

# Infecção em artroplastia total de joelho: diagnóstico e tratamento

EDUARDO FROES TEMPONI, M. D., M. SC.

Grupo de Joelho Hospital Madre Teresa, em Belo Horizonte (MG)

LÚCIO FLÁVIO BIONDI PINHEIRO JÚNIOR

Grupo de Joelho da Rede Mater Dei de Saúde, em Belo Horizonte (MG)

**Palavras-chave:** joelho, artroplastia total, infecção.

**Resumo:** Infecção após artroplastia total do joelho (IATJ) é uma complicação incomum. Está associada a aumento da morbimortalidade e dos custos de internação. Cocos Gram-positivos, sobretudo *Staphylococcus coagulase-negativos* e *Staphylococcus aureus*, são os germes mais comumente isolados (mais de 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 a melhor caracterização do quadro.

O tratamento para IATJ deve ser individualizado, mas geralmente envolve a combinação de antibioticoterapia sistêmica com tratamento cirúrgico. A troca do implante em um ou dois estágios é o procedimento de escolha. Desbridamento com retenção da prótese é uma opção em casos agudos, com implantes estáveis e germes sensíveis aos agentes antimicrobianos.

## INTRODUÇÃO

Infecção após prótese total de joelho (IATJ) é um tema de grande interesse e desafio aos cirurgiões ortopedistas em geral. Há muito se procuram alternativas para diminuir os valores de infecção pós-ATJ primária que permanece entre 0,4% e 2% e após artroplastias de revisão que variam de 3,2% a 5,6%<sup>1-5</sup>. Seguimento a longo prazo tem mostrado taxa de 1,55% de infecção periprotética nos primeiros dois anos após ATJ e de mais 0,46% após esse período, até o décimo ano<sup>6,7</sup>.

ATJ é um procedimento realizado em todo o mundo, com 600 mil cirurgias efetuadas a cada ano nos Estados Unidos e sobrevida média de 95% em 15 anos dos implantes<sup>8</sup>. Kurtz et al. projetaram aumento de 673% na demanda por ATJ até 2030<sup>8</sup>. Embora pareça baixa a taxa de infecção após artroplastias, o

número de infecções tenderá a aumentar proporcionalmente ao de procedimentos.

Complicações clínicas e aumento do custo associado à IATJ têm sido preocupações crescentes. A taxa de mortalidade para pacientes acima de 65 anos que aguardam procedimentos cirúrgicos para o tratamento de IATJ tem sido de 0,4% a 1,2% e de 2% a 7% para pacientes com idade superior a 80 anos.

Fisman et al. também relataram aumento de mortalidade nos primeiros três meses após procedimento cirúrgico para IATJ<sup>9</sup>. Em relação a gastos, o custo médio para tratamento de IATJ tem sido estimado em \$ 50.000 por paciente e \$ 250 milhões/ano nos Estados Unidos<sup>10</sup>.

Os microrganismos mais comumente encontrados em culturas de IATJ são *Staphylococcus coagulase-negativos* (30% a 43%) e *Staphylococcus aureus*

(12% a 23%), seguidos por contaminação por flora mista (10%), *Streptococcus* (9% a 10%), bacilos Gram-negativos (3% a 6%) e anaeróbios (2% a 4%). Nenhum germe é isolado em 11% dos casos<sup>11</sup>.

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

## FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO

IATJ tem sido associada a um grande número de fatores de risco, incluindo diabetes, desnutrição, tabagismo, uso de esteroides, mau controle da anticoagulação, obesidade, câncer, alcoolismo, infecções do trato urinário, múltiplas transfusões sanguíneas e cirurgias de revisão. As orientações atuais recomendam identificação e intervenção multidisciplinares de tais fatores, antes de

qualquer procedimento, visando condicionar melhor o paciente.

O uso de profilaxia antimicrobiana, cuidados na preparação da pele do paciente no pré-operatório e o fluxo laminar em salas cirúrgicas têm reduzido as taxas de contaminações intraoperatórias, o que já é diferente de quatro décadas anteriores, em que a cada dez pacientes pós-ATJ um desenvolvia infecção<sup>12</sup>.

Malinzak et al. reportaram taxa de infecção de 0,51% em 8.494 artroplastias de quadril e joelho. Verificaram como fatores de risco para infecção: obesidade, idade precoce e *diabetes mellitus*. Pacientes com índice de massa corporal superior a 40 e pacientes com diabetes apresentaram 3,3 e 3,1 mais chances, respectivamente, de IATJ<sup>13</sup>.

O controle glicêmico é tema de grande discussão e benefícios de rigoroso controle, tanto no período pré quanto no pós-operatório, tendo sido reportado por Marchant et al.<sup>14</sup>. Obesidade é um fator de risco e relaciona-se também com complicações de feridas, como demonstrado por Winiarsky et al., em que o grupo de pacientes obesos apresentou taxa de 22% de infecção de feridas e mais prevalência de infecção profunda<sup>15</sup>. Obesidade não necessariamente é sinônimo de nutrição e uma avaliação de série laboratorial (transferrina, albumina e leucócitos) tem sido importante

nesses casos. Persistência da drenagem da ferida no pós-operatório e complicações de ferida também são fatores associados à infecção.

Parvizi et al. relataram maior taxa de infecção no grupo de pacientes em que houve coleção de hematoma, o que também foi reportado por Galat et al.<sup>16</sup>, que constataram maior taxa de infecção nos casos com drenagem persistente da ferida e nos pacientes que apresentaram índice internacional normalizado (RNI) superior a 1,5<sup>17</sup>.

### APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Trampuz et al. definiram critérios gerais para a caracterização de IATJ: presença de fistula contígua ao sítio cirúrgico, análise histológica caracterizando quadro inflamatório (mais de cinco neutrófilos por campo de grande aumento), presença de secreção purulenta periprotética, celularidade e diferencial de polimorfonucleares no aspirado sinovial articular (agudo: > 20.000 céls./µl > 89% PMN e crônico: 1.100 a 4.000 céls./µl e > 64% PMN) e crescimento de microrganismos em culturas do líquido sinovial<sup>18</sup>.

A avaliação e a condução de pacientes com IATJ devem seguir sequência lógica, claras e reprodutíveis. A American Academy of Orthopaedic Surgeons

(AAOS) desenvolveu o *clinical practice guideline* para orientar esse processo (Tabela 1 e Figuras 1 e 2).

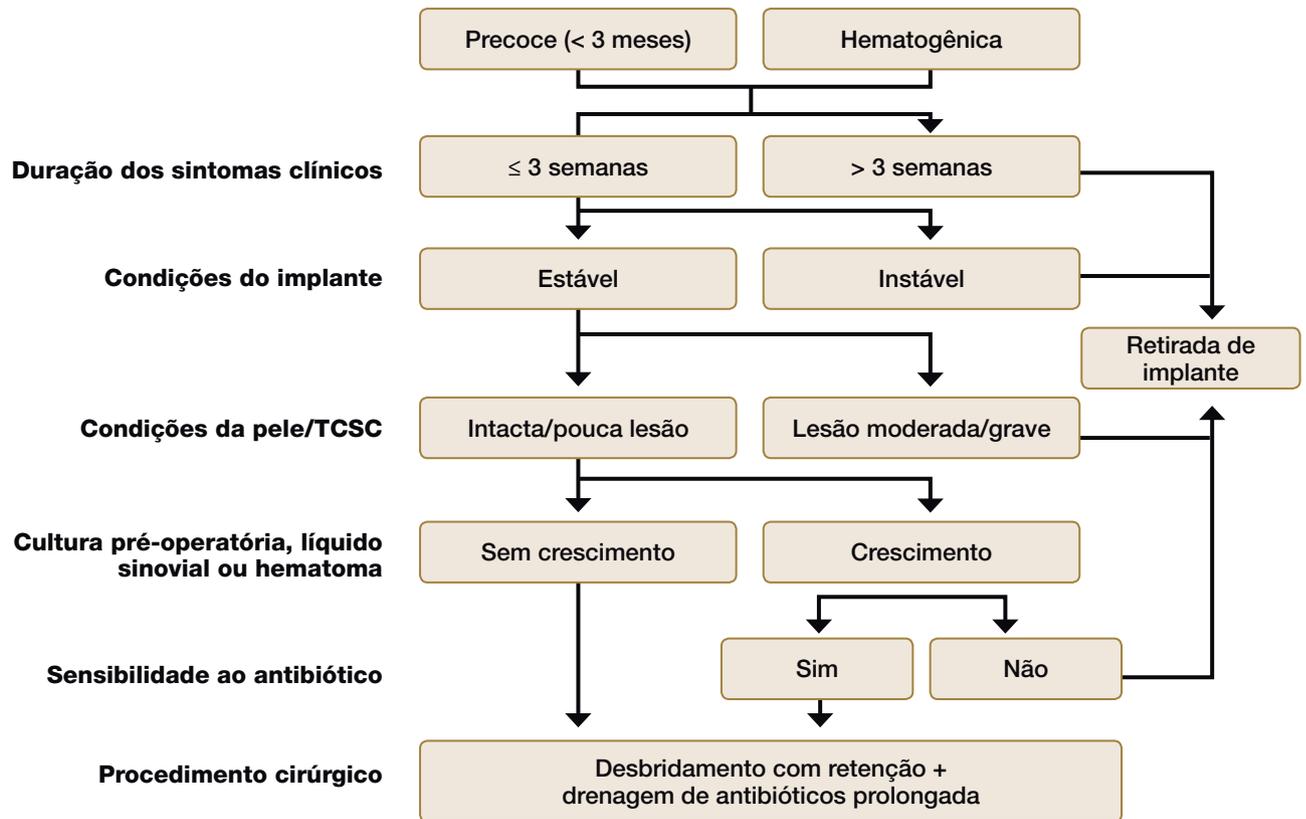
IATJs podem ser temporalmente divididas em agudas (menos de três meses), subagudas (três a 24 meses) e crônicas (mais de 24 meses)<sup>19</sup>. O tempo analisado diz respeito ao início do quadro infeccioso e tem importância na determinação do tratamento. As duas primeiras formas de apresentação são ligadas ao ato cirúrgico e a última, a bacteremias, geralmente relacionadas à pele, aos dentes e aos aparelhos geniturinários<sup>20</sup>.

Infecções agudas são caracterizadas por dor, edema, calor, eritema e febre, comumente causada por germes virulentos, como *S. aureus* e bacilos Gram-negativos. Em geral, pacientes com quadros subagudos (*Staphylococcus coagulase-negativos* e *P. acnes*) se apresentam com sinais e sintomas pouco evidentes, podendo apresentar dor persistente, soltura dos implantes ou ambos, o que faz o diagnóstico de soltura asséptica também não ser descartado<sup>11</sup>. Já o quadro crônico tem apresentação variável, com sinais e sintomas similares aos relatados em quadros agudos e subagudos. Com base na avaliação e na história clínica, alta ou baixa probabilidade de infecção do paciente pode ser definida, o que é importante para a propedêutica subsequente.

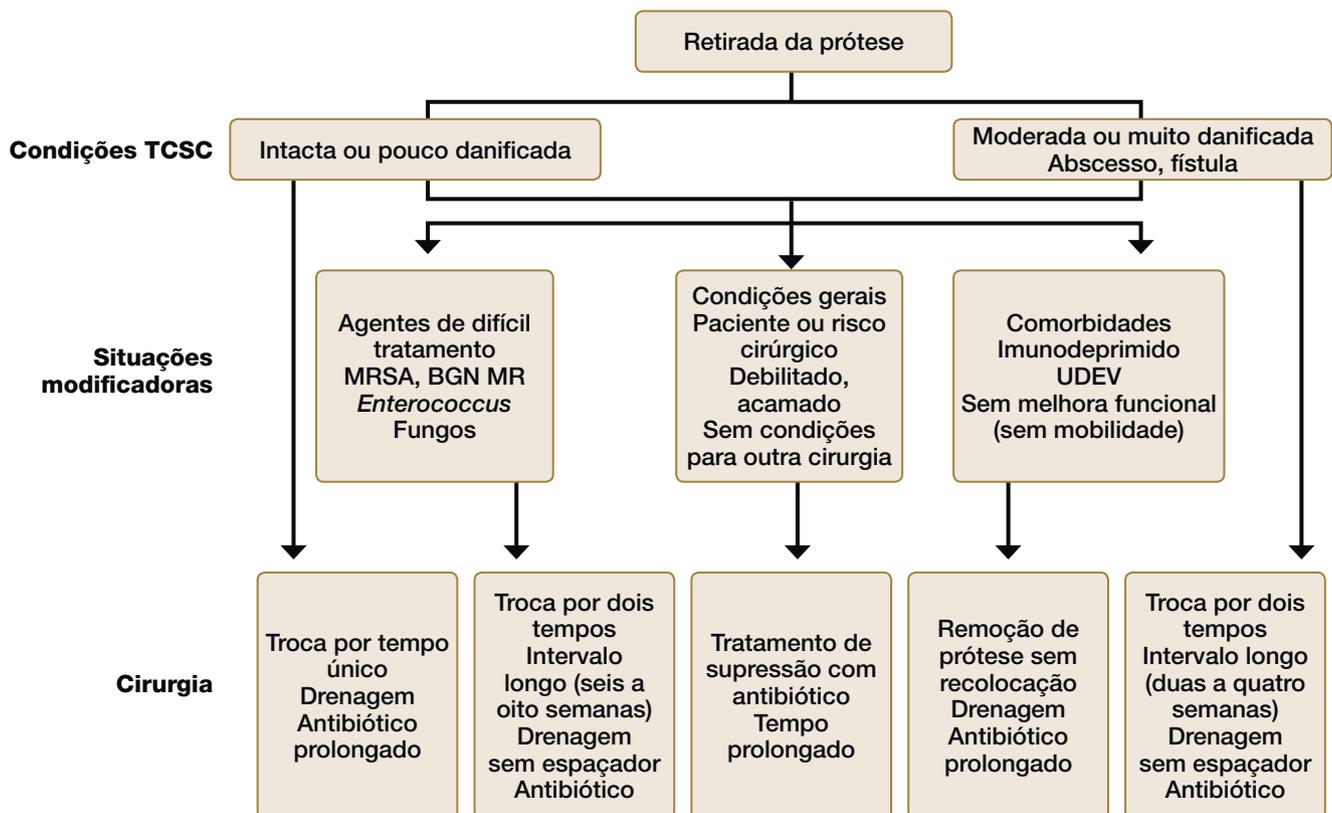
**Tabela 1.** Estratificação dos fatores de risco

<b>Alta probabilidade de infecção</b>	Um ou mais sintomas e pelo menos um ou mais: fator de risco; ou exame clínico; ou soltura precoce de implante (detectado à radiografia)			
<b>Baixa probabilidade de infecção</b>	Dor ou rigidez articular e nenhum dos itens a seguir: 1) fator de risco; ou exame clínico; ou soltura precoce de implante (detectado à radiografia)			
<b>Sintomas</b>	Fatores de risco - Literatura	Fatores de risco - Consenso	Exame clínico	Outros
<b>Dor e rigidez articulares</b>	Infecção articular prévia Infecção superficial Obesidade Tempo cirúrgico > 2,5 h Imunossupressão	Bacteremia recente (menos de um ano) Infecção metacrônica Desordens de pele Drogadicção IV Infecção ativa em outro sítio Infecção ou colonização recente por MRSA (menos de três anos)	Edema, vermelhidão, calor Fistula associada ao sítio cirúrgico	Soltura precoce (menos de cinco anos) do implante detectada à radiografia

Reproduzida 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.



**Figura 1.** Algoritmo do tratamento da infecção protética aguda ou subaguda<sup>30</sup>.



**Figura 2.** Algoritmo do tratamento de infecções não qualificadas para desbridamento + retenção<sup>30</sup>.

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 et al. demonstraram que níveis de PCR e VHS retornam a valores inferiores aos pré-operatórios em 30 e 80 dias, respectivamente, após ATJ<sup>21</sup>. Piper et al. reportaram valores de corte de 14,5 mg/l e 19 mm/h para PCR e VHS, respectivamente, para o diagnóstico de IATJ<sup>22</sup>.

Na última década, numerosos estudos abordaram a avaliação de novos biomarcadores no líquido sinovial, os quais mostram resultados promissores. A alfadefensina demonstrou sensibilidade e especificidade muito altas. É produzida localmente na articulação e não parece ser influenciada pelo tratamento antibiótico antes da avaliação diagnóstica. No entanto, esse teste é caro e ainda não se encontra disponível em todos os hospitais. Outro biomarcador sinovial, esterase leucocitária, também demonstrou valor de diagnóstico. É testada em uma almofada reagente colorimétrica. Apresenta as vantagens de ser simples e fornecer resultados em tempo real. A interleucina 6 (IL-6) mostrou melhor desempenho diagnóstico no líquido sinovial do que no soro. Os custos são bastante altos e esse teste não está disponível em todos os hospitais.

PCR pode ser medida no soro e no líquido sinovial. PCR sinovial apresentou valor diagnóstico. Equipamento laboratorial de rotina que analisa PCR sérica pode ser usado para testar PCR sinovial. PCR não elevada no líquido sinovial não exclui a infecção. Deve-se ter cuidado para levar em consideração o exame físico e a história, porque PCR é um marcador inespecífico da inflamação aguda<sup>23</sup>.

Exames de imagem também podem ser utilizados para complementar o es-

tudo, embora não sejam primordiais nem excludentes de diagnóstico infeccioso. A radiografia simples em anteroposterior e posterior é útil quando avaliada comparativamente às imagens anteriores. Reação periosteal, migração de componentes e osteólise são sinais de possíveis envolvimento infecciosos. Cintilografia óssea, tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET-Scan também podem ser utilizadas, resguardando-se indicação e objetivos. A cintilografia com tecnécio-99m possui alta sensibilidade, embora pouca especificidade para infecção, podendo ser falso-positiva até um ano após o procedimento primário em razão de remodelação óssea<sup>24</sup>.

Com a utilização de índio-111 em leucócitos marcados, acurácia de 81% tem sido alcançada no diagnóstico de IATJ. Há recomendação da AAOS para utilizar 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 limita tal uso. Com alterações técnicas, ressonância nuclear magnética pode ser útil em efetuar o diagnóstico, principalmente relacionado a implantes femorais. Já PET-Scan tem apresentado acurácia de 77,8% no diagnóstico de infecção, com sensibilidade de 90% e especificidade de 89,3%<sup>25</sup>.

A etapa seguinte da investigação é a aspiração articular do líquido sinovial periprotético. A análise laboratorial deve ser realizada para quantificar o número total de células e o diferencial de polimorfonucleares. Atualmente, considera-se critério de infecção valor celular total de 1.100 a 3.000/μl com contagem de neutrófilos de pelo menos 60%. A cultura do aspirado tem o objetivo de identificar o germe e o padrão de sensibilidade. O uso de Gram não tem sido indicado, dadas as suas baixas sensibilidade e especificidade. Já

para casos agudos, valores de corte de 27.800 células/μl têm sido utilizados, com valor preditivo positivo de 94%, enquanto outros marcadores não têm se mostrado úteis, dada a resposta inflamatória normal no pós-operatório mediato<sup>26</sup>.

A cultura deve ser realizada para germes aeróbios, anaeróbios e fungos, com tempo suficiente para observar o crescimento de germes fastidiosos. Culturas de trajetos fistulosos ou *swabs* não têm sido validadas. Um número superior a três amostras deve ser colhido de locais diferentes e, preferencialmente, com tempo de interrupção de antibiótico superior a duas semanas. Estudos mostram sensibilidade de cultura de 60%, com técnicas laboratoriais clássicas de cultura, todavia técnicas recentes de sonificação têm atingido valores de sensibilidade de 83,3%<sup>27</sup>. Em casos de culturas negativas, recomenda-se análise histológica com biópsia de corte-congelamento peroperatória se cirurgia é realizada ou mesmo repetição da punção articular, podendo esta ser feita guiada por ecografia.

Em casos de baixa probabilidade de IATJ com culturas e demais propedêuticas negativas, recomenda-se observá-la por três meses e reavaliá-la no fim desse período.

O somatório de história clínica, alterações laboratoriais e culturas orienta e permite concluir que se trata de quadro infeccioso. Em cerca de 5% a 10% das vezes, alterações podem existir em toda propedêutica, entretanto sem confirmação por cultura. Barbari et al. reportaram a importância da orientação do tratamento de acordo com toda a investigação e não somente com o resultado de cultura. Ao avaliarem 897 casos de infecção periprotética, encontraram 7% deles com culturas falso-negativas. Todos esses casos foram submetidos a tratamento cirúrgico-medicamentoso, com taxa de sobrevida em cinco anos superior a 70%<sup>28</sup>.

## TRATAMENTO

O objetivo primordial no tratamento de IATJ é erradicar a infecção, com o alívio da dor e o restabelecimento da função sendo objetivos secundários, mas não menos importantes. Desbridamento com retenção (D+R) e troca em tempo único (1T) são menos utilizados. Além disso, longo tempo entre a colocação de espaçador e a troca por implante definitivo (2T)<sup>29</sup> e terapia de supressão (TS) foram corriqueiramente propostos. Segawa et al. definiram quatro fases clínicas de IATJ, que são úteis para orientar o tratamento: infecção identificada no momento do procedimento; infecção aguda pós-operatória; identificação anos após o procedimento original advinda de foco distante; infecção crônica.

Entretanto, atualmente, prefere-se o protocolo de Zimmerli et al., visto que permite uma condução mais individualizada dos casos, levando em consideração a temporalidade da infecção, a condição de fixação e cobertura do implante, o crescimento bacteriano e seu padrão de sensibilidade, além de distinguir determinadas condições modificadoras: agentes de difícil tratamento, condições gerais do paciente e/ou do procedimento cirúrgico<sup>30</sup>.

Os tratamentos cirúrgicos existentes em caso de quadro infeccioso são: D+R, 1T ou 2T, artroplastia de ressecção, artrodese, amputação e TS. A escolha da melhor forma de condução depende das condições do paciente, do implante e do germe isolado, preferindo-se seguir as orientações indicadas pelas figuras 4 e 5. D+R é uma boa opção a 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, adequadas, o implante esteja estável e exista agente antimicrobiano de ação eficaz.

Recomenda-se antibioticoterapia venosa inicial, de duas a quatro semanas,

com conversão para seguimento oral após esse período<sup>31</sup>. Byren et al. demonstraram sobrevida livre de infecção após tratamento com D+R para próteses infectadas de 82% de sua série em seguimento de 2,3 anos. Associados à falha, havia tratamentos artroscópicos, infecções em procedimentos de revisão e infecções por *S. aureus*. Trebse et al. aplicaram o protocolo de D+R em uma série de 24 pacientes com sobrevida de 86% em três anos e definiram como fatores de sucesso do tratamento a presença de implante estável, a ausência de fístulas contíguas ao componente protético e a duração da sintomatologia inferior a três semanas<sup>32</sup>.

Todavia, se tais condições não são preenchidas, a retenção do implante não é garantida. 1T é uma boa opção quando há boa cobertura cutânea, ausência de comorbidades no paciente e a infecção não é causada por germes multirresistentes.

Jamsen et al. reportaram taxa de erradicação de infecção que variou de 73% a 100% em um seguimento de 122 meses, com troca do implante em tempo único associado à terapia antimicrobiana<sup>33</sup>.

Após realizarem troca em 1T, Singer et al. obtiveram índice de controle de infecção de 95% e escores funcionais comparáveis a revisões em 2T em pacientes selecionados. Porém, nesses casos, foi necessário desbridamento radical de todos os tecidos suspeitos, incluindo ligamentos colaterais, levando à instabilidade ligamentar, sendo necessária a substituição por uma prótese do tipo constrita (Hinge)<sup>34</sup>. Se todos esses critérios não são preenchidos, a melhor opção é a troca do implante 2T. Haleem et al. reportaram taxa de sucesso de 93,5% em cinco anos e de 85% em dez anos de seguimento<sup>35</sup>. Nesses casos, recomenda-se realizar o segundo tempo no menor período possível (duas a quatro semanas), o que garante a diminuição de custos e do período de internação. Se o paciente não apresenta condições

clínicas de novo procedimento, TS com medicação antimicrobiana é uma opção. Todavia, nesses casos, o objetivo passa a ser o controle das manifestações agudas, e não a erradicação da infecção. Já artrodese e amputação são opções a pacientes imunocomprometidos e àqueles em que uma nova artroplastia não agregaria melhor função.

O espaçador pode ser empregado em casos de troca 2T, todavia seu uso durante até duas semanas tem sido defendido, visto agir após como corpo estranho e facilitar a adesão do biofilme. Outro tema ainda em discussão é a agregação de antibiótico ao cimento do espaçador e sua concentração. Até o presente momento, inexistente padronização da quantidade utilizada pela literatura. Empiricamente, tem sido utilizado 10% do peso do cimento, o que representa 1 g de vancomicina para cada sachê de cimento (40 g). Sabe-se que altas doses de antibiótico podem alterar as propriedades na matriz do cimento, enfraquecendo-o.

Além do tratamento cirúrgico que deve ser sempre individualizado, deve-se manter terapia com antibióticos. Recomendam-se seis meses de tratamento a pacientes com IATJ, dadas as desfavoráveis condições de cobertura cutânea. Idealmente, o agente antimicrobiano deve ter ação bactericida contra germes fastidiosos e germes produtores de biofilme.

Antes de iniciar qualquer tratamento, deve-se testar a suscetibilidade do germe e discutir regimes alternativos, dada a crescente resistência<sup>36</sup>. Ao seguir essa linha de raciocínio, tem se enfatizado a utilização combinada de rifampicina com quinolonas, com bons resultados em estudos *in vitro*, animais e clínicos. Outras alternativas como a utilização de linezolida, sulfametoxazol-trimetoprim e minociclina são possíveis, embora até hoje não tenham sido reportados estudos clínicos validando sua utilização. A melhor opção é discutir

com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar local a melhor forma de condução medicamentosa.

O emprego desse protocolo tem sido validado por diversos autores: Giuliere et al.<sup>37</sup> reportaram 83% de cura, enquanto Trampuz et al.<sup>38</sup>, Tsukayama et al.<sup>39</sup>, Meehan et al.<sup>40</sup> e Betsch et al.<sup>41</sup> observaram cura em 90%, 91%, 89% e 57%, respectivamente. Esse último trabalho apresentou valores inferiores aos demais

pela maior prevalência de cirurgias 2T, o que sinaliza a favor do incremento de casos com doença mais avançada e/ou microrganismo mais virulento. Outra observação vista em todos os estudos anteriores é que a utilização do procedimento cirúrgico e a proposta de antibiótico do protocolo aumentam significativamente a taxa de cura em relação a outras formas de tratamento. Como fatores de risco para falhas terapêuticas,

foram reportados: 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 realizados, com menos complicações e morbimortalidade (Figuras 3 a 12).



Figura 3

Figura 4

Figura 5

Figura 6



Figura 7

Figura 8

Figura 9

Figura 10



Figura 11

Figura 12

**Figuras 3 a 12.** Sequência radiológica de caso com soltura séptica de prótese total tratada com retirada, colocação de espaçador e revisão após seis semanas de antibioticoterapia venosa específica. **Figuras 3 e 4.** Artrose pré-operatória. **Figuras 5 e 6.** Pós-operatório imediato, sem sinal de osteólise. **Figuras 7 e 8.** Soltura séptica com áreas de osteólise em fêmur e tíbia. **Figuras 9 e 10.** Espaçador após retirada dos implantes. **Figuras 11 e 12.** Prótese de revisão após o término do tratamento da infecção.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahomed NN, Barrett J, Katz JN, et al. Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1222-8.
2. 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.
3. Windsor RE, Bono JV. Infected total knee replacements. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994;2:44-53.
4. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *AAOS Instruct Course Lect.* 1999;48:111-22.
5. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:45-51.
6. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:52-6.
7. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1247-54.
8. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, et al. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* 2008;23:984-91.
9. Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly. *Clin Infect Dis.* 2001;32:419-30.
10. Sculco TP. The economic impact of infected joint arthroplasty. *Orthopedics.* 1995;18:871-3.
11. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infections. In: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. *Infections associated with indwelling medical devices.* 3. ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 2000. p. 173-209.
12. Lidgren L. Joint prosthetic infections: a success story [editorial]. *Acta Orthop Scand.* 2001;72:553-6.
13. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, et al. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty.* 2009;24(6 suppl.):84-8.
14. Marchant MH Jr, Viens NA, Cook C, et al. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:1621-9.
15. Winiarsky R, Barth P, Lotke P. Total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:1770-4.
16. Galat DD, McGovern SC, Larson DR, et al. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:48-54.
17. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, et al. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty.* 2007;22(6 suppl. 2):24-8.
18. Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:349-56.
19. Schafroth M, Zimmerli W, Brunazzi M, et al. Infections. In: Ochsner PE, ed. *Total hip replacement.* Berlin: Springer-Verlag, 2003. p. 65-90.
20. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses: a review and recommendations for prevention. *Clin Orthop.* 1988;229:131-42.
21. Carvalho Júnior LH, Santos RL, Mendonça CJA, et al. 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 [online].* 2006;14(3):161-4.
22. Piper KE, Fernandez-Sampedro M, Steckelberg KE, et al. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection. *PLoS ONE.* 2010 Feb;5(2): e9358.
23. Signori A, Scofienza LM, Borens O, et al. Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(4):971-88.
24. 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.
25. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, et al. The promising role of 18F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med.* 2001;42:44-8.
26. Bedair H, Ting N, Jacovides C, et al. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:34-40.
27. Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, et al. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res.* 2011 Apr;29(4):617-22.
28. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1113-9.
29. Langlais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:637-40.
30. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351:1645-54.
31. Byren I, Bejon P, Atkins BL, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jun;63(6):1264-71. Epub 2009 Mar 31. Erratum in: *J Antimicrob Chemother.* 2011 May;66(5):1203.
32. Trebbe R, Piset V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Feb;87(2):249-56.
33. Jämsen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, et al. Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach. *Acta Orthop.* 2009 Feb;80(1):67-77. Review.
34. Singer J, Merz A, Frommelt L, et al. High rate of infection control with one-stage revision of septic knee prostheses excluding MRSA and MRSE. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:1461-71.
35. Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term follow-up of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;428:35-9.
36. Anderl JN, Zahller J, Roe F, et al. Role of nutrient limitation and stationary phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1251-6.
37. Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, et al. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection.* 2004; 32:222-8.
38. Trampuz A, Cattelan C, Flückiger U, et al. Treatment outcome of prosthetic joint infection: ten years cohort study (1994-2003) [abstract K-883]. In: Program and abstracts of the 45<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington, DC). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2005:47.
39. 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.
40. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, et al. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:845-9.
41. Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, et al. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 15;46(8):1221-6.