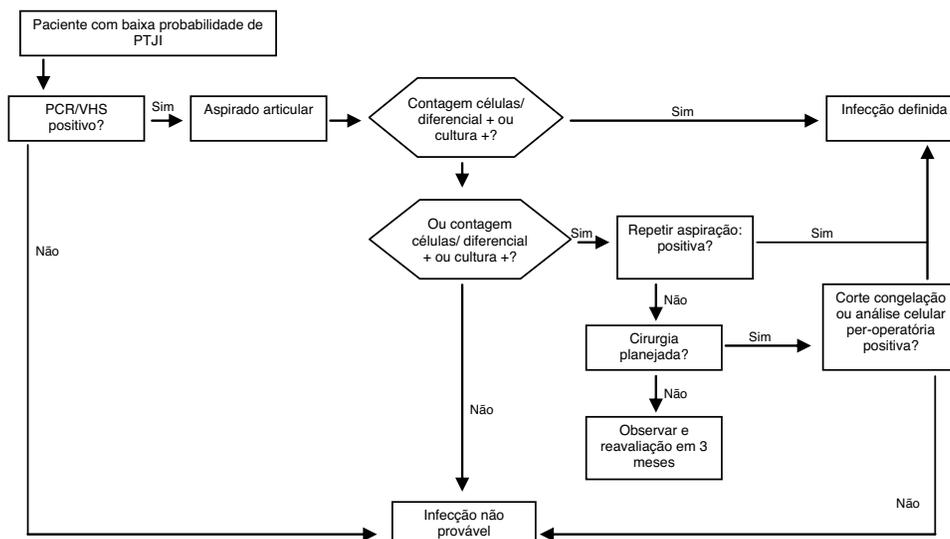


Figura 4 – Algoritmo de tratamento de infecção protética aguda ou subaguda.

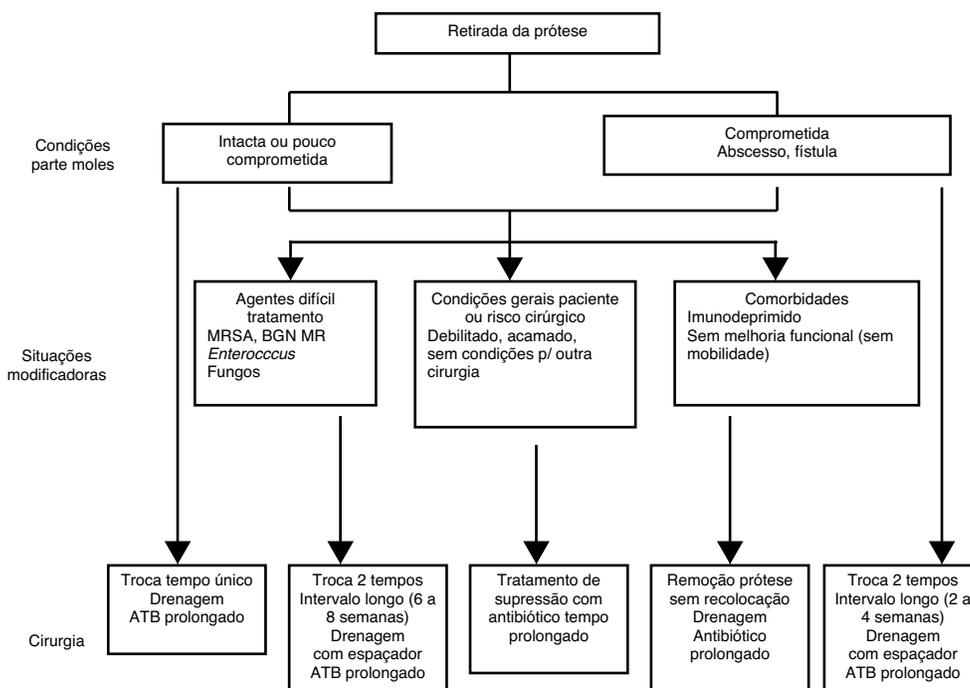


Figura 5 – Algoritmo de tratamento de infecção não qualificada para desbridamento + retenção.

Com o uso das recomendações da AAOS e Zimmerli descritas nas figuras 4 e 5, Giuliere et al.⁶⁰ reportaram 83% de cura, enquanto Trampuz et al.,⁶¹ Tsukayama et al.,⁶² Meehan et al.⁶³ e Betsch et al.⁶⁴ observaram cura em 90%, 91%, 89% e 57%, respectivamente. Esses últimos encontraram valores inferiores aos demais por terem maior número de 2T, com maior número de casos de doença avançada ou microorganismo de maior virulência. Como fatores de risco para falhas terapêuticas foram descritos infecções polimicrobianas, infecção por bacilos gram-negativos, micobactérias e fungos.

Com a melhor compreensão da patogênese da doença e o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e

pesquisa, melhor tratamento e condução de IATJ serão feitos, com menores complicações e morbimortalidade.

Considerações finais

Uma vez diagnosticada a IATJ, seu tratamento deve ser individualizado, mas geralmente envolve a combinação da antibioticoterapia sistêmica com o tratamento cirúrgico. A troca do implante em um ou dois estágios é o procedimento de escolha. Desbridamento com retenção da prótese é opção

em casos agudos, com implantes estáveis e com germes sensíveis aos agentes antimicrobianos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Mahomed NN, Barrett J, Katz JN, Baron JA, Wright J, Losina E. Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1222-8.
- Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72:878-83.
- Windsor RE, Bono JV. Infected total knee replacements. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994;2:44-53.
- Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect.* 1999;48:111-22.
- Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:45-51.
- Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:52-6.
- Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1247-54.
- Ranawat CS, Flynn WF Jr., Saddler S, Hansraj KK, Maynard MJ. Long-term results of the total condylar knee arthroplasty. A 15-year survivorship study. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;286:94-102.
- Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Keating EM, Faris PM, Crites BM. Long-term followup of anatomic graduated components posterior cruciate-retaining total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;388:51-7.
- Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* 2008;23:984-91.
- Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, Goldie SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly. *Clin Infect Dis.* 2001;32:419-30.
- Masterson EL, Masri BA, Duncan CP. Treatment of infection at the site of total hip replacement. *Instr Course Lect.* 1998;47:297-306.
- Sculco TP. The economic impact of infected joint arthroplasty. *Orthopedics.* 1995;18:871-3.
- Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infections. In: Waldvogel FA, Bisno AL, editors. *Infections associated with indwelling medical devices.* 3rd ed. Washington: American Society for Microbiology; 2000. p. 173-209.
- Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81:1434-45.
- Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:527-44.
- NIH consensus conference: total hip replacement. NIH Consensus Development Panel on Total Hip Replacement. *JAMA.* 1995;273:1950-6.
- Lidgren L. Joint prosthetic infections: a success story. *Acta Orthop Scand.* 2001;72:553-6.
- Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty.* 2009;24 Suppl 6:84-8.
- Marchant Jr MH, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:1621-9.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
- Winiarsky R, Barth P, Lotke P. Total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:1770-4.
- Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:48-54.
- Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does excessive anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty.* 2007;22 6 Suppl 2:24-8.
- Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:349-56.
- Schafroth M, Zimmerli W, Brunazzi M, Ochsner PE. Infections. In: Ochsner PE, editor. *Total hip replacement.* Berlin: Springer-Verlag; 2003. p. 65-90.
- Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;229:131-42.
- Carvalho Junior LH, Santos RL, Mendonça CJA, Campos CT, Andrade MAP. Avaliação da variação da temperatura cutânea, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação na artroplastia total do joelho primária, isenta de complicações. *Acta Ortop Bras.* 2006;14:161-4.
- Piper KE, Fernandez-Sampedro M, Steckelberg KE, Mandrekar JN, Karau MJ, Steckelberg JM, et al. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection. *PLoS One.* 2010 22;5:e9358.
- Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:2102-9.
- Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163:377-80.
- Smith SL, Wastie ML, Forster I. Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement. *Clin Radiol.* 2001;56:221-4.
- Hain SF, O'Doherty MJ, Smith MA. Functional imaging and the orthopaedic surgeon. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:315-21.
- Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, Maes A, Van Acker F, Shnier D, et al. The promising role of 18F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med.* 2001;42:44-8.
- Ivančević V, Perka C, Hasart O, Sandrock D, Munz DL. Imaging of low-grade bone infection with a technetium-99 m labelled monoclonal anti-NCA-90 Fab' fragment in patients with previous joint surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:547-51. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(6):835.
- Larikka MJ, Ahonen AK, Junila JA, Niemelä O, Hämäläinen MM, Syrjälä HP. Improved method for detecting knee replacement infections based on extended combined 99mTc-white blood cell/bone imaging. *Nucl Med Commun.* 2001;22:1145-50.

37. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:1637-43.
38. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:1869-75.
39. Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;331:132-9.
40. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:2242-8.
41. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, et al. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:34-40.
42. Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res.* 2011;29:617-22.
43. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007;1-45:1113-9.
44. Westrich GH, Salvati EA, Brause B. Postoperative infection. In: Bono JV, McCarty JC, Thornhill TS, Bierbaum BE, Turner RH, editors. *Revision total hip arthroplasty.* New York: Springer-Verlag. 1999. p. 371-90.
45. Langlais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:637-40.
46. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;14-351:1645-54.
47. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA.* 1998;20-279:1537-41.
48. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with Dair (debridement, antibiotics, and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1264-71.
49. Trebse R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:249-56.
50. Jämsen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, Pajamäki J, Puolakka T, Konttinen YT. Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach. *Acta Orthop.* 2009;80:67-77.
51. Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;428:35-9.
52. Macheras GA, Kateros K, Galanakos SP, Koutsostathis SD, Kontou E, Papadakis SA. The long-term results of a two-stage protocol for revision of an infected total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:1487-92.
53. Della Valle CJ. Comunicação Pessoal. In: 14º Congresso Brasileiro de Cirurgia do Joelho, Mata de São João, Bahia, 2012.
54. Kelm J, Regitz T, Schmitt E, Jung W, Anagnostakos K. In vivo and in vitro studies of antibiotic release from and bacterial growth inhibition by antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate hip spacers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:332-5.
55. Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta Orthop.* 2009;80:193-7.
56. Springer BD, Lee GC, Osmon D, Haidukewych GJ, Hanssen AD, Jacofsky DJ. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:47-51.
57. Anderl JN, Zahller J, Roe F, Stewart PS. Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1251-6.
58. Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J. Impact of bacterial biofilm formation on in vitro and in vivo activities of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:895-8.
59. Osmon DR, Berbari EF. Outpatient intravenous antimicrobial therapy for the practicing orthopaedic surgeon. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;403:80-6.
60. Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection.* 2004;32:222-8. Erratum in: *Infection.* 2004;32(5):309.
61. Trampuz A, Cattelan C, Flückiger U, Frei R, Zimmerli W. Treatment outcome of prosthetic joint infection: ten year cohort study (1994-2003) [abstract K-883]. In: Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington, DC). Washington: American Society for Microbiology, 2005, p. 47.
62. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:512-23.
63. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis.* 2003;1-36:845-9.
64. Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis.* 2008;15-46:1221-6.