

MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

DESEMPENHO DA ESTERASE LEUCOCITÁRIA NO DIAGNÓSTICO RÁPIDO DA
INFECÇÃO PERIPROTÉTICA DE QUADRIL

Augusto Carlos Maciel Saraiva

Rio de Janeiro
2019

MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD
Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

DESEMPENHO DA ESTERASE LEUCOCITÁRIA NO DIAGNÓSTICO RÁPIDO DA
INFECÇÃO PERIPROTÉTICA DE QUADRIL

Augusto Carlos Maciel Saraiva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientadores: Prof.^a. Dra. Juliana Arruda
Prof. Dr. Marco Bernardo Cury

Rio de Janeiro
Fevereiro
2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

S243d Saraiva, Augusto Carlos Maciel.
Desempenho da esterase leucocitária no diagnóstico rápido da infecção
periprotética de quadril / Augusto Carlos Maciel Saraiva. — 2019.
103f.

Orientadores: Juliana Arruda e Marco Bernardo Cury.
Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema
Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2019.

1. Artroplastia de Quadril. 2. Infecção. 3. Líquido Sinovial. 4. Cirurgia
de Revisão. 5. Esterase Leucocitária. 6. Ortopedia. I. Arruda, Juliana; Cury,
Marco Bernardo, orient. II. Título.

NLM WE 855

MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD
Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

DESEMPENHO DA ESTERASE LEUCOCITÁRIA NO DIAGNÓSTICO RÁPIDO DA
INFECÇÃO PERIPROTÉTICA DE QUADRIL

AUGUSTO CARLOS MACIEL SARAIVA

Banca examinadora:

Dra. Anneliese Fortuna da A. F. da Costa - Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia

Dra. Carolina Arana - Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Veronica Aran Ponte - Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia

Dra. Ana Carolina Leal de Oliveira (suplente) - Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia

Rio de Janeiro
Fevereiro
2019

Dedico minha dissertação à pessoa que me deu força, coragem e sabedoria para que mais esta etapa da minha formação acadêmica e profissional fosse cumprida, Ana Carolina Leal de Oliveira, minha Carol que eu amo. Sem sua ajuda é certo que eu não teria chegado até aqui. Ela já tem meu coração e agora para sempre terá meu carinho e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, por ser minha força interior, além de representar a minha fé naqueles problemas da vida cotidiana onde a ciência ainda não conseguiu esclarecer de forma racional.

Agradeço aos meus pais e irmão, formam meu núcleo familiar, por quem tenho amor incondicional.

Aos meus pais, Marcos e Givanilda, que me deram a base moral e o apoio, que me permitiu fazer minhas melhores escolhas.

Ao meu irmão, Marcos Saraiva, que é sem dúvidas a melhor pessoa que eu conheço e com quem quero aprender sempre.

Ao meu segundo núcleo familiar, Ricardo, Rosane, Anderson Cleyton, Gabi e Lizete, que estão sempre torcendo por mim.

Agradeço aos meus orientadores, Dra. Juliana e Dr. Marco Bernardo, pela ajuda e pelo tempo investido na minha formação, vocês terão sempre meu respeito e admiração.

Agradeço à toda equipe de professores, secretaria e à coordenação do mestrado pela organização e disponibilidade em sempre ajudar.

Agradeço à minha banca de qualificação, Dra. Rafaela Sartore, Dra. Carolina Arana e Dra. Viviane Marangoni, pelas considerações e críticas construtivas que lapidaram o conhecimento bruto inicial desta dissertação.

Agradeço ao INTO, referência no tratamento das fraturas complexas e reconstrução óssea na América latina, local onde me tornei cirurgião de quadril e agora inicio minha vida como pesquisador.

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar do estudo e que foram a base desta dissertação. A todas as pessoas anônimas para mim, que são os funcionários do INTO, que

participaram direta ou indiretamente das etapas de coleta e análise das amostras, com especial agradecimento ao Dr. George e Dr. Rui por esta ajuda.

Agradeço à Policlínica Naval de Niterói, em especial ao Capitão de Corveta Carlos que, em palavras dele, é nosso "irmão mais velho" e à diretora e Comandante Capitão de Fragata Nilce Sanny.

Por último, mas não menos importante agradeço mais uma vez a Dra. Ana Carolina Leal, exemplo de pesquisadora, por quem nutro uma admiração e amor sem igual.

**“Se enxerguei mais longe, foi porque me apoiei
sobre os ombros de gigantes”**

Isaac Newton

RESUMO

SARAIVA, AUGUSTO CARLOS MACIEL. DESEMPENHO DA ESTERASE LEUCOCITÁRIA NO DIAGNÓSTICO RÁPIDO DA INFECÇÃO PERIPROTÉTICA DE QUADRIL. Rio de Janeiro, 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) - Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Ministério da Saúde, 2019.

A infecção articular periprotética (IAP) é uma das complicações mais frequentes e graves da artroplastia total de quadril (ATQ). A presença de IAP requer a adoção de medidas terapêuticas específicas, frequentemente havendo necessidade de cirurgia de revisão. O diagnóstico preciso e o tratamento adequado são imprescindíveis para evitar a perda funcional e a evolução para infecção sistêmica. Entretanto, o diagnóstico correto da IAP é um desafio, uma vez que ainda não há um método diagnóstico padrão ouro, e os critérios diagnósticos existentes se baseiam em achados cirúrgicos e testes sorológicos, histológicos e microbiológicos, que são imprecisos e demorados. Entre os exames preconizados, a pesquisa de esterase leucocitária (PEL) tem as vantagens de fornecer resultados rápidos, “à beira do leito” (“*point of care*”), e ser de baixo custo, além de apresentar boa acurácia, de acordo com estudos internacionais. Seu desempenho na população brasileira, no entanto, é pouco conhecido. Dessa forma, este estudo se propõe a avaliar o desempenho da PEL para identificação da IAP pós ATQ nos pacientes submetidos à cirurgia de revisão da ATQ no INTO. Foram incluídos os pacientes nos quais foi possível coletar líquido sinovial (LS) durante o procedimento cirúrgico. Para diagnóstico de IAP foram utilizados os critérios preconizados pela Sociedade de Infecção Musculoesquelética. O valor diagnóstico da PEL foi comparado aos exames de cultura microbiológico, avaliação histopatológica da membrana periprotética, velocidade de hemossedimentação, quantificação de proteína C reativa no plasma, contagem de células brancas no LS e percentual de polimorfonucleares no LS. Foram incluídos no estudo 53 pacientes, sendo 25 (54,3%) homens e 21 (45,6%) mulheres. Dezesete pacientes tiveram diagnóstico de IAP confirmado, dos quais quinze tiveram crescimento de microrganismos na cultura do tecido periprotético. Foi possível realizar a PEL em 42 pacientes, 15 do grupo infecção e 27 do grupo não infecção. A PEL do líquido sinovial apresentou valores de sensibilidade e especificidade de 53% e 100%, respectivamente. A sensibilidade da PEL foi inferior apenas à sensibilidade do teste microbiológico. A baixa sensibilidade encontrada sugere que a PEL não deve ser utilizada como exame de triagem de IAP, já que seu valor preditivo negativo baixo (79,4%) não permite que o resultado negativo seja utilizado para excluir a hipótese de infecção. A especificidade e o valor preditivo positivo alto, aliados à rapidez, baixo custo e possibilidade de ser utilizada no intra-operatório, faz da PEL um exame bastante útil dentro do arsenal diagnóstico da IAP. Quando positiva, a PEL confirma o diagnóstico de infecção, sendo, portanto, capaz de mudar a conduta do cirurgião durante uma cirurgia de revisão classificada inicialmente como asséptica, de acordo com a avaliação pré-operatória. Desta forma recomendamos o uso rotineiro da PEL em todas as revisões aparentemente assépticas de quadril.

Palavras-chave: Artroplastia de Quadril; Infecção Articular Periprotética; Líquido Sinovial; Cirurgia de Revisão; Esterase Leucocitária.

ABSTRACT

SARAIVA, AUGUSTO CARLOS MACIEL. PERFORMANCE OF LEUCOCITARY ESTERASE IN THE RAPID DIAGNOSIS OF HIP PERIPROTETIC INFECTION. Rio de Janeiro, 2019. Master Thesis. (Master's Degree in Applied Sciences to the Musculoskeletal System) - National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad, Ministry of Health, 2019.

Periprosthetic Joint Infection (PJI) is one of the most frequent and severe complications of total hip arthroplasty (THA). The presence of PJI requires the adoption of specific therapeutic measures, often requiring revision surgery. Accurate diagnosis and adequate treatment are essential to restore patient function and inhibit evolution to systemic infection. However, the correct diagnosis of PJI is challenging, since there is not such a gold standard, highly accurate, diagnostic method for this disease. PJI diagnosis is currently based on the combination of surgical findings and serological, histological and microbiological tests that are imprecise and time consuming. Among the exams recommended, the test of leukocyte esterase (TLE) has the advantages of providing quick results, at bed side ("point of care"), with low cost, besides having good accuracy, according to international studies. Its performance in the Brazilian population, however, is unknown. Thus, this study proposes to evaluate the performance of the TLE for the identification of the PJI post THA in patients submitted to revision surgery of THA, treated at INTO. Patients in whom was possible to collect synovial fluid (SF) during the surgical procedure were included. The criteria recommended by the Musculoskeletal Infection Society were used for the diagnosis of PJI. The diagnostic value of TLE was compared to microbiological culture, histopathological evaluation of periprosthetic membrane, erythrocyte sedimentation rate, plasma C-reactive protein quantification, white cell count in SF and percentage of polymorphonuclear in SF. The study included 53 patients, of which 25 (54.3%) were men and 21 (45.6%) were women. Seventeen patients had the diagnosis of infection confirmed, of which fifteen had growth of microorganisms in the periprosthetic tissue culture. It was possible to perform TLE in 42 patients, 15 of the infection group and 27 of the non-infection group. The TLE presented values of sensitivity and specificity of 57% and 100%, respectively. The sensitivity of TLE was significantly reduced in comparison to sensitivity of microbiological test. The low sensitivity suggests that TLE should not be used as an IAP screening test, since its low negative predictive value (79.4%) does not allow that the negative result lead to the exclusion of the hypothesis of infection. However, specificity and high positive predictive value, combined with the rapidity, low cost and possibility of being used intraoperatively, make TLE a very useful exam within the diagnostic arsenal of PJI. When positive, TLE confirms the diagnosis of infection and is, therefore, able to change the surgeon's behavior during revision surgery initially classified as aseptic, according to the preoperative evaluation. In this way, we recommend the routine use of TLE in all apparently aseptic hip revisions.

Keywords: Hip Arthroplasty; Periprosthetic Joint Infection; Synovial fluid; Revision Surgery; Leucocyte Esterase.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	V
RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XII
LISTA DE FIGURAS	XIII
LISTA DE QUADROS E TABELAS	XIV
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Artroplastia total de quadril	1
1.1.1 Infecção Articular Periprotética.....	3
1.1.2 Diagnóstico de Infecção Periprotética da Artroplastia Total de Quadril	10
2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo Principal	25
3.2 Objetivos Específicos	25
4 METODOLOGIA	26
4.1 Desenho do estudo	26
4.2 População de estudo	26
4.3 Coleta de dados e espécimes clínicos	27
4.4 Análise histopatológica	29
4.5 Análise microbiológica	29
4.6 Contagem de células do líquido sinovial	30
4.7 Avaliação da esterase leucocitária.	30
4.7.1 Validação da fita de urianálise.....	31
4.8 Parâmetros adotados	32
4.9 Análise estatística	33

5	RESULTADOS.....	35
5.1	Caracterização da amostra	35
5.2	Avaliação dos parâmetros propostos pelo GICIPA	38
5.2.1	Critérios maiores	39
5.2.2	Critérios menores.....	41
6	DISCUSSÃO.....	51
7	CONCLUSÃO	59
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
	ANEXO A	67
	ANEXO B	68
	ANEXO C	70

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

µl	Microlitro
AP	Anteroposterior
ATQ	Artroplastia Total de Quadril
AUC	Área sob a curva, do inglês <i>area under the curve</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAE	Centro de Atenção Especializada
CCBS	Contagem de células brancas
DP	Desvio padrão
ECN	Estafilococos coagulase-negativos
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético, do inglês <i>ethylenediamine tetraacetic acid</i>
EL	Esterase leucocitária
EUA	Estados Unidos da América
FEL	Fita de esterase leucocitária
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
GICIPA	Grupo Internacional de Consenso sobre Infecção Periprotética Articular
h	Hora
I&D	Irrigação e desbridamento
IAP	Infecção articular periprotética
ICC	Índice de comorbidade de Charlson
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corporal
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
Kg	Quilograma
L	Litro
LS	Líquido sinovial
m	metro
máx	Máximo
mg	Miligrama
min	Mínimo
mm	Milímetro
n	Número
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
PEL	Pesquisa de esterase leucocitária
PMN	Polimorfonucleares
RNM	Ressonância nuclear magnética
ROC	Característica de Operação do Receptor, do inglês <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SIME	Sociedade de infecção musculoesquelética
TC	Tomografia computadorizada
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VN	Verdadeiros negativos
VP	Verdadeiros positivos
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação dos componentes da artoplastia total de quadril.....	2
Figura 2: Formação de biofilme na IAP.	7
Figura 3: Exame de cintilografia óssea para diagnóstico da infecção articular periprotética.	19
Figura 4: Pesquisa de esterase leucocitária.....	22
Figura 5: Fluxograma do estudo.	36
Figura 6: Classificação da infecção articular periprotética, segundo Zimmerli.....	40
Figura 7: Velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa.	42
Figura 8: Contagem de células brancas no líquido sinovial.	43
Figura 9: Percentual de células polimorfonucleares no líquido sinovial..	45
Figura 10: Validação do lote de fitas de urianálise.....	47

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Definição de Infecção Articular Periprotética.....	12
Quadro 2: Principais características observadas nos diferentes tipos de membranas periprotéticas através da avaliação histopatológica da membrana periprotética.	17
Quadro 3: Índice de comorbidade de Charlson (Adaptado de QUAN et al., 2011).....	30
Quadro 4: Valores de referência dos critérios menores.....	33
Tabela 1: Descrição dos parâmetros diagnósticos dos pacientes excluídos do estudo.....	36
Tabela 2: Comparação entre os pacientes excluídos e incluídos do estudo.	36
Tabela 3: Descrição dos pacientes submetidos à cirurgia de revisão de artroplastia total de quadril incluídos no estudo – variáveis contínuas	38
Tabela 4: Descrição das variáveis categórica e ordinal da amostra estudada.....	38
Tabela 5: Caracterização dos subgrupos de pacientes diagnosticados com e sem infecção articular periprotética	39
Tabela 6: Patógenos isolados na cultura de espécimes periprotéticos e sua frequência no grupo de pacientes com infecção confirmada.....	41
Tabela 7: Avaliação do desempenho diagnóstico dos testes preconizados pelo GICIPA. ...	49
Tabela 8: Avaliação da sensibilidade de pesquisa de esterase leucocitária em relação ao demais testes avaliados.	50
Tabela 9: Descrição dos parâmetros diagnósticos dos pacientes que apresentaram resultado falso negativo na pesquisa de esterase leucocitária.	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 Artroplastia total de quadril

A artroplastia total de quadril (ATQ) é um procedimento cirúrgico que consiste na substituição da cabeça do fêmur, do colo do fêmur e do acetábulo por próteses artificiais, visando a restauração da integridade e funcionalidade desta articulação (CALLAGHAN et al., 2016). Cerca de 90% dos pacientes submetidos a este procedimento apresentam diagnóstico de osteoartrite da articulação do quadril, entretanto, outras condições como fraturas ou más formações pélvicas também podem ser tratadas por esta modalidade terapêutica (NATIONAL JOINT REGISTRY, 2017).

Nas ATQs são utilizados diversos materiais, que vão desde polímeros e cerâmicas, até ligas metálicas, para constituir basicamente dois componentes protéticos principais: o componente acetabular e o componente femoral. Nas artroplastias que cimentam o acetábulo (“cimentadas”), o componente acetabular é constituído de polietileno que se fixa ao osso através do cimento de polimetilmetacrilato. Já nas artroplastias não cimentadas, em geral, o componente acetabular é constituído por dois elementos: uma cúpula feita de liga metálica que fica em contato com o osso acetabular (*metal back*) e um componente conhecido como *insert*, que se acopla a cúpula metálica e pode ser constituído de polietileno, cerâmica ou metal. O componente femoral das ATQs, em geral, se divide em haste femoral e cabeça femoral. A haste femoral se insere no canal do fêmur e é constituída por ligas metálicas de cromo-cobalto ou titânio onde a diferença entre elas se dá no coeficiente de elasticidade não interferindo na durabilidade da haste de paciente para paciente. A cabeça femoral, em geral, se acopla ao colo da haste femoral e é constituída por ligas metálicas de cromo-cobalto ou cerâmica, a cabeça femoral juntamente com

o insert acetabular constituem o par tribológico que determina grande parte do custo e da durabilidade da prótese (**Figura 1**).

A ATQ é um dos verdadeiros trunfos da medicina moderna, sendo o tratamento de maior sucesso para alívio dos sintomas causados pela artrite do quadril. Poucas intervenções médicas proporcionam tanto benefício para o paciente e para a sociedade. É preciso, no entanto, respeitar as indicações cirúrgicas apropriadas para que o resultado cirúrgico satisfatório seja alcançado

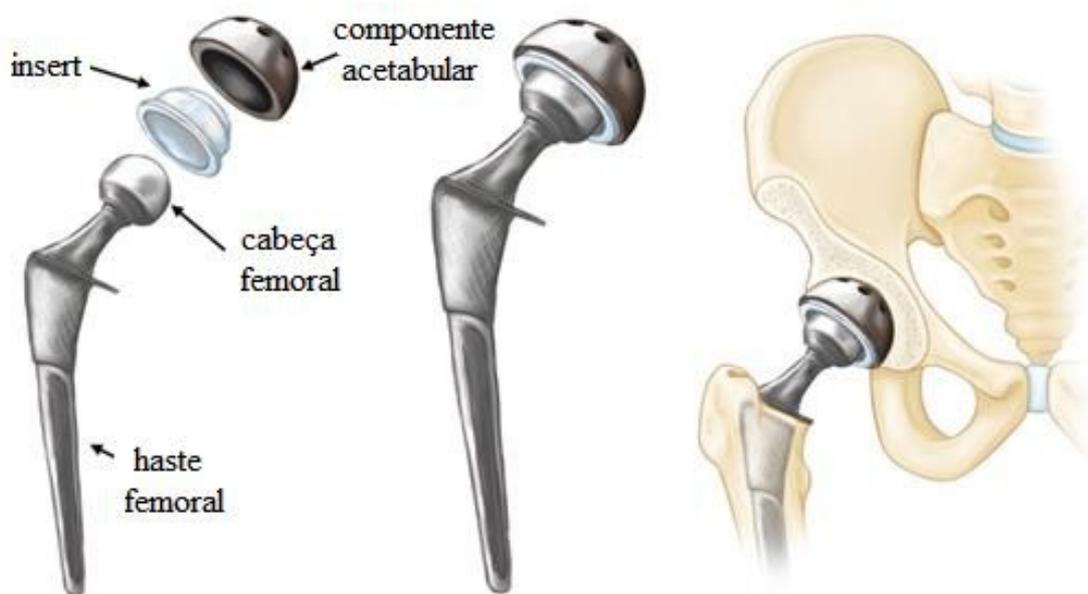


Figura 1: Representação dos componentes da artroplastia total de quadril. A imagem da esquerda mostra os componentes individuais. No centro, os componentes estão montados, demonstrando a estrutura final do implante. Na direita está evidenciado o posicionamento do implante na articulação do quadril. Adaptado de *OrthoInfo AAOS*¹.

Estudos estimam um aumento progressivo no número de ATQ nos próximos anos. Dados do registro de artroplastias do Reino Unido apontam um aumento de 14% no número total de ATQ realizadas em 2016 em relação a 2015, foram de 87.733 cirurgias realizadas em comparação com 86.496 no ano anterior (REGISTRY, 2017). Os dados de seguimento de longo prazo da ATQ mostram sobrevida do implante, após 25 anos pós-operatório, de 90%. Desta forma, um grande número de pacientes operados consegue manter os componentes femoral e acetabular originais da primeira cirurgia até a morte (RANAWAT et al., 1995).

▪ ¹ Disponível em: < <https://orthoinfo.aaos.org/en/treatment/total-hip-replacement> > Acesso em out.2018

Devido às novas e constantes melhorias nas técnicas operatórias, instrumentação cirúrgica e *design* das próteses, além de uma melhor compreensão dos mecanismos de falha protética, os resultados da ATQ continuam a melhorar (NATIONAL JOINT REGISTRY, 2017, 2017; SPRINGER et al., 2017).

Quando o procedimento de ATQ falha, uma nova cirurgia é indicada para corrigir a falha. Este novo procedimento cirúrgico é chamado de cirurgia de revisão de artroplastia. Recentemente, observou-se que apesar dos avanços nas técnicas e design das próteses, as taxas de cirurgias de revisão pós ATQ se mantiveram constantes (PIVEC et al., 2012). Estudos mostram que os principais motivos para cirurgias de revisão são a instabilidade (luxação recorrente, correspondendo a 22% dos casos de revisão), soltura asséptica (20%) e infecções (15%). Outras causas de falha de artroplastia são fratura periprotética, desgaste e osteólise (CALLAGHAN et al., 2016).

Na artroplastia de revisão, é fundamental distinguir se a falha da ATQ é por causa séptica (ou seja, devido à infecção) ou asséptica (não infecciosa), já que cada tipo requer um tratamento diferente (CALLAGHAN et al., 2016).

1.1.1 Infecção Articular Periprotética

A infecção articular periprotética (IAP) da ATQ é uma das complicações mais graves deste procedimento, podendo ocorrer em qualquer momento após a colocação da prótese. Estima-se que 1% a 3% dos pacientes que se submetem a ATQ desenvolverão IAP, este percentual se mantém ainda nos dias atuais (PHILLIPS et al., 2006; KURTZ et al., 2008; JÄMSEN et al., 2010). A revisão da artroplastia está associada com uma incidência ainda maior de infecção articular, de 3,2%. No Reino Unido e nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 800.000 artroplastias articulares são realizadas anualmente, com estimativa de aumento para

acima de 4 milhões até 2030 (KAPADIA et al., 2016). À medida que são realizados um maior número de artroplastias primárias, há um aumento no número de complicações deste procedimento. É relatado que a IAP representa, atualmente, 14,8% das cirurgias de revisões de ATQ, com projeção de aumento nos próximos anos (KAPADIA et al., 2016).

É importante salientar que, apesar da incidência relativamente baixa, os custos econômicos e sociais associados à IAP são bastante altos. Além de estar associada a uma significativa morbidade física e psicológica, um estudo realizado em 2016, comparando cirurgia de revisão por IAP em ATQs primárias, mostrou que os pacientes em tratamento para IAP apresentaram maior tempo de hospitalização, maior taxa de reinternação e maior custo total com o tratamento (KAPADIA et al., 2016). Outro estudo também evidenciou que, em comparação com as cirurgias de revisão asséptica, as cirurgias de revisão por IAP estão associadas a um maior número de complicações, uso prolongado de antibióticos, múltiplas reoperações, maior tempo de cirurgia, maior perda sanguínea intra-operatória e maior número de exames e visitas ambulatoriais. Constatou-se ainda que o custo do tratamento da IAP é cerca de três vezes maior que o de uma revisão asséptica (FERNANDEZ-FAIREN et al., 2013).

1.1.1.1 Classificação da infecção articular periprotética

Diversas classificações têm sido propostas para definir o momento em que ocorre a contaminação e, assim, estabelecer o provável agente etiológico envolvido na IAP e a melhor estratégia terapêutica. Um dos sistemas de classificação, com importância histórica, que ainda é utilizado atualmente, foi proposto por Fitzgerald e colaboradores (1977), que dividiram as infecções relacionadas à artroplastia da seguinte forma: (1) infecção estágio I ou aguda pós-operatória, que ocorre até três meses após a cirurgia e tem como agentes etiológicos, microrganismos de origem hospitalar e de alta virulência, capazes de se multiplicar rapidamente,

provocando sinais clínicos evidentes de infecção (ex: *Staphylococcus aureus*); (2) infecção estágio II ou tardia profunda, que aparece entre três meses e dois anos após a cirurgia. Normalmente, os pacientes que têm uma infecção no estágio II nunca tiveram um intervalo sem dor após a operação, porém os sinais aparentes de infecção surgem somente vários meses após a cirurgia de artroplastia. Os agentes etiológicos são considerados de origem nosocomial, já que a contaminação provavelmente ocorre durante o ato de implantação da prótese, porém consistem de microrganismos de baixa virulência que compõem a microbiota normal da pele, como o *Staphylococcus epidermidis*; (3) Infecção estágio III é denominada de infecção hematogênica tardia e ocorre mais de dois anos após a cirurgia. O estágio III inclui infecções frequentemente causadas por disseminação hematogênica de microrganismos. Os pacientes com infecção estágio III geralmente apresentam um longo período pós-operatório assintomático, antes de surgirem sintomas crescentes de dor e comprometimento da função do quadril operado. Alguns autores categorizam a infecção estágio III como infecção hematogênica aguda, porque a maioria das infecções estágio III apresentam um início agudo dos sintomas na articulação prostética afetada e estão associadas a uma bacteremia documentada ou suspeita. As fontes primárias mais comuns da bacteremia que dão origem à infecção estágio III são as infecções de pele, do trato respiratório, dentárias, intestinais e do trato urinário. Os agentes etiológicos são de origem comunitária e são determinados pela fonte aparente de bactérias; infecções dentárias estão associadas à bacteremia por *Streptococcus viridans* e bactérias anaeróbias, enquanto celulites e abscessos cutâneos estão associados a *Staphylococcus aureus* ou estreptococos. As enterobactérias são originárias dos tratos gastrointestinal e geniturinário (GUSTILO et al., 1989; TSUKAYAMA et al., 1996; SLULLITEL et al., 2018).

Essa classificação foi utilizada por outros autores, como Zimmerli, que utilizou os termos precoce, intermediário e tardio para denominar respectivamente as infecções estágio I, II e III de Fitzgerald, respectivamente (ZIMMERLI, 2004).

Tsukayama modificou a cronologia da classificação de Fitzgerald e acrescentou um quarto grupo. Segundo Tsukayama, as infecções periprotéticas são divididas em quatro tipos: tipo I, conhecida como infecção pós-operatória precoce, refere-se à infecção da ferida operatória que se desenvolve menos de um mês após a cirurgia; tipo II, conhecida como infecção crônica tardia, é aquela que se desenvolve um mês ou mais após a cirurgia de artroplastia primária e tem curso clínico indolente; tipo III, conhecida como infecção hematogênica aguda, é caracterizada por bacteremia antecedente, documentada ou suspeita, e pelo surgimento agudo dos sintomas no quadril operado e tipo IV, conhecida como infecção por cultura intra-operatória positiva, que se refere à infecção oculta, diagnosticada após crescimento de microrganismo em culturas microbiológicas de amostras de tecidos ou de líquido sinovial, coletados no ato intra-operatório (TSUKAYAMA et al., 1996).

A correta classificação da IAP é importante uma vez que os casos de infecções pós-operatórias precoces, assim como infecções hematogênicas com menos de 3 semanas de sintomas, podem ser tratados com retenção dos componentes protéticos com grandes chances de cura da infecção, enquanto nos casos de infecção crônica é preciso remover e trocar todos os componentes protéticos, o que representa maior morbidade funcional do quadril afetado (HANSSEN & RAND, 1999; KURTZ et al., 2008; JÄMSEN et al., 2010). Desta forma, o diagnóstico preciso de IAP, do ponto de vista temporal, é crucial para realizar o tratamento adequado dos pacientes com infecção periprotética (KAPADIA et al., 2016; SHAHI et al., 2016).

1.1.1.2 Fisiopatologia da Infecção Articular Periprotética

A superfície das próteses utilizadas nas ATQs é um ambiente propício para o crescimento de bactérias. Alguns estudos mostram que mesmo pequenas quantidades destes

microrganismos são capazes de colonizar estes implantes. Somado a isso, os granulócitos presentes no tecido periprotético apresentam menor capacidade de combater infecções, uma vez que a presença de um "corpo estranho", como os componentes protéticos, leva estas células a estarem parcialmente degranuladas e a produzirem menos espécies reativas de oxigênio, configurando uma imunodeficiência local. Este conjunto de fatores constitui o cenário ideal para o estabelecimento das IAPs (ROCHFORD et al., 2012; NAIR et al., 2014).

A formação de biofilmes é uma característica importante das IAPs (**Figura 2**). Estas estruturas são formadas por bactérias que se agregam e formam uma unidade estruturada e funcional, envolta por um polímero extracelular rico em açúcares, que confere a ela resistência contra fatores externos. Estima-se que entre 65 e 80% de todas as infecções humanas estejam relacionadas a formação de biofilme, especialmente aquelas que envolvem implantes médicos, como próteses e cateteres. Diversos microrganismos podem crescer em biofilmes, sendo de especial interesse as bactérias *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos (ECN), como o *Staphylococcus epidermidis*, os principais agentes bacterianos envolvidos nas IAPs (ESPOSITO & LEONE, 2008; GBEJUADE et al., 2014; NAIR et al., 2014).

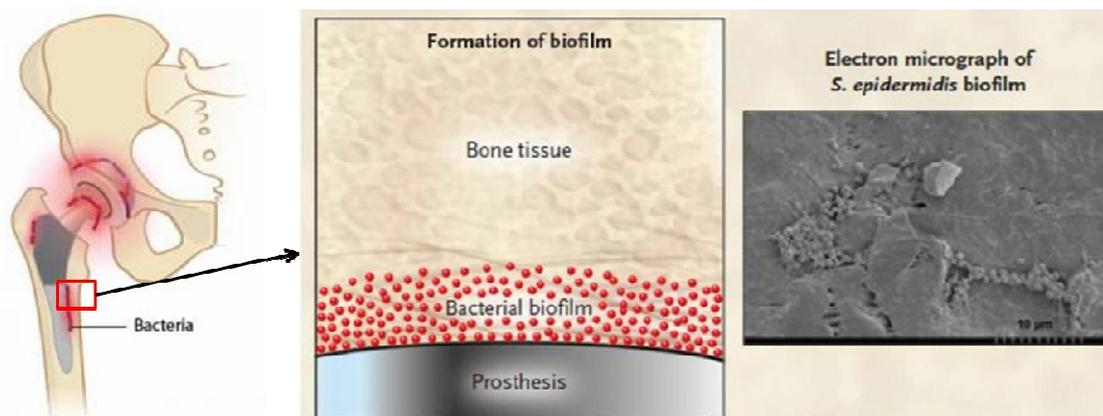


Figura 2: Formação de biofilme na IAP. Representação esquemática de uma infecção periprotética da artroplastia de quadril, mostrando a colonização bacteriana dos componentes femorais e acetabulares. A magnificação mostra a formação de biofilme bacteriano na superfície protética na interface com o tecido ósseo. Por último, a imagem de uma microscopia eletrônica de varredura de um biofilme bacteriano de *S. epidermidis*. Adaptado de DEL POZO et al., 2009.

As bactérias presentes nos biofilmes são cerca de 10 a 100 vezes mais resistentes a ação de antibióticos e também menos suscetíveis a ação do sistema imune, o que torna ainda mais difícil o tratamento deste tipo de infecção (ESPOSITO & LEONE, 2008; GBEJUADE et al., 2014; NAIR et al., 2014).

Um estudo realizado em biomodelo de coelho, objetivando mimetizar o curso de uma IAP originada a partir de contaminação da prótese durante o ato cirúrgico, mostrou que inicialmente a infecção fica contida no espaço intra-articular, havendo a formação de abscesso e de granuloma rico em neutrófilos, atingindo, posteriormente, toda a região metafisária do osso periprotético (BELMATOUG et al., 1996).

1.1.1.3 Tratamento da infecção articular periprotética

Existem quatro abordagens principais para tratamento cirúrgico da IAP, sendo todos considerados procedimentos cirúrgicos de revisão de artroplastia: (1) irrigação e desbridamento (I & D), (2) revisão em um tempo, (3) revisão em dois tempos e (4) procedimentos de salvação. A decisão sobre remover ou preservar o implante é baseado na cronicidade da infecção. Uma IAP aguda se apresenta dentro de quatro semanas após a cirurgia primária ou após um evento de bacteremia (por exemplo, um procedimento dentário). Casos de IAP agudos com menos de quatro semanas podem ser tratados com I & D associado ou não a troca dos componentes protéticos móveis, como é o caso da cabeça femoral e/ou *insert* acetabular (polietileno, cerâmica ou metal). No procedimento de I & D há retenção de implante seguido por um curso de terapia antibiótica.

Além dos comentados acima, são ainda considerados pré-requisitos para realização da I&D: (1) componentes protéticos fixos e alinhados; (2) presença de microrganismos suscetíveis a antibióticos com ação em biofilme; (3) suficiente cobertura dos componentes protéticos pelas

partes moles (ZIMMERLI et al., 2004; ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015). O procedimento de I&D é uma opção atraente em termos do baixo custo relacionado a salvação do implante existente, prevenção de perda óssea e baixa necessidade de transfusão de hemoconcentrados durante o procedimento; no entanto, a taxa média de cura reportada varia entre 30-95% (SLULLITEL et al., 2018). O principal fator que influencia a taxa de cura é a virulência da bactéria que causa a IAP, seguido pelo tempo de evolução da infecção: bactérias com alta virulência e tempo de evolução da infecção com mais de quatro semanas estão associados a menores taxas de cura (KIM et al., 2011; SLULLITEL et al., 2018).

Na IAP acometendo a articulação por mais do que quatro semanas, a capacidade de controlar a infecção por I & D é baixa e a troca dos componentes protéticos é necessária; nestes casos opta-se pela ATQ de revisão em um ou dois tempos.

A ATQ de revisão em um tempo é caracterizada pela remoção do implante antigo coberto por biofilme e substituição por novos implantes, além de desbridamento dos tecidos inviáveis, no mesmo ato cirúrgico. Geralmente é optado, se possível, por uma ATQ com cimento impregnado com antibiótico para atingir um elevado nível local de antibióticos. Após a revisão em um tempo, o paciente é submetido a protocolo de antibioticoterapia intravenosa por período de tempo variável (WINKLER, 2012; CHEN et al., 2014; ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015). O interesse global na revisão em um tempo tem crescido recentemente, especialmente na Europa. Este procedimento é efetivo no tratamento da IAP, com taxa de cura de 85,5% (CHEN et al., 2014; ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015). No entanto, existem contraindicações para revisão em um tempo, são elas: 1) dois fracassos anteriores da ATQ de revisão em um tempo; 2) IAP com cultura negativa; 3) infecção polimicrobiana; 4) presença de organismos altamente resistentes à antibioticoterapia (ex. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina) e 5) pacientes com falta de cobertura de partes moles periprotética (ZIMMERLI et al., 2004; WINKLER, 2012; CHEN et al., 2014; ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015).

A revisão em dois tempos é o procedimento de escolha para tratamento da IAP nos EUA. Nesta abordagem, todos os passos da cirurgia em um tempo são seguidos, excluindo o reimplante. No lugar da prótese de reimplante é usado um espaçador de cimento ósseo impregnado com antibiótico; este espaçador pode ser de dois tipos: (1) estático ou (2) dinâmico. Após o implante do espaçador, é aplicado um curso de 4-6 semanas de antibioticoterapia intravenosa, seguida de criteriosa reavaliação clínica e laboratorial dos pacientes para fins de critério de cura da IAP (PARVIZI et al., 2012; ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015). A revisão em dois estágios tem uma taxa de sucesso de 90,1% (CHEN et al., 2014; ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015).

Os procedimentos de salvação são aplicados apenas em casos extremos, onde os pacientes têm perda óssea maciça, várias falhas nas cirurgias de revisão, infecção persistente ou naqueles casos em que os pacientes preferem uma única cirurgia definitiva para resolução da IAP (CALLAGHAN et al., 2016).

A IAP representa um desafio ao cirurgião ortopédico tanto em relação ao seu diagnóstico quanto ao seu tratamento. Ao mesmo tempo que ainda não há um critério padrão de diagnóstico para distinguir as revisões sépticas das assépticas, são grandes as controvérsias em relação à conduta terapêutica adequada para o tratamento deste tipo de infecção (AGGARWAL et al., 2013; BROCHIN et al., 2018).

1.1.2 Diagnóstico de Infecção Periprotética da Artroplastia Total de Quadril

A presença de IAP requer a adoção de medidas terapêuticas específicas, frequentemente havendo necessidade de cirurgia de revisão, como anteriormente mencionado. Dessa forma, o diagnóstico preciso desta condição é de extrema importância uma vez que influencia diretamente na escolha da conduta terapêutica mais adequada (HUERFANO et al., 2017).

O diagnóstico de IAP pode ser desafiador nos casos em que o paciente não apresenta fístula ativa no local de cirurgia prévia nem sinais clínicos evidentes. As manifestações clínicas são bastante variáveis, dependendo da virulência do patógeno, mecanismo de infecção e resposta imune do paciente (TANDE & PATEL, 2014). É comum o paciente apresentar apenas sinais de soltura protética nos exames de imagem; ou dor no quadril sem causa específica (BAUER et al., 2006; PARVIZI et al., 2011a; PARVIZI & GEHRKE, 2014; COLVIN et al., 2015). A presença de fístula é considerada uma evidência definitiva de IAP, contudo, sinais e sintomas como rubor, calor, derrame articular ou edema ao redor do quadril, dor e rigidez na articulação cirúrgica, associados a evidências radiológicas de soltura ou osteólise do implante, levam a suspeição de IAP, sendo necessários exames laboratoriais complementares para confirmar ou afastar o diagnóstico (OUSSEDIK et al., 2012; TANDE & PATEL, 2014; HUERFANO et al., 2017).

As infecções agudas frequentemente cursam com reação inflamatória local e sistêmica, este quadro clínico característico não é visto nos pacientes com infecção crônica, tornando o diagnóstico ainda mais difícil (ENAYATOLLAHI e PARVIZI, 2015).

Ainda não existe um método diagnóstico padrão ouro que tenha especificidade e sensibilidade suficientes para ser usado isoladamente para o diagnóstico da IAP. O cirurgião ortopédico se apoia em um conjunto de parâmetros clínicos, de imagem e laboratoriais para definição do diagnóstico de IAP (BAUER et al., 2006).

Em resposta às inconsistências em relação ao diagnóstico de IAP e com o intuito de fornecer uma definição universal de IAP que pudesse ser usada tanto na prática clínica quanto em publicações de pesquisa, o grupo de trabalho da Sociedade de Infecção Musculoesquelética² (SIME) desenvolveu critérios diagnósticos para IAP (PARVIZI et al., 2011b), que foram recentemente aprovados e atualizados pelo Grupo Internacional de Consenso sobre Infecção Periprotética Articular³ (GICIPA) (PARVIZI & GEHRKE, 2014; AMANATULLAH et al., 2018)

A definição da SIME baseia-se na combinação de características clínicas, laboratoriais do sangue e do líquido sinovial (LS) e análise histológica (**Quadro 1**). Embora essa definição forneça um padrão para diagnóstico e pesquisa retrospectivos, ela também apresenta uma complexidade que dificulta sua execução na prática clínica diária (ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015).

Quadro 1 : Definição de Infecção Articular Periprotética.

Critérios SIME	
Critérios Maiores (pelo menos 1)	Duas culturas peri-protéticas com microorganismos fenotipicamente idênticos
	Fístula contactando a articulação
Critérios Menores (pelo menos 3)	Elevação de PCR e VHS
	Leucocitose no líquido sinovial ou marcação ++ na fita de teste de esterase de leucócitos
	Elevação da percentagem de PMN sinoviais
	Resultado histológico positivo de tecido periprotético (≥ 5 neutrófilos/campo)
	Cultura positiva única

Abreviaturas: SIME: Sociedade de Infecção Musculoesquelética; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; PMN: polimorfonucleares.

De acordo com este consenso, o diagnóstico da IAP é confirmado quando: (I) houver trajeto de fístula comunicando o meio externo com a prótese e/ou (II) houver isolamento do mesmo patógeno em duas ou mais culturas microbiológicas do tecido periprotético ou líquido sinovial separadas entre si. A presença de IAP também é confirmada quando pelos menos 3 dos

▪ ² A SIME foi fundada em 1989, e consiste num grupo educacional e científico multidisciplinar para o avanço do conhecimento no campo da infecção musculoesquelética cuja missão é de produzir conhecimento no campo da infecção musculoesquelética e seu tratamento. A SIME realiza anualmente uma reunião científica aberta que inclui simpósios interativos de especialistas reconhecidos em tópicos atuais relacionados à prática clínica, pesquisa e educação no campo da infecção musculoesquelética.

▪ ³ O GICIPA é um encontro com periodicidade de aproximadamente cinco anos que reúne centenas de profissionais de atualmente 98 países que tratam infecção musculoesquelética e se reúnem para transmitir seu julgamento sobre questões envolvendo IAP e outras infecções osteoarticulares que desafiam a comunidade ortopédica (SHOHAT et al., 2018).

seguintes parâmetros estiverem presentes: (i) níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS); (ii) aumento na contagem células brancas (CCBS) no LS ou positividade no teste da fita de esterase leucocitária; (iii) aumento da porcentagem de células polimorfonucleares (%PMN) no LS; (iv) análise histológica do tecido periprotético positiva para infecção e (v) isolamento de patógeno(s) em apenas uma amostra de tecido periprotético ou de líquido sinovial (PARVIZI et al., 2013).

1.1.2.1 Testes sorológicos

Os testes laboratoriais mais usados para diagnóstico de IAP incluem PCR e a VHS. A PCR é uma proteína produzida pelo fígado, sendo um importante marcador de reações inflamatórias agudas. Seus níveis plasmáticos são normalmente baixos, aumentando expressivamente na presença de inflamação. Já a VHS é definida como a taxa de sedimentação das hemácias no período de uma hora. A VHS varia com a forma e volume das hemácias e do conteúdo protéico do plasma, sendo amplamente utilizada como marcador de doenças inflamatórias ou infecciosas (SANTOS et al., 2000).

Apesar de sua ampla utilização, ambos são marcadores indiretos de infecção e / ou inflamação e possuem baixa especificidade para o diagnóstico de IAP (BAUER et al., 2006; DELLA VALLE et al., 2011). O verdadeiro valor diagnóstico da VHS e da PCR ocorre quando ambas se encontram elevadas, sendo descritos valores de sensibilidade de até 97,6% (CALLAGHAN et al., 2016). Os valores da especificidade estão em torno de 92,1% para o diagnóstico da IAP (PARVIZI et al., 2006; WETTERS et al., 2012). No entanto, há valores discordantes para sensibilidade do PCR e VHS combinados em torno de 87% (AGGARWAL et al., 2013). Contudo, ambos os testes apresentam baixo custo, são facilmente realizados e prontamente disponíveis na prática clínica além de serem marcadores inflamatórios séricos

comprovadamente sensíveis na detecção de IAP. Dessa forma, os testes de VHS e PCR têm grande utilidade como testes de rastreamento iniciais e devem ser solicitados em todos os pacientes que apresentam dor após artroplastia primária ou estão em programação de cirurgia de revisão de ATQ. Os testes séricos de VHS e PCR entraram como critérios menores no algoritmo diagnóstico de IAP do GICIPA (CALLAGHAN et al., 2016).

1.1.2.2 Cultura microbiológica

A cultura microbiológica é o principal método utilizado para isolamento e identificação de microorganismos envolvidos em doenças infecciosas. Para esta análise, amostras biológicas são avaliadas quanto à presença de patógenos específicos, através do crescimento destes em meio de cultura (WASHINGTON, 1996).

No contexto das IAP, diversas amostras biológicas podem ser utilizadas para isolamento dos patógenos: membrana periprotética, fluidos purulentos, líquido sinovial, fragmentos de tecidos moles adjacentes ao sítio da infecção, biópsias ósseas e componentes do implante (LARSEN et al., 2012). A amostra ideal deve refletir o processo patológico em curso e ser coletada em quantidade suficiente para a realização das análises (WASHINGTON, 1996).

A coleta de tecido periprotético juntamente com líquido sinovial para cultura e análise microbiológica, é uma etapa fundamental durante a cirurgia de revisão (CALLAGHAN et al., 2016). A cultura microbiológica da membrana periprotética foi durante muito tempo o padrão ouro isolado para o diagnóstico da IAP. Apesar de ser um exame de rotina para diagnóstico da IAP, sua sensibilidade ainda é baixa, apresentando intervalos de sensibilidade e especificidade que variam de 65% – 94% e 81% – 100%, respectivamente (SCHÄFER et al., 2008).

Diversos fatores podem afetar os resultados da cultura microbiológica, como os meios de cultura utilizados, o tempo de incubação, o uso de antibióticos antes da coleta dos espécimes e a

presença de biofilme (SCHÄFER et al., 2008; LARSEN et al., 2012). O biofilme representa um importante fator que dificulta a correta identificação dos patógenos associados à IAP. Neste sentido, diversos estudos buscam identificar metodologias que facilitem a identificação das bactérias associadas a estas estruturas. Além disso, aumentar o tempo de cultura para 7 a 14 dias, no lugar dos três dias habitualmente utilizado, também leva a um aumento significativo do valor diagnóstico desta metodologia, principalmente na identificação de microorganismos de crescimento lento associados as infecções de baixo grau, como *Cutibacterium acnes* (WASHINGTON, 1996; SCHÄFER et al., 2008; LARSEN et al., 2012; PARVIZI et al., 2014).

1.1.2.3 Análise Histopatológica de Membrana Periprotética

Durante o processo de soltura protética (séptica ou asséptica) há a formação de uma membrana de tecido conjuntivo na interface entre o osso e a prótese, chamada de membrana periprotética. Esta membrana é considerada o marcador histomorfológico de falha do implante (MORAWIETZ et al., 2006; SCHÄFER et al., 2012).

A membrana periprotética apresenta aspecto histopatológico bastante heterogêneo, tendo composição influenciada pelo processo que leva à soltura do implante (SCHROEDER et al., 2006). Em 2006, Morawietz e colaboradores propuseram um sistema de classificação histopatológica das membranas periprotéticas de pacientes com soltura protética (MORAWIETZ et al., 2006). De acordo com esta classificação, são encontrados 4 tipos de membrana (**Quadro 2**): tipo I: membrana peri-implante induzida por desgaste, caracterizada abundância de debris resultantes do desgaste do implante e pela presença de macrófagos e células gigantes multinucleadas; tipo II: membrana periprotética do tipo infeccioso, onde predomina tecido de granulação, fibroblastos ativos, neutrófilos granulocíticos e células plasmáticas em abundância e poucos linfócitos; tipo III: membrana periprotética do tipo misto, que resulta de

uma combinação das membranas do tipo I e II; e tipo IV: membrana periprotética do tipo indiferente onde observa-se a presença de tecido fibroso rico em fibras colágeno. A classificação da membrana periprotética nos tipos II e III é considerada indicativo de infecção, devendo ser correlacionada com a sintomatologia clínica do paciente (MORAWIETZ et al., 2006; HIRSCHMANN & BECKER, 2015).

Quadro 2: Classificação de Morawietz.

Classificação	Característica
TIPO I	-Membrana periprotética com reação gigantomacrocitária a partículas de material sintético. -Ausência de critérios histológicos indicativos de infecção
TIPO II	- Membrana periprotética do tipo infecciosa - Análise histológica de tecido periprotético mostrando número ≥ 23 neutrófilos em 10 campos de grande aumento (400x)
TIPO III	- Membrana periprotética do tipo infecciosa com reação gigantomacrocitária a partículas de material sintético. - Análise histológica de tecido periprotético mostrando número ≥ 23 neutrófilos em 10 campos de grande aumento (400x)
TIPO IV	-Membrana periprotética do tipo fibrosa -Ausência de partículas de material sintético e de critérios histológicos indicativos de infecção

A remoção desta membrana é uma etapa importante durante a cirurgia de revisão. Dessa forma, ela pode ser facilmente coletada e avaliada histologicamente para identificação do tipo de inflamação envolvido no processo de soltura do implante (SCHÄFER et al., 2012).

Diversos estudos demonstraram que a presença de neutrófilos infiltrados na membrana periprotética está correlacionada com o diagnóstico de soltura séptica do implante. Dessa forma, a análise histopatológica da membrana periprotética no diagnóstico de IAP se baseia na

contagem de neutrófilos em campos de grande aumento microscópico (400x). O protocolo de análise histológica do GICIPA aceita como infecção uma contagem maior do que 5 neutrófilos em pelo menos 5 campos de grande aumento (MUSSO et al., 2003; PARVIZI et al., 2011b). Contudo, em 2009, Morawietz e colaboradores analisaram 147 membranas periprotéticas obtidas de pacientes com soltura de implante, séptica ou asséptica, submetidos à cirurgia de revisão da ATQ e correlacionaram a contagem de neutrófilos da membrana com os resultados das culturas microbiológicas. Foi demonstrado que a identificação de 23 neutrófilos em 10 campos apresentava maior sensibilidade e especificidade (77% e 97% respectivamente), em relação a análise de 5 neutrófilos em 5 campos (73% e 95% respectivamente), (MORAWIETZ et al., 2009).

1.1.2.4 Avaliação clínica e exames de imagem na infecção articular periprotética

Diversos tipos de exames de imagem podem auxiliar no correto diagnóstico das IAP, contudo, poucas evidências suportam o uso de exames de imagem para o diagnóstico de infecções, sendo este tipo de exame raramente utilizado de forma isolada para o diagnóstico da IAP (TIGGES et al., 1994; SQUIRE et al., 2011; TANDE e PATEL, 2014).

Achados em radiografias simples como a reação periosteal e o rápido desenvolvimento de radiolusência óssea periprotéticos estão comumente associados à infecção e podem ser identificados em até 20% das radiografias. Apesar das radiografias simples apresentarem sensibilidade e especificidade baixas para diagnóstico de IAP, elas fazem parte da avaliação inicial de um paciente submetido à ATQ que apresenta dor e são indicadas para todos os pacientes com suspeita de IAP, já que é possível detectar alterações radiográficas sugestivas de IAP e de outras causas de falha de ATQ, além de auxiliar no planejamento cirúrgico (TIGGES et al., 1994).

Deve-se suspeitar de IAP nos casos de soltura radiográfica identificada nos primeiros anos de pós-operatório. Além disso, toda osteólise que apareça precocemente, ou seja, na primeira década de pós-operatório, deve ser considerada secundária a IAP e não ao desgaste proveniente da superfície de rolamento entre a cabeça e o acetábulo protético (CALLAGHAN et al., 2016).

Especificamente, nos casos em que a suspeita de IAP é alta e nenhum líquido sinovial pode ser obtido por meio de punção articular, os estudos de imagem de medicina nuclear (cintilografia) podem ser usados como uma ferramenta de segunda linha para ajudar o diagnóstico da IAP (**Figura 3**) (KINOV et al., 2009).

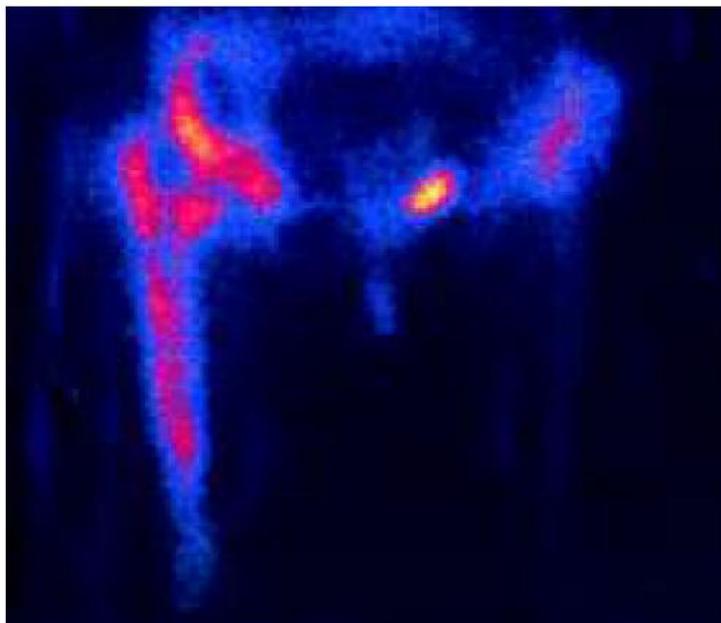


Figura 3: Exame de cintilografia óssea para diagnóstico da infecção articular periprotética. Cintilografia óssea acima mostrando aumento da captação de radionuclídeos na região periprotética em paciente diagnosticado com infecção periprotética (KINOV et al., 2009).

A cintilografia óssea com Tecnécio-99 é incapaz de diferenciar a falha séptica da falha asséptica; no entanto, a cintilografia com leucócitos marcados com Índio 111 demonstrou ser um teste bom para diagnóstico de IAP. Especificamente, eles têm um alto valor preditivo negativo e são úteis para afastar infecção quando seu resultado é negativo. Testes de medicina nuclear não

são recomendados em pacientes candidatos a revisão de artroplastia ou nos quais o diagnóstico de IAP já está estabelecido (CALLAGHAN et al., 2016). Embora amplamente utilizados no passado, os estudos de medicina nuclear são, atualmente, raramente usados na avaliação da IAP, já que são testes caros e exigem equipamentos especializados além de experiência por parte do radiologista na obtenção de informações precisas (CALLAGHAN et al., 2016).

Técnicas avançadas de imagem, incluindo tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), permanecem inconclusivas além de não serem recomendadas para o diagnóstico de IAP (CALLAGHAN et al., 2016). A RNM demonstrou ser altamente sensível em detecção de osteomielite e infecção em tecidos moles, mas apresenta imprecisão em casos de infecção crônica ou na detecção de IAP devido aos artefatos radiográficos dos implantes metálicos (CALLAGHAN et al., 2016).

1.1.2.5 Análise de Líquido Sinovial

A análise do líquido sinovial periprotético é considerada por muitos como o teste de maior valor diagnóstico de IAP (CALLAGHAN et al., 2016). Uma vez que o líquido sinovial é obtido, diversos biomarcadores podem ser analisados.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu biomarcador como uma medição que reflete uma interação entre um sistema biológico e um perigo potencial, que pode ser químico, físico ou biológico. No campo da medicina diagnóstica, este termo refere-se a uma molécula ou parâmetro biológico que pode ser utilizado como um indicador de determinado estado fisiológico ou de doenças. Exemplos de biomarcadores incluem desde frequência cardíaca e pressão arterial, até exames laboratoriais bioquímicos mais complexos de sangue, outros tecidos, líquidos e secreções corporais (MAYEUX, 2004).

Trabalhos recentes apontaram diversos biomarcadores promissores no diagnóstico da IAP, como: alfa-defensina, lactoferrina, elastase de neutrófilos e outros (DEIRMENGIAN et al., 2014). Especificamente para o líquido sinovial, os biomarcadores de maior relevância no diagnóstico de IAP são: (1) contagem de leucócitos; (2) porcentagem de neutrófilos; (3) presença de esterase leucocitária (EL). Além dos biomarcadores já citados, o líquido sinovial é analisado para pesquisa de crescimento bacteriano através de meios de cultura aeróbicos, anaeróbicos. As colorações de Gram não são recomendadas para diagnosticar IAP porque apresenta uma sensibilidade muito baixa e, portanto, oferece pouca informação adicional (TANDE e PATEL, 2014). Vários estudos relataram que a sensibilidade da coloração de Gram no tecido varia de 0 a 27%, com uma especificidade de 98% (DELLA VALLE et al., 2011; TANDE e PATEL, 2014).

A punção do quadril para obtenção de líquido sinovial é um procedimento invasivo que requer o uso de orientação fluoroscópica e representa custos para o paciente e para o sistema de saúde. Desta forma a realização da punção deve se basear na presença de critérios de indicação. O paciente candidato à punção aspirativa do quadril é aquele com suspeita de IAP que apresenta tanto VHS quanto PCR elevados (CALLAGHAN et al., 2016). Quando a cirurgia de revisão estiver planejada, uma aspiração articular intra-operatória é sempre indicada (CALLAGHAN et al., 2016).

1.1.2.6 Pesquisa de Esterase Leucocitária

Ainda hoje se busca por um teste diagnóstico de IAP que possua suficiente confiabilidade, acurácia, sensibilidade e especificidade. A necessidade de um teste rápido fez com que a pesquisa de esterase leucocitária (PEL) se tornasse um método de rotina no diagnóstico da IAP em grandes centros do mundo (PARVIZI et al., 2011a).

A PEL é um exame comumente realizado em amostras de urina, como parte da investigação de elementos anormais, especificamente para a detecção de leucócitos, sendo muito utilizada devido à rapidez do método e fácil interpretação de resultados. O teste colorimétrico para pesquisa de elementos anormais na urina contém almofadas de reagentes para aferição de pH, glicose, cetonas, proteína, nitritos, sangue e EL.

A PEL urinária é um método diagnóstico colorimétrico e produz resultados semi-quantitativos que são lidos pela comparação com as cores impressas na etiqueta do produto, sendo um método já consagrado como ferramenta de apoio no diagnóstico não só de infecção do trato urinário, mas também de peritonite e corioamnionite (KESKI-NISULA et al., 1997; ZIAEI et al., 2005; NGUYEN-KHAC et al., 2008).

A EL é uma enzima presente em neutrófilos ativados, os quais encontram-se aumentados nos sítios de infecção (PARVIZI et al., 2011a). É possível detectar indiretamente, através da PEL, a presença destes neutrófilos, já que a fita muda de cor ao entrar em contato com a EL liberada após lise da membrana celular destas células pelo detergente presente na fita. A mudança de cor da fita varia de acordo com o tipo de tira usada (PARVIZI et al., 2011a). A mudança colorimétrica ocorre porque na almofada há um substrato que é hidrolisado pela ação da EL, desenvolvendo cor azul. Com a finalidade de reduzir o tempo de reação foram realizadas alterações na composição da fita e ela passou a adquirir a cor púrpura na presença de EL. A intensidade de cor é proporcional ao número de leucócitos presentes na amostra. A cor final desta reação é lida pelo usuário como negativo (branco), traço (levemente arroxeadada), + (roxo claro), ou ++ (roxo escuro) (**Figura 4**).



Figura 4: Pesquisa de esterase leucocitária. Gabarito colorimétrico de interpretação do teste da esterase leucocitária mostrando as cores e suas respectivas leituras (Adaptado de PARVIZI et al., 2011).

Embora a PEL urinária não tenha sido desenvolvida para o líquido sinovial, já foi verificada sua utilidade para o diagnóstico de IAP e, por isso, está sendo usada clinicamente para essa finalidade (WETTERS et al., 2012; ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015), além de fazer parte de um dos critérios menores definidores de infecção pela SIME e pelo GICIPA (PARVIZI et al., 2011b; PARVIZI & GEHRKE, 2014) (**Quadro 1**).

Trabalhos que avaliaram o uso da PEL para o diagnóstico das IAP foram realizados por meio da aplicação de uma gota de líquido sinovial na almofada da fita de teste urinário no local reservado para detecção da EL (PARVIZI et al., 2011b).

A PEL é um método rápido, de fácil execução e de baixo custo. Parvizi e colaboradores (2011a) demonstraram que este teste pode ser útil no diagnóstico da IAP, com valores de sensibilidade de 80,6% e especificidade de 100% para uma leitura de ++ na fita; quando considerado como resultado positivo as leituras + ou ++, foram encontrados valores de sensibilidade de 93,5% e especificidade de 86,7% (PARVIZI et al., 2011a). Da mesma forma, Wetters e colaboradores (2012) encontraram resultados de sensibilidade e especificidade que variaram entre 92,9% e 100% e entre 77,0% e 88,8%, respectivamente, para a detecção de IAP (WETTERS et al., 2012). A grande variação de valores ocorreu provavelmente devido às diferentes definições usadas para diagnóstico de infecção nos diversos trabalhos. Muitos trabalhos consideram como IAP o crescimento de bactérias em apenas uma amostra de tecido, ou utilizaram valores de ponto de corte de CCBS no LS diferentes dos preconizados nos critérios do

GICIPA. A falta de um padrão único de definição diagnóstica de IAP é uma importante limitação para a interpretação desses dados, uma vez que diferentes definições de IAP podem levar a diferentes resultados e conclusões (WETTERS et al., 2012).

A mudança de cor da fita da PEL corresponde a quantidade de enzima presente nos neutrófilos do líquido sinovial (PARVIZI et al., 2011a); se o resultado da PEL for de ++, isto é equivalente ao limiar diagnóstico de IAP pela contagem de células brancas totais do líquido sinovial (CCBS-LS), desta forma ambos se equivalem como critérios diagnósticos menores pela GICIPA (PARVIZI et al., 2011a). Além disso, a PEL é um método fortemente correlacionado com o % PMN no LS e com os níveis séricos de VHS e PCR, no diagnóstico de IAP (PARVIZI et al., 2011a, 2012).

A desvantagem da PEL é ser um método que sofre influência da contaminação do LS pelo sangue do paciente. Quando há presença de contaminação com sangue na amostra de LS, esta não pode ser lida no intra-operatório imediatamente; por recomendações do fabricante é necessário realizar centrifugação da amostra para separar as hemácias do LS (PARVIZI et al., 2011a).

As vantagens da PEL como um método alternativo à CCBS-LS para diagnóstico de IAP são: (1) rapidez, já que a CCBS-LS demora 30 minutos (em condições ideais) ou mais, enquanto na PEL em 2 minutos é possível ter a leitura (PARVIZI et al., 2011a; COLVIN et al., 2015); (2) preço, já que 100 fitas de urinálise contendo PEL podem ser adquiridas por 50 dólares (COLVIN et al., 2015); (3) disponibilidade; (4) valor diagnóstico semelhante à CCBS-LS (PARVIZI et al., 2011a; ENAYATOLLAHI e PARVIZI, 2015; SHAFIFY et al., 2015). Shafafy e colaboradores (2015) mostraram grande correlação da mudança de cor da PEL com CCBS-LS ≥ 1600 células/ μ L, no entanto, este trabalho não usou os critérios da GICIPA para diagnóstico de IAP, além de ter usado uma fita de urinálise semi-quantitativa, impossibilitando a comparação com o sistema de cruces da PEL de outros trabalhos (SHAFIFY et al., 2015).

2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

O correto diagnóstico da infecção articular periprotética (IAP) ainda representa um grande desafio ao cirurgião ortopédico. A busca por um método mais prático, rápido e barato fez com que a pesquisa de esterase leucocitária (PEL) fosse incorporada aos critérios diagnósticos de IAP. A PEL consiste em uma ferramenta capaz de modificar a conduta do cirurgião ainda no intra-operatório, possibilitando maiores chances de cura com menor custo hospitalar e menor morbidade para o paciente. Contudo, até nosso conhecimento, ainda não há estudos nacionais que avaliem o valor diagnóstico da PEL no líquido sinovial para diagnóstico da IAP pós artroplastia de quadril.

Sendo o Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) uma unidade de referência em traumatologia e ortopedia, com importante papel como normatizador da política de saúde em traumatologia e ortopedia no país, propomos a realização de um estudo para avaliação da PEL no diagnóstico da IAP, visando identificar os pontos fortes e limitações deste exame, assim como avaliar sua aplicabilidade como exame de rotina para diagnóstico da IAP na população brasileira.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Avaliar o desempenho da pesquisa de esterase leucocitária no diagnóstico intraoperatório da infecção articular periprotética pós artroplastia total de quadril.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o resultado de leitura da pesquisa de esterase leucocitária no intra-operatório, em pacientes com e sem infecção articular periprotética;
- Comparar o desempenho da pesquisa de esterase leucocitária com os demais testes que compõem o algoritmo proposto pelo consenso internacional sobre infecção no diagnóstico da infecção articular periprotética.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo prospectivo com 53 pacientes submetidos ao procedimento de revisão de ATQ, com ou sem suspeita clínica de IAP. Durante o procedimento de revisão foram colhidas as amostras teciduais e de líquido sinovial para realização dos testes diagnósticos.

4.2 População de estudo

O estudo foi submetido ao comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Traumatologia e Ortopedia - CAAE:58096116.3.0000.5273 (**Anexo A**).

O termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (**Anexo B**) foi aplicado durante a internação do paciente para realização da coleta de líquido sinovial, juntamente com as amostras de tecido, antes da realização de quaisquer procedimentos do estudo.

A população de estudo foi composta por pacientes tratados no Centro de Atenção Especializada (CAE) do quadril do INTO entre outubro de 2016 e janeiro 2018, com prótese de quadril, que apresentavam diagnóstico de soltura protética e que foram submetidos a cirurgia de revisão de ATQ. Desta forma, os critérios de inclusão foram:

1. Pacientes em pós-operatório de cirurgia de artroplastia de quadril que foram submetidos a cirurgia de revisão desta artroplastia prévia devido falha séptica ou asséptica.
2. Aceitar participar do estudo através da assinatura do TCLE.

A coleta de amostras foi realizada, por conveniência, de acordo com a disponibilidade do pesquisador principal de coletar os dados e espécimes clínicos, com uma frequência média de duas vezes por semana. Isto contribuiu para que nem todos os pacientes operados neste período

pelo CAE do quadril do INTO fossem incluídos no estudo. Não houve, no entanto, interferência da equipe de pesquisa no agendamento dos pacientes candidatos à cirurgia de revisão de ATQ.

Os critérios de exclusão adotados foram:

1. Volume de amostra de líquido sinovial insuficiente para realização da PEL (ou seja, menor que uma gota de LS sem contaminação com sangue ou menor que três ml de LS com contaminação com sangue visível).
2. Ausência de dados suficientes para avaliação da presença de IAP segundo os critérios do GICIPA.

4.3 Coleta de dados e espécimes clínicos

Os pacientes com sinais de soltura protética foram encaminhados para o CAE do quadril, onde foram atendidos por uma equipe multidisciplinar formada por ortopedista, clínico, enfermeiros e fisioterapeutas. Para diagnóstico radiográfico de soltura foram avaliadas radiografias nas incidências: (1) panorâmica em anteroposterior (AP) da bacia com rotação interna de 15 graus dos membros inferiores e (2) perfil do quadril acometido. Os achados radiográficos de soltura dos componentes protéticos foram estabelecidos por Brand e colaboradores (1985) e Manaster (1996) da seguinte forma: (1) alargamento progressivo da zona de radiolucência em radiografias sequenciais, (2) zona de radiolucência maior de 2mm na interface osso-cimento (na ATQ cimentada) ou metal-osso (na ATQ não cimentada), (3) qualquer fratura no cimento e (4) mudança na posição de algum dos componentes de no mínimo 4mm ou 4°. Esta avaliação associada a critérios clínicos e laboratoriais serviram de base para indicar a cirurgia de revisão.

Durante o ato cirúrgico, foram coletadas amostras de membrana periprotética acetabular e femoral e LS. Para minimizar a contaminação com sangue, a coleta do líquido sinovial foi realizada por aspiração imediatamente após a artrotomia com o uso de uma agulha de calibre de 18 a 22 G.

Os fragmentos de membrana periprotética, acetabular e femoral, foram utilizados para a análise histopatológica da membrana periprotética e para os testes de cultura microbiológica. O LS foi utilizado para os testes de cultura microbiológica e para a citometria global e específica e PEL.

Os prontuários dos pacientes foram consultados para coleta dos seguintes dados clínicos e demográficos: idade, sexo, peso, altura, data da ATQ primária, data da cirurgia de revisão e resultados dos exames pré-operatórios (hemograma, VHS e PCR), causa aparente da falha, sinais e sintomas de IPA, uso de antimicrobianos nos últimos 14 dias, presença de comorbidades, imunossupressão, classificação da IAP, características da coleta do líquido sinovial e das amostras teciduais intra-operatória (presença ou não de contaminação com sangue, presença de metalose), além da presença de comorbidades, quantificadas por meio do índice de Charlson.

O índice de comorbidade de Charlson (ICC) é um método de predição de mortalidade que pondera comorbidades selecionadas que sabidamente exercem influência sobre a mortalidade hospitalar de um dado paciente. Foi utilizado o ICC modificado com doze condições clínicas pesquisadas (**Quadro 3**), onde cada condição apresenta um valor que é somado e assim calculado o ICC; quanto maior o valor do índice, maior a chance de mortalidade durante a internação (CHARLSON et al., 1987; QUAN et al., 2011).

Quadro 3: Índice de comorbidade de Charlson (Adaptado de QUAN et al., 2011)

Condição Clínica	Peso do ICC
Insuficiência cardíaca congestiva	2
Demência	2
Doença pulmonar crônica	2
Doença do tecido conjuntivo	1
Doença crônica do fígado e cirrose	1
Diabetes sem complicação	2
Hemiplegia ou paraplegia	1
Doença renal severa ou moderada	2
Tumor, Leucemia, Linfoma	2
Doença do fígado severa ou moderada	4
Tumor maligno, metástase	6
AIDS	4

4.4 Análise histopatológica

Para o exame histopatológico, dois espécimes de fragmentos de membrana foram armazenados em frasco contendo formol a 10% e enviadas para o laboratório de anatomia patológica do INTO. As amostras foram processadas e analisadas de acordo com o protocolo institucional, sendo avaliadas em grande aumento microscópico (400x) por médico patologista. Foram consideradas como indicativo de infecção as membranas classificadas como II ou III, sendo o principal parâmetro analisado a presença de número maior ou igual a 23 neutrófilos em 10 campos (MORAWIETZ et al., 2009).

4.5 Análise microbiológica

Para a realização das culturas microbiológicas, cinco fragmentos da membrana periprotética e uma alíquota de pelo menos 1 ml do líquido sinovial foram coletados, armazenados em frascos estéreis e enviados para o laboratório para realização dos testes de

cultura microbiológica, de acordo com a rotina adotada pelo laboratório do INTO (**ANEXO C**). Os espécimes foram cultivados por 14 dias e os meios de cultura para LS foram semelhantes àqueles usados no cultivo dos espécimes de tecido.

4.6 Contagem de células do líquido sinovial

Uma alíquota de um ml do líquido sinovial, obtido após coleta intra-operatória, foi armazenado em tubo de coleta de sangue à vácuo, contendo EDTA (ácido etilenodiamino tetraacético) (Labor Import) e enviada para o laboratório de análises clínicas da instituição para realização da contagem de células brancas e porcentagem de polimorfonucleares no líquido sinovial. A citometria global e específica do LS foi realizada por método automatizado em aparelho Cell Dyn 3700 SL (Abbott).

4.7 Avaliação da esterase leucocitária.

A presença da EL no fluido sinovial foi visualizada através da PEL contida em fita de urianálise padrão (ChemStrip 7 de teste urinário; Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana). Para fins de diagnóstico de IAP, a PEL, foi considerada positiva quando a fita mostrou leitura de + ou ++ (NGUYEN-KHAC et al., 2008; SCHINSKY et al., 2008) (**Figura 3**).

A análise intraoperatória da presença de EL no LS foi feita aplicando uma gota de LS diretamente sobre a almofada de EL da fita reagente, imediatamente após a aspiração, sendo o resultado lido um minuto depois e registrado em prontuário, no relato cirúrgico. De acordo com as instruções do fabricante, se a almofada de reagente indicar traço de leucócito, uma segunda leitura é necessária no 2º minuto, e esta deve ser utilizada como valor da leitura final. Se houver presença de contaminação com muito sangue na amostra de líquido sinovial, esta não poderá ser

lida imediatamente, já que, segundo o fabricante, o teste é afetado se houver contaminação de mais de 10.000 eritrócitos / μ l.

Para avaliação da presença de EL nas amostras contaminadas com sangue, o líquido sinovial coletado foi transferido para um tubo eppendorf e centrifugado a 6600 rotações por minuto (rpm) por 2 minutos seguindo os protocolos já publicados para este método (EH & PARVIZI, 2014; SHAFIFY et al., 2015). O sobrenadante obtido foi então aplicado sobre a almofada de EL da fita reagente e o resultado anotado no instrumento de coleta de dados específico do paciente. Toda a análise e preparo do LS para realizar a PEL foi feita dentro do centro cirúrgico, em uma sala reservada, contendo centrífuga e bancada para preparo de amostras biológicas para envio aos laboratórios de análise clínica e de histopatologia do INTO.

4.7.1 Validação da fita de urianálise

Para validar o lote de fitas de urianálise utilizadas neste estudo, foi realizado um teste simples de validação, utilizando concentrações conhecidas de leucócitos obtidos do sangue periférico. Para isso, foi realizada a coleta de sangue periférico, de um doador voluntário, em tubos contendo EDTA. O sangue foi incubado com tampão amônio-cloreto-potássio, a temperatura ambiente, por cinco minutos, para lise das hemácias. Ao final desta incubação, a amostra foi centrifugada a 1500 rpm por 5 minutos e lavada 2 vezes com soro fisiológico (0,9% NaCl). Ao final desta etapa, o *pellet* obtido, contendo leucócitos sem hemácias, foi ressuspenso em soro fisiológico e levada ao laboratório de análises clínicas para a determinação do número de células brancas. A partir desta quantificação, foram realizadas diluições para obtenção de três soluções contendo 25 leucócitos / μ l, 75 leucócitos / μ l e 500 leucócitos / μ l. Uma gota de cada solução foi aplicada a uma fita de teste de urianálise, na almofada referente à esterase leucocitária, e aguardado dois minutos para a leitura do resultado.

4.8 Parâmetros adotados

Para a classificação dos pacientes nos grupos infectado e não infectado, foram adotados os critérios preconizados pelo GICIPA, onde definimos infecção através do preenchimento de critérios maiores e menores. Segundo estes critérios, terá diagnóstico de infecção pacientes que apresentarem apenas um critério maior ou presença de três critérios menores.

Os critérios maiores são em número de dois:

1. Presença de trajeto de fístula comunicando o meio externo com a prótese.
2. Isolamento de patógeno por cultura de duas ou mais amostras teciduais ou de líquido sinovial separadas entre si.

Os critérios menores são em número de cinco:

1. Elevação dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) E aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS).
2. Elevação da contagem de células brancas sanguíneas (CCBS) no líquido sinovial OU + ou ++ de mudança na fita de estearase leucocitária.
3. Aumento da porcentagem de células polimorfonucleares (PMN%) no líquido sinovial.
4. Isolamento de patógeno(s) em apenas uma amostra de tecido periprotético ou de líquido sinovial.
5. Análise histológica de tecido periprotético mostrando número ≥ 23 neutrófilos em 10 campos de grande aumento (400x).

Os valores limite adotados para cada parâmetro menor estão descritos no **Quadro 4**.

Quadro 4: Valores de referência dos critérios menores.

Critérios	Tempo	
	≤ 90 dias após a cirurgia	≥ 90 dias após a cirurgia
Velocidade Hemossedimentação (mm/h)	Nenhum limiar adequado	30
Proteína C reativa (mg/L)	100	10
Contagem de células brancas no líquido sinovial (cells/μl)	10000	3000
Mudança na fita de esterase leucocitária	+ OU ++	+ OU ++
Percentual de polimorfonucleares no líquido sinovial (%)	90%	80%
Análise histológica do tecido periprotético	≥ 23 neutrófilos em 10 campos de grande aumento	≥ 23 neutrófilos em 10 campos de grande aumento

4.9 Análise estatística

Para análise descritiva dos dados relativos às características clínicas e demográficas dos pacientes foram calculadas médias, medianas, desvio padrão, intervalo interquartil (IIQ) e proporções. Os valores de sensibilidade (verdadeiros positivos (VP) / [VP + falso negativos (FN)]), da especificidade (verdadeiros negativos (VN) / [falsos positivos (FP) + VN]), do valor preditivo positivo (VPP) (VP/ [VP + FP]) e o valor preditivo negativo (VPN) (VN/ [FN + VN]), assim como as razões de verossimilhança positiva e negativa e a área sob a curva (AUC, do inglês “*area under the curve*”) da curva ROC (do inglês “*receiver operator characteristic*”) da PEL e demais critérios diagnósticos foram calculados considerando-se como padrão ouro a adaptação dos critérios definidores de infecção do GICIPA. A acurácia dos métodos diagnósticos propostos foi calculada pelo somatório dos VP e VN dividido pelo número de testes feitos. Para comparação dos valores de sensibilidade da PEL com a dos demais exames foi utilizado o teste de McNemar para comparações de proporções em amostras pareadas. O teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, indicados para a comparação de proporções em amostras não pareadas,

foram utilizados para análise de variáveis categóricas, tais como a influência de fatores modificadores no desempenho da PEL (tipo de infecção: precoce intermediário e tardia; presença de sangue no líquido sinovial; etiologia: *S. aureus* vs. não *S. aureus*). Variáveis contínuas foram analisadas pelo teste T-student ou Mann-Whitney, quando indicado. Para estimar a magnitude da associação entre variáveis foram calculados riscos relativos. Como estatística de teste foram calculados intervalos de confiança de 95% e os valores de p . O valor de p foi considerado significativo quando menor que 0,05. Todos os cálculos foram feitos usando Stata 11.0 (STATA Corp. College Station, Texas, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

No período de outubro de 2016 a janeiro de 2018 foram incluídos no estudo 53 pacientes. Destes, sete pacientes foram excluídos por não possuírem dados suficientes para confirmação ou afastamento do diagnóstico de IAP, segundo os critérios do GICIPA (**Figura 5**).

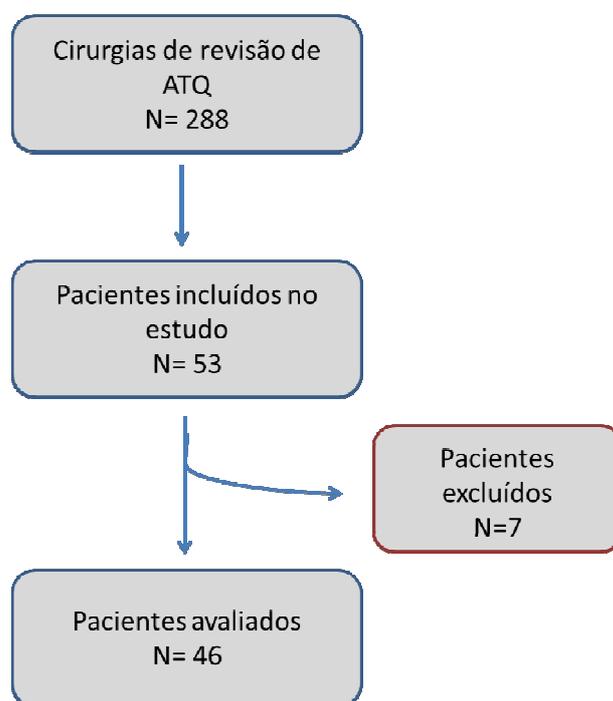


Figura 5: Fluxograma do estudo. Estão representados os pacientes submetidos à cirurgia de revisão de artroplastia de quadril no INTO, sendo indicados os pacientes incluídos e excluídos da pesquisa, para delimitação da amostra final avaliada neste estudo.

As informações referentes aos pacientes excluídos do estudo estão apresentadas na **Tabela 1** e a comparação com os pacientes incluídos no estudo, na **Tabela 2**. Não houve diferença significativa entre os pacientes incluídos e excluídos do estudo, com exceção do percentual de pacientes com critério de celularidade e percentual de polimorfonucleares avaliado, que no grupo excluído foi significativamente menor do que no grupo incluído (**Tabela 2**).

Tabela 1: Descrição dos parâmetros diagnósticos dos pacientes excluídos do estudo.

Paciente	Fístula	PCR/VHS	Microbiológico	Histopatológico	CCBS	%PMN	PEL
05	Não	Sim	SEM CRESC	Não	N.A.	N.A.	N.A.
12	Não	Não	<i>Klebsiella oxytoca</i> (1/5)	Não	N.A.	N.A.	Neg
25	Não	Sim	<i>Staphylococcus hominis</i> (1/5)	Não	N.A.	N.A.	Traço
36	Não	Sim	SEM CRESC	Não	N.A.	N.A.	Traço
41	Não	Não	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1/5), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1/5)	Não	N.A.	N.A.	N.A.
44	Não	Sim	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1/6)	Não	N.A.	N.A.	Traço
51	Não	Sim	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1/6)	Não	N.A.	N.A.	Neg

Abreviações: PCR: proteína C reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação, CCBS: contagem de células brancas no líquido sinovial, %PMN: percentual de células polimorfonucleares, PEL: pesquisa de esterase leucocitária, N.A.: não avaliado, Neg: negativo.

Tabela 2: Comparação entre os pacientes excluídos e incluídos do estudo.

Parâmetro	Excluídos (n=7)	Incluídos (n=46)	RR	(IC95%)	p
Idade (anos) - média(DP)	61 (10,1)	63 (14,1)	-	-	0,676
VHS (mm/h) - med(IIQ)	50 (31-80)	33 (20-58)	-	-	0,141
CCBS (cél./mm ³) - med(IIQ)	-	810 (600-3600)	-	-	-
Charlson - med(IIQ)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	0,849
IMC (kg/m ²) - média(DP)	30 (5,5)	30 (5,2)	-	-	0,774
Tempo cirurgia-início dos sintomas (meses) - med(IIQ)	63 (24-110)	49 (12-97)	-	-	0,576
Fístula - n(%)	0 (0%)	8 (17,4%)	0,00	-	0,577
Dor - n(%)	7 (100%)	45 (97,8%)	-	-	0,868
Febre - n(%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Calor - n(%)	0 (0%)	8 (17,4%)	0,00	-	0,577
Rubor - n(%)	0 (0%)	7 (15,2%)	0,00	-	0,575
Edema - n(%)	0 (0%)	7 (15,2%)	0,00	-	0,575
Revisão aparentemente asséptica - n(%)	6 (85,7%)	35 (76,1%)	1,76	(0,23-13,20)	1,000
Diabetes - n(%)	2 (28,6%)	5 (10,9%)	2,63	(0,63-11,0)	0,227
Sexo masc - n(%)	3 (42,9%)	25 (54,4%)	0,67	(0,17-2,71)	0,570
Critério CCBS/EL avaliado - n(%)	0 (0%)	28 (60,9%)	0,00	-	0,003
Critério PNM% avaliado - n(%)	0 (0%)	21 (45,7%)	0,00	-	0,034
Critério PCR/VHS avaliado - n(%)	7 (100%)	46 (100%)	-	-	-
Critério histopatológico avaliado - n(%)	7 (100%)	44 (95,7%)	-	-	1,000
Critério cultura avaliado - n(%)	7 (100%)	46 (100%)	-	-	-

Abreviações: RR: risco relativo, IC: intervalo de confiança, DP: desvio padrão, VHS: velocidade de hemossedimentação, CCBS: contagem de células brancas no líquido sinovial, IMC: índice de massa corporal, %PMN: percentual de células polimorfonucleares, PCR: proteína C reativa.

A amostra final foi então constituída de 46 pacientes, com média (\pm DP) de idade de 63,04 (\pm 14,07) anos, com o paciente mais novo apresentando 28 anos e o mais velho 87 anos. A média de IMC foi de 29,51 (\pm 5,2) kg/m². A mediana (IIQ) de tempo decorrido entre a primeira

cirurgia e o início dos sintomas de soltura protética foi de 41 meses (11,7 - 91,5), entre o aparecimento dos sintomas e a cirurgia de revisão foi de 32,5 meses (7,0 - 90,0) e entre a cirurgia inicial e a cirurgia de revisão foi de 104 meses (42 - 169,8). As variáveis numéricas e categóricas da amostra estudada estão resumidas na **Tabela 3** e **Tabela 4**.

Tabela 3: Descrição dos pacientes submetidos à cirurgia de revisão de artroplastia total de quadril incluídos no estudo – variáveis contínuas

Variável	média	DP	mediana	IIQ	min	máx
Idade (anos)	63,04	14,1	65	53,7 - 74,5	28	87
IMC (kg/m ²)	29,51	5,2	28,9	27,0 - 31,8	18,4	45,7
Tempo entre cirurgia primária e sintomas (meses)	66	74,7	41	11,7 - 91,5	0	336
Tempo entre cirurgia primária e cirurgia de revisão (meses)	118	91,0	104	42 - 169,8	1	349
Tempo entre sintomas e cirurgia de revisão (meses)	52	53,7	32,5	7 - 90,0	1	192

Abreviações: IMC: índice de massa corporal, DP: desvio padrão, IIQ: intervalo interquartil, min: mínimo, máx: máximo.

A amostra foi composta por 25 (54,3%) homens e 21 (45,6%) mulheres. A avaliação do ICC revelou que 89,1% dos pacientes (n=41) apresentaram ICC = 0 e 4,3% (n=2) apresentaram ICC = 1, como demonstrado na **Tabela 4**.

Tabela 4: Descrição das variáveis categórica e ordinal da amostra estudada

Variável	n	Categoria	n	%
Sexo	46	Masculino	25	54,3
		Feminino	21	45,6
Índice de Charlson	46	0	41	89,1
		1	2	4,3
		2	1	2,2
		3	1	2,2
		4	1	1,2

5.2 Avaliação dos parâmetros propostos pelo GICIPA

Os pacientes foram avaliados quanto à presença de IAP. O diagnóstico foi confirmado (grupo infecção) ou afastado (grupo não infecção) após avaliação dos resultados dos exames laboratoriais, de cultura e histopatológico, de acordo com os critérios propostos pelo GICIPA. No grupo infecção tivemos 17 pacientes (37%), já no grupo não infecção tivemos 29 pacientes (63%). No grupo infectado as medianas de idade, IMC e tempo da cirurgia primária até surgirem os primeiros sintomas foram de 71 anos, 30,4kg/m² e 13 meses, respectivamente. No grupo não infectado, as medianas de idade, IMC e tempo da cirurgia primária até surgirem os primeiros sintomas foram de 61 anos, 28,6kg/m² e 60 meses, respectivamente. As características demográficas de ambos os grupos estão resumidas na **Tabela 5**.

Não observamos na nossa amostra diferença estatística significativa entre os grupos de infectados e não infectados em relação à idade ($p=0,23$), sexo ($p=0,76$), IMC ($p=0,62$), tempo entre a cirurgia primária e a cirurgia de revisão ($p=0,06$) e o tempo entre a cirurgia de revisão e o surgimento dos sintomas ($p=0,48$). Houve, no entanto, diferença entre a data da cirurgia primária e o início dos sintomas ($p=0,043$).

Tabela 5: Caracterização dos subgrupos de pacientes diagnosticados com e sem infecção articular periprotética

	Variável	não Infecção (29)	Infecção (17)	P
Sexo	Masculino (%)	51,72%	58,82%	0,762 ^a
	Feminino (%)	48,27%	41,17%	
	Idade (anos)	61 (53 - 71,5)	71 (56 - 77,5)	0,234^b
	IMC (Kg/m ²)	28,6 (27,7 - 31,6)	30,4 (26,8 - 32,5)	0,627 ^b
	Tempo entre cirurgia primária e sintomas (meses)	60 (19 - 116,5)	13 (6 - 67)	0,043^c
	Tempo entre cirurgia primária e cirurgia de revisão (mcses)	115 (76,5 - 193,5)	58 (12,5 - 151,5)	0,066 ^b
	Tempo entre sintomas e cirurgia de revisão (meses)	36 (7,5 - 90,5)	23 (4,5 - 77)	0,480^b

As variáveis numéricas estão descritas como mediana ± intervalo interquartil. ^a teste qui quadrado ou exato de Fisher. ^b Teste *t*. ^c Teste de Mann Whitney. N=46

O diagnóstico de IAP baseado na definição de infecção do GICIPA foi considerado definitivo e utilizado para a avaliação dos critérios diagnósticos estudados, incluído a PEL.

Os pacientes infectados foram categorizados de acordo com o tempo entre a cirurgia primária e o surgimento dos sintomas, segundo a classificação de Zimmerli. Observamos que a maior parte dos pacientes do estudo apresentou infecção do tipo tardia (8/17) enquanto apenas dois dos 17(2/17) pacientes avaliados apresentaram infecção precoce (**Figura 6**).

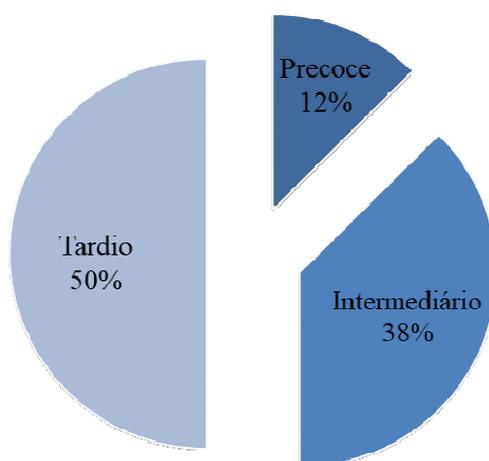


Figura 6: Classificação da infecção articular periprotética, segundo Zimmerli. Os pacientes foram estratificados segundo o tempo entre a cirurgia primária e o aparecimento dos sintomas, segundo o critério proposto por Zimmerli.

5.2.1 Critérios maiores

5.2.1.1 Fístula

Oito dos dezessete pacientes do grupo infecção apresentavam fístula, totalizando 47% destes pacientes, não sendo observadas fístulas nos pacientes do grupo não infecção, por definição.

5.2.1.2 Cultura microbiológica

No grupo de pacientes infectados 88%(15/17) tiveram diagnóstico de infecção confirmado pelo crescimento de microorganismos na cultura microbiológica do tecido periprotético, sendo importante ressaltar que estes 15/17 pacientes apresentaram dois ou mais espécimes com cultura positiva, como determinado pelo critério maior do protocolo da SIME. Em 11 pacientes, apenas um patógeno foi identificado na cultura. Nos outros quatro casos, foram isolados dois microorganismos infectantes (*Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*; *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus cohnii*; *Staphylococcus aureus* e *Proteus mirabilis*; *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus aureus*). Na **Tabela 6**, estão apresentadas as bactérias identificadas nas culturas microbiológicas dos pacientes com IAP e a frequência com que foram detectadas.

Tabela 6: Patógenos isolados na cultura de espécimes periprotéticos e sua frequência no grupo de pacientes com infecção confirmada.

Bactéria	nº de pacientes infectados
<i>Staphylococcus aureus</i>	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Staphylococcus cohnii</i>	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Staphylococcus caprae</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1

No grupo não infecção, três pacientes apresentaram apenas um espécime com cultura positiva, sendo identificada em dois casos a bactéria *Escherichia coli* e em um caso *Acinetobacter lwoffii*. A partir desta análise, encontramos associação entre o resultado positivo no teste microbiológico e a presença de infecção ($p < 0,001$). O valor de sensibilidade encontrado foi de 87,5%, com especificidade, por definição, de 100,0%.

5.2.2 Critérios menores

5.2.2.1 VHS e PCR

O valor da mediana do VHS foi de 58 (IIQ: 35 - 98,5) no grupo infecção, sendo significativamente maior que o valor observado no grupo não infecção 25 (IIQ:17 - 43,5) ($p=0,0023$) (**Figura 7A**). Para este exame, avaliamos 28 pacientes do grupo não infecção e 17 do grupo infecção, já que um paciente foi operado antes de completar 90 dias após a cirurgia inicial e nesses casos não há ponto de corte preconizado para diagnóstico de IAP, segundo o GICIPA. Identificamos que 39%(11/28) dos pacientes do grupo não infecção e que 82% (14/17) pacientes do grupo infecção apresentaram valor de VHS acima do valor de corte sendo, portanto, evidenciada associação entre valores aumentados de VHS e a IAP ($p = 0,006$). Os valores de sensibilidade e especificidade encontrados foram de 82,35% e 60,71%, respectivamente. A análise da curva ROC da VHS mostra uma AUC de 77,3 (IC95%: 62,0 - 92,6%). Quando otimizamos o ponto de corte do valor de VHS para 34mm/h, o novo valor classifica corretamente 34 dos 46 pacientes (acurácia de 73,91%), com sensibilidade de 82,35% (14/17) e especificidade de 68,97% (20/29).

Em relação a quantificação de PCR no plasma, a mediana do grupo infecção foi 24,18 (IIQ: 10,28 - 42,55) e do grupo não infecção foi de 5 (IIQ: 2,02 - 7,33), diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (**Figura 7B**). A análise da curva ROC do PCR mostra

uma AUC de 86,9% (IC95%: 74,9% - 99,0%). O ponto de corte otimizado para a amostra do estudo seria 8mg/L, o que classificaria corretamente 40 dos 46 pacientes (acurácia de 86,96%), com sensibilidade de 94,12% (16/17) e especificidade de 82,76% (24/29). Utilizando os valores de corte preconizados pelo GICIPA (>10mg/L em infecção iniciadas mais de 90 dias após a cirurgia, e >100mg/L em infecção iniciadas menos de 90 dias após a cirurgia), observamos que apenas 4 dos 29 pacientes do grupo não infecção e 13 dos 17 pacientes do grupo infecção apresentaram resultado positivo para este teste. Dessa forma, encontramos associação entre IAP e valores aumentados de PCR no plasma ($p < 0,0001$). A sensibilidade foi de 76,47% e a especificidade de 86,21%, com acurácia de 82,61% (38/46).

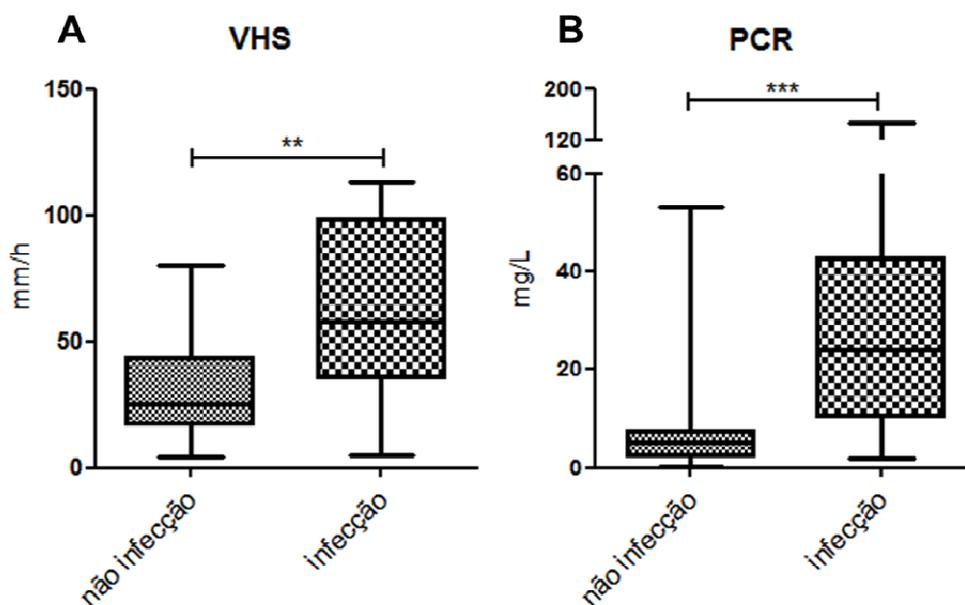


Figura 7: Velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa. A VHS (A) e PCR (B) dos pacientes do grupo infecção e grupo não infecção foram quantificadas. A linha horizontal indica a mediana dos valores obtidos. As linhas horizontais das extremidades dos retângulos representam os valores de amplitude interquartil e as barras indicam os valores mínimos e máximos para cada grupo. ** $p < 0,001$ e *** $p < 0,0001$. PCR: proteína C reativa. VHS: velocidade de hemossedimentação. Teste de Mann Whitney.

5.2.2.2 Contagem de células brancas no líquido sinovial

O parâmetro CCBS-LS foi avaliado em 21 pacientes, sendo 5 do grupo infecção e 16 do grupo não infecção. A mediana do grupo infecção foi 900 (IIQ: 755 - 8835) e a mediana do grupo não infecção foi 700 (IIQ: 275 - 3435), não havendo diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,264$) (**Figura 8**). A área sob a curva ROC foi de 67,5% (IC95%: 43,0 - 92,0%), mostrando um baixo poder discriminatório do exame na amostra analisada. Utilizando os pontos de corte sugeridos pelo GICIPA (10.000 se menos de noventa dias pós cirurgia primária, e 3.000 se mais de noventa dias), observamos resultado positivo para este teste em quatro pacientes do grupo não infecção e dois pacientes do grupo infecção, não sendo evidenciada associação entre o exame e a presença de IAP ($p = 0,598$). Encontramos valores de sensibilidade e especificidade de 40% e 75%, respectivamente.

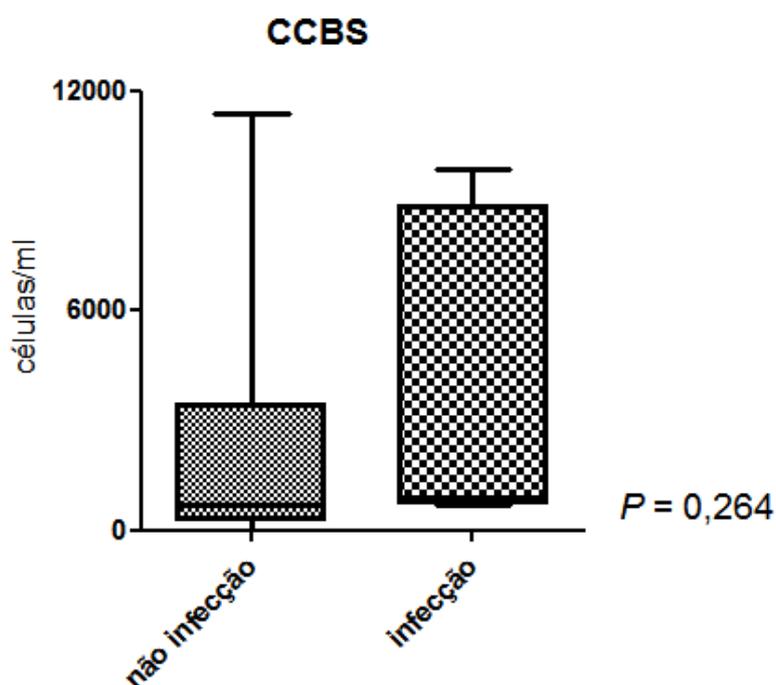


Figura 8: Contagem de células brancas no líquido sinovial. Foi determinada a contagem de células brancas no líquido sinovial dos pacientes do grupo infecção e do grupo não infecção. A linha horizontal indica a mediana dos valores obtidos. As linhas horizontais das extremidades dos retângulos representam os valores de amplitude interquartil e as barras indicam os valores mínimos e máximos para cada grupo. Teste de Mann Whitney.

5.2.2.3 Percentual de polimorfonucleares

O parâmetro de percentual de PMN foi avaliado em 21 pacientes, sendo 6 do grupo infecção e 15 do grupo não infecção. Para avaliação do percentual de polimorfonucleares no líquido sinovial, usamos o ponto de corte de 90% para os casos com menos de noventa dias pós cirurgia e de 80% para os casos com mais de noventa dias pós cirurgia, como preconizado pelo GICIPA. Identificamos que um paciente do grupo não infecção e dois pacientes do grupo infecção apresentaram resultado positivo para este exame, não sendo encontrada associação com a IAP ($p = 0,184$). A mediana do % de PMN no grupo infecção foi 74 (IIQ: 15 - 70) e no grupo não infecção foi de 30 (IIQ: 15 - 70), não havendo diferença significativamente estatística entre os grupo ($p = 0,079$) (**Figura 9**). Os valores de sensibilidade e especificidade foram 33,33% e 93,33%, respectivamente. Analisando, no entanto, o exame como variável contínua, e excluindo o paciente que foi operado antes de 90 dias após a cirurgia original, encontramos uma área sob a curva ROC de 78,6% (IC95%: 50,7% - 100,0%). O ponto de corte otimizado seria 71%, capaz de identificar corretamente 17 dos 20 pacientes avaliados, com associação significativa com o diagnóstico de infecção ($p=0,007$). Os parâmetros de desempenho do teste com o ponto de corte ajustado são: sensibilidade de 83,3%, especificidade de 85,7%, acurácia de 85,0%.

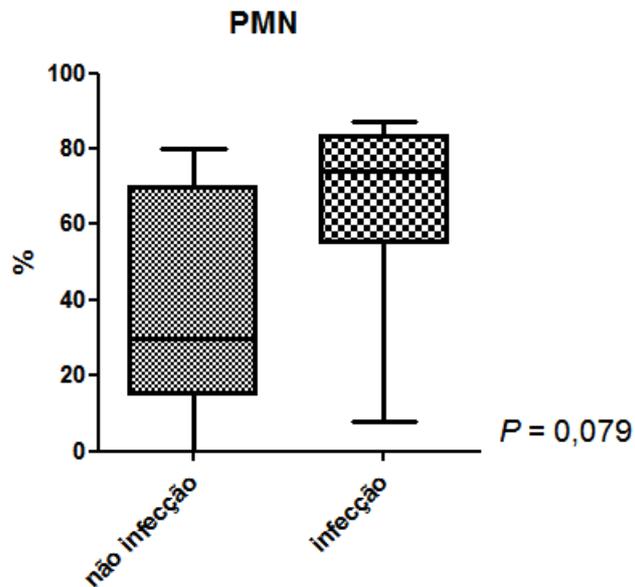


Figura 9: Percentual de células polimorfonucleares no líquido sinovial. Foi avaliado o percentual de polimorfonucleares no líquido sinovial dos pacientes do grupo infecção e no grupo não infecção. A linha horizontal indica a mediana dos valores obtidos. As linhas horizontais das extremidades dos retângulos representam os valores de amplitude interquartil e as barras indicam os valores mínimos e máximos para cada grupo. Teste de Mann Whitney.

5.2.2.4 Análise Histopatológica

A avaliação histopatológica da membrana periprotética não foi realizada em dois pacientes do grupo infectado devido problemas logísticos as amostras se perderam do caminho do centro cirúrgico até o laboratório de análises. Dos 17 pacientes deste grupo avaliados, quatro apresentaram resultado negativo neste exame. Todos os pacientes do grupo não infecção apresentaram resultado negativo no exame histopatológico, sendo encontrada associação entre resultado positivo para infecção no teste histopatológico e a presença de IAP ($p < 0,0001$). Encontramos valor de AUC ROC de $86,6\% \pm 5,9\%$ (IC95%: 75,0% - 98,2%). Os valores de sensibilidade e especificidade encontrados foram de 73,3% e 100,0%, respectivamente.

5.2.2.5 Pesquisa de Esterase Leucocitária

5.2.2.5.1 Validação do ensaio de Pesquisa de Esterase Leucocitária

Antes da utilização das fitas de urinálise para a pesquisa de esterase leucocitária no LS dos pacientes, foi feita uma validação simples do lote de fitas utilizado no estudo. Para isso, foi feito um teste, utilizando leucócitos purificados do sangue periférico, para avaliação da graduação de cor, frente às diferentes concentrações de leucócitos presentes na amostra. A variação de cor vai de branco passando por uma tonalidade bege (traços) se torna um roxo claro (uma cruz) até virar um roxo escuro (duas cruzes). Os resultados estão representados na **Figura 10**, onde foi possível validar o lote de fitas utilizado.

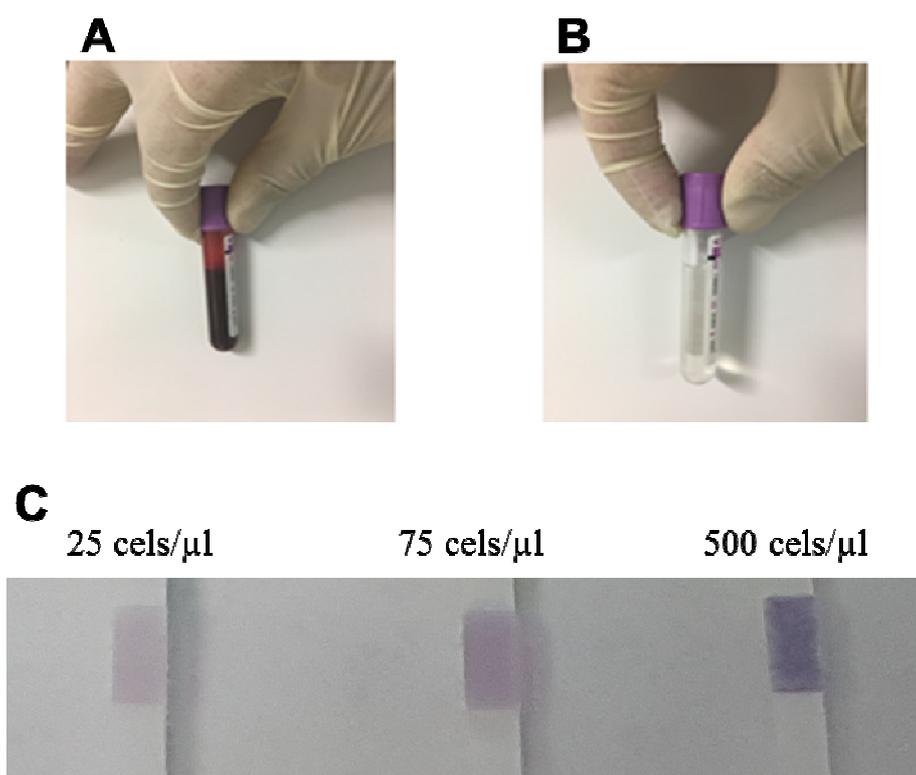


Figura 10: Validação do lote de fitas de urianálise: (A) Amostra de sangue periférico, em frasco contendo EDTA. (B) Amostra submetida à quantificação automática, após processamento para remoção das hemácias. (C) Padrão de mudança na cor das fitas testes, após a adição de uma gota das suspensões celulares contendo 25 leucócitos/ μL (traço), 75 leucócitos/ μL (uma cruz) e 500 leucócitos/ μL (duas cruzes).

5.2.2.5.2 Avaliação da Pesquisa de esterase leucocitária.

Foi possível realizar a PEL em 42 pacientes. Destes, 15 eram do grupo infecção e 27 do grupo não infecção. Destes 42 pacientes apenas 4 (9,5%) não apresentavam contaminação com sangue, sendo três do grupo não infecção e um do grupo infecção. Dos 15 pacientes do grupo infecção avaliados, 8 apresentaram resultado positivo na PEL. Nenhum paciente do grupo não infecção apresentou resultado positivo para este teste. Sendo assim, encontramos associação entre positividade no teste de PEL e a presença de IAP ($p < 0,0001$). A sensibilidade foi de 53,3% e a especificidade de 100%. Os valores de AUC ROC, sensibilidade e especificidade de todos os testes avaliados estão resumidos na **Tabela 7**.

Tabela 7: Avaliação do desempenho diagnóstico dos testes preconizados pelo GICIPA.

Exame	VPP	VPN	Sens.	Espec.	Ácurácia	LR+	LR -
Cultura microbiológica (≥ 1 culturas positivas)	83,30%	96,30%	93,80%	89,70%	91,10%	9,0625	0,069
Cultura microbiológica (≥ 2 culturas positivas)	100%	93,60%	87,50%	100%	95,60%	-	0,125
PCR	76,50%	86,20%	76,50%	86,20%	82,60%	5,5441	0,272
VHS	56%	85%	82,40%	60,70%	68,90%	2,0963	0,290
CCBS	33,30%	80%	40%	75%	66,70%	1,6	0,8
% PMN	66,70%	77,80%	33,30%	93,30%	76,20%	5	0,714
Análise Histopatológica	100%	87,90%	73,30%	100%	90,90%	-	0,266
Esterase Leucocitária	100,30%	79,40%	53,30%	100%	83,30%	-	0,466

Abreviações: PCR: proteína C reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação, CCBS: contagem de células brancas no líquido sinovial, % PMN: percentual de células polimorfonucleares, DP: desvio padrão, IC: intervalo de confiança, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo, Sens.: sensibilidade, Espec.: especificidade, LR: *likelihood ratio*.

O valor de sensibilidade encontrado para PEL foi comparado ao valor de sensibilidade observado para os demais critérios avaliados, utilizando o teste de Mc Nemar. A sensibilidade da PEL apresentou diferença apenas em relação ao teste de cultura microbiológica, não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa em relação aos outros testes avaliados (Tabela 8).

Tabela 8: Avaliação da sensibilidade de pesquisa de esterase leucocitária em relação ao demais testes avaliados.

	Cultura microbiológica	PCR/VHS	CCBS	% PMN	Análise Histopatológica
Esterase Leucocitária	0,031	0,218	0,5	0,5	1

Estão apresentados os valores de P encontrados após comparação do valor de sensibilidade da PEL em relação ao outros exames propostos pela Sociedade de Infecção Musculoesquelética, utilizando o teste de Mc Nemar.

Abreviações: PCR: proteína C reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação, CCBS: contagem de células brancas no líquido sinovial, % PMN: percentual de células polimorfonucleares.

Não houve diferença significativa de acordo com os possíveis fatores influenciadores no desempenho da PEL que foram avaliados, no caso presença de contaminação com sangue no líquido sinovial. Outros possíveis fatores que podem influenciar a análise são presença de elevadas quantidades de proteína e glicose no líquido sinovial, no entanto não puderam ser avaliados neste estudo. A sensibilidade da PEL foi de 60% entre os pacientes com infecção intermediária (3/5), e 37,5% nos pacientes com infecção tardia (3/8).

A sensibilidade da PEL entre os pacientes com sangue no LS foi de 46,2% (6/13), enquanto entre os pacientes sem sangue no LS foi de 100% (1/1), porém a amostra é muito pequena (apenas 4 pacientes sem sangue, dos quais apenas um apresentava infecção), impedindo uma comparação acurada da sensibilidade da PEL entre esses dois grupos. A sensibilidade da PEL foi de 75% entre os pacientes com infecção por *S. aureus* (3/4) e 45,5% dos pacientes com infecção por outros agentes etiológicos (5/11) ($p=0,338$).

Sete casos de resultados falso negativos foram encontrados. Destes pacientes, um apresentava fístula. Dois destes pacientes também apresentaram resultados negativos no teste de

VHS/PCR. Em cinco destes pacientes, foi realizado a contagem de células brancas no líquido sinovial, sendo em três deles encontrado resultado negativo, ou seja, valores abaixo dos pontos de corte preconizados pelo GICIPA. Em cinco pacientes foi realizada a avaliação histopatológica da membrana periprotética, sendo observado resultado negativo em quatro deles. Foi observado crescimento de microorganismos na cultura microbiológica do tecido periprotético de seis pacientes dos sete que foram classificados com falso negativos. Em cinco destes pacientes, foram identificadas duas ou mais culturas positivas. Os parâmetros diagnósticos dos pacientes falso negativos estão apresentados na **Tabela 9**.

Tabela 9: Descrição dos parâmetros diagnósticos dos pacientes que apresentaram resultado falso negativo na pesquisa de esterase leucocitária.

Paciente	Fístula	PCR/VHS	Microbiológico	Histopatológico	CCBS	%PMN	PEL
7	Não	Sim	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2/5), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2/5)	N.A.	Não	Sim	Traço
20	Não	Não	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2/5)	Não	Não	Não	Neg
22	Sim	Sim	SEM CRESC	Não	N.A.	Não	Traço
29	Não	Sim	<i>Staphylococcus cohnii</i> (2/5)	Não	N.A.	N.A.	Traço
43	Não	Sim	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (5/8), <i>Staphylococcus aureus</i> (3/8)	Sim	Sim	Sim	Traço
47	Não	Sim	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1/6)	Não	Sim	Não	Neg
50	Não	Não	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (4/6)	N.A.	Não	Não	Neg

Abreviações: PCR: proteína C reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação, CCBS: contagem de células brancas no líquido sinovial, %PMN: percentual de células polimorfonucleares, PEL: pesquisa de esterase leucocitária, N.A.: não avaliado, Neg: negativo.

Houve um caso em que a confirmação de infecção pela PEL mudou a conduta intraoperatória. Neste caso, a programação cirúrgica da revisão previa apenas a troca do componente femoral devido a aparente soltura asséptica, no entanto, após mudança colorimétrica da almofada de esterase leucocitária para uma cruz quando em contato com o líquido sinovial, foi optado pela retirada e substituição de todos os componentes protéticos. Posteriormente, o diagnóstico de infecção foi confirmado pelos critérios diagnósticos do GICIPA, com crescimento bacteriano em todos nos 5 espécimes intraoperatórios coletados.

6 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo a avaliar o desempenho da PEL para o diagnóstico de IAP numa amostra de pacientes brasileiros com IAP pós-cirurgia de artroplastia de quadril.

A literatura aponta que o sexo masculino é um fator de risco para cirurgias de revisão devido à IAP, contudo, não observamos diferenças significativas em relação à distribuição de sexo na nossa amostra de estudo. Ainda segundo a literatura, a idade não representa um fator de risco para as cirurgias de revisão devido à IAP. Nosso estudo corroborou estes resultados, ao não evidenciar diferenças de idade entre os grupos (DALE et al., 2009; PEDERSEN et al., 2010; LENGUERRAND et al., 2018).

Como esperado, observamos diferença significativa entre os grupo em relação ao tempo decorrido entre a cirurgia primária e o aparecimento dos sintomas, sendo este tempo menor no grupo de pacientes infectados. A grande maioria dos pacientes infectados apresentou infecção do tipo tardia. Outros estudos também identificaram tendência semelhante. No estudo de Tsai e colaboradores (2013), realizado com 92 pacientes diagnosticados com infecção periprotética do quadril ou do joelho, 77,8% dos pacientes apresentaram infecção tipo crônico tardia. Outro estudo, publicado em 2017, também relatou que a maioria dos pacientes avaliados (65%) apresentaram infecção crônico tardia (TSAI et al., 2013; LUCIA et al., 2017). É importante ressaltar que, apesar de nosso estudo ser semelhante à maioria dos estudos ao relatarmos maior prevalência de infecções do tipo tardia, a frequência de infecções do tipo precoce encontrada por nós foi mais baixa que a observada em outros centros (TSAI et al., 2013). Uma justificativa possível para o maior número de pacientes com infecção crônica tardia é que a maioria dos pacientes com necessidade de cirurgia de revisão atendidos no INTO são pacientes encaminhados de fora do INTO que já apresentam bastante tempo de evolução pós-operatória da ATQ e na maioria das vezes não sabem precisar ao certo quando começaram os sintomas

álgicos(muitas vezes único sintoma) e nem tão pouco tiveram acesso a algum serviço de saúde que pudesse valorizar a queixa e assim investigar possível IAP de forma precoce.

A cultura microbiológica com mais de duas amostras positivas foi o parâmetro que apresentou os melhores resultados em relação à sensibilidade e especificidade, de 87,5% e 100%, respectivamente. Contudo, outro estudos aponta níveis menores de sensibilidade e especificidade para este exame, variando de 39 - 87% e 97 - 100%, respectivamente (HUGHES et al., 2011). Acreditamos que o tempo prolongado de cultura, de 14 dias, além da coleta das amostras de LS em frasco de hemocultura automatizado, tenha contribuído para a obtenção dos valores elevados de sensibilidade e especificidade da cultura microbiana das amostras teciduais e de líquido sinovial (SCHÄFER et al., 2008; HUGHES et al., 2011; TAN et al., 2018).

Em relação aos microrganismos identificados neste exame, nossos resultados foram compatíveis com os da literatura, ao relatarmos que as infecções são causadas principalmente por *S. aureus* e estafilococos coagulase negativa (TANDE & PATEL, 2014).

Ainda em relação aos microorganismos identificados, a literatura relata que as infecções causadas por microrganismos de alta virulência, como o *S. aureus*, geralmente têm caráter agudo. De fato, observamos que os três pacientes do nosso estudo que tiveram infecção do tipo precoce apresentaram crescimento de *S. aureus* no ensaio microbiológico (BYREN et al., 2009; AZZAM et al., 2010; KOYONOS et al., 2011).

Encontramos dois casos de resultados falso negativos no teste microbiológico. Ambos os pacientes apresentavam fístula e, dessa forma, foram classificados como infectados independente do resultado da cultura. Os falso-negativos da cultura podem ter se dado pelo fato do INTO ainda não realizar sonicação dos componentes protéticos. Diversos estudos comprovaram que a sonicação aumenta a sensibilidade da pesquisa microbiológica periprotética, pois é capaz de desestruturar o biofilme da superfície dos componentes protéticos, facilitando a identificação dos microrganismos outrora protegidos pelo biofilme (TANI et al., 2017).

Os exames de PCR e VHS foram os ensaios em que houve a menor perda de resultados. Ambos os ensaios são os mais estudados e mais amplamente utilizados para diagnóstico das IAP devido a sua alta sensibilidade e facilidade de execução. Entretanto, apesar da alta sensibilidade, estes testes apresentam baixa especificidade, uma vez que níveis elevados destes parâmetros podem estar associados a condições inflamatórias não relacionadas com a infecção ou relacionados a outras comorbidades (SALEH et al., 2018). Alguns estudos apontam que estes marcadores são mais úteis na exclusão de um diagnóstico de doença infecciosa, do que na confirmação do mesmo, devido ao seu alto valor preditivo negativo e baixo valor preditivo positivo (CALDERON & WENER, 2012).

Alguns estudos apontam que a avaliação da VHS e PCR de forma isolada apresenta valor diagnóstico limitado, sendo importantes quando associados a achados clínicos, onde podem alterar as probabilidades diagnósticas até que testes definitivos e mais específicos sejam realizados (CALDERON & WENER, 2012). Em nosso estudo, a análise do valor diagnóstico destes parâmetros, avaliados de forma isolada, indicou sensibilidade de 82,3% e 76,4%, respectivamente; e especificidade de 60,7% e 86,2%, respectivamente. Um artigo de revisão evidenciou que a sensibilidade e especificidade da VHS varia de 42% a 94% e de 33% a 87%, respectivamente. O método de PCR apresentou sensibilidades e especificidades variando de 74% a 94%, e de 20% a 100%, respectivamente (SALEH et al., 2018). Este estudo evidenciou ainda que, quando houve aumento da VHS ou PCR séricas acima dos níveis considerados para definir infecção, a sensibilidade encontrada foi de 97%, mas a especificidade encontrada foi de apenas 23%. Por outro lado, quando o critério para infecção analisou, em conjunto, VHS e PCR aumentados, a especificidade encontrada foi de 93%, e a sensibilidade aumentou para 79% (SALEH et al., 2018). O valor diagnóstico da VHS e PCR para IAP estão de acordo com os encontrados na literatura (SALEH et al., 2018). Vale ressaltar que quando foram utilizados os pontos de corte otimizados, determinados pela análise da curva ROC, houve melhora dos

parâmetros de desempenho do teste, sendo sugeridos os pontos de corte de 8mg/L e 34mm/h para PCR e VHS, respectivamente.

Em relação a análise dos marcadores avaliados no líquido sinovial, identificamos que em nosso estudo, o principal motivo que levou à exclusão de pacientes foi a ausência de dados relacionados a contagem de células bancas e percentual de polimorfonucleares. Ambos os exames são testes simples, realizados nos mesmos equipamentos utilizados para análise hematológicas, sendo realizados em menos de uma hora. Contudo, encontramos dificuldades em implementar tal análise como rotina do laboratório de análises clínicas que atende à Instituição. Em outros estudos, encontramos que a análise do líquido sinovial apresenta maior acurácia em relação às análises realizadas no plasma. Em nossos estudos, somente conseguimos analisar 21 pacientes em relação a CCBS e % de PMN no LS, cujas taxas de sensibilidade foram 40% e 33,3%, respectivamente, enquanto a especificidade foi de 75% e 93,3% respectivamente. As taxas de sensibilidade e especificidade encontradas para ambos os ensaios foi menor que a reportada na literatura que relata sensibilidade de 89,5% e 92,1% para CCBS-LS e % de PMN, respectivamente, e especificidade de 91,2% e 85,8% para CCBS-LS e % de PMN, respectivamente (HIGUERA et al., 2017). Embora os valores de sensibilidade e especificidade para CCBS-LS e porcentagem PMN não tenham atingido significância estatística, houve bastante discordância entre os valores encontrados na literatura principalmente em virtude do grande número de exames não realizados ao longo do estudo. Creditamos a não realização da CCBS-LS e % PMN à falta de experiência do laboratório do INTO em realizar esta análise no líquido sinovial de forma rotineira. Desta forma, muitos dados foram perdidos ou diferentes análises foram feitas erroneamente no lugar do que se queria realmente investigar. Vale ressaltar, no entanto, que quando foi utilizado o ponto de corte otimizado para o percentual de polimorfonucleares, determinado pela análise da curva ROC, houve melhora significativa dos parâmetros de desempenho do teste, que passou a ter associação com o diagnóstico de IPA. O

ponto de corte para %PMN encontrado no estudo, para pacientes abordados após 90 dias da cirurgia inicial, foi 71%, sendo compatível com o novo ponto de corte proposto na revisão de 2018 dos critérios diagnósticos do GICIPA, que preconiza o limiar de 70% de PMN em LS de pacientes crônicos para diagnóstico de IPA (AMANATULLAH, 2018).

Diversos estudos relatam que a avaliação histopatológica da membrana apresenta alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das IAPs, quando se leva em consideração o número maior ou igual a 23 neutrófilos em 10 campos de grande aumento para definir IAP (MORAWIETZ et al., 2009; KRENN et al., 2014). Nosso valor de sensibilidade de 73% está de acordo com o valor de sensibilidade encontrado na literatura que também é de 73%. No entanto, o valor de especificidade encontrado no nosso estudo foi de 100% e se mostrou superior ao valor da literatura que é de 95% (MORAWIETZ et al., 2009). Nosso entendimento é que a especificidade do exame histopatológico foi maior do que a da literatura devido ao critério adotado por nós para diagnóstico de IAP estar de acordo com os critérios do GICIPA. Por outro lado, Morawietz e colaboradores (2009) definiram como critério de infecção o crescimento da cultura microbiana que isoladamente apresenta poder diagnóstico mais baixo do que os critérios do GICIPA como padrão ouro para diagnóstico de IAP. Apesar da excelente especificidade e boa sensibilidade, sua desvantagem é o fato de, no INTO, demorar em média 20 dias para termos acesso ao resultado, além de não haver isolamento do patógeno causador da IAP.

Feldman e colaboradores (1995), levaram em consideração, para diagnóstico de IAP, um número de neutrófilos maior que cinco em pelo menos cinco campos de grande aumento. Com este ponto de corte, encontrou sensibilidade e especificidade de 70% e 87%, respectivamente (FELDMAN et al., 1995). Este parâmetro foi adotado como ponto de corte do critério menor no algoritmo do GICIPA até 2014 (PARVIZI & GEHRKE, 2014). A sensibilidade e especificidade variaram entre 60% a 100% na literatura para os diferentes pontos de corte de contagem de neutrófilos e número de campos de grande aumento utilizados para estudar a amostra

histopatológica da membrana periprotética. Nosso serviço utilizou ponto de corte maior ou igual a 23 neutrófilos em 10 campos de grande aumento por ter evidências na literatura do maior poder diagnóstico para IAP (MORAWIETZ et al., 2009).

A PEL é um método rápido e barato de detecção de infecção, que fornece informações confiáveis sobre a avaliação do líquido sinovial em pacientes com suspeita de IAP. Devido ao seu valor diagnóstico, a PEL já foi incorporada aos critérios da SIME. Este teste foi avaliado em diversos outros estudos internacionais, apresentando sensibilidade entre 81% - 93% e especificidade entre 87% - 100% (ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015). Nosso estudo encontrou uma sensibilidade de 53,3%, ficando abaixo do demonstrado na literatura. No entanto, a especificidade da PEL em nosso estudo foi de 100% e, desta forma, compatível com os estudos internacionais. Algumas hipóteses podem justificar a discrepância do valor de sensibilidade encontrado no nosso estudo em relação à literatura. A leitura da PEL pode ser afetada pela presença de elevadas quantidades de proteína ou glicose no LS, porém, como esses não foram dosados no nosso estudo, não foi possível avaliar sua influência nos nossos resultados (DEIRMENGIAN et al., 2015; ENAYATOLLAHI & PARVIZI, 2015). Outro fator que pode alterar o valor diagnóstico da PEL são os defeitos de fabricação ou a forma de armazenamento do lote de fitas. Para excluir esta possibilidade, realizamos a validação do lote de fitas utilizado neste estudo. A validação do lote pelo teste *in vitro* mostrou um gradiente de resposta conforme o aumento do número de leucócitos na amostra, sabidamente contendo leucócitos, utilizada na almofada da fita para PEL. Dessa forma, diante do exposto, acreditamos que a sensibilidade deste teste seja hipoteticamente menor no líquido sinovial periprotético de quadril da população brasileira. Contudo, são necessários novos estudos com outras amostras da população brasileira, diferentes grupos de pacientes (ex: pacientes submetidos à artroplastia total de joelho) e com maior tamanho amostral para confirmar ou refutar essa hipótese.

Dada a grande especificidade da PEL, seu maior valor diagnóstico reside no achado de resultados positivos (SHAFIFY et al., 2015). Houve um caso emblemático de IAP crônica tardia entre os pacientes do estudo. Todos os exames pré-operatórios e de imagem apontavam para uma soltura asséptica, no entanto, devido à mudança colorimétrica para roxo (uma cruz), após realização do exame ainda no intraoperatório, houve uma mudança de conduta com revisão em um tempo e uso de antibioticoterapia endovenosa por 6 semanas. A confirmação diagnóstica veio após uma semana de pós-operatório, uma vez que foi verificado crescimento bacteriano em mais de duas amostras de tecido periprotético colhido. Tal caso ilustra bem a importância da PEL dentro do arsenal diagnóstico para detecção de IAP.

Por se tratar de um método colorimétrico, a PEL tem a desvantagem da leitura da fita ser afetada por contaminação com sangue. Desta forma é recomendado, por nota técnica, que se faça centrifugação do LS, quando for notada a contaminação com sangue (AGGARWAL et al., 2013). Em nosso estudo, as amostras contaminadas com sangue configuraram 88% das amostras analisadas, número este muito superior ao encontrado nos estudos internacionais que falam de contaminação de apenas 30% das amostras (AGGARWAL et al., 2013). No caso do nosso estudo, acreditamos que o maior número de contaminação com sangue ocorreu porque diferentes cirurgiões foram responsáveis pela coleta do LS. Desta forma, mesmo a aspiração do LS sendo realizada antes da artrotomia, as diferentes técnicas utilizadas pelos diferentes cirurgiões podem ter contribuído para contaminação com sangue das amostras. Além disso, por ser um teste colorimétrico, a avaliação está sempre sujeita a subjetividade do avaliador. No caso do nosso estudo, todas as leituras foram feitas pelo mesmo observador, o que serviu para minimizar este viés subjetivo.

Como limitações do estudo podemos apontar o pequeno número de pacientes avaliados para PEL e demais critérios do GICIPA, no diagnóstico da IAP. Vários motivos contribuíram para isso, como a redução na realização de cirurgias de revisão de artroplastia no período do

estudo e a heterogeneidade de condutas cirúrgicas dos diferentes cirurgiões do Centro de Atenção Especializada(CAE) do quadril, levando a perda de informações valiosas sobre os critérios diagnósticos abordados no estudo. Além disso, durante o período de coleta de dados do estudo, houve três trocas de laboratórios no INTO, o que levou à perda de resultados de diversos pacientes. Além disso, uma vez implementado o novo laboratório que atende a instituição, foram encontradas dificuldades no atendimento das solicitações dos exames, principalmente dos exames realizados no líquido sinovial, levando a grande perda de informações sobre este parâmetro em nosso estudo.

Por fim, acreditamos que são necessários mais estudos, com maior número de pacientes e melhor avaliação das amostras de líquido sinovial, para confirmar nossos achados e possibilitar, com segurança, a ampliação da utilização da PEL no diagnóstico da IAP em outros centros brasileiros de tratamento da IAP.

7 CONCLUSÃO

A pesquisa de esterase leucocitária apresentou alta especificidade para o diagnóstico da IAP. Dessa forma, concluímos que quando positiva, a PEL foi capaz de mudar a conduta do cirurgião na escolha entre realizar o tratamento de uma revisão aparentemente asséptica quando na verdade se tratava de uma IAP. Desta forma recomendamos o uso rotineiro da PEL em todas as revisões aparentemente assépticas de quadril.

A PEL apresentou valor de sensibilidade similar aos demais exames do algoritmo internacional, exceto o exame microbiológico, se apresentando como uma alternativa mais barata e rápida para o diagnóstico da IAP.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, V. K.; RASOULI, MOHAMMAD R.; PARVIZI, J. Periprosthetic joint infection: Current concept. **Indian Journal of Orthopaedics**, v. 47, n. 1, p. 10–17, 2013.

AMANATULLAH, D.; DENNIS, D.; OLTRA, E. G.; GOMES, L. S. M.; GOODMAN, S. B.; et al. Hip and Knee Section, Diagnosis, Definitions: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. **Journal of Arthroplasty**, p. 1–9, 2018.

AZZAM, K. A.; SEELEY, M.; GHANEM, E.; AUSTIN, M. S.; PURTILL, J. J.; PARVIZI, J. Irrigation and Debridement in the Management of Prosthetic Joint Infection: Traditional Indications Revisited. **Journal of Arthroplasty**, v. 25, n. 7, p. 1022–1027, 2010.

BAUER, T. W.; PARVIZI, J.; KOBAYASHI, N.; KREBS, V. Diagnosis of periprosthetic infection. **Journal of Bone and Joint Surgery - Series A**, v. 88, n. 4, p. 869–882, 2006.

BELMATOUG, N.; CREMIEUX, A.; BLETON, R.; YOLK, A.; SALEH-MGHIR, A.; GROSSIN, M.; GARRY, L.; CARBON, C. A New Model of Experimental Prosthetic Joint Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Microbiologic, Histopathologic, and Magnetic Resonance Imaging Characterization. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 174, n. 2, p. 414–417, 1996.

BRAND, R. A.; PEDERSEN, D. R.; YODER, S. A. How definition of “loosening” affects the incidence of loose total hip reconstruction. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 210, p. 185–191, 1985.

BROCHIN, R. L.; PHAN, K.; POERAN, J.; ZUBIZARRETA, N.; GALATZ, L. M.; MOUCHA, C. S. Trends in Periprosthetic Hip Infection and Associated Costs: A Population-Based Study Assessing the Impact of Hospital Factors Using National Data. **The Journal of Arthroplasty**, v. 33, n. 7, p. 233–238, 2018.

BYREN, I.; BEJON, P.; ATKINS, B. L.; ANGUS, B.; MASTERS, S.; GUNDLE, R.; BERENDT, A.; UNIT, B. I.; CENTRE, N. O.; ROAD, W.; OX, O.; HOSPITAL, J. R.; WAY, H.; OX, H.; HOSPITAL, J. R.; WAY, H.; OX, H. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with ‘DAIR’ (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, p. 1264–1271, 2009.

CALDERON, A. J.; WENER, M. H. Erythrocyte Sedimentation Rate and C- Reactive Protein. **Hospital Medicine Clinics**, v. 1, n. 3, p. e313–e337, 2012.

CALLAGHAN, J. J. The Adult Hip: Hip Arthroplasty Surgery. Terceira Edição. Iowa. **Wolters Kluwer**, 2016

CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, 1987.

CHEN, A. F.; HELLER, S.; PARVIZI, J. Prosthetic Joint Infections. **Surg Clin N Am**, p. 1265–1281, 2014.

COLVIN, O. C.; KRANSDORF, M. J.; ROBERTS, C. C.; CHIVERS, F. S.; LORANS, R.; BEAUCHAMP, C. P.; SCHWARTZ, A. J. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection : Can we make a diagnosis using a simple urine dipstick ? **Skeletal Radiology**, v. 44, p. 673–677, 2015.

DALE, H.; HALLAN, G.; ESPEHAUG, B.; HAVELIN, L. I.; ENGESÆTER, L. B. Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty A study on 97 , 344 primary total hip replacements in the Norwegian. **Acta Orthopaedica**, v. 80, n. 6, p. 639–645, 2009.

DEIRMENGIAN, C.; KARDOS, K.; MS, P. K.; BS, A. C.; BS, K. S.; JR, R. E. B. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Outperforms the Leukocyte Esterase Test Strip. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 473, p. 198–203, 2015.

DELLA VALLE, C.; PARVIZI, J.; BAUER, T. W.; DICESARE, P. E.; EVANS, R. P.; SEGRETI, J.; SPANGEHL, M.; WATTERS, W. 3rd; KEITH, M.; TURKELSON, C. M.; WIES, J.; SLUKA, P.; HITCHCOCK, K. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. **J Bone Joint Surg Am**, v. 93, n. 14, p. 1355–7, 2011.

EH, T.; PK, C.; PARVIZI, J. Leukocyte Esterase Strip Test : Matched for Musculoskeletal Infection Society Criteria. **The journal of Bone & Joint Surgery**, v. 96, p. 1917–1920, 2014.
ENAYATOLLAHI, M. A.; PARVIZI, J. Diagnosis of infected total hip arthroplasty. **HIP International**, v. 25, n. 4, p. 294–300, 2015.

ESPOSITO, S.; LEONE, S. Prosthetic joint infections : microbiology, diagnosis, management and prevention. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 32, p. 287– 293, 2008.

FELDMAN, D. S.; LONNER, J. H.; DESAI, P.; ZUCKERMAN, J. D. The Role of Intraoperative Frozen Sections in Revision Total Joint Arthroplasty. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 77–a, n. 12, p. 1807–1813, 1995.

FERNANDEZ-FAIREN, M.; TORRES, A.; MENZIE, A.; HERNANDEZ-VAQUERO, D.; FERNANDEZ-CARREIRA, J.; MURCIA-MAZON, A.; GUERADO, E.; MERZTHAL, L. Treatment of Periprosthetic Infections: An Economic Analysis. **The Scientific World Journal**, p.1–6, 2013.

FITZGERALD, J. R. H.; NOLAN, D. R.; ILSTRUP, D. M.; VAN, R. E. S.; COVENTRY, M. B. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. **The Journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 59, n. 7, p. 847–855, 1977.

GBEJUADE, H. O.; LOVERING, A. M.; WEBB, J. C. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections: A review. **Acta Orthopaedica**, v. 85, n. 6, p. 1–12, 2014.

GUSTILO, R. B.; GRUNINGER, R. P.; TSUKAYAMA, D. T. Orthopaedic infection: diagnosis and treatment. **WB Saunders Company**, 1989.

HANSEN AD; RAND, J. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. **Instructional course lectures**, v. 48, p. 111–122, 1999.

HIGUERA, C. A.; ZMISTOWSKI, B.; MALCOM, T.; BARSOUM, W. K.; SPORER, S. M.; MOMMSEN, P.; KENDOFF, D.; VALLE, C. J. D; PARVIZI, J. Synovial Fluid Cell Count for

Diagnosis of Chronic Periprosthetic Hip Infection. **The journal of Bone & Joint Surgery**, v. 99, p. 753–759, 2017.

HIRSCHMANN, M. T.; BECKER, R. The Unhappy Total Knee Replacement: A Comprehensive Review and Management Guide. **Springer International Publishing**, 2015.

HUERFANO, E.; BAUTISTA, M.; HUERFANO, M.; BONILLA, G.; LLINAS, A. Screening for Infection Before Revision Hip Arthroplasty: A Meta-analysis of Likelihood Ratios of Erythrocyte Sedimentation Rate and Serum. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 25, n. 12, p. 809–817, 2017.

HUGHES, H. C.; NEWNHAM, R.; ATHANASOU, N.; ATKINS, B. L.; BEJON, P.; BOWLER, I. C. J. W. Microbiological diagnosis of prosthetic joint infections: a prospective evaluation of four bacterial culture media in the routine. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 10, p. 1528–1530, 2011.

JÄMSEN, E.; VARONEN, M.; HUHTALA, H.; LEHTO, M. U. K.; LUMIO, J.; KONTTINEN, Y. T.; MOILANEN, T. Incidence of Prosthetic Joint Infections After Primary Knee Arthroplasty. **Journal of Arthroplasty**, v. 25, n. 1, p. 87–92, 2010.

KAPADIA, B. H.; BANERJEE, S.; CHERIAN, J. J.; BOZIC, K. J.; MONT, M. A. The Economic Impact of Periprosthetic Infections After Total Hip Arthroplasty at a Specialized Tertiary-Care Center. **The Journal of Arthroplasty**, v. 31, n. 7, p. 1422–1426, 2016.

KESKI-NISULA, L.; KATILA, M.; KIRKINEN, P.; OLLIKAINEN, M.; SAARIKOSKI, S. Amniotic Fluid Leukocytes and Leukocyte Esterase Activity in Parturients Delivered by Caesarean Section. **Scand J Infect Dis**, v. 283, p. 291–296, 1997.

KIM, Y. H.; S, K. J.; PARK J-W, et al. Cementless revision for infected total hip replacements. **Orthopedics**, v. 93–B, p. 19–26, 2011.

KINOV, P. S.; PETROV, T. Z.; VASILEVA, D.; TIVCHEV, P. N. Comparison of different diagnostic modalities in evaluation of infection of total hip arthroplasty. **J Biomed Clin Res**, v. 2, n. 1, p. 36–41, 2009.

KOYONOS, L.; BS, B. Z.; VALLE, C. J. Della; PARVIZI, J. Infection Control Rate of Irrigation and De for Periprosthetic Joint Infection. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 469, p. 3043–3048, 2011.

KRENN, V.; MORAWIETZ, L.; PERINO, G.; KIENAPFEL, H.; ASCHERL, R.; HASSENPFUG, G. J.; et al. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. **Pathology Research and Practice**, v. 210, n. 12, p. 779–786, 2014.

KURTZ, S. M.; LAU, E.; SCHMIER, J.; ONG, K. L.; ZHAO, K.; PARVIZI, J. Infection Burden for Hip and Knee Arthroplasty in the United States. **Journal of Arthroplasty**, v. 23, n. 7, p. 984–991, 2008.

LARSEN, L. H.; LANGE, J.; XU, Y.; SCHØNHEYDER, H. C. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: A summary of modifications and improvements reported since 1995. **Journal of Medical Microbiology**, v. 61, n. 3, p. 309–316, 2012.

LENGUERRAND, E.; WHITEHOUSE, M. R.; BESWICK, A. D.; KUNUTSOR, S. K.; BURSTON, B.; PORTER, M.; BLOM, A. W. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement : a prospective observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3099, n. 18, 2018.

LUCIA, V.; SOUZA, H. De; AKIHIRO, R.; LUCIA, A.; MUNHOZ, L.; TESCONI, A.; NEGREIROS, R. Perfil social e análise de custo da infecção pós-operatória da artroplastia total do quadril. **Revista Brasileira de Ortopedia**, p. 7–11, 2017.

MANASTER, J. B. Total Hip Arthroplasty: Radiographic Evaluation. **RadloGraphics**, p. 645–660, 1996.

MAYEUX, R. Biomarkers : Potential Uses and Limitations. v.1, n.2, p. 182–188, 2004.

MORAWIETZ, L.; CLASSEN, R. A.; SCHRÖDER, J. H.; DYNBYL, C.; PERKA, C.; SKWARA, A.; et al. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. **Journal of Clinical Pathology**, v. 59, n. 6, p. 591–597, 2006.

MORAWIETZ, L.; TIDDENS, O.; MUELLER, M.; TOHTZ, S.; GANSUKH, T.;SCHROEDER, J. H.; PERKA, C.; KRENN, V. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. **Histopatolgy**, v. 54, p. 847–853, 2009.

MUSSO, A. D.; MOHANTY, K.; SPENCER-JONES, R. Role of frozen section histology in diagnosis of infection during revision arthroplasty. **Postgrad Med J**, v. 79, p. 590–593, 2003.

NAIR, P. K.; BHAT, V. G.; VAZ, M. S. Prosthetic joint infections-a clinico-microbiological perspective: Review article. **World Journal of Clinical Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 9–16, 2014.

National Joint Registry (Reino Unido). 14th Annual Report 2017. Reino Unido: The National Joint Registry's Steering Committee, 2017.

NGUYEN-KHAC, E.; CADRANEL, J. F.; THEVENO, T.; NOUSBAUM, J. B. The utility of reagent strips in the diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, n. 3, p. 282–288, 2008.

OUSSEDIK, S.; GOULD, K.; STOCKLEY, I.; HADDAD, F. S. Defining peri-prosthetic infection DO WE HAVE A WORKABLE GOLD STANDARD ? **The journal of Bone & Joint Surgery**, v. 94, n. 11, p. 1455–1456, 2012.

PARVIZI, B. Y. J.; GHANEM, E.; MENASHE, S.; BARRACK, R. L.; BAUER, T. W. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? **The journal of Bone & Joint Surgery**, v. 88–A, p. 138–148, 2006.

PARVIZI, J.; ADELI, B.; ZMISTOWSKI, B.; RESTREPO, C.; AS, G. Management of Periprosthetic Joint Infection : The Current Knowledge. **The journal of Bone & Joint Surgery**, v. 94, n. e104, p. 1–9, 2012.

PARVIZI, J.; ERKOCAK, O. F.; DELLA VALLE, C. J. Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 96, n. 5, p. 430–436, 2014.

PARVIZI, J.; GEHRKE, T. Definition of periprosthetic joint infection. **Journal of Arthroplasty**, v. 29, n. 7, p. 1331, 2014.

PARVIZI, J.; GEHRKE, T.; CHEN, A. F. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. **The Bone & Joint Journal**, v. 95–B, n. 11, p. 1450–1452, 2013.

PARVIZI, J.; JACOVIDES, C.; ANTOCI, V.; GHANEM, E. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection : The Utility of a Simple Yet Unappreciated Enzyme. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 93, p. 2242–2248, 2011a.

PARVIZI, J.; ZMISTOWSKI, B.; BERBARI, E. F.; BAUER, T. W.; SPRINGER, B. D.; DELLA VALLE, C. J.; GARVIN, K. L.; MONT, M. A.; WONGWORAWAT, M. D.; ZALAVRAS, C. G. New definition for periprosthetic joint infection: From the workgroup of the musculoskeletal infection society. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 469, n. 11, p. 2992–2994, 2011b.

PEDERSEN, A. B.; SVENDSSON, J. E.; JOHNSEN, S. P.; RIIS, A.; OVERGAARD, S. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty A population-based study of 80 , 756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry. **Acta Orthopaedica**, v. 81, n. 5, p. 542–547, 2010.

PHILLIPS, J. E.; CRANE, T. P.; NOY, M.; ELLIOTT, T. S. J.; GRIMER, R. J. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. **Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume**, v. 88–B, n.7, p. 943–948, 2006.

PIVEC, R., JOHNSON, A. J., MEARS, S. C., MONT, M. A. Hip arthroplasty. **The Lancet**, v. 380, n. 9855, p. 1768–1777, 2012.

QUAN, H.; LI, B.; COURIS, C. M.; FUSHIMI, K.; GRAHAM, P.; HIDER, P.; JANUEL, M.; SUNDARARAJAN, V. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. **American Journal of Epidemiology**, n. 9, 2011.

RANAWAT, C. S.; DESHMUKH, R. G.; PETERS, L. E.; UMLAS, M. E. Prediction of the long-term durability of all-polyethylene cemented sockets. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 317, p. 89–105, 1995.

ROCHFORD, E. T. J.; RICHARDS, R. G.; MORIARTY, T. F. Influence of material on the development of device-associated infections The Effect of Implant Material in. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 12, p. 1162–1167, 2012.

SALEH, A.; GEORGE, J.; FAOUR, M.; KLIKA, A. K. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. **Bone and Joint Research**, v. 7, n. 1, p. 85–93, 2018.

SANTOS, V. M. DOS; CUNHA, S. F. D. C. DA; CUNHA, D. F. DA. Velocidade de sedimentação das hemácias : utilidade e limitações. **Rev Ass Med Brasil**, v. 46, n. 3, p. 232–236, 2000.

SCHÄFER, P.; FINK, B.; SANDOW, D.; FROMMELT, L. Infections in Hip and Knee Arthroplasty: Challenges to and Chances for the Microbiological Laboratory. **Recent Advances in Arthroplasty**. Rijeka: IntechOpen, 2012.

SCHÄFER, P.; FINK, B.; SANDOW, D.; MARGULL, A.; BERGER, I.; FROMMELT, L. Prolonged Bacterial Culture to Identify Late Periprosthetic Joint Infection: A Promising Strategy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 11, p. 1403–1409, 2008.

SCHINSKY, B. M. F.; VALLE, C. J.; SPORER, S. M.; PAPROSKY, W. G. Perioperative Testing for Joint Infection in Patients Undergoing Revision Total Hip Arthroplasty. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 90, p. 1869–1875, 2008.

SCHROEDER, J. H.; MORAWIETZ, L.; MATZIOLIS, G.; LEUTLOFF, D.; GEHRKE, T.; KRENN, V.; PERKA, C. Loosening of joint arthroplasty- the potential of the periprosthetic membrane. **Orthopaedic Proceedings**, v. 88–B, n. SUPP_I, p. 64, 2006.

SHAFIFY, R.; MCCLATCHIE, W.; CHETTIAR, K.; GILL, K.; HARGROVE, R.; STURRIDGE, S.; GUYOT, A. Use of leucocyte esterase reagent strips in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. **The Bone & Joint Journal**, v. 97–B, p. 1232–1236, 2015.

SHAHI, A.; PARVIZI, J.; KAZARIAN, G. S.; HIGUERA, C.; FRANGIAMORE, S.; BINGHAM, J.; BEAUCHAMP, C.; VALLE, C. Della; DEIRMENGIAN, C. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infections Is Not Affected by Prior Antibiotic Administration. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 474, n. 7, p. 1610–1615, 2016.

SHOHAT, N.; BAUER, T.; BUTTARO, M.; BUDHIPARAMA, N.; CASHMAN, J.; et al. Hip and Knee Section , What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip ? Can the Same Criteria be Used for Both Joints ? : Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. **The Journal of Arthroplasty**, v. 34, p. 325–327, 2018.

SLULLITEL, P. A.; BUTTARO, M. A.; SÁNCHEZ, M. L.; COMBA, F.; ZANOTTI, G.; PICCALUGA, F. State-of-the-art diagnosis and surgical treatment of acute peri-prosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty. **EOR**, v. 3, n. July, p. 434–441, 2018.

SPRINGER, B. D.; CAHUE, S.; ETKIN, C. D.; LEWALLEN, D. G.; MCGRORY, B. J. Infection burden in total hip and knee arthroplasties : an international registry-based perspective. **Arthroplasty Today**, v. 3, n. 2, p. 137–140, 2017.

SQUIRE, M. W.; DELLA VALLE, C. J.; PARVIZI, J. Preoperative diagnosis of periprosthetic joint infection: Role of aspiration. **American Journal of Roentgenology**, v. 196, n. 4, p. 875–879, 2011.

TAN, T. L.; KHEIR, M. M.; SHOHAT, N.; TAN, D. D.; KHEIR, M.; CHEN, C.; PARVIZI, J. Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 0, p. 1–6, 2018.

TANDE, A. J.; PATEL, R. Prosthetic Joint Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 2, p. 302–345, 2014.

TANI, S.; LEPETSOS, P.; STYLIANAKIS, A.; VLAMIS, J.; BIRBAS, K.; KAKLAMANOS, I. Superiority of the sonication method against conventional periprosthetic tissue cultures for diagnosis of prosthetic joint infections. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology**, v. 28, n. 1, p. 51–57, 2017.

TIGGES, S.; STILES, R. G.; ROBERSON, J. R. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. **American Journal of Roentgenology**, v. 163, n. 2, p. 377–380, 1994.

TSAI, J.; SHENG, W.; LO, W. Clinical characteristics, microbiology, and outcomes of prosthetic joint infection in. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 48, n. 2, p. 198–204, 2013.

TSUKAYAMA, D. T.; ESTRADA, R.; GUSTILO, R. B. Infection after Total Hip Arthroplasty. **The Journal Of Bone And Joint Surgery**, p. 512–523, 1996.

WASHINGTON, J. A. Chapter 10: Principles of Diagnosis Microbial Causes of Infection. **Medical Microbiology**. 4o ed. 1996.

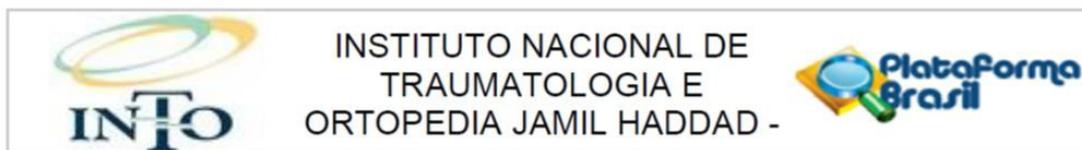
WETTERS, N. G.; BEREND, K. R.; LOMBARDI, A. V; MORRIS, M. J.; TUCKER, T. L.; DELLA VALLE, C. J. Leukocyte Esterase Reagent Strips for the Rapid Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. **Journal of Arthroplasty**, v. 27, n. 8, p. 8–11, 2012.

WINKLER, H. Bone grafting and one-stage revision of THR-biological reconstruction and effective antimicrobial treatment using antibiotic impregnated allograft bone. **HIP International**, v. 22, n. SUPPL.8, 2012.

ZIAEI, S.; M.NINAVAEI; FAGHIHZADEH, S. Infection and inflammation of the genitourinary tract: Urinary Tract Infection In The Users Of Depot- Medroxyprogesterone Acetate. **The Journal Of Urology**, v. 174, n. September, p. 941–942, 2005.

ZIMMERLI, W.; TRAMPUZ, A.; OCHSNER, P. E. Prosthetic-joint infections. **New England Journal of Medicine**, v. 351,p. 1645–1654, 2004.

ANEXO A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O Papel da Estearase Leucocitária e alfa-defensina no Rápido Diagnóstico da Infecção Periprotética de Quadril

Pesquisador: augusto carlos maciel saraiva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 58096116.3.0000.5273

Instituição Proponente: MINISTERIO DA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.085.187

Apresentação do Projeto:

O projeto tenta determinar a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo da FEL e do TADLS para o diagnóstico de IPATQ. Estes dois métodos citados serão comparados com o padrão ouro do estudo que são os critérios do GICIPA, desta forma poderemos estimar o poder diagnóstico dos dois testes.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores propõem a comparação de dois métodos para medir o grau de infecção utilizando dois métodos. Estes métodos possuem sensibilidade diferente. Os pesquisadores pertencem a aferir e compara a eficiência dos referidos testes nos pacientes tratados no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos adicionais aos pacientes submetidos a estes testes.

Os benefícios estão correlacionados com a conclusão do trabalho quanto a eficiência e sensibilidade dos testes supra citados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho de alta relevância para o Instituto.

Endereço: Avenida Brasil, nº 500
Bairro: São Cristóvão **CEP:** 20.940-070
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2134-5000 **Fax:** (21)2134-5228 **E-mail:** cep.into@into.saude.gov.br

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº

Participante da pesquisa:

Prontuário _____ Sexo: M F

(De acordo com as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12/12/2012) Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Desempenho da Estearase Leucocitária no Diagnóstico Rápido da Infecção Periprotética de Quadril”. Você foi selecionado pelo fato de apresentar uma cirurgia de artroplastia de quadril prévia que agora necessita de nova abordagem cirúrgica de revisão, sendo que a sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição nem com seu tratamento. O seu tratamento segue conforme o padrão da instituição independentemente da sua participação no estudo. Esta pesquisa está sendo desenvolvida pelo Dr. Augusto Carlos Maciel Saraiva especialista em cirurgia de quadril e aluno de mestrado do Instituto Nacional de Ortopedia e Traumatologia (INTO), e orientado pelo Dr. Marco Bernardo, chefe do grupo de quadril do INTO e pela Dra. Juliana Arruda de Matos, infectologista do INTO.

Os objetivos deste estudo são de tentar identificar os melhores métodos para diagnóstico de infecção periprotética do quadril além de melhorar o protocolo do grupo de quadril do INTO na condução dos casos de infecção periprotética, sua participação ajudará a melhorar a condução de outros casos de infecção de prótese de quadril em outros pacientes.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em ajudar os médicos assistentes a colher as suas informações clínicas, radiológicas e laboratoriais pertinentes ao seu tratamento.

Os riscos relacionados com sua participação são os mesmos riscos de não seguir o tratamento proposto pelo seu médico assistente no manejo do tratamento do seu caso.

Os benefícios relacionados com a sua participação são contribuir para o conhecimento científico que ajudará outros pacientes com problema semelhante ao seu.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados da pesquisa serão divulgados de forma a não possibilitar sua identificação, você será identificado na pesquisa apenas por um número de acordo com a ordem de inclusão no estudo e seu nome permanecerá em total sigilo.

Este Termo foi redigido em duas vias, sendo uma para o participante e outra para o pesquisador, onde consta o telefone do pesquisador principal e o telefone e endereço do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Pesquisador responsável: Augusto Carlos Maciel Saraiva
Contato com o pesquisador responsável:
Telefone:(21)2134-5000
e-mail: Acmssaraiva@gmail.com

Assinatura do pesquisador responsável

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do INTO.

Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar – sala nº 4 – São Cristóvão – Rio de Janeiro – RJ – CEP:

Telefone: 21 2134-5000

e-mail: cep.into@into.saude.gov.br

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Assinatura do participante da pesquisa

Rio de Janeiro , _____ de _____ de _____

ANEXO C



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Liquido Sinovial	<i>PROCESSO</i>	<i>REVISÃO</i>		<i>FOLHA</i>
	APATO	<i>Nº</i>	<i>MÊS/ANO</i>	1/14
		01	MAR/16	

<i>RESUMO DE REVISÕES</i>		
<i>MÊS/ANO</i>	<i>DESCRIÇÃO</i>	<i>PRÓX. REV.</i>
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

<i>CONTROLE DE EMISSÃO</i>			
<i>ELABORADO POR</i>	<i>REVISADO POR</i>	<i>VERIFICADO POR</i>	<i>APROVADO POR</i>
VIVIANI MARANGONI ROSANGELA FALCÃO RAQUEL LOPES CARLA ORMUNDO	KEILA THAIS RAQUEL LOPES	GERMANA LYRA VIVIANI MARANGONI NAASSON TRINDADE – COUNH	



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

SUMÁRIO

1. OBJETIVO
2. APLICAÇÃO
3. REFERÊNCIAS
4. DEFINIÇÕES E SIGLAS
5. EXIGÊNCIAS
6. RESPONSABILIDADES
7. DESCRIÇÃO DA ROTINA
8. ANEXOS

1. OBJETIVO

Estabelecer o protocolo de coleta e análise do líquido sinovial, visando à melhoria da acurácia do método diagnóstico.

O Líquido sinovial (LS - fluido sinovial ou sínovia) é um líquido comumente incolor, translúcido e viscoso, que se situa nas cavidades articulares e bainhas dos tendões, sendo delimitado pelas membranas sinoviais cuja principal função é a lubrificação das articulações sinoviais, impedindo o desgaste das cartilagens pelo atrito constante; além disso, amortece o choque, diminuindo a força de carga sobre a articulação e tem importante papel no transporte de substâncias entre a cartilagem articular, que é avascular, e o sangue dos capilares da membrana sinovial.

Este líquido consiste em um ultrafiltrado do plasma sanguíneo através da membrana sinovial, cujas células secretam um mucopolissacarídeo contendo ácido hialurônico e pequena quantidade de proteínas de alto Peso Molecular (tais como fibrinogênio e globulinas), a qual se soma a esse ultrafiltrado.

O estudo do LS é um exame importante na avaliação de doenças articulares, sendo considerado uma extensão do exame físico, podendo fornecer informação sobre a intensidade e qualidade do processo inflamatório.

2. APLICAÇÃO

Esta Rotina se aplica a APATO, a CONTRATADA pela realização dos exames de laboratório e ao Corpo Clínico do Joelho.

3. REFERÊNCIAS



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

4. DEFINIÇÕES E SIGLAS

MS – Ministério da Saúde

INTO – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad

APATO – Área de Patologia Clínica

LS – Líquido Sinovial

5. EXIGÊNCIAS

Que esta rotina seja cumprida integralmente pelos envolvidos

6. RESPONSABILIDADES

6.1 APATO

Responsável pela fiscalização das atividades da empresa contratada para realização dos exames laboratoriais solicitados pela equipe médica, inclusive o exame do LS, e pela interface INTO X Contratada, buscando fornecer os dados necessários para a prestação do serviço.

Acompanhar e monitorar indicadores de contaminação de hemocultura, para identificar necessidade e oportunidade de treinamento do corpo clínico.

6.2 CONTRATADA

Responsável pelo treinamento da equipe médica para acondicionamento da amostra de LS, frascos utilizados de acordo com os exames solicitados e critérios de rejeição; realização da análise do LS (exame físico, químico e contagem global e específicas de células).

Acompanhar e monitorar indicadores de contaminação de hemocultura, para identificar necessidade e oportunidade de treinamento do corpo clínico.

6.3 CORPO CLÍNICO

Responsável pelo procedimento de punção sinovial (artrocentese) sob condições estéreis, observando-se as questões de biossegurança e descrição da atividade; preenchimento do pedido médico (ver 7), decisão sobre a prioridade dos exames a serem realizados e seguir o protocolo de coleta de hemocultura preconizado pelo INTO.

7. DESCRIÇÃO DA ROTINA

7.1 FASE PRÉ ANALÍTICA DO EXAME

7.1.1 Requisição do Exame

As requisições deverão estar totalmente preenchidas com letra legível:



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO		REVISÃO		FOLHA
	APATO		Nº	MÊS/ANO	1/14
			01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

- Nome completo do paciente
- Nº prontuário
- Nome do exame sem abreviação
- Indicação clínica ou hipótese diagnóstica
- Tipo de material coletado
- Medicamentos em uso
- Assinatura e carimbo do solicitante
- Data e hora da coleta

7.1.2 Coleta

Identificação

As amostras devem ser identificadas com nome completo do paciente, nº prontuário, descrição do material biológico, data e hora da coleta.

Acondicionamento e Transporte

Verificar a temperatura e condições de transporte das amostras conforme indicado no procedimento operacional padrão, garantindo as condições na chegada a APATO.

Acomodar adequadamente as amostras para evitar acidentes durante o transporte, utilizando todas as medidas de proteção.

As amostras deverão ser acondicionadas em recipientes rígidos de materiais laváveis e impermeáveis; como medida de segurança na parte externa das caixas térmicas para transporte, deverá ser afixado o símbolo de material infectante e amostra mantida em temperatura ambiente.

Após a coleta a amostra deverá ser enviada imediatamente para o laboratório do 8º andar (APATO).

Orientação para coleta de líquido sinovial

Após o procedimento da coleta, recomenda-se seguir a ordem dos frascos para evitar contaminação do material.

Hemocultura – Preferencialmente o primeiro a ser inoculado.

- ✓ Preparar o material, dispor a etiqueta de identificação no frasco, anotando o nome completo do paciente e prontuário.
- ✓ **ATENÇÃO:** Não colar a etiqueta de identificação sobre o código de barras do frasco de hemocultura.



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO		REVISÃO		FOLHA
	APATO		Nº	MÊS/ANO	1/14
			01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

- ✓ Limpar a tampa de borracha dos frascos de hemocultura com algodão embebido em álcool 70%. Manter o algodão sobre o frasco até o momento da punção ou proceder conforme as instruções do fabricante.
- ✓ Fazer a antisepsia com clorexidine alcoólico 0,5%, friccionando a pele em círculos semiabertos a partir do ponto a ser puncionado. Secar por 30 segundos.
- ✓ Em seguida, aplicar novamente clorexidine alcoólico 0,5% utilizando novo algodão ou gaze. Esperar cerca de 30 segundos para secar, repetir o procedimento por mais uma vez e aguardar secar.

Amostras com o volume mínimo de 6 mL e no máximo 15 mL - Frascos a serem utilizados para a inoculação do líquido sinovial coletado de pacientes com suspeita de infecção de associada a próteses. (NA ORDEM DESCRITA ABAIXO)

FRASCO	VOLUME – 6 a 15 mL	EXAMES
	Mínimo – 1 mL Máximo – 5 mL	Cultura para anaeróbios
	Mínimo – 1 mL Máximo – 2 mL	Cultura para aeróbios
 FRASCO ESTÉRIL	Mínimo - 2 mL	Microbiologia - GRAM, Cultura para germes comuns. Bioquímica - leucócito esterase
 TUBO EDTA	Mínimo - 1 mL Máximo - 2 mL	Citometria global e específica



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

Amostras com o volume mínimo de 3 mL- Frascos a serem utilizados para a inoculação do líquido sinovial coletado de pacientes com suspeita de infecção de associada a próteses. (NA ORDEM DESCRITA ABAIXO)

FRASCO	VOLUME – 3 mL	EXAMES
 FRASCO ESTÉRIL	Mínimo - 2 mL	Microbiologia - Cultura para germes comuns e GRAM Bioquímica-Leucócito esterase
 TUBO EDTA	Mínimo – 1 mL	Citometria global e específica

Amostras com o volume mínimo de 2 mL- Frascos a serem utilizados para a inoculação do líquido sinovial coletado de pacientes com suspeita de infecção de associada a próteses. (NA ORDEM DESCRITA ABAIXO)

FRASCO	VOLUME – 2 mL	EXAMES
 FRASCO ESTÉRIL	Mínimo - 1 mL	Microbiologia - Cultura para germes comuns e GRAM



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO		REVISÃO		FOLHA
	APATO		Nº	MÊS/ANO	1/14
			01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

 TUBO EDTA	Mínimo – 1 mL	Citometria global e específica
--	---------------	--------------------------------

7.2 FASE ANALÍTICA DO EXAME

7.2.1 Triagem da Amostra

Deverão ser observados os seguintes critérios de rejeição: coleta realizada em tubos e frascos inadequados, volume em desacordo com o especificado, acondicionamento e transporte inadequado, amostras não identificadas, amostras identificadas inadequadamente ou incorretamente e recipientes quebrados ou com vazamentos.

7.2.2 Preparo da Amostra e Exame

O preparo da amostra será de acordo com a quantidade coletada. Nas amostras com muito material, onde é possível preencher todos os frascos, cada um deve ser enviado para o setor específico. Quando houver pouca amostra, a ordem de execução dos exames deve ser: microbiologia, contagem global e específica, análise macroscópica e leucócito esterase.

7.2.2.1 Microbiologia

Reagentes e Material

- ✓ Placas de Ágar chocolate com Vitox e Ágar Sangue de carneiro, Agar MacConkey (opcional) Agar Manita, Agar Sabouraud (se solicitado cultura para fungos)
- ✓ Caldo Tioglicolato;
- ✓ Frasco de hemocultura automatizado pediátrico ou aeróbico e/ou anaeróbico (opcional – quando houver volume suficiente para inoculação)
- ✓ Alça comum bacteriológica (de níquel-cromo ou descartável);
- ✓ Caneta Pilot ou lápis dermatográfico;
- ✓ Tubos estéreis;
- ✓ Lata para tensão de CO₂ (Técnica da vela) – microaerofilia
- ✓ Lâminas de vidro
- ✓ Corantes para realizar a coloração de Gram;
- ✓ Álcool a 70%;
- ✓ Gaze em compressa;



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

- ✓ Papel toalha.
- ✓ Lamínulas
- ✓ Seringa e agulha estéreis.

Equipamentos

- ✓ Câmara de segurança biológica;
- ✓ Estufa bacteriológica aferida com a temperatura 35-37°C;
- ✓ Refrigerador.
- ✓ Microscópio óptico.

Preparação dos Reagentes e Insumos

- ✓ As placas devem estar com o meio (ágar) em temperatura ambiente antes da semeadura. Se necessário, fazer um pré-aquecimento colocando as placas na estufa bacteriológica por aproximadamente cinco minutos. Neste caso, a parte inferior da placa (parte contendo o meio) deve ficar em contato com a placa de aquecimento da estufa e a tampa um pouco aberta.
- ✓ As placas não podem estar com água de condensação no ágar, com contaminação (fungos, colônias bacterianas), com o meio desidratado (ressecado)
- ✓ Antes de iniciar a semeadura, limpar a bancada de trabalho com hipoclorito ou álcool 70%;
- ✓ Numerar as placas e os tubos com o número do laboratório com o auxílio do pilot ou lápis dermatográfico;
- ✓ Sempre dentro da área de segurança do Bico de Bunsen: observar o aspecto da amostra.
- ✓ Amostra límpida ou levemente turva – transferir de 1 a 2 mL da amostra para um tubo estéril identificado com o nº da amostra e centrifugar durante 10 min. Após a centrifugação, transferir o sobrenadante para outro tubo e anotar neste tubo “sobrenadante”. Ao tubo com o sedimento anotar “sedimento” e separá-lo para a realização do exame (cultura e bacterioscopia).
- ✓ Amostra purulenta – Não necessita centrifugação.
- ✓ Semear uma amostra por vez seguindo o procedimento abaixo:
- ✓ Nas placas: Com o auxílio da alça bacteriológica, semear a amostra em um dos quadrantes das placas de CHOC e AS (MAC opcional) (Fig 1 a 4)



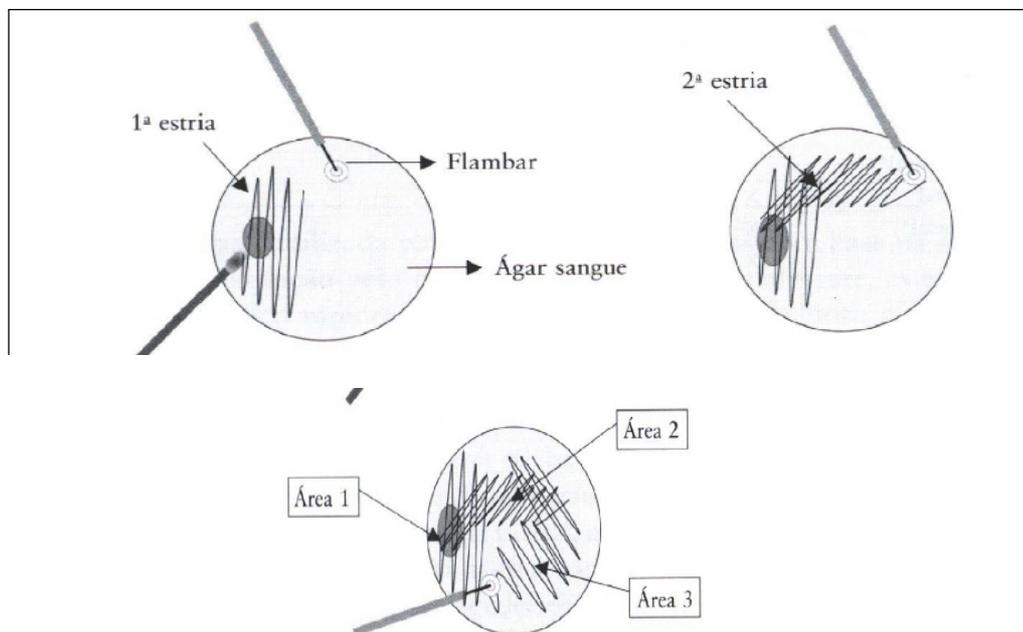
MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO		REVISÃO		FOLHA 1/14
	APATO		Nº	MÊS/ANO	
			01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17



- ✓ No Caldo Tioglicolato: Com o auxílio da alça bacteriológica, transferir 2 a 3 alçadas do material para o meio TIO. Opcionalmente, havendo volume excedente do material "in natura" inocular pelo menos 1 mL da amostra em frasco de hemocultura pediátrico e anaeróbico e/ou aeróbico e incubar no equipamento.
- ✓ Agar Sabouraud: (semear apenas se houver solicitação para fungos): Com o auxílio da alça bacteriológica flambada e fria, depositar 2 a 3 alçadas do material sobre a superfície basal do meio SAB e com movimentos leves, fazer estrias começando da base e ir deslizando a alça até o ápice do meio de cultura
 - ✓ Colocar as placas em lata com a vela acesa (atmosfera de CO₂) e incubar em estufa bacteriológica 35-37°C.
 - ✓ Incubar o caldo Tioglicolato em estufa 35-37° (atmosfera convencional)
 - ✓ Incubar o Sabouraud a temperatura ambiente
 - ✓ Fazer um esfregaço do material para coloração de Gram (vide IT)
 - ✓ Ao final do trabalho: flambar as alças, deixar esfriar e guardar. Limpar a bancada com hipoclorito e álcool 70%;



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO		REVISÃO		FOLHA
	APATO		Nº	MÊS/ANO	1/14
			01	MAR/16	

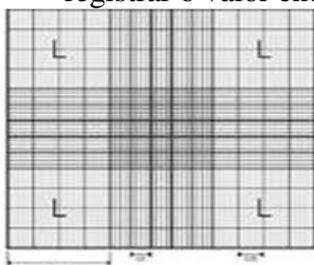
RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

Leitura e interpretação

- ✓ Anotar os dados clínicos do paciente no mapa de trabalho (quando fornecido)
- ✓ Fazer a primeira leitura após 12 a 24 horas de incubação.
- ✓ Para as placas com ausência de crescimento, anotar no mapa de cultura o dia da primeira leitura e o resultado. Reincubá-las por 14 dias com leitura a cada 24 horas.

7.2.2.2 Contagem Global e Específica

- ✓ Realizar a contagem global em Câmara de Neubauer (Diferenciar hemácias e células nucleadas)
- ✓ Limpar a câmara que será utilizada
- ✓ Homogeneizar a amostra e pipetar aproximadamente 15 microlitros
- ✓ Preenchendo um lado dos retículos da câmara (não deixar bolhas e excesso de material)
- ✓ Cobrir a câmara com uma lamínula e aguardar 30 segundos a 1 minuto para sedimentar
- ✓ Levar ao microscópio e fazer a contagem global das hemácias, células nucleares e registrar o valor encontrado.



Reticulo Câmara de Neubauer

- ✓ Todas as células presentes nos quatro quadrantes externos (L) com 0,1UL cada um, vide figura acima, devem ser contadas
- ✓ Adotar o critério, na contagem, de desprezar os elementos sobre a linha inferior e sobre a linha da esquerda e contar às células que estiverem sobre a linha superior e sobre a direita.

Obs.: por ser processo manual sujeito a grandes coeficientes de variação, as contagens devem ser feitas em duplicatas. Se houver diferença superior a 10% entre as duas contagens, homogeneizar a amostra e repetir o procedimento:

Cálculo - O resultado deve ser expresso em células /UL



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

Contar as células (hemácias e leucócitos) nos 4 quadrantes de leucócitos (L)

Somar o total dos 4 quadrantes e multiplicar resultado por 2,5

O valor é 2,5 - porque cada quadrante (L) possui volume de 0,1 uL e queremos o número de células em mm³ que é igual à 1 uL.

Em 4 quadrantes contaremos um volume de 0,4 uL para 1 uL devemos multiplicar por 2,5.

$1/0,1 \times 4 = 1/0,4 = 2,5$

Ex: Nos quatro quadrantes foram contados: 25; 26; 23; 26 em cada um.

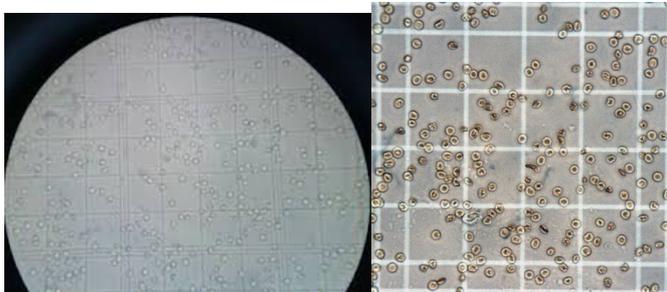
Somatória = 25+26+23+ 26

Soma = 100

Resultado $100 \times 2,5 = 250$ células



Câmara



Hemácias e células nucleadas em câmara

Observações: Quando houver aumento de celularidade com sobreposição de células, deverá ser realizada a homogeneização da amostra e diluição com salina 0,9%; para os casos hemorrágicos que apresentam aumento de hemácias com poucas células nucleadas, realizar



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO		REVISÃO		FOLHA
	APATO		Nº	MÊS/ANO	1/14
			01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

duas diluições com proporções diferentes, diminuindo o erro de superestimação da contagem; Realizar o cálculo e multiplicar pelo fator de diluição caso a amostra tenha sido diluída.

DILUIÇÃO	AMOSTRA	SOL. SALINA 0,9%	FATOR DILUIÇÃO
1:5	5 microlitros	195 microlitros	5
1:10	20 microlitros	180 microlitros	10
1:20	10 microlitros	190 microlitros	20

Amostras com baixa celularidade:

Se percorrendo os quatro quadrantes, for observada no máximo 1 célula, a câmara deverá ser percorrido pelos 9 quadrantes, e o total de células encontradas nesse caso deverá ser multiplicado por 1,1 pois foram contadas em 0,9 uL

Resultados esperados em 1 uL

$$1/9 \times 0,1 = 1/0,9 = 1,1$$

Ex: Nos 9 quadrantes da câmara de Neubauer foram contadas 5 células

$$5 \times 1,1 = 5,5 \text{ células} - \text{liberar } 6 \text{ células.}$$

Nota: Quando houver sobreposição das células, fazer a diluição e não esquecer de multiplicar pelo fator de diluição.

7.2.2.3 Contagem Diferencial

- ✓ Homogeneizar o tubo original e separar uma alíquota em tubo, já identificado e centrifugar por 10 minutos em 2000 rpm (caso a amostra seja pobre de celularidade, fazer alíquota em duplicata).
- ✓ Fazer 2 lâminas com esfregaço.
- ✓ Material rico em sedimento (acima de 100 células nucleadas): esfregaço com parada: pipetar 5 microlitros do sedimento e colocar uma pequena gota em cada lâmina já identificada, homogeneizar com a ponteira e, com outra lâmina 45° fazer esfregaço com 3 paradas curtas.



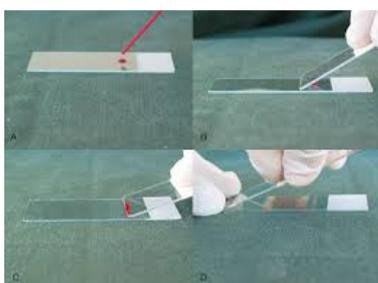
**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17



- ✓ Proceder à coloração manual com o reagente panótico conforme técnica descrita na Bula do reagente.
- ✓ Fazer a contagem diferencial dos leucócitos, avaliar em porcentagem.

7.2.2.3 Análise Macroscópica e Bioquímica

Analisar macroscopicamente e descrever os seguintes aspectos:

- ✓ Cor: incolor, amarela, avermelhada, castanha;
- ✓ Aspecto: límpido, levemente turvo, turvo, hemorrágico;
- ✓ Fibrina: Presente ou Ausente
- ✓ pH: valor informado na fita reagente
- ✓ Densidade: valor informado na fita reagente
- ✓ Leucocito esterase: valor informado na fita reagente

7.2.2.4 Princípio e método de detecção da Esterase leucocitária

A esterase leucocitária é uma enzima secretada pelos neutrófilos e recrutada para o sítio de infecção. Desde 1980, tem sido utilizada na detecção de infecção urinária através da



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO		REVISÃO		FOLHA
	APATO		Nº	MÊS/ANO	1/14
			01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

reação colorimétrica em fita (tira) de urina. A reação química, por ativação enzimática, provoca mudança na coloração (Parvizi et al, 2011).

Diversos estudos realizados apresentaram variação na sensibilidade e especificidade desta reação e valores próximos a 100% foram reportados em um deles. Outros investigadores avaliaram a utilização da fita para detecção de infecção em fluidos biológicos (Parvizi et al, 2011).

Assim como para a avaliação urinária, o procedimento para detecção da esterase leucocitária no líquido sinovial é simples, podendo ocorrer por imersão da fita no líquido ou aplicação direta no local específico para detecção da enzima e a leitura da reação deverá ser feita após 1 minuto (Parvizi et al, 2011).



7.3 FASE PÓS-ANALÍTICA DO EXAME

7.3.1 Avaliação, Liberação e emissão do laudo.

- ✓ Descrição da avaliação técnica dos achados da leitura na câmara de Neubauer, da fita reativa e da microbiologia.

Para resultados parciais (Urgência):

Liberar a contagem global e específica, o aspecto e a leucócito esterase.

Para resultado final (laudo):

Juntar os dados das análises, inserir no sistema da CONTRATADA, imprimir, protocolar e encaminhar para o prontuário.

7.4 INDICADOR INTERNO

- ✓ Contaminação de hemocultura para líquido sinovial (objetivo monitorar a ocorrência para oportunidade de treinamento da equipe médica).

7.5 CONTROLE EXTERNO PELA CONTROLLAB



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

<i>RESUMO DE REVISÕES</i>		
<i>MÊS/ANO</i>	<i>DESCRIÇÃO</i>	<i>PRÓX. REV.</i>
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

✓ Líquidos biológicos



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

8. ANEXOS

8.1 MODELO DE RESULTADO

MAPA DE ROTINA

Amostra:

DATA:

Caracteres gerais

Material:
Aspecto:
Cor:
ph:
Densidade:
Leucócitos sterase:

Contagem Global mm³

Hemácias:
H.crenadas:
H.nucleadas:
Leucócitos:

Contagem diferencial de Leucocitos%

Neutrófilos:
Eosinófilos:
Linfócitos:
Outras:
Total Polimorfonucleares:
Total Mononucleares:

Obs:

Colaborador:



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

RESUMO DE REVISÕES		
MÊS/ANO	DESCRIÇÃO	PRÓX. REV.
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

Rotina Líquido Sinovial	
Nome	Data
Amostra:	
Contagem Global	
Hemácias:	mm ³
C.Nucleadas:	mm ³
Contagem diferencial	
C.Mesoteliais:	%
C.Histiocitárias:	%
Leucócitos:	%
Outras:	%
Contagem diferencial de Leucócitos	
Neutrófilos	%
Linfócitos	%
Eosinófilos	%
Outras:	%
P. cristais:	
P. células LE:	
P.Cél. Neplásticas:	



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - SAS
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD**



APATO/

rotina Líquido Sinovial	PROCESSO	REVISÃO		FOLHA
	APATO	Nº	MÊS/ANO	1/14
		01	MAR/16	

<i>RESUMO DE REVISÕES</i>		
<i>MÊS/ANO</i>	<i>DESCRIÇÃO</i>	<i>PRÓX. REV.</i>
NOV/15	Emissão inicial	NOV/16
MAR/16	Primeira revisão	MAR/17

Obs:
Colaborador

Referências bibliográficas

Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Utility of a Simple Yet Unappreciated Enzyme.

Javad Parvizi, Christina Jacovides, Valentin Antoci and Elie Ghanem. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:2242-8 d <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.J.01413>