



Infeção no Período Pós-operatório Precoce de Cirurgias Eletivas de Artroplastia Total da Anca e do Joelho: Valor Preditivo dos Níveis Séricos da Proteína C Reativa

DANIELA FILIPA BRANQUINHO FIGUEIREDO

Dissertação no âmbito do Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Abril de 2026



Infeção no Período Pós-operatório Precoce de Cirurgias Eletivas de Artroplastia Total da Anca e do Joelho: Valor Preditivo dos Níveis Séricos da Proteína C Reativa

DANIELA FILIPA BRANQUINHO FIGUEIREDO

Dissertação no âmbito do Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

ORIENTADORES

André Filipe Coelho

João Paulo Lopes Pedrosa Pereira

JÚRI

Rui Miguel Plácido Raposo

Fernando José D'Abreu Mendes

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Abril de 2026

DECLARAÇÃO DE DIREITOS DE CÓPIA

Eu, Daniela Filipa Branquinho Figueiredo, declaro ser a autora do trabalho final de mestrado intitulado “Infeção no período pós-operatório precoce de cirurgia eletivas de artroplastia total da anca e joelho: valor preditivo dos níveis séricos da Proteína C reativa, detendo todos os direitos autorais sobre o mesmo.

Declaro que concedo à Escola Superior de Saúde de Lisboa, à Escola Superior de Saúde do Algarve e aos seus agentes uma licença não exclusiva para arquivar e tornar acessível, no todo ou em parte, em suporte digital, de acordo com os termos desta declaração.

Declaro que autorizo o arquivo e, sem alterar o conteúdo, a conversão do trabalho entregue, em qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, nomeadamente através da sua digitalização para efeitos de preservação e acesso.

Concordo e autorizo a colocação do presente trabalho nos repositórios do Instituto Politécnico de Lisboa e da Universidade do Algarve com o seguinte estatuto:

Declaro que autorizo a arquivar e, sem alterar o conteúdo, converter a tese ou dissertação entregue para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, nomeadamente através da sua digitalização, para efeitos de preservação e acesso.

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada nos repositórios científicos do Instituto Politécnico de Lisboa e Universidade do Algarve com o seguinte estatuto:

- Disponibilização imediata do trabalho para acesso mundial;
- Reconhecimento da autoria na utilização do documento, conforme as normas de direito de autor;
- Retenção dos direitos de autor relativo a este trabalho o direito de uso em trabalhos futuros.

Lisboa, Abril 2026

Agradecimentos e dedicatória

A realização deste trabalho apenas foi possível graças ao contributo e apoio de várias pessoas e instituições, às quais manifesto a minha mais sincera gratidão.

A todo o corpo docente do Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela partilha de conhecimento, pelo suporte e motivação à realização deste trabalho. O rigor, a compreensão e a disponibilidade foram essenciais ao foco e à coragem necessários nos momentos mais desafiantes.

Ao docente e orientador Professor Doutor André Filipe Coelho agradeço a confiança, apoio, motivação e a eximia orientação. Este caminho foi um verdadeiro crescimento académico.

Ao orientador Doutor João Paulo Pedrosa Pereira agradeço as partilhas técnico-profissionais, a envolvimento, o apoio e as palavras de motivação. Em cada reunião uma reflexão.

À Professora Gilda Cunha agradeço por ter acreditado neste projeto desde o primeiro momento em que lhe foi apresentado. Apesar de todas as limitações regulamentares ao seu reconhecimento como orientadora, foi uma verdadeira bússola.

Ao Dr^o. Amílcar Araújo agradeço o profissionalismo, o rigor e a perspicácia na recolha e anonimização dos dados. Em cada contacto uma aprendizagem.

A todos os profissionais dos Serviços Académicos da Escola Superior de Saúde de Lisboa, nomeadamente à Ana Isa Graça agradeço pelo profissionalismo, eficiência, cuidado e atenção para com todos os alunos e assuntos a estes relacionados.

Agradeço à Unidade Local de Saúde da Arrábida (ULSA) e ao Serviço de Ortopedia pela oportunidade em desenvolver este projeto e pelo apoio prestado em todas as fases.

Ao Gabinete de Investigação e Desenvolvimento da ULSA, nomeadamente à Miriam Sousa e à Aliona Cebotari pelo profissionalismo, eficiência, apoio, dedicação e paciência durante o processo de submissão dos documentos necessários à realização deste estudo.

A todos os colegas de profissão e em particular aos profissionais do Serviço de Patologia Clínica da ULSA, agradeço pelas palavras de motivação e pela compreensão nos momentos de maior pressão. Uma equipa que é casa.

À minha amiga e parceira, Andreia Amado Cristo agradeço pela sua leveza e rebeldia que tantas vezes me obrigaram a abrandar. Uma amiga, uma irmã presente.

A todos os meus Amigos, o meu agradecimento de coração pelo apoio constante, palavras de conforto nos momentos mais adversos e pela compreensão nos momentos de ausência.

A toda a minha família, e em particular aos meus pais pelo suporte, entusiasmo e capacidade em lidar com a minha exigência. Sem eles o caminho teria sido doloroso. Por fim, não só agradeço à minha afilhada Anna Rita Martins pelos momentos em que conversámos caladas, pelas gargalhadas em alto e bom som e pelo seu apoio incondicional, como também lhe dedico este trabalho como um exemplo do que tantas vezes conversamos: desejar não é suficiente, é preciso realizar. Deseja o resultado que queres e terás o que precisas.

Resumo

Introdução: As infeções articulares periprótéticas constituem complicações relevantes após artroplastias da anca e do joelho, cujo diagnóstico precoce é fundamental para otimizar o prognóstico. A Proteína C reativa (PCR) sérica é o biomarcador mais utilizado, contudo a sua interpretação no pós-operatório é desafiante.

Objetivo: Avaliar o valor preditivo dos níveis de PCR às 72 horas após artroplastias totais primárias da anca (ATPA) e do joelho (ATPJ), no desenvolvimento de infeções periprótéticas precoces (\leq seis semanas).

Metodologia: Estudo retrospectivo caso-controlo, com 336 potenciais doentes submetidos a ATPA ou ATPJ. Procedeu-se à análise de registos clínicos e laboratoriais, com especial enfoque na PCR às 72 horas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, os participantes foram divididos em dois grupos: casos (infeções até à 6^a semana) e controlos (sem complicações). Em virtude da dimensão amostral, foram aplicados nos valores de PCR pontos de corte descritos na literatura (ATPA \geq 15,2 mg/dL e ATPJ \geq 16,8 mg/dL).

Resultados: Nas ATPJ (n=13), os casos (n=6) apresentaram uma média de PCR de 24,0 mg/dL, enquanto os controlos (n=7) registaram uma média de 15,1 mg/dL. Nas ATPA (n=6), os casos (n=4) apresentaram uma média de 12,9 mg/dL de PCR, enquanto os controlos (n=2) exibiram uma média de 11,8 mg/dL.

A aplicação de pontos de corte aumentou a especificidade, mas reduziu a sensibilidade, resultando na reclassificação de alguns doentes.

Discussão: Embora limitada a uma análise descritiva de associação exploratória, a aplicação de pontos de corte conferiu maior interpretabilidade clínica aos resultados.

Valores elevados de PCR às 72 horas foram observados em pacientes com infeção desenvolvida até à 6^a semana após ATPJ.

Conclusão: Não foi possível demonstrar o valor preditivo da variável em estudo, no entanto este estudo sugere uma associação entre o desenvolvimento de infeção periprótética precoce e os níveis séricos de PCR às 72 horas mais elevados, nomeadamente após ATPJ.

Palavras-Chave: Artroplastia total, Infeção periprótética, Período pós-operatório precoce, Marcadores inflamatórios, Proteína C reativa

Abstract

Introduction: Periprosthetic joint infections are significant complications following hip and knee arthroplasty, and early diagnosis is essential to optimise prognosis. Serum C-reactive protein (CRP) is the most widely used biomarker, but its interpretation in the postoperative period remains challenging.

Objective: To evaluate the predictive value of CRP levels 72hours after primary total hip arthroplasty (THA) or primary total knee arthroplasty (TKA) in the development of early periprosthetic infections (\leq six weeks).

Methodology: Retrospective case-control study with 336 potential patients undergoing THA or TKA. Clinical and laboratory records were analysed, with a special focus on CRP at 72hours. After applying the eligibility criteria, participants were divided into two groups: cases (infections up to the 6th week) and controls (no complications). Due to the sample size, cut-off points described in the literature (THA \geq 15.2 mg/dL and TKA \geq 16.8 mg/dL) were applied to the CRP values.

Results: In TKA (n=13), cases (n=6) had a mean CRP of 24.0 mg/dL, while controls (n=7) had a mean of 15.1 mg/dL. In THA (n=6), cases (n=4) had a mean CRP of 12.9 mg/dL, while controls (n=2) had a mean of 11.8 mg/dL.

The application of cut-off points increased specificity but reduced sensitivity, resulting in the reclassification of some patients.

Discussion: Although it was limited to a descriptive analysis of exploratory associations, the application of cut-off points provided greater clinical interpretability to the results.

Elevated CRP levels at 72 hours were observed in patients who developed infection within the first six weeks after TKA.

Conclusion: While it was not possible to demonstrate the predictive value of the variable under study, this study does suggest an association between the development of early periprosthetic infection and higher serum CRP levels after 72 hours, particularly following TKA.

Keywords: Total arthroplasty, Periprosthetic infection, Early postoperative period, Inflammatory markers, C-reactive protein

Índice geral

Agradecimentos e dedicatória.....	iii
Resumo	v
Abstract	vi
Índice geral.....	vii
Índice de tabelas.....	ix
Índice de figuras	xi
Lista de siglas e abreviaturas.....	xiii
1. Introdução	1
1.1. Justificação do estudo	1
2. Enquadramento Teórico	5
2.1. Doenças Musculosqueléticas	5
2.1.1. Osteoartrose.....	6
2.1.1.1. Diagnóstico, monitorização e tratamento de Osteoartrose	7
2.2. Artroplastias	7
2.2.1. Fatores de risco das artroplastias	9
2.3. Infecção articular protética	9
2.3.1. Classificação de infecção articular protética	11
2.3.2. Diagnóstico de infecção articular protética	14
2.3.2.1. Biomarcadores sanguíneos auxiliares ao diagnóstico de infecção articular protética	15
2.3.2.1.1. Velocidade de hemossedimentação	16
2.3.2.1.2. Proteína C reativa	16
2.4. Proteína C reativa: uma tecnologia para diagnóstico e monitorização de infeções.....	17
2.4.1. Proteína C reativa: uma proteína de fase aguda.....	17
2.4.2. Proteína C reativa: produção, secreção, concentração, depuração e degradação	18
2.4.3. Proteína C reativa: propriedades e função.....	20
2.4.4. Proteína C reativa: utilidade e aplicações clínicas	21
2.5. Proteína C reativa no contexto de cirurgias eletivas de artroplastias totais primárias da anca e do joelho	22
3. Objetivo	25

4.	Metodologia	27
4.1.	Tipo de estudo e População	27
4.2.	População em estudo.....	27
4.3.	Amostra em estudo	27
4.4.	Recolha de dados e variáveis em estudo	28
4.4.1.	Percurso de acesso aos dados.....	30
4.5.	Tratamento estatístico dos dados.....	30
5.	Resultados	33
5.1.	Triagem da população em estudo	33
5.2.	Caracterização da amostra	35
5.3.	Análise casos <i>versus</i> controlos	36
6.	Discussão de Resultados	41
6.1.	Limitações do estudo	46
7.	Conclusão	49
7.1.	Perspetivas Futuras	50
	Referências Bibliográficas	51

Índice de tabelas

TABELA 4.4.1.: Variáveis em estudo e sua classificação	29
TABELA 5.2.1.: Características da amostra em estudo	36
TABELA 5.3.1.: Idade, género e valores de PCR: casos <i>versus</i> controlos.....	37
TABELA 5.3.2.: Idade, género e valores de PCR ajustados aos pontos de corte: casos <i>versus</i> controlos.....	39

Índice de figuras

FIGURA 5.1.1.: Fluxograma de seleção de registos clínicos.....	34
--	----

Lista de siglas e abreviaturas

AAOS	<i>American Association of Orthopaedic Surgeons</i>
ATA	Artroplastia Total da Anca
ATJ	Artroplastia Total do Joelho
ATPA	Artroplastia Total Primária da Anca
ATPJ	Artroplastia Total Primária do Joelho
EBJIS	<i>European Bone and Joint Infection Society</i>
ESTeSL	Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa
IAP	Infeção Articular Protética ou Infeção Periprotésica da Articulação
ICG	<i>International Consensus Group</i>
ICM	<i>International Consensus Meeting</i>
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
mg/dL	Miligramas por decilitro
MSIS	<i>Musculoskeletal Infection Society</i>
OA	Osteoartrose
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
PFA	Proteínas de Fase Aguda
PTA	Prótese Total da Anca
PTJ	Prótese Total do Joelho
PTPA	Prótese Total Primária do Anca
PTPJ	Prótese Total Primária do Joelho
TNF	Fator de Necrose Tumoral, do inglês <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral- α , do inglês <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
ULSA	Unidade Local de Saúde da Arrábida
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

1. Introdução

O presente estudo surge no âmbito do Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Sob a forma de dissertação, a escolha do tema foi condicionada por diversos fatores: local de trabalho de alguns elementos da equipa de investigação (Hospital Ortopédico); área de competência da investigadora principal (Análises Clínicas) e a potencial contribuição para o conhecimento científico focado na avaliação e monitorização de tecnologias em saúde para melhoria dos cuidados prestados.

Este estudo foi desenhado com foco na determinação do valor preditivo da Proteína C reativa (PCR) na identificação precoce de infeções articulares protéticas (IAP), nomeadamente da anca e do joelho.

Organizado em sete capítulos, este trabalho apresenta a seguinte estrutura organizacional:

Capítulo 1: Introdução – onde pode ler-se uma breve contextualização do tema;

Capítulo 2: Enquadramento teórico – onde se salienta e detalha o objeto de análise através de uma revisão da literatura;

Capítulo 3: Objetivo – exposto de forma clara e direta;

Capítulo 4: Metodologia – onde se expõe a estratégia metodológica utilizada ao desenvolvimento do trabalho;

Capítulo 5: Resultados – onde se expõem em forma de tabela de elaboração própria, os dados analisados resultantes da investigação;

Capítulo 6: Discussão de resultados – onde é feita a análise interpretativa e crítica à luz de outros autores e se enfatizam resultados e limitações do estudo;

Capítulo 7: Conclusão - onde se expõem a resposta ao objetivo proposto e contributo para estudos futuros.

1.1. Justificação do estudo

As artroplastias totais da anca (ATA) e do joelho (ATJ) são uma intervenção cirúrgica eficaz e amplamente utilizada no tratamento de patologias articulares, como a osteoartrose (OA) ¹⁻³.

Apesar da evolução das técnicas cirúrgicas aplicadas e da implementação de protocolos de prevenção, estas intervenções não são isentas de eventuais complicações ^{2,3}.

As IAP continuam a representar uma das complicações mais temidas uma vez que podem comprometer o sucesso da cirurgia, aumentar a morbilidade e prolongar o tempo

de internamento e os custos hospitalares ⁴. Neste contexto, a identificação precoce de uma eventual infeção é crucial para uma intervenção rápida e eficaz ⁵.

Os biomarcadores sanguíneos são o recurso preferencial à avaliação do organismo em eventuais processos inflamatórios e infecciosos por serem pouco invasivos, mais económicos e de baixo risco de desenvolvimento de infeções iatrogénicas ⁶.

Existem várias proteínas de fase aguda (PFA) passíveis de ser utilizadas como biomarcadores de inflamação e/ou infeção e que durante estes estados apresentam a sua concentração sérica aumentada ou diminuída em pelo menos 25% ^{7,8}.

Os testes mais utilizados na prática clínica para o doseamento de proteínas de fase aguda são a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e a PCR. Estes são solicitados aos doentes para monitorizar a evolução de doenças infecciosas, autoimunes, entre outras ⁹.

No caso da PCR, sendo uma PFA, a avaliação é uma determinação direta da sua concentração sérica, que varia ampla e rapidamente em presença de condições inflamatórias e infecciosas, ainda que sem indicação precisa do mecanismo etiológico, manifestando-se num biomarcador de grande utilidade em indivíduos sintomáticos ou com quadros clínicos sugestivos ^{8,9}.

A concentração sérica desta PFA apresenta-se também aumentada na presença de inflamação sistémica (ex. artrite reumatoide), no enfarte do miocárdio, na pancreatite necrotizante, em politraumatismos, em neoplasias, em vasculites, entre outras ¹⁰.

A PCR apresenta elevada sensibilidade na deteção de complicações no período pós-operatório, sem sofrer interferências na presença de anemia ⁸. É também o biomarcador serológico, considerado como um dos critérios de primeira linha no diagnóstico de IAP aguda ¹¹⁻¹⁴, no entanto, os seus níveis podem variar de pessoa para pessoa após a cirurgia, o que dificulta a sua interpretação e utilização como marcador preditivo ^{9,10,15}.

A maior dificuldade no diagnóstico de uma IAP é a sua rapidez e eficácia, preponderante a um tratamento precoce ^{9,10,15}.

Conhecida a dinâmica natural da PCR após intervenção ortopédica de ATA e ATJ, investigar o valor preditivo dos níveis máximos atingidos por este biomarcador no diagnóstico de potenciais complicações, em particular de IAP, constituiu-se o foco ao desenvolvimento do presente estudo.

Os limiares utilizados para os critérios de diagnóstico, nas definições de IAP, não se encontram validados para o período pós-operatório precoce ¹². Essa limitação resulta, em grande parte, da dificuldade em construir a coorte adequada aos estudos, bem como

da influência dos múltiplos fatores individuais que condicionam a resposta inflamatória e os valores séricos de PCR ^{12,16}.

A literatura revela uma marcada heterogeneidade nos valores de corte sugeridos, reflexo da variabilidade metodológica, amostral e contextos clínicos ^{17,18}.

A inexistência de consenso relativamente aos limiares da PCR associados ao desenvolvimento de infecção precoce, aliada à limitada evidência acerca do valor preditivo das concentrações máximas deste biomarcador após ATA e ATJ, constituiu a base para a realização deste estudo.

2. Enquadramento Teórico

2.1. Doenças Musculoesqueléticas

A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que os problemas musculoesqueléticos afetam 1,71 mil milhões de pessoas em todo o mundo ¹⁹, o que significa que uma em cada três pessoas vive com uma destas dolorosas condições ²⁰.

Em Portugal, 64% da população apresenta pelo menos um problema musculoesquelético²⁰.

As doenças musculoesqueléticas incluem mais de 150 doenças diferentes que afetam o sistema locomotor ²⁰, nomeadamente ossos, articulações, músculos e tecido conjuntivo adjacentes, como ligamentos, tendões, cartilagem e nervos ²⁰⁻²².

Estas doenças levam a limitações na mobilidade, destreza e funcionamento geral pela dor sentida, que pode variar em intensidade e duração, condicionando a qualidade de vida e níveis de bem-estar das pessoas afetadas ^{19,21,23}. Para além disso, aumentam em duas vezes o risco de desenvolvimento de outras comorbilidades como doenças crónicas, ansiedade e depressão limitando o doente nas suas tarefas domésticas, profissionais e sociais ^{20,21,24-27}.

A prevalência destas doenças varia de acordo com a condição diagnosticada e com a idade. Com o aumento da esperança média de vida e crescimento populacional, o número de pessoas que vive com limitações funcionais associadas a estas condições está a aumentar ^{19-21,27-30}.

No estudo periódico sobre a Carga Global das Doenças ^{29,31}, realizado pela OMS, as doenças musculoesqueléticas ocupam o segundo lugar quando analisados em anos vividos com incapacidade, índice que representa a morbilidade ²⁹.

Entre as doenças musculoesqueléticas mais incapacitantes encontram-se: a dor lombar, a dor cervical, as OA, nomeadamente da anca e do joelho, a artrite reumatoide e a Gota, constituindo as restantes, uma categoria intitulada "outros distúrbios musculoesqueléticos" ^{19-21,27-30}.

De todas as doenças musculoesqueléticas, a dor lombar é aquela que mais contribui para a carga global de doenças deste tipo, com uma prevalência de 570 milhões em todo o mundo, seguida da OA com 528 milhões ³⁰.

Em 2020, 7,6% da população global tinha OA, projetando-se um aumento dos casos em 74,9% para a OA do joelho e 78,6% para OA da anca até 2050 ³².

2.1.1. Osteoartrose

A OA é uma patologia articular degenerativa crónica, multifatorial, que afeta toda a articulação desde a cartilagem articular, o osso subcondral, a sinóvia e os tecidos periarticulares, podendo levar à sua erosão e causar inflamação ²⁶, sem repercussão sistémica ³³.

Em Portugal, a OA é das doenças musculoesqueléticas a mais prevalente com uma taxa de 19,1% ^{32,34}. Esta doença de evolução lenta e progressiva acomete com frequência as articulações da anca e do joelho ³⁵, cujas taxas de prevalência em Portugal se situam em 2,9% e 12,4% respetivamente ³⁴, com tendência crescente devido ao envelhecimento populacional ³².

Quando a doença progride para um estadio grave, em que os tratamentos não cirúrgicos deixam de atuar para o alívio da dor, é necessário recorrer a procedimentos cirúrgicos, mais ou menos invasivos, de forma a melhorar a biomecânica articular e ao mesmo tempo avaliar e considerar a eventual necessidade de substituição da articulação por uma prótese ^{26,33,36}. Estes procedimentos cirúrgicos, motivados por OA, representam 85% e 97% da totalidade das intervenções à anca e ao joelho, respetivamente ^{37,38}.

O risco de desenvolvimento de OA depende de diversos fatores ^{26,33}, podendo desta forma classificar-se em OA primária ou idiopática, ou secundária, conforme a existência de fatores de risco identificáveis ³⁹.

Classifica-se como primária quando os fatores de risco são idiopáticos e a doença localiza-se numa articulação ou afeta mais de três regiões articulares (poliosteoartrite). Quando tem associado um ou mais fatores de risco identificáveis, que podem contribuir para a evolução da doença (*e.g.* defeitos articulares, doenças endócrinas ou metabólicas, condições traumáticas por uso excessivo, ou outras condições como doença reumática inflamatória, entre outras), atribui-se a classificação de OA secundária ³⁹.

Por sua vez, os fatores de risco identificáveis, podem também eles ser classificados em gerais ou sistémicos e, em locais ou biomecânicos ^{26,33,39}.

Entre os fatores de risco responsáveis pela localização e gravidade da doença, aqueles potencialmente modificáveis, encontram-se a obesidade e o excesso de peso (caracterizados por anormalidades metabólicas), as lesões e traumatismos articulares (pelo stress mecânico nas articulações de carga), os microtraumas articulares (associados ao estilo de vida) e os fatores anatómicos suscetíveis de correção (*e.g.* atrofia e fraqueza muscular) ^{26,33,39}.

Como fatores de risco não modificáveis ou gerais encontram-se os fatores sociodemográficos como a idade (clara associação de OA com o envelhecimento embora a doença seja diferenciável do processo de senescência articular), a raça, os fatores genéticos e o género binário, sendo o sexo feminino o mais afetado ^{26,33,39}.

2.1.1.1. Diagnóstico, monitorização e tratamento de Osteoartrose

O diagnóstico de OA é um desafio. Sendo uma doença imprevisível e muitas vezes com ausência de sintomas, quando as alterações estão patentes o processo artrósico já está avançado, no entanto existem situações de evolução rápida e que se instalam em poucos meses e nessa altura devem ser tratadas com brevidade ³³.

O diagnóstico é comumente feito por radiologia convencional em doentes com queixas mecânicas, de rigidez e limitação da mobilidade articular, ainda que não exista uma associação entre a intensidade das manifestações clínicas e a gravidade dos achados radiológicos ³³.

O prognóstico de OA varia consoante a articulação envolvida ³³.

Um plano de tratamento para gestão e controlo de uma pessoa com OA, pode envolver intervenções educacionais, comportamentais, psicossociais e físicas, farmacológicas (tópicas, orais e intra-articulares) e/ou cirúrgicas, sendo estes últimos considerados como última opção ^{36,40,41}.

No caso da OA da anca e do joelho, podem apresentar uma evolução sintomática e funcional negativa ao ponto de ser necessária a substituição da articulação em causa³³.

2.2. Artroplastias

A substituição cirúrgica de uma articulação por material produzido artificialmente e fixado no osso é definida como artroplastia ^{39,42}.

A artroplastia é um procedimento para ressurgir, remodelar, reconstruir ou substituir parcial ou completamente uma articulação artrítica, disfuncional ou necrótica ^{39,42}, com objetivo de restaurar a função articular, aliviar a dor e melhorar a mobilidade e a qualidade de vida do doente ^{1,2}.

As artroplastias da anca e do joelho são o procedimento mais comum e bem-sucedido, em cirurgia ortopédica ^{1,2}. Estas cirurgias são geralmente realizadas em contexto eletivo^a o que permite um planeamento cirúrgico individual e minucioso, focado na

^a "Cirurgia eletiva é aquela que não se reveste das características de urgência ou emergência, ou seja, quando o doente não está sob o risco de vida, podendo ser efetuada em data programada, desde que essa data não comprometa a eficácia da intervenção, podendo ser realizada em modelo convencional ou ambulatório" ¹²¹.

segurança do doente e do procedimento cirúrgico, obtendo-se melhores resultados, maior satisfação e melhor custo-efetividade ³⁹.

Em 2021, Portugal registou uma média de 108 procedimentos à anca e 75 ao joelho por 100.000 habitantes, valores abaixo da média dos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) ⁴³. Apesar do aumento da atividade cirúrgica ortopédica, o número de doentes que aguardam por ATA e ATJ ainda é elevado ^{44,45}.

As artroplastias são classificadas segundo as superfícies articulares envolvidas em totais ou parciais e considerando a linha temporal de intervenção ou tempo de vida útil do material aplicado, em primárias ou de revisão ³⁹.

São designadas de artroplastias totais, quando se trata da substituição de todas as superfícies articulares, e de artroplastias parciais quando envolve a substituição de apenas algumas destas superfícies ³⁹.

São considerados procedimentos primários quando a substituição ocorre pela primeira vez e de revisão quando se trata de uma cirurgia de acompanhamento da mesma articulação, que envolve a remoção e substituição de um ou mais componentes da prótese ³⁹.

As artroplastias totais primárias da anca (ATPA) e as artroplastias totais primárias do joelho (ATPJ), devido a OA, ocorrem predominantemente na faixa etária entre os 50 e 80 anos de idade ⁴⁶⁻⁴⁸.

As artroplastias primárias e artroplastias de revisão têm propósitos relativamente diferentes, mas ambas com objetivo de proporcionar ao doente uma vida com boa capacidade de suporte de peso e de evitar complicações secundárias ³⁹. Ainda assim, a cirurgia de revisão, para além de se realizar após o fim de vida útil da prótese, em determinadas situações como instabilidade articular, afrouxamento do implante primário, reações inflamatórias locais, infeções periprotésicas, entre outras, pode haver necessidade de antecipar o procedimento ³⁹.

De salientar que uma intervenção de revisão é um procedimento mais complexo do que a substituição primária. A área óssea disponível é diminuta o que aumenta a probabilidade de fraturas e outras complicações e a resposta inflamatória tende a ser mais elevada e prolongada ³⁹.

Por outro lado, também as intervenções de artroplastia primária se podem tornar um desafio quando motivadas por fraturas por exemplo, uma vez que a probabilidade de presença prévia de inflamação, necrose ou até hemorragia está aumentada ³⁹.

Apesar da evolução e do sucesso destes procedimentos cirúrgicos ao longo das últimas décadas, os mesmos não são isentos de eventuais complicações ^{2,49}.

2.2.1. Fatores de risco das artroplastias

Existem vários fatores relacionados com o procedimento em si e com as características individuais do doente que podem influenciar e impactar o resultado das artroplastias ³⁹.

Os fatores relacionados com o doente incluem o género binário (extensão traumática superior nos homens), a idade (devido à degradação óssea característica da idade), o estadio da OA e o estado funcional da articulação. A existência de comorbilidades como obesidade, doenças cardiovasculares, metabólicas e distúrbios do sistema imunológico, podem também contribuir para intercorrências perioperatórias e pós-operatórias ³⁹.

A intervenção cirúrgica, o procedimento anestésico em geral e a colocação das próteses em si, apresentam também riscos potenciais, tais como: (1) trombose e embolia (predisposição à formação de coágulos sanguíneos); (2) neuropatias (devido à manipulação física das regiões envolvidas e ao ato de aplicação anestésica, nomeadamente a local); (3) hemorragias pós-operatórias (associadas a lesões de vasos próximos da articulação); (4) desigualdade no comprimento dos membros envolvidos e luxações; (5) fraturas periprotésicas (pela pressão exercida e necessária à inserção do material sintético); (6) calcificações nos tecidos próximos da prótese (nomeadamente das feridas cirúrgicas levando à redução ou perda da mobilidade); (7) cedência ou afrouxamento da prótese e desgaste do material; (8) alergias a materiais específicos utilizados; (9) queixas algicas persistentes e (10) inflamação e/ou infeção periprotésica pós-operatórias que podem surgir várias semanas ou até anos após a cirurgia ^{39,42}.

A infeção pode desenvolver-se na ferida cirúrgica, ao redor da cicatriz ou mais profundamente ao redor do material sintético introduzido, onde os microrganismos formam uma película designado biofilme ³⁹.

As infeções articulares protéticas são o risco mais temido dos procedimentos cirúrgicos de artroplastias, uma vez que podem comprometer o sucesso da cirurgia implicando uma intervenção de revisão mais precoce e, aumentar a morbidade ⁴.

2.3. Infeção articular protética

Na Europa, a incidência de IAP varia entre 0,6% e 2%, após ATPJ e ATPA⁵⁰⁻⁵⁵.

As articulações protéticas são mais suscetíveis à infeção do que as articulações nativas, independentemente do tipo de prótese aplicada ^{4,39}.

O material sintético é mais suscetível à adesão de microrganismo patogénicos e, à formação de biofilme ^{4,39,56}.

O biofilme é uma barreira mais compacta à atuação de agente antimicrobianos do que os microrganismos planctónicos, o que destaca a importância da sua deteção precoce, para uma intervenção terapêutica menos complexa e morosa ⁵⁶. A formação desta barreira, dependendo da virulência do microrganismo presente, leva cerca de quatro a seis semanas a desenvolver-se, podendo manifestar-se mais precoce ou tardiamente ^{56,57}.

A infeção articular protética, também conhecida como infeção periprotésica da articulação é definida, segundo a *Musculoskeletal Infection Society* (MSIS) e a *Infectious Diseases Society* ¹³, como a colonização microbiológica do implante protético e tecidos circundantes com consequente resposta inflamatória, podendo manifestar-se de forma aguda ou crónica ^{13,54,56}. Esta definição é amplamente aceite e tem sido progressivamente revista por grupos de consenso internacionais ^{11,58,59}.

Mais recentemente, a *European Bone and Joint Infection Society* (EBJIS) ¹², redefine IAP acrescentando que a infeção pode manifestar-se mesmo na ausência de sinais clínicos evidentes, o que reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e a importância do recurso a tecnologias e ferramentas laboratoriais, microbiológicas e de imagem para o seu diagnóstico ^{12,18,56}.

A gestão das IAP é um desafio para a equipa médica. Existem na literatura diversos sistemas de classificação destas infeções ⁵.

A classificação das IAP é importante para definir um algoritmo de diagnóstico e consequentemente um protocolo de tratamento⁵⁷. Os critérios estabelecidos para esta classificação foram evoluindo das diretrizes padronizadas pela MSIS em 2011⁶⁰ e redefinidos em 2013 pelo *International Consensus Group* (ICG) ^{13,59,61}.

Entre 2018 e 2021 ¹¹, várias sociedades e grupos de trabalho internacionais reavaliaram e testaram, com base nas diretrizes da *American Association of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) ⁶², a eficácia dos parâmetros já estabelecidos e introduziram novos critérios, nomeadamente outros marcadores inflamatórios. Estes grupos estabeleceram um sistema de pontuação para os diferentes critérios ^{14,18,57,59}.

Outra abordagem, foi proposta pela EBJIS¹², com objetivo de fornecer dados mais diretos à decisão clínica, especialmente em infeções indolentes (crónicas) ^{12,18}.

Mais recentemente, em 2023 o ICG reforçou a utilidade de novos biomarcadores e o recurso a métodos imagiológicos avançados para casos de diagnóstico incerto ^{58,63}.

2.3.1. Classificação de infecção articular protética

Os sistemas de classificação mais utilizados atualmente baseiam-se essencialmente em variáveis como a cronologia, a patogénese e a apresentação clínica da infecção ^{5,57,64-66}. No entanto, estes esquemas de classificação de IAP, podem manifestar-se limitativos em casos limítrofes ^{5,54}.

A existência de fatores como a heterogeneidade dos doentes (e.g. a idade e a existência de comorbilidades), a variabilidade do período de infecção, a localização anatómica da articulação envolvida e as discrepâncias na patogenicidade dos microrganismos causadores da infecção, podem interferir na precisão do diagnóstico e consequentemente na classificação precisa da IAP ^{5,14}.

Para além dos fatores relacionados com o hospedeiro, também fatores relacionados com a cirurgia (tempo de duração, intercorrências intraoperatórias (e.g. em situações de fibrilação auricular o tempo de cirurgia aumentam a probabilidade de desenvolvimento de infecção)) e cirurgião e, as ocorrências clínicas no período pós-operatório ^{4,39}, influenciam o momento de surgimento dos sintomas, podendo variar entre as quatro semanas e dois ou mais anos após a artroplastia primária ⁵⁶.

A principal controvérsia na classificação de IAP encontra-se no tempo estabelecido para a definição de infecção precoce ou tardia, com intervalos de tempo distintos consoante a autoria ⁵.

A patogénese ou modo de inoculação do microrganismo, permite uma distinção entre infecção hematogénica (com foco à distância e disseminada pela corrente sanguínea) e exógena (inoculação intraoperatória) ⁶.

Uma infecção articular pode ocorrer por disseminação localizada, em que o foco séptico se encontra em tecidos adjacentes próximos e dissemina para tecidos profundos (como no contexto de deiscência da ferida ou infecção do local cirúrgico) ou por disseminação hematogénica de infeções do trato respiratório inferior, do trato urinário, infeções gastrointestinais, de procedimentos odontológicos recentes ou de dispositivos intravasculares infetados ^{56,57}.

A cronologia da infecção ou tempo decorrido desde a cirurgia até início dos sintomas, faz a distinção entre infecção precoce e tardia. Este período é sugestivo do estadió de maturação do biofilme eventualmente presente e depende da virulência do microrganismo causador de infecção, podendo manifestar-se precocemente ou mais tardiamente ^{6,56,57,65}.

A manifestação clínica da infecção ou modo de apresentação, permite uma distinção entre infecção aguda ou crônica, variando também consoante a fase evolutiva do processo infeccioso e a etiologia microbiana ^{5,6}.

As infecções precoces, geralmente causadas por microrganismos mais virulentos (e.g. *Staphylococcus aureus*, Estreptococos, Enterococos), surgem normalmente por inoculação no período intraoperatório (responsável por cerca de 2/3 das IAP) ^{56,57,67} e apresentam-se por quadros típicos de infecção local, como dor local intensa e persistente (mesmo em repouso), sem resposta aos analgésicos convencionais; problemas de cicatrização da ferida cirúrgica (e.g. drenagem ou deiscência); eritema, hematoma, calor e edema articular; formação de fístula cutânea (situações mais graves); febre (sinal específico, mas de baixa sensibilidade, não podendo ser usado como fator de exclusão de infecção) ⁶⁸ e elevação dos marcadores inflamatórios, nomeadamente da PCR sérica ^{11,14,54,59,67}.

As infecções tardias tendem a ser mais indolentes e insidiosas, frequentemente causadas por microrganismos de baixa virulência (e.g. Estafilococos coagulase-negativos ou espécies de *Cutibacterium*), estimadas por surgirem por disseminação hematogénica de infecções distantes que se manifestam por sintomas subtis como dor articular crônica persistente ou crescente, sem sinais evidentes de infecção e frequentemente com ausência de febre ou manifestações sistémicas; fadiga ou mal-estar geral inespecífico; afrouxamento precoce da prótese ou falência mecânica inesperada e discreta elevação dos marcadores inflamatórios (por vezes dentro da normalidade) ^{11,14,57,67,69,70}.

Atualmente a classificação das IAP é feita de acordo com o tempo de aparecimento dos sintomas após a cirurgia de substituição da articulação, seguindo os critérios propostos em 1996 por Tsukayama, *et al* ⁶⁴, posteriormente adaptados em 2004 por Zimmerli, *et al* ⁶⁶ e adotados nas principais guidelines internacionais ¹¹.

Tsukayama, *et al* ^{6,64} limitam a definição de infecção precoce a um período de quatro semanas, estimando que o tratamento poderá ser mais eficaz, uma vez que a eventual formação do biofilme ainda se encontra em consolidação, o que permitirá a preservação da prótese ⁶.

Tsukayama, *et al* ⁶⁴ fundamentam ainda que, quatro semanas corresponde ao período de recuperação cirúrgico, à cicatrização da ferida cirúrgica e ao desenvolvimento funcional do membro envolvido ⁶. Os níveis séricos dos marcadores laboratoriais, nomeadamente a PCR, aproximam-se dos valores basais, até então com valores de corte distintos ⁶.

Após as quatro semanas, a cicatrização das partes moles e o desenvolvimento funcional da articulação intervencionada já deve ter ocorrido, caso contrário, os sinais observados e os sintomas descritos demonstram uma infecção pós-operatória exógena com tempo necessário para o desenvolvimento e estabelecimento do biofilme, o que obriga a uma intervenção mais invasiva ⁶.

Para a definição de infecção tardia de origem hematogénica, Tsukayama, *et al* ⁶⁴ fundamentam o período das quatro semanas como possível indicador de recuperação adequada ou não, uma vez que para a manifestação destas infecções normalmente decorre um período pós-operatório assintomático ⁶.

Zimmerli, *et al* ^{6,66} classificam as infecções associadas a próteses articulares em: precoces, quando os sintomas se manifestam durante os primeiros três meses após cirurgia; tardia de baixo grau, quando os sintomas se manifestam entre os três meses e os dois anos após intervenção e; tardia quando os sintomas se manifestam após os dois anos do procedimento base ⁶.

Na sua definição, Zimmerli, *et al* ⁶⁶ também correlacionam os agentes etiológicos presuntivos de infecção com a sua virulência, ou seja, os microrganismos mais virulentos, tendem a causar infecções mais precoces e microrganismos mais indolentes, infecções tardias ⁶.

A classificação de IAP baseada no tempo desde o início dos sintomas, é a mais importante uma vez que sugere o estágio de maturação do biofilme presente, torna-se crucial há escolha do tratamento ⁵⁷.

Classifica-se como IAP aguda (biofilme “imaturo”), aquela que surge precocemente, com curta duração dos sintomas ainda que com manifestação agudizada (*e.g.* dor aguda), o que obriga a um prolongamento do tempo de internamento (>7-10 dias). São causadas por microrganismos de alta virulência, no entanto uma atuação terapêutica eficaz permite a retenção da prótese ⁵⁷.

Uma IAP classifica-se como crónica, quando surge mais tardiamente, associada a microrganismos de baixa virulência e com sintomas de dor crónica (de duração prolongada). Nestes casos, a intervenção terapêutica geralmente é cirúrgica, com remoção da prótese devido ao estágio avançado de maturação do biofilme ⁵⁷.

A classificação do quadro clínico de IAP envolve, o preenchimento de critérios estabelecidos para o diagnóstico inerente à sua classificação em aguda ou crónica^{6,11,57,71}.

2.3.2. Diagnóstico de infecção articular protética

O diagnóstico de IAP é complexo e requer a integração de critérios clínicos, laboratoriais, microbiológicos, histopatológicos e imagiológicos ^{6,72,73}.

Para que se estabeleça um diagnóstico preciso de IAP, as ações implicam a avaliação dos sinais e sintomas clínicos, exames de imagem, como radiografias e cintilografia óssea, testes histopatológicos e microbiológicos dos tecidos periprotéticos e exames clínicos laboratoriais, como contagem de células e determinação serológica e no líquido sinovial de marcadores inflamatórios ^{6,72,73}.

Para padronizar esta abordagem, foram desenvolvidas guidelines internacionais ^{11,12,58}. Em 2018, o *International Consensus Meeting (ICM)*¹¹, em colaboração com a MSIS ^{11,60}, propôs uma definição baseada em critérios maiores e menores, com sistema de pontuação em que o diagnóstico pode ser feito no pré-operatório (nos casos em que a intervenção é já uma decisão terapêutica de infecção) e no intraoperatório. Nesta definição, a PCR sérica passou a ser considerada um dos critérios menores obrigatórios de avaliar, como recomendado pela AAOS ^{11,14,18,74}.

A definição de IAP, nomeadamente da anca e do joelho ¹⁶, consiste em avaliar estes critérios (principais ou primários e secundários ou menores) ^{11,14,75}, atribuindo infecção a um doente com registo de pelo menos um critério principal ou, com pontuação superior ou igual a seis nos critérios menores, ^{14,63,73} estabelecendo o limiar aceitável para cada um destes critérios menores segundo a acuidade da infecção.

Como secundários ou menores, os seis critérios a pontuar (pontuação cumulativa \geq seis confirma infecção) são avaliados no soro e no líquido sinovial. A nível sérico a PCR elevada (dois pontos) e a VHS elevada (um ponto) e ao nível do líquido sinovial a contagem de leucócitos elevada ou esterase leucocitária na tira de teste positiva (três pontos), contagem de leucócitos polimorfonucleares elevada (dois pontos), a PCR sinovial elevada (um ponto) e a Alfa-defensina positiva (três pontos) ^{11,14}.

A pontuação é atribuída a cada critério tendo como referência limiares de tempo para a acuidade da infecção e limiares de medida para cada critério mensurável ¹¹.

Nesta abordagem, direcionada principalmente para intervenções cirúrgicas como opção terapêutica e com critérios validados apenas para infeções crónicas, a distinção entre infecção aguda ou crónica é estabelecida em três meses (infecção aguda <90 dias e infecção crónica >90 dias) e, os limiares estabelecidos para cada critério variam segundo esta distinção ^{16,18}.

No caso da PCR sérica, o limiar estabelecido é de 10 mg/dL em infeções agudas e de 1 mg/dL em infeções crónicas ¹¹.

Na abordagem proposta em 2021 pela EBJIS ¹², adaptada da definição de 2018 do ICM¹¹, o diagnóstico é baseado em três categorias: infecção improvável, provável e confirmada. Esta definição considera que muitos casos podem ter manifestações atípicas e resultados inconclusivos, falsos-positivos ou falsos-negativos, como tal não é prático ter uma definição binária: “infecção” e “sem infecção” ¹².

Não existindo um teste que possa excluir definitivamente infecção, a proposta de definição baseia-se nos três grupos (infecção improvável, infecção provavelmente, infecção), diferenciados pela significância atribuída a cada critério em cada grupo ^{12,63}. Ou seja, os marcadores séricos, sinoviais e os exames microbiológicos são usados por etapas para determinar a probabilidade de infecção. Doentes que se enquadram na categoria “infecção provável” devem ser submetidos a testes adicionais para avaliação⁶³. Embora algum progresso tenha sido feito ao longo dos últimos anos sobre a patogênese, critérios de diagnóstico, estratégias preventivas e regimes terapêuticos para IAP, o diagnóstico ainda depende de testes serológicos, sinoviais, microbiológicos e exames radiológicos ^{12,76}.

Os biomarcadores serológicos, são o recurso preferencial à avaliação da resposta do organismo a eventuais processos inflamatórios e infecciosos ⁶. Para além de amplamente disponíveis, económicos e pouco invasivos, estes marcadores podem ocasionalmente ser o único critério que auxilia no diagnóstico de uma eventual IAP, especialmente quando os sintomas clínicos (e.g. rubor, edema, derrame articular) estão ausentes. Nestes casos o diagnóstico precoce é ainda mais difícil ^{10,63}.

Os biomarcadores serológicos, apesar de parâmetros sistémicos e inespecíficos ^{6,77} representam uma importante ferramenta de triagem ¹⁸.

Embora a amostra de líquido sinovial seja de fácil obtenção, a colheita é invasiva (líquido profundo), enquanto a obtenção de soro para determinação da PCR, depende de uma punção venosa com reduzido risco de desenvolvimento de infeções iatrogénicas, o que torna este ato na ação de primeira linha ^{6,18}.

2.3.2.1. Biomarcadores sanguíneos auxiliares ao diagnóstico de infecção articular protética

A VHS e a PCR são os biomarcadores sanguíneos mais acessíveis e estudados ¹².

No diagnóstico de IAP são os parâmetros sanguíneos de primeira linha ^{6,72}, ainda que a sua utilização e interpretação, principalmente em IAP precoces, seja um desafio pelo retorno lento e variável aos valores normais após o trauma cirúrgico ⁶³.

Estes marcadores sistêmicos são sensíveis à inflamação e infecção. Ainda que não sejam indicativos do foco da mesma (baixa especificidade), refletem o estado inflamatório geral do doente, no entanto podem apresentar valores dentro da normalidade em infecções de baixo grau, logo não devem ser usados isoladamente para confirmar ou excluir IAP ^{12,72}.

Na definição de 2018 da ICM ¹¹, tal como a PCR, também a VHS foi estabelecida como critério menor a ser avaliado ¹⁸.

2.3.2.1.1. Velocidade de hemossedimentação

A VHS expressa a velocidade com que os glóbulos vermelhos sedimentam no plasma refletindo de forma indireta a concentração de proteínas de fase aguda no sangue. A rapidez deste processo depende não só da forma, tamanho e número de eritrócitos, mas também da concentração destas proteínas ⁹.

A cinética da VHS após artroplastias eletivas primárias, nomeadamente no período pós-operatório precoce, não permite obter um nível de corte confiável após intervenção (*i.e.* antes dos 90 dias). O retorno aos valores basais acontece em média três meses após cirurgia, pelo que só se torna útil ao diagnóstico de IAP crónicas (>90 dias após intervenção), não apresentando qualquer valor para infecções num período pós-operatório agudo ^{6,63,78}. Por este motivo, na definição de IAP proposta pela ICM em 2018 (baseada em critérios com sistema de pontuação), não se encontra estabelecido um limiar, para este critério menor, nas IAP aguda (<90 dias) ¹¹.

2.3.2.1.2. Proteína C reativa

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado por estimulação de citocinas pró-inflamatórias, em resposta a estímulos infecciosos, inflamatórios e/ou de lesão tecidual ^{6,10,18,57}.

É um parâmetro geral, afetado por doenças inflamatórias sistêmicas (doenças autoimunes, doença cardíaca, insuficiência renal aguda ou crónica, doenças metabólicas, entre outras), e, portanto, não é específica de IAP, mas é recomendada para triagem séptica ^{12,18}.

A PCR é mais sensível do que a VHS o que a torna num bom aliado ao diagnóstico de IAP aguda, nomeadamente no período pós-operatório precoce, apesar da elevação dos níveis séricos após a intervenção cirúrgica (devido ao trauma) ^{6,9,10,72,78,79}.

A EBJIS em 2021 ¹², na sua definição de IAP integrou apenas a PCR como critério serológico sugestivo de infecção na categoria “infecção provável”. Definiu como ponto de

corte geral os níveis séricos >1 mg/dL, (como definidos pela ICM em 2018 ¹¹ para infecções crônicas), considerando que, passadas as primeiras semanas após cirurgia e na ausência de outras causas inflamatórias (e.g. fraturas peripróticas, doença articular inflamatória ou outras), este valor tem, na maioria dos casos, especificidade suficiente para IAP ^{12,18}.

De salientar que os critérios e os limiares aceitáveis estabelecidos nestas definições, não foram validados em infecções agudas (considerada pelos autores, com duração de sintomas inferior a seis semanas) ^{12,16,18,80}.

2.4. Proteína C reativa: uma tecnologia para diagnóstico e monitorização de infeções

2.4.1. Proteína C reativa: uma proteína de fase aguda

A PCR é um protótipo de proteína de fase aguda, estudada e utilizada na prática clínica como biomarcador inflamatório e/ou infeccioso há mais de nove décadas ¹⁵.

Em 1930, Tillet e Francis ¹⁵ ao estudarem a resposta imune de doentes com pneumonia pneumocócica, identificaram no soro destes doentes a capacidade de precipitar a fração polissacárida do *Streptococcus pneumoniae*, à qual chamaram de fração C ¹⁵. Esta propriedade desaparecia rapidamente após convalescença dos doentes e não se encontrava em indivíduos sãos. Quando se descobriu que a fração C era de origem proteica, foi chamada PCR. Além disso, também se descobriu que o cálcio é essencial à reação ¹⁵.

A PCR foi a primeira proteína encontrada na fase aguda de uma infeção, sendo a designação “fase aguda” introduzida para designar os doentes com infeções cujo determinação da PCR era positiva ¹⁵.

As PFA são um grupo de moléculas com estrutura e características estruturais e funcionais homogéneas, sintetizadas essencialmente pelos hepatócitos com diferente intensidade durante vários processos patológicos, ocorrendo um aumento dos níveis séricos, proporcional à intensidade da agressão e subsequente destruição tecidual ⁷.

As PFA têm como principal função contribuir para a defesa do organismo neutralizando agentes inflamatórios e, minimizar o dano tecidual participando na sua reparação e regeneração, para tal, induzem um rápido aumento da concentração plasmática de componentes do sistema de complemento, estimulam a quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e proteínas plasmáticas para o local da lesão contribuindo para a eliminação do agente patogénico. Estas proteínas são consideradas potenciais indicadores de

doença, e os mais confiáveis da resposta sistémica em processos inflamatórios e infecciosos quando comparadas a outros achados como febre e leucocitose⁷.

A síntese das PFA ocorre entre as seis e as oito horas após estímulo e a concentração máxima ocorre dentro de dois a cinco dias, dependendo da intensidade do estímulo e do quadro clínico do doente⁷.

A concentração sanguínea das PFA libertadas pelos hepatócitos é modulada por citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6), sendo esta última a principal estimuladora da secreção hepática da maioria⁷. A concentração plasmática destas proteínas está dependente do ritmo de produção do hepatócito⁷.

Com a evolução temporal do processo inflamatório e/ou infeccioso, os diferentes parâmetros de fase aguda apresentam variação e magnitude conhecidas, ainda que variem entre doentes com a mesma doença. Esta diferença deve-se aos distintos padrões de produção de citocinas específicas e seus moduladores libertados durante a resposta inflamatória nos diferentes estados fisiopatológicos⁷.

Assim sendo, estimar as alterações nas concentrações séricas das PFA, apesar da baixa especificidade diagnóstica, revela-se bastante útil, uma vez que estas alterações refletem a presença e a intensidade de um processo inflamatório e/ou infeccioso⁷.

A PCR para além da rápida alteração da sua concentração após início do estímulo, pode ajudar a diferenciar as condições inflamatórias das não inflamatórias, tornando-se útil na monitorização da doença. Em algumas doenças, estas determinações podem até expressar um valor prognóstico como é o caso da artrite reumatoide^{7,8}.

2.4.2. Proteína C reativa: produção, secreção, concentração, depuração e degradação

A PCR pertence a uma família de proteínas denominadas pentraxinas, que são proteínas plasmáticas multiméricas cujos monómeros estão estabilizados por iões cálcio^{15,81}.

A indução transcricional do gene da PCR ocorre principalmente no fígado, no entanto, foram identificadas outras células, como as células musculares lisas, macrófagos, células endoteliais, linfócitos e adipócitos com síntese local de PCR e eventualmente também secreção⁸¹. Apesar dos mecanismos de regulação da produção nestes locais extra-hepáticos serem desconhecidos e possivelmente sem impacto nos níveis plasmáticos, as baixas concentrações de PCR representativas de risco para algumas condições clínicas, podem estar subjacentes à sua síntese extra-hepática⁸².

A PCR humana é uma proteína com uma concentração sérica normal <0,5 mg/dl ¹⁰, uma mediana de 0,08 mg/dl ^{15,82} (com intervalo interquartil 0,03 a 0,17 mg/dL) e uma moda em valores <1 mg/dl. Esta variação basal está associada a diversos fatores como a idade (provavelmente devido ao surgimento de diversas doenças ainda em estadios subclínicos), género binário, hábitos tabágicos, Índice de Massa Corporal (IMC), níveis lipídicos, pressão arterial ou até relacionados com a componente hereditária ou genética (35 a 40% da variação interindividual é hereditária), incluindo polimorfismos no gene da PCR ^{15,81}.

Em circunstâncias fisiológicas de um adulto saudável, a taxa de produção normal de PCR é de 1,5 µg/kg-h, sendo que um indivíduo médio sintetizará aproximadamente 2,4mg de PCR/dia ⁸². O valor basal de PCR vai-se mantendo ao longo dos anos, sem grandes variações sazonais ou interferências alimentares. Valores mais elevados que os valores basais são sempre anormais e implicam a presença de doença ^{15,81}.

Em situações inflamatórias (*e.g.* artrite reumatoide), a concentração plasmática de PCR apresenta-se aumentada em pelo menos 25%, podendo ocorrer um aumento de até 1000 vezes o seu valor vestigial normal, como acontece em algumas infeções bacterianas ^{10,15,81}.

A síntese da PCR inicia-se rapidamente após estímulo e a sua secreção ocorre cerca de seis a oito horas depois ⁸, agindo tanto a nível local da infeção como a nível sistémico, neutralizando as substâncias nocivas existentes ¹⁵. A concentração plasmática duplica a cada oito horas e atinge o valor de pico entre as 24 e 72 horas após o dano tecidual, como traumatismos graves, cirurgias ou neoplasias ⁸¹. Níveis séricos elevados persistem durante a presença do estímulo devido à forte correlação positiva existente entre a duração e a intensidade do estímulo (*e.g.* dano tecidual) e o número de hepatócitos operacionais neste processo de síntese^b ¹⁵.

Após a suspensão ou cessação do estímulo, a depuração da proteína da corrente sanguínea ocorre rapidamente ao longo de 18 a 20 horas, próximo da sua semivida biológica (19 horas) ^{15,81} e é independente do seu nível plasmático e, portanto, independente das circunstâncias fisiológicas ou fisiopatológicas ⁸³.

Sem influência da situação clínica do doente ou da patologia de base, apenas a intensidade do estímulo e a velocidade de síntese induzida pelas citocinas ao nível dos hepatócitos, são determinantes dos níveis séricos obtidos, uma vez que a resposta da

^b O processo de feedback positivo ao nível do hepatócito ocorre pela sua ativação na direção do fluxo sanguíneo. As citocinas estimulam os hepatócitos na direção da veia central, resultando em valores de pico séricos mais elevados e prolongados sempre que a intensidade do estímulo for mais forte e mais longa ⁷.

PCR a quadros inflamatórios e/ou infecciosos não apresenta um comportamento que indicie adaptação ou enfraquecimento ao longo do tempo ⁸³.

O processo de degradação e absorção ocorre maioritariamente no mesmo local da sua produção, o hepatócito, sendo uma pequena parte absorvida e processada pelos neutrófilos e macrófagos ¹⁵.

Os níveis séricos da PCR (como acontece durante a fase inicial de recuperação) podem demorar dias até atingir os seus níveis basais, permanecendo elevados em função da sua semivida. Por outro lado, a permanência de valores elevados após 48 a 72 horas de tratamento ou de pós-operatório poderá ser um indicador sugestivo de reavaliação ⁸. De salientar que os fármacos não reduzem os níveis de PCR. Esta proteína eleva-se sempre que houver estímulo e persistência do mesmo, exceto em casos de insuficiência hepática ⁸¹. Apenas uma intervenção terapêutica dirigida ao estímulo que despoletou a sua síntese, pode influenciar ainda que indiretamente, a concentração sérica desta PFA, o que justifica o uso clínico desta tecnologia para monitorizar a atividade da inflamação e/ou infeção ou de outras situações clínicas ¹⁵.

2.4.3. Proteína C reativa: propriedades e função

A PCR desempenha um papel ativo, tanto protetor como indutor e mediador, no processo inflamatório e infeccioso que a torna num biomarcador precoce nas mais diversas situações clínicas desde que sugestivas de inflamação, infeção ou necrose ⁸¹. As funções biológicas da PCR podem variar consoante a sua propriedade de ligação ¹⁵. A PCR reconhece e tem grande afinidade para componentes de células danificadas e/ou destruídas e resíduos constituintes de microrganismos, formando na presença de iões de cálcio complexos PCR-ligando ¹⁵.

Ao nível dos locais de infeção, os complexos PCR-ligando formam-se por mudança estrutural da forma pentamérica (nativa) para uma conformação não nativa (monomérica) ^{81,82}, ativam a via clássica do complemento promovendo a adesão dos substratos às células fagocitárias, para opsonização e fagocitose. Pela mesma via ocorre o processamento e eliminação do material necrótico da célula hospedeira, que uma vez eliminado, limita os danos inflamatórios ¹⁵.

A PCR é considerada uma proteína do sistema imunitário inato, com papel importante na sustentação e gestão da resposta específica do sistema imunitário adquirido. Oferece proteção pela capacidade em reconhecer padrões e modular a resposta de defesa do hospedeiro através da ativação vascular, barreiras teciduais, respostas fagocíticas e mecanismos de amplificação ⁸². Esta proteína tem sido estudada como uma molécula

que contribui para respostas imunológicas positivas e negativas de praticamente todas as etiologias de doença ⁸². Tal como muitos mediadores de processos inflamatórios, consoante o ambiente em que atua, pode aumentar ou diminuir a resposta inflamatória pela sua atividade tanto “pro-inflamatória” como “anti-inflamatória” ⁸⁴.

Bem conhecidas, são as funções pró-inflamatórias. Para além da capacidade de reconhecimento de vários ligantes, ativa a via clássica do complemento, liga-se a recetores de imunoglobulinas (ao mesmo tempo que presumivelmente regula a autoimunidade), promove a opsonização e estimula a fagocitose, inibe a fibrinólise e aumenta a libertação de interleucinas (e.g. IL-1 e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) ⁸⁴.

Demonstra ter propriedades anti-inflamatórias quando participa na eliminação de resíduos celulares de células necróticas e apoptóticas evitando o desenvolvimento de autoanticorpos. Aumenta a libertação da interleucina anti-inflamatória (Interleucina 10) e inibe a síntese de Interferão- γ , o que é revelador de efeitos protetores em processos inflamatórios e/ou infecciosos. Também ao nível das células endoteliais o efeito protetor da PCR pode traduzir-se pela diminuição da expressão da L-seletina e, portanto, numa menor adesão de neutrófilos, o que contribui para o controlo e diminuição da inflamação e/ou infeção ^{82,84}.

2.4.4. Proteína C reativa: utilidade e aplicações clínicas

A PCR é um biomarcador sensível, mas inespecífico. Ainda assim, os seus níveis séricos e o padrão de variação podem fornecer informações relevantes para o diagnóstico de várias condições clínicas ⁸², uma vez que a sua depuração ocorre de forma monoexponencial e é independente das concentrações séricas ou das circunstâncias fisiopatológicas ¹⁵.

A PCR tem sido relatada como um possível marcador de diagnóstico e monitorização, ainda que, como qualquer outro marcador, seja clínico, laboratorial ou outro, não deva ser utilizado isoladamente, nem para fazer um diagnóstico, nem para monitorizar a resposta a uma terapêutica ⁸².

Geralmente, um biomarcador de diagnóstico identifica ou verifica a existência de uma determinada condição clínica, enquanto um biomarcador de monitorização é aquele que pode ser avaliado repetidamente para determinar a progressão de uma doença ou procurar sinais de exposição a um determinado agente biológico ⁸².

A maior utilidade da PCR está em estabelecer uma “linha de base”, em doentes com sinais e/ou sintomas sugestivos de estados inflamatórios ou infecciosos, para posterior

monitorização da evolução da doença, quer infecciosa, quer autoimune ou outra ⁸. É também utilizada frequentemente para rastreio de infeções em indivíduos assintomáticos e em contextos de apresentação clínica vaga, ainda que esta aplicação só tenha pertinência para a estratificação de risco de surgimento de doenças cardiovasculares ⁸.

A PCR pode ser muito útil em diversas áreas clínicas, tanto para avaliação da atividade de doenças inflamatórias (e.g. artrite reumatoide, espondilite anquilosante, vasculites, enfarte agudo do miocárdio, politrauma, neoplasias, doença de Crohn, pancreatite aguda, entre outras), como para diagnóstico e monitorização de infeções (e.g. endocardite bacteriana, meningite e bacteriemia neonatal, infeções em doentes com lúpus eritematoso sistémico, complicações pós-operatórias, entre outras.) ou para diagnóstico diferencial e classificação de doenças inflamatórias, como é o caso de lúpus eritematoso sistémico *versus* artrite reumatoide, ou doença de Crohn *versus* colite ulcerativa^{8,15,82}.

Em casos de lúpus eritematoso sistémico, polimiosite, síndrome de Sjögren primário, leucemia aguda e retocolite ulcerativa, em que os níveis séricos se apresentam relativamente baixos ou normais, a PCR é útil para diferenciar entre uma exacerbação da doença e infeções intercorrentes ¹⁵.

O espectro de situações em que a determinação desta PFA é usada é variado e, útil tanto em adultos, como pediatria ou neonatologia ⁸². Oncologia, Hemato-oncologia, doenças inflamatórias, transplante, nomeadamente medular ósseo e hepático, doenças cardiovasculares, apneia do sono, pancreatite aguda (como marcador de prognóstico) e doenças infecciosas (como biomarcador), são alguns exemplos ⁸².

Os níveis séricos da PCR avaliados e interpretados segundo o perfil temporal das variações e enquadrados no contexto clínico do doente, podem fornecer uma ideia aproximada da real evolução da resposta inflamatória e infecciosa. No entanto, a ausência de definição de pontos de corte mais discriminativos das diversas condições clínicas, manifesta-se um grande desafio ao uso e interpretação deste parâmetro laboratorial como biomarcador ⁸.

2.5. Proteína C reativa no contexto de cirurgias eletivas de artroplastias totais primárias da anca e do joelho

As intervenções cirúrgicas, nomeadamente as ortopédicas podem afetar os níveis séricos da PCR ⁸². O trauma cirúrgico e a resposta inflamatória do tecido associado ao local de intervenção, causam um aumento temporário normal da PCR nos primeiros dias

após intervenção, atingem o pico do valor sérico entre as 48 e 72 horas após cirurgia (independente de uma complicação infecciosa ⁷⁸), seguido de uma diminuição gradual até retorno aos níveis basais, entre duas a quatro semanas após intervenção sem complicações ^{6,9,10,72,78,79}.

A intensidade do aumento da concentração desta proteína após ATPA e ATPJ sem complicações, depende da extensão do trauma que poderá correlacionar-se com o género do doente ^{9,82,85-88} e o tipo de articulação intervencionada ¹⁸.

Os valores de PCR mais elevados registado nos homens podem dever-se às diferenças anatómicas que se refletem numa maior extensão traumática do que nas mulheres ⁸⁵. De salientar que em condições normais são as mulheres que apresentam valores basais tendencialmente superiores ⁸². Também a superioridade do impacto traumático no tecido ósseo e medular da articulação do joelho contribui para um aumento superior desta PFA nas Prótese Totais do Joelho (PTJ) em relação às Prótese Totais da Anca (PTA) ^{18,88}.

A idade é também um fator que contribui para o aumento dos níveis de PCR devido à inflamação subclínica inerente ao envelhecimento e à maior probabilidade de existência de comorbilidades (também contribuem para o aumento dos valores desta PFA) ^{82,87}. Em Portugal, os doentes que mais procuram este tipo de intervenções por OA têm entre os 50 e 80 anos de idade ⁴⁶⁻⁴⁸.

O contexto em que a cirurgia ocorre é também um fator a considerar na avaliação do aumento da concentração da PCR após ATA e ATJ sem complicações. Quando motivada por trauma agudo, fratura ou mesmo em contexto de revisão, os valores de PCR no período pós-operatório são tendencialmente mais elevados em relação às intervenções eletivas primárias ^{78,86}.

Valores elevados de PCR devem ser interpretados no seu curso natural ⁷². Apesar do padrão de variação ser conhecido, as concentrações podem variar devido à elevada variação interindividual e fatores relacionados, que contribuem e influenciam os níveis séricos observados. Ou seja, as concentrações podem variar, mas os níveis diminuem com um padrão semelhante ^{78,89,90}.

A alteração dos padrões temporais de variação da PCR, caracterizada pela persistência ou por elevações secundárias após o pico máximo dos níveis iniciais, podem constituir um indicador de complicações. No entanto, a ausência de consenso quanto ao seu impacto no desfecho das artroplastias reflete a complexidade da sua interpretação e o desafio inerente à sua utilização no diagnóstico de IAP ^{78,89,90}.

Na primeira semana pós-operatória, em que os níveis de PCR se apresentam caracteristicamente elevados, a dificuldade em interpretar os resultados é ainda maior, o que dificulta o estabelecimento de limiares aceitáveis para o diagnóstico de IAP precoce^{11-14,18,58,60,82,91}. Os estudos no período pós-operatório precoce (principalmente até às seis semanas), são escassos e desafiantes^{12,16,18,80,92}. A tentativa de estabelecer pontos de corte preditores de infecção neste período pós cirúrgicos^{9,85,88,93-95} é uma tarefa complicada pela heterogeneidade dos microrganismos, interindividualidade dos pacientes e fatores relacionados (e.g. idade, género) e pela influência das terapêuticas medicamentosas do doente e aplicadas durante a cirurgia^{14,18,78,90,96-98}.

É na fase inicial do período pós-operatório que o valor preditivo da PCR ganha ênfase, uma vez que os sinais clínicos de infecção como eritema, drenagem da ferida cirúrgica e dor, não são por si só, uma confirmação de IAP^{9,18}.

Numa tentativa de ultrapassar algumas das limitações da PCR, foram colocadas em prática combinações de marcadores serológicos com objetivo de melhorar a precisão diagnóstica⁷⁸, mas sem benefícios significativos⁹⁹, o que valida a PCR como o biomarcador mais rápido, acessível e de melhor precisão diagnóstica no contexto pós-operatório precoce^{75,92}.

Ao mesmo tempo que outros parâmetros, nomeadamente sinoviais, histológicos e microbiológicos, a PCR é usada como critério de diagnóstico de IAP^{9,18,78,92}. Apesar de ser um marcador de prognóstico de complicações inflamatórias e infecciosas com alta sensibilidade (ainda que inferior a 100%), mas baixa especificidade^{9,78,90}, no contexto das cirurgias ortopédicas de ATA e ATJ é útil para auxiliar na distinção entre IAP e falha asséptica da prótese¹⁴ (mesmo que algumas limitações possam ser encontradas)^{18,90}. As infeções precoces começam repentinamente¹⁴ e registam elevações nos níveis médios de PCR superiores às infeções tardias nas quais os níveis séricos poderão até encontrar-se em valores normais⁹⁰. Também em doentes com IAP causadas por microrganismos de baixa virulência e com biofilme protésico formado, podem resultar em reações menos intensas, muitas vezes associadas a marcadores laboratoriais normais^{18,90}.

Ainda que se trate de um parâmetro sugestivo de diagnóstico, a avaliação pós-operatória da PCR é importante⁷⁸, visto que valores séricos tendencialmente mais elevados são observados em doentes com maior probabilidade de desenvolver IAP^{14,78}.

3. Objetivo

Com a presente investigação pretendeu-se avaliar o potencial da PCR como ferramenta no contributo à deteção precoce de IAP. Para tal, estabeleceu-se o seguinte objetivo: Determinar o valor preditivo dos níveis séricos da PCR, obtidos ao terceiro dia após artroplastia total primária da anca e do joelho, no desenvolvimento de infeções precoces (\leq seis semanas pós-operatório).

4. Metodologia

4.1. Tipo de estudo e População

Após aprovação do projeto pelos conselhos de ética envolvidos, da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL) e da Unidade Local de Saúde da Arrábida, sob os respetivos números CE-ESTeSL – N°84-2024 e EO-029-2024, analisou-se de forma retrospectiva, os registos clínicos de todos os doentes submetidos a ATPJ e ATPA eletivas, na Unidade Local de Saúde da Arrábida (ULSA) entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2023, para realização do presente estudo ¹⁰⁰.

Para esta análise, foi cedida pela ULSA uma listagem de doentes submetidos a ATJ e ATA e com registo de código de faturação de PCR.

4.2. População em estudo

O estudo incidiu na análise dos registos clínicos dos doentes submetidos eletivamente a ATPA e a ATPJ e com registo de faturação do parâmetro analítico PCR, no período em análise.

Nestas condições, a listagem de doentes cedida pela instituição hospitalar correspondeu a 336 potenciais participantes.

4.3. Amostra em estudo

Para este estudo a amostra foi não probabilística por conveniência, tendo sido estimada à priori a sua dimensão mínima, com rácio de 1:1, em 64 indivíduos para cada grupo de intervenção. Para este cálculo utilizou-se o software estatístico da *Internacional Business Machines* (IBM ®), *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS ®) versão 29, com nível de significância de $\alpha=0,05$, potência mínima dos testes estatísticos de $1-\beta=0,8$ e um "effect size" moderado de 0,5.

Para definição da amostra a estudo os critérios de inclusão foram aplicados em três fases.

Numa primeira fase os critérios incluíram: idade (entre os 50 e 80 anos); tipo de cirurgia (eletiva primária à articulação da anca ou do joelho); registo do parâmetro laboratorial PCR. Numa segunda fase foram analisados os dias da determinação da PCR após cirurgia, e avaliados aqueles que registavam valores às 24, 48 e 72 horas. O momento de pico do parâmetro laboratorial verificou-se às 72 horas. Na terceira fase, a triagem foi feita pelo registo de PCR às 72 horas e ausência de intercorrências intraoperatórias.

Foram excluídos todos os processos que não se enquadravam nos critérios anteriormente definidos.

Foram considerados como casos, os doentes com registo de infeção até à 6ª semana após cirurgia, ou seja, com registo de código de diagnóstico de infeção de prótese articular (CID T84.5) e/ou com registo de quadros clínicos típicos de IAP (e.g. dor intensa, edema articular, drenagem do local cirúrgico, deiscência da ferida) e/ou doentes com prescrição de antibioterapia não preventiva e sem indicação para outras condições infecciosas.

Foram considerados como controlos, os doentes que não desenvolveram infeção durante o período em análise (\leq seis semanas), ou seja, sem registo de CID T84.5, sem quadro clínico de IAP ou outra condição infecciosa e sem prescrição de antibioterapia.

Da aplicação dos critérios de inclusão, a amostra conseguida para este estudo foi de 13 doentes com prótese total primária do joelho (PTPJ) e seis doentes com prótese total primária da anca (PTPA), dos quais seis casos e sete controlos nas intervenções ao joelho e dois casos e quatro controlos nas intervenções à anca.

4.4. Recolha de dados e variáveis em estudo

A recolha de dados ocorreu por consulta dos registos clínicos da amostra em estudo, através do sistema informático Sclínico®.

Perante a listagem cedida pela instituição hospitalar, o elemento da equipa responsável pela recolha e anonimização dos dados, procedeu atribuindo um número de ordem numa base de dados Microsoft Office Excel®.

Os dados recolhidos foram os referentes às variáveis em estudo mencionadas na Tabela 4.4.1..

TABELA 4.4.1.: VARIÁVEIS EM ESTUDO E SUA CLASSIFICAÇÃO

Variável	Itens	Classificação
Tipo de artroplastia	ATPJ / ATPA	Qualitativa, nominal
Diagnóstico	Artrose Primária / Artrose Secundária	Qualitativa, nominais
Idade em anos completos	≥50 anos e ≤80 anos	Quantitativa, razão
Gênero Binário	Masculino / Feminino	Qualitativa, nominal
Existência de Doenças:		
Autoimunes	Sim / Não	Qualitativa, nominal
Hepáticas		
Cardiovasculares		
Metabólicas		
Toma de Imunossupressores	Sim / Não	Qualitativa, nominal
Valor sérico de PCR às 72horas	mg/dL	Quantitativa, continua
Presença de infecção até à 6ªsemana	Sim / Não	Qualitativa, nominal

Legenda: ATPJ – Artroplastia Total Primária do Joelho; ATPA- Artroplastia Total Primária da Anca; PCR- Proteína C reativa; mg/dl – Miligramas por decilitro.

Tantos as variáveis em estudo como os critérios de inclusão, foram definidos com intuito de controlar os fatores de risco individuais preditores de enviesamento pela influência nos níveis séricos de PCR e/ou maior predisposição ao desenvolvimento de infecção^{9,81,82,86,101,102}.

O valor de PCR às 72 horas foi o valor mais elevado observado na existência de outros valores entre as 24 e 72 horas para o mesmo doente. Os resultados observados foram os emitidos pelo serviço de Patologia Clínica da ULSA, após colheita de uma amostra de sangue venoso, com recurso a sistema fechado, para um tubo seco *S-Monovette*[®] Gel (*Sarstedt* AG & Co. KG, Nümbrecht, Alemanha). A determinação quantitativa da PCR no soro foi feita por ensaio turbidimétrico com intensificação da reação por partículas (método imunoturbidimétrico indireto^c), utilizando o reagente *C-Reactive protein* (Latex), versão CRPL2 – COBAS INTEGRA (Ref: 0-293) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha), no analisador de bioquímica COBAS INTEGRA[®] 400 *Plus* (Roche *Diagnostics* GmbH, Mannheim, Alemanha). O precipitado foi determinado turbidimetricamente a 552 nanómetros e medido por absorvância. Os resultados foram

^c Teste quantitativo de aglutinação com partículas de latex revestidas com anticorpos monoclonais anti-PCR⁸².

emitidos em miligramas por decilitro (mg/dL) e tinham como valores de referência em adultos PCR<0,5 mg/dL, numa faixa de medição efetiva de 0,1 a 20 mg/dL ¹⁰³.

Para controlar o viés de confusão do fator tempo, classificou-se IAP precoce quando ocorreu nas seis semanas após intervenção ^{16,104,105}.

4.4.1. Percurso de acesso aos dados

O acesso à informação referente às variáveis em estudo ocorreu em campos distintos do processo clínico.

A consulta da idade em anos completos e do género binário foi efetuada na rubrica de “dados sociodemográficos”. A informação sobre o tipo de artroplastia, o diagnóstico associado, a existência de doenças e a toma de imunossupressores foi analisada no marcador “internamento”, na rubrica “diário clínico” onde o médico, no primeiro dia de internamento anotou a informação clínica pertinente do doente.

O registo relativo à eventual presença de infeção, desenvolvida até à 6ª semana após cirurgia, foi consultado nos marcadores “ortopedia”, “urgência” e “prescrições”, em todas as entradas do doente durante as seis semanas após cirurgia. Os valores séricos de PCR (mg/dL) foram avaliados através de hiperligação do processo clínico ao sistema informático ClinidataNet® (Maxdata Software, S.A., Alenquer, Portugal), do serviço de Patologia Clínica da ULSA.

Acedida informação, o documento criado foi estruturado em duas folhas de Microsoft Excel®, uma com os dados relativo a ATPJ e outra com os dados relativos a ATPA de modo a facilitar o seu tratamento estatístico.

4.5. Tratamento estatístico dos dados

Os dados obtidos proporcionaram uma análise descritiva bivariada, efetuada através do programa Microsoft Office Excel®.

A análise apresentou-se sob a forma de tabela onde os dados observados foram expressos pelas medidas de tendência central (média, desvio padrão, mediana) para as variáveis quantitativas ou dados numéricos e por frequências absolutas (n) e relativas (%) para as variáveis qualitativas ou dados categóricos.

Perante as limitações encontradas ao inicialmente projetado, a amostra foi reclassificada por ajuste a pontos de corte descritos em estudos de maiores dimensões e com elevada precisão diagnóstica, para conferir maior interpretação clínica aos resultados obtidos.

Nas intervenções à anca, o limiar de PCR aplicado foi de $\geq 15,2$ mg/dL, determinado por Rohe, S *et al*⁹. Nas intervenções ao joelho o limiar foi de $\geq 16,8$ mg/dL, determinado por Windisch, C *et al*⁸⁵.

A análise descritiva ajustada aos pontos de corte e os resultados obtidos foram igualmente apresentados em forma de tabela de construção própria.

5. Resultados

Os dados cedidos pela ULSA referentes ao período em estudo somaram um total de 336 entradas, das quais 162 doentes de ATJ (47 do género masculino e 115 do género feminino) e 174 doentes de ATA (68 do género masculino e 106 do género feminino). Para obtenção da amostra, foram aplicados os critérios de elegibilidade como demonstrado na Figura 5.1.1..

5.1. Triagem da população em estudo

Dos 336 potenciais doentes elegíveis ao estudo, após aplicação dos critérios de elegibilidade, para a formação dos respetivos grupos casos e controlos, obteve-se uma amostra de 13 doentes com PTPJ e seis com PTPA, como se pode observar na Figura 5.1.1..

Durante a recolha de dados, contrariamente ao expectável, observou-se a ausência de valores de PCR em 36 doentes com PTPJ e em 20 doentes com PTPA o que levou à sua exclusão.

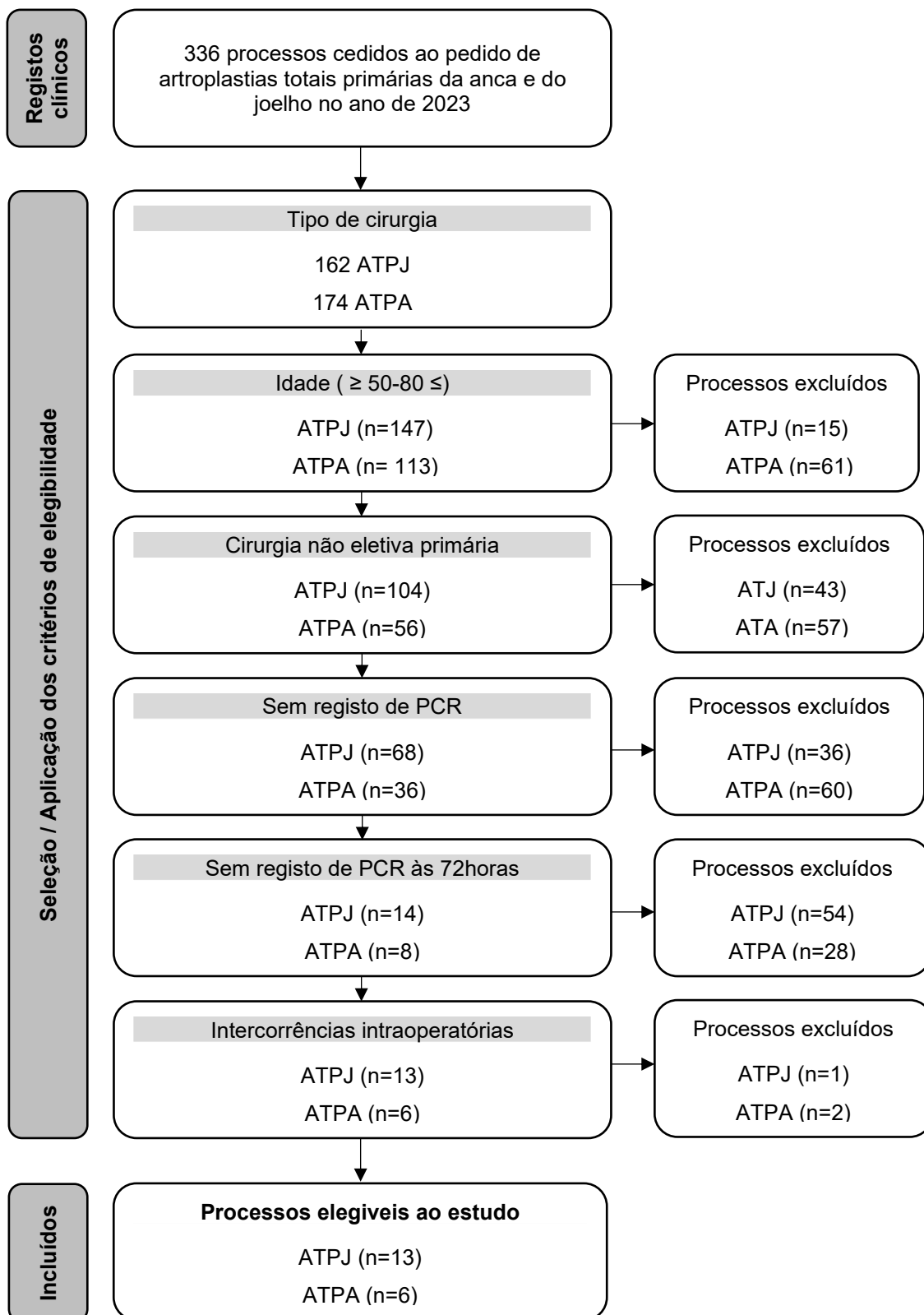


FIGURA 5.1.1.: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE REGISTOS CLÍNICOS

Legenda: ATPJ – Artroplastia Total Primária do Joelho; ATPA- Artroplastia Total Primária da Anca; ATJ - Artroplastias Totais do Joelho; ATA – Artroplastias Totais da Anca; PCR – Proteína C reativa.

5.2. Caracterização da amostra

A amostra obtida representou-se por 8% (n=13) dos 162 doentes com PTPJ e 3,5% (n=6) dos 174 doentes com PTPA, como poderá observar-se na Tabela 5.2.1..

Nas ATPJ, a intervenção cirúrgica motivou-se por artrose primária em 84,6% dos doentes; a média de idades correspondeu a 71 ± 7 anos e o género representou-se maioritariamente por mulheres (84,6%).

Das doenças avaliadas, as cardiovasculares foram as mais observadas, representadas em 92,3% dos doentes submetidos a ATPJ.

Nas ATPJ, como valor médio de PCR às 72 horas obteve-se $19,2 \pm 8,0$ mg/dL e indicação em seis doentes (46,2%) de infeção desenvolvida até à 6ª semana após intervenção.

Nas ATPA, o diagnóstico foi de artrose primária em todos os doentes cuja idade média correspondeu a 69 ± 7 anos. O género masculino foi o mais representado, registado em 66,7% (n=4) dos doentes com PTPA.

Das doenças avaliadas, tal como nas ATPJ, as doenças cardiovasculares foram as mais observadas, representadas em 83,3% dos doentes com PTPA (n=5).

O valor médio de PCR às 72 horas após ATPA foi de $12,2 \pm 5,0$ mg/dL, (36,5% abaixo do valor obtido para as PTPJ) e, indicações de infeção desenvolvida até à 6ª semana após intervenção em 33,3% (n=2) dos doentes.

TABELA 5.2.1.: CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA EM ESTUDO

Variável	ATPJ		ATPA	
Tipo de intervenção:	n (%)	$\mu \pm \sigma$	n (%)	$\mu \pm \sigma$
	13 (8,0%)		6 (3,5%)	
Diagnóstico:				
Artrose primária	11 (84,6%)		6 (100%)	
Artrose secundária	2 (15,4%)		0	
Idade:		71 \pm 7		69 \pm 7
Género:				
Masculino	2 (15,4%)		4 (66,7%)	
Feminino	11 (84,6%)		2 (33,3%)	
Doenças:				
Metabólicas				
<i>Sim</i>	6 (46,2%)		3 (50%)	
<i>Não</i>	7 (53,8%)		3 (50%)	
Hepáticas				
<i>Sim</i>	2 (15,4%)		0 (0%)	
<i>Não</i>	11 (84,6%)		6 (100%)	
Cardiovasculares				
<i>Sim</i>	12 (92,3%)		5 (83,3%)	
<i>Não</i>	1 (7,7%)		1 (16,7%)	
Autoimunes				
<i>Sim</i>	1 (7,7%)		0 (0%)	
<i>Não</i>	12 (92,3%)		6 (100%)	
Toma Imunossupressores				
<i>Sim</i>	3 (23,1%)		0 (0%)	
<i>Não</i>	10 (76,9%)		6 (100%)	
Valor PCR às 72horas (mg/dL)		19,2 \pm 8,0		12,2 \pm 5,0
Infeção precoce (\leq6 semanas)				
<i>Sim</i>	6 (46,2%)		2 (33,3%)	
<i>Não</i>	7 (53,8)		4 (66,7%)	

Legenda: ATPJ – Artroplastia Total Primária do Joelho; ATPA- Artroplastia Total Primária da Anca; PCR – Proteína C reativa; mg/dL – Miligramas por decilitro.

Após a constituição dos grupos para cada uma das intervenções, procedeu-se à análise possível (Tabela 5.3.1.), tendo em conta a reduzida dimensão amostral obtida, inferior à previamente estimada como necessária para estabelecer uma relação causal entre as variáveis em estudo e o desenvolvimento de IAP.

A discrepância amostral registou-se nas ATPJ em 79,7% inferior ao necessário e em 90,6% inferior nas ATPA.

5.3. Análise casos versus controlos

Como poderá observar-se na Tabela 5.3.1., do total de 13 ATPJ, seis doentes integraram o grupo casos e sete o grupo controlo com apenas um doente do género masculino em cada grupo. A média de idades em ambos os grupos foi de 71 anos, com desvio padrão maior no grupo controlo.

O valor médio de PCR nos casos foi de $24,0 \pm 7,8$ mg/dL e nos controlos de $15,1 \pm 5,9$ mg/dL, o que se traduz num valor mais elevado de PCR às 72 horas, em doentes com infeção desenvolvida até às seis semanas.

Nas ATPA, dos seis doentes elegíveis, dois integraram o grupo casos e, quatro integraram o grupo controlo que se representou por uma divisão igualitária entre os dois géneros. O grupo casos integrou apenas doentes do género masculino.

Contrariamente ao registado nas ATPJ, a média de idades nos grupos foi distinta, com o grupo casos a apresentar uma média inferior à média do grupo controlo, 66 ± 12 anos e 71 ± 5 anos respetivamente.

Os níveis séricos de PCR às 72 horas após ATPA, registaram-se em $12,9 \pm 3,7$ mg/dL no grupo casos e em $11,8 \pm 6,0$ mg/dL no grupo controlo. Tal como nas ATPJ, também após as ATPA os doentes com infeção desenvolvida até à 6ª semana registaram valores de PCR às 72 horas mais elevados.

TABELA 5.3.1.: IDADE, GÉNERO E VALORES DE PCR: CASOS VERSUS CONTROLOS

	Tipo de Intervenção					
	ATPJ n= 13			ATPA n= 6		
	Grupo Casos n=6 (46,2%)	Grupo Controlo n=7 (53,8%)	Total n=13 (100%)	Grupo Casos n=2 (33,3%)	Grupo Controlo n=4 (66,7%)	Total n=6 (100%)
Idade ($\mu \pm \sigma$):	71 \pm 5	71 \pm 9	71 \pm 7	66 \pm 12	71 \pm 5	69 \pm 7
Género (n (%)):						
<i>Masculino</i>	1 (16,7%)	1 (14,3%)	2 (15,4%)	2 (100%)	2 (50%)	4 (66,7%)
<i>Feminino</i>	5 (83,3%)	6 (85,7%)	11 (84,6%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (33,3%)
PCR às 72horas (mg/dL):						
<i>Média \pm DP</i> ($\mu \pm \sigma$)	24,0 \pm 7,8	15,1 \pm 5,9	19,2 \pm 8,	12,9 \pm 3,7	11,8 \pm 6,0	12,2 \pm 5,0
<i>Mediana</i>	24,0	12,7	18,9	12,9	13,3	13,3

Legenda: ATPJ – Artroplastia Total Primária do Joelho; ATPA- Artroplastia Total Primária da Anca; PCR – Proteína C reativa; mg/dL – Miligramas por decilitro; DP – Desvio Padrão.

Na impossibilidade de uma análise estatística inferencial, os resultados restringiram-se a uma análise descritiva e de associação exploratória.

Mitigou-se a limitação recorrendo a uma análise descritiva ajustada a pontos de corte de valores séricos de PCR referenciados por outros autores, tal como referido anteriormente.

A amostra foi reclassificada, segundo os limiares propostos por Rohe, S *et al*⁹, para PTPA ($\geq 15,2$ mg/dL) e Windisch, C *et al*⁸⁵, para PTPJ ($\geq 16,8$ mg/dL), tendo sido considerados apenas os doentes com valores de PCR superiores ou iguais a estes limiares, cujo resultados se encontram demonstrados na Tabela 5.3.2..

Ajustada a amostra aos respetivos pontos de corte, o número de doentes com PTPJ diminuiu em 38,5% (n=8) e com PTPA reduziu em 50% (n=3)

Nas ATPJ, após análise ajustada ao ponto de corte, o grupo casos manteve cinco doentes e o grupo controlo reduziu-se a três doentes. A média de idades baixou em ambos os grupos, tendo sido registado no grupo casos uma idade média de 70 ± 5 anos e no grupo controlo de 68 ± 12 anos.

O valor médio de PCR às 72 horas manteve-se superior nos doentes com infeção registada até à 6ª semana após ATPJ ($26,0 \pm 6,6$ mg/dL). Nos doentes sem registo de infeção o valor de PCR às 72 horas foi de $20,8 \pm 3,3$ mg/dL.

Nas ATPA, apenas metade do número de doentes do grupo casos e do grupo controlo completaram o critério de PCR $\geq 15,2$ mg/dL. O grupo casos ficou reduzido a um doente com idade de 57 anos e, o grupo controlo integrou dois doentes com média de idades de 69 ± 8 anos. Ambos os grupos se mantiveram representados na sua totalidade pelo género masculino.

Nas ATPA após reclassificação da amostra ajustada ao ponto de corte de PCR $\geq 15,2$ mg/dL, o valor médio registado às 72 horas foi de 15,5 mg/dL no doente caso e de $16,2 \pm 1,3$ mg/dL no grupo controlo, ao contrário do observado nas ATPJ após reclassificação amostral, em que os doentes com infeção desenvolvida até à 6ª semana, registaram ao terceiro dia pós-operatório valores mais elevados de PCR.

TABELA 5.3.2.: IDADE, GÉNERO E VALORES DE PCR AJUSTADOS AOS PONTOS DE CORTE: CASOS VERSUS CONTROLOS

		Tipo de Intervenção					
		ATPJ			ATPA		
		PCR ≥16,8 mg/dL			PCR ≥15,2 mg/dL		
	Grupo Casos	Grupo Controlo	Total	Grupo Casos	Grupo Controlo	Total	
	n=5 (62,5%)	n=3 (37,5%)	(n=8) (100%)	(n=1) (33,3%)	(n=2) (66,7%)	(n=3) (100%)	
Variável	Idade ($\mu \pm \sigma$):	70 ± 5	68 ± 14	69 ± 8	57	69 ± 8	64 ± 9
	Género (n (%)):						
	<i>Masculino</i>	0 (0%)	1 (33,3%)	1 (12,5%)	1 (100%)	2 (100%)	3 (100%)
	<i>Feminino</i>	5 (100%)	2 (66,7%)	7 (87,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	PCR às 72 horas (mg/dL):						
	<i>Média ± DP</i> ($\mu \pm \sigma$)	26,0±6,6	20,8±3,3	24,1±6,0	15,5	16,2±1,3	15,9±1,0
<i>Mediana</i>	28,4	21,1	22,5	15,5	16,2	15,5	

Legenda: ATPJ – Artroplastia Total Primária do Joelho; ATPA- Artroplastia Total Primária da Anca; PCR – Proteína C reativa; mg/dL – Miligramas por decilitro; DP- Desvio Padrão.

6. Discussão de Resultados

Para este estudo foram analisados retrospectivamente ao ano de 2023, 336 registos clínicos de potenciais doentes submetidos eletivamente a ATPA e ATPJ.

Foi considerado o tipo de artroplastia primária realizada em contexto cirúrgico eletivo por ser o procedimento mais comum em cirurgia ortopédica ^{1,2}. Quando realizadas em contexto eletivo, estas cirurgias permitem um planeamento individual mais minucioso ³⁹ e descritivo, o que possibilitou um maior controlo do viés de informação.

As interferências nos resultados, nomeadamente laboratoriais, mitigaram-se com a seleção de substituições primárias das articulações, uma vez que a resposta inflamatória inerente às artroplastias de revisão ou por fratura são exacerbadas pela complexidade cirúrgica³⁹.

Nestas condições, foi solicitado à ULSA uma listagem com os números de processo dos doentes intervencionados. Atendendo a que o estudo incidiu essencialmente no biomarcador laboratorial PCR, solicitou-se ainda que esta listagem fosse filtrada apenas para os processos com código de faturação correspondente, de modo a otimizar a análise.

Os doentes foram divididos por tipo de intervenção de forma a evitar viés de resultado, uma vez que os valores máximos de PCR são distintos em ambas ^{18,104,106,107}.

Em concordância com os dados da OCDE relativos a Portugal ⁴³, também na ULSA em 2023 o número de intervenções à articulação da anca (174 registos) foi superior às do joelho (162 registos), no entanto, na etapa de aplicação dos critérios de elegibilidade à formação dos grupos, o número de doentes não só se inverteu, com remanescente de 13 doentes intervencionados ao joelho e seis doentes intervencionados à anca, como diminui muito além do expectável.

A seleção de doentes por idade permitiu minimizar *outliers*. A faixa etária escolhida, entre os 50 e os 80 anos, coincidiu com o registo português de intervalo etário predominante de necessidade deste tipo de cirurgias ^{9,15,46–48,81,86}. Este critério foi aquele que levou à exclusão de um maior número de ATPA (n=61) o que coloca em perspetiva a população em estudo na ULSA relativamente ao panorama nacional ^{46,47}.

O momento após cirurgia em que a PCR atinge o seu pico difere nos diversos estudos entre as 48 e 72 horas ^{86,108}. No estudo de Rohe, S *et al* ⁹, o valor de pico após ATPA é analisado ao terceiro dia e no estudo de Windisch, C *et al* ⁸⁵ este valor após ATPJ é analisado ao segundo dia. No estudo de Larsson, S *et al* ⁸⁸, refere também as 48 e as 72 horas como o período em que a PCR atingiu o seu valor máximo após ATJ e ATA respectivamente. Por outro lado, no estudo de Bilgen, O *et al* ¹⁰⁷ estes valores são

observados ao segundo dia após ambos os tipos de cirurgia, enquanto no estudo de Mohammad, A *et al*⁹⁵, os valores de pico após qualquer uma das intervenções são analisados ao terceiro dia. Na literatura em geral este valor máximo é relatado como sendo atingido às 72 horas⁵³.

O objetivo deste estudo foi estabelecer uma relação entre os valores de pico de PCR e o desenvolvimento de IAP precoce. Na existência de valores às 24, 48 e/ou 72 horas optou-se pelo valor mais elevado, que foi observado em todos os doentes às 72 horas. O cálculo do valor médio de PCR nos doentes intervencionados ao joelho resultou em $19,2 \pm 8,0$ mg/dL e em doentes intervencionados à anca em $12,2 \pm 5,0$ mg/dL, o que vai de encontro ao publicado por outros autores como White, J *et al*¹⁰⁶, Bilgen, O *et al*¹⁰⁷ e Alijanipour, P *et al*¹⁰⁴, quando concluem que os valores de PCR obtidos são superiores após intervenções ao joelho, apesar dos valores divergirem em cada estudo.

No critério “presença de infeção”, classificou-se como IAP precoce a observação de manifestações clínicas dentro das seis semanas após artroplastia, de modo a controlar o viés de confusão do fator tempo. É um período clinicamente prático, na necessidade de uma eventual intervenção o prognóstico é ainda favorável^{64,104} e desta forma minimizou-se a perda de informação no final do período estabelecido (6ª semana - último registo clínico analisado, corresponde à data da primeira consulta após cirurgia).

Por outro lado, Tsukayama, D *et al*⁶⁴ justificam o período de quatro semanas adequado à definição “precoce” com a fase de consolidação do biofilme. Defende que microorganismos de menor virulência poderão manifestar-se durante esta fase de consolidação, enquanto os de maior virulência já ter-se-ão manifestado⁶⁴. Ainda assim, o período de seis semanas manifesta-se um período aceitável, uma vez que corresponde à fase de total formação do biofilme eventualmente presente e, ainda é propício a uma eventual intervenção com preservação da prótese^{56,57}. À 6ª semana também os níveis séricos de PCR se encontram em retorno aos valores basais, caso não ocorram complicações^{6,9,10,72,78,79}.

Neste estudo, apesar da reduzida dimensão amostral, o número de doentes que integraram o grupo casos foi elevado em ambas as intervenções, em proporção comparativa com outros estudos como o de Mederake, M *et al*⁹⁷, Meier, M *et al*⁷⁸ e Mercurio, M *et al*¹⁰⁹, por exemplo.

O grupo casos das ATPJ e ATPA foi constituído por 46,2% e 33,3% dos doentes respetivamente. Este predomínio de infeção nas ATPJ em relação às ATPA corrobora com o descrito no estudo de Della Valle, C *et al*⁶² e Sayan, A *et al*¹¹⁰ em que a taxa de incidência em ATJ é relatada como sendo de 0,39% a 2,5% e de 1% a 2% em ATA^{62,110}.

Sigmund, I *et al*⁷⁷ e Alijanipour, P *et al*¹⁰⁴ sugerem que estabelecer limiares precisos e distintos para os tipos de IAP, precoces e crônicas, assim como para os tipos de intervenção, nomeadamente do joelho e da anca, é importante para reduzir algumas inconsistências^{12,77,104}. Esta sugestão foi tida em conta durante o planeamento deste estudo.

Nas ATPJ, o grupo casos registou um valor médio de PCR de $24,0 \pm 7,8$ mg/dL, enquanto no grupo controlo se registou um valor médio de $15,1 \pm 5,9$ mg/dL.

Nas ATPA também se verificou a mesma tendência, com um valor médio de PCR no grupo casos de $12,9 \pm 3,7$ mg/dL, enquanto no grupo controlo se registou um valor médio de PCR de $11,8 \pm 6,0$ mg/dL.

Esta diferença nos valores de PCR entre cada intervenção (ATPJ e ATPA) pode ter-se relacionado com a superioridade do impacto traumático no tecido ósseo e medular do joelho^{18,88}, assim como as restantes variáveis independentes poderão ter tido o seu impacto nestes valores, uma vez que influenciam a resposta desta PFA^{7,10,81,82,104}.

Mercurio, M *et al*¹⁰⁹, destacam a importância das variáveis influenciadoras dos níveis de PCR quando afirma que a determinação da concentração desta PFA no período pós-operatório precoce têm especial interesse em doentes com comorbilidades associadas. Também no estudo de Dugdale, E *et al*¹¹¹ é sugerido o controlo das variáveis preditoras de influência para obtenção de resultados mais precisos.

Neste estudo, tal como nos estudos de Meier, M *et al*⁷⁸ e Tsikopoulos, K *et al*¹⁴, os doentes com infeção apresentaram valores médios de PCR às 72 horas mais elevados em ambas as intervenções. Por outro lado, Battistelli, S *et al*⁹⁰, afirmam que valores elevados de PCR só são sinal de alerta ao desenvolvimento de IAP se persistirem no tempo. Choi, Y *et al*⁸⁹, concluíram que os níveis séricos de PCR podem permanecer elevados mesmo na ausência de IAP.

Este estudo, não permitiu estabelecer relação entre os níveis séricos de PCR às 72 horas e o desenvolvimento de infeção precoce, ainda assim sugere a existência de uma associação entre a presença de IAP e o registo de níveis séricos de PCR mais elevados, nomeadamente nas ATPJ.

A interpretação dos níveis séricos de PCR no período pós-operatório inicial não é fácil, devido à condição inflamatória associada e a todas as outras condicionantes relacionadas com o doente, a cirurgia e o cirurgião⁹⁰. Mesmo após artroplastias sem complicações, os níveis desta PFA permanecem elevados por duas a quatro semanas^{6,9,10,72,78,79} o que dificulta a interpretação dos resultados no cenário pós-operatório imediato¹⁰⁴.

Grzelecki, D *et al*¹⁷, sugerem a aplicação de pontos de corte dependentes dos fatores demográficos e clínicos dos doentes como forma de aumentar a precisão diagnóstica. Um valor de corte ideal considera-se o limite pelo qual o teste pode classificar o maior número de casos como verdadeiro positivo e verdadeiro negativo¹⁰⁴.

Segundo Sereda, A *et al*⁸⁶, a idade e o género não devem ser tidos como indicadores de avaliação de risco ao diagnóstico de IAP. Mercurio, M *et al*¹⁰⁹, consideram o fator idade importante para esta avaliação. Por outro lado, na avaliação e interpretação dos níveis séricos de PCR o género e a idade são variáveis a ter em conta^{18,82}.

Na impossibilidade de outra análise, para conferir maior interpretabilidade clínica aos resultados obtidos neste estudo, aplicou-se a cada tipo de intervenção, pontos de corte publicados por dois investigadores, autores dos dois maiores estudos (Windisch, C *et al*⁸⁵ e Rohe, S *et al*⁹) realizados até à data, sobre a dinâmica da PCR após ATPJ e ATPA⁸⁶. Estes estudos distinguem-se pela sua estatística de precisão diagnóstica¹¹² e foi segundo os valores neles publicados, para PTPJ $\geq 16,8$ mg/dL⁸⁵ e para PTPA $\geq 15,2$ mg/dL⁹, que a reclassificação da amostra em estudo foi feita.

A definição convencional de IAP^{11,60}, integra a PCR como um critério menor obrigatório de avaliar para a distinção entre falhas assépticas e próteses infetadas, o que enfatiza a necessidade de definir limiares precisos para os níveis séricos desta PFA¹⁰⁴.

Esta definição estabelece um limiar convencional de nível sérico de PCR de 10 mg/dL para infeções agudas, estabelecendo como fator tempo, manifestações ocorridas dentro dos 90 dias após cirurgia¹¹. No entanto estes limiares foram definidos arbitrariamente¹⁰⁴, não foram validados em infeções (agudas) manifestadas dentro das seis semanas após cirurgia^{12,16,18,77,80}.

Xu, C *et al*¹¹³, sugerem que os limites atuais recomendados pela MSIS¹¹ e pelo ICM^{11,60} devem ser reavaliados e possivelmente reduzidos para melhorar a sensibilidade da PCR no diagnóstico de IAP precoce (\leq seis semanas), nomeadamente para situações causadas por microrganismos de baixa virulência, responsáveis por resultados falsos negativos neste período. No final do estudo, Xu, C *et al*¹¹³, não conseguiram determinar um ponto de corte ideal para orientar a um eventual tratamento. Alijanipour, P *et al*¹⁰⁴ sugerem limiares ideais de PCR no período pós-operatório precoce superiores aos convencionais (>10 mg/dL).

Apesar das diversas tentativas, os limiares apropriados ainda não estão claros. Neste âmbito, de modo a avaliar o potencial comparativo dos resultados obtidos neste estudo, foi feita a reclassificação da amostra ajustada a pontos de corte de valores de PCR descritos na literatura: PTPJ $\geq 16,8$ mg/dL⁸⁵ e PTPA $\geq 15,2$ mg/dL⁹.

Como ponto de partida, o resultado ideal após análise comparativa seria que todos os casos fossem identificados e o número de controlos fossem reduzidos ou mesmo inexistentes, o que significaria que a variável em estudo estaria completa, sem desvios sistemáticos que comprometessem a sua credibilidade, no entanto tal não aconteceu.

A aplicação de um ponto de corte superior é mais estrita, o que fez com que apenas doentes com PCR mais elevada fossem incluídos nos grupos, e desta forma os valores médios obtidos foram superiores.

O ponto de corte $\geq 16,8$ mg/dL nas ATPJ refletiu-se mais eficaz do que o ponto de corte $\geq 15,2$ mg/dL nas ATPA, visto que foi possível reduzir no grupo controlo 57,14% do número de doentes. Supondo que se trataria de um grupo de doentes a avaliar conseguir-se-ia identificar 57,14% de verdadeiros negativos. No entanto também a sensibilidade seria menor uma vez que no grupo casos classificaria 16,6% dos doentes como falsos negativo.

Nas ATPA a especificidade subiu 50% uma vez que o grupo controlo ficou reduzido a 50% dos doentes, assim como sensibilidade diminuiu em 50% uma vez que classificaria metade do grupo casos como falsos negativos.

Quanto aos valores médios de PCR, nas ATPJ repetiu-se o comportamento já observado, com os valores mais elevados registados nos doentes com infeção desenvolvida até à 6ª semana após cirurgia. Por outro lado, nas ATPA a média dos valores da PCR foi mais elevada nos doentes sem infeção registada.

Esta observação sugere que, tal como Dugdale, E *et al*¹¹¹ mencionaram, avaliar os valores limiares de PCR combinando doentes intervencionados à anca e ao joelho no mesmo estudo, sem distinção dos mesmos por tipo de intervenção, poderá influenciar os resultados obtidos, com valores distintos daqueles que se obteriam numa análise diferenciada por tipo de intervenção^{98,111,114}.

Os resultados obtidos evidenciam também a dificuldade de validação de um limiar aceitável para infeções agudas devido à variabilidade dos valores de PCR registados, nomeadamente em doentes com infeção precoce, o que influencia a precisão dos pontos de corte¹¹¹.

Definir um grupo controlo para infeções agudas é também desafiante e raro, uma vez que envolveria a determinação dos valores serológicos de PCR e avaliação do líquido sinovial de doentes num período pós-operatório precoce de PTJ ou PTA, mas comprovadamente sem infeção¹⁶.

Grzelecki, D *et al*¹⁷ e Sigmund, I *et al*¹⁸ descrevem que as questões que motivam os diversos estudos, o próprio desenho do estudo, a população em estudo, os critérios de

inclusão e exclusão, a classificação de IAP aplicada, o espectro dos microrganismos causadores de infeção, a reprodutibilidade da técnica utilizada nas eventuais determinações laboratoriais, assim como as variáveis em estudo influenciam os resultados obtidos e emitidos. Esta afirmação foi validada neste estudo.

6.1. Limitações do estudo

A natureza retrospectiva e o desenho deste estudo (caso-controlo baseado em registos clínicos) apresentam limitações intrínsecas. O rigor metodológico utilizado na aplicação dos critérios de inclusão permitiu a obtenção de uma amostra reduzida (inferior em 79,7% nas ATPJ e 90,6% nas ATPA, à dimensão mínima calculada), ainda que o número de casos em proporção comparativa com outros estudos se tenha manifestado elevado (i.e. ATPJ com 46,2% dos doentes casos e 33,3% de casos nas ATPA).

A reduzida dimensão amostral, muito aquém da previamente calculada como viável ao tratamento estatístico por regressão logística multivariada, impediu a realização desta análise para controlo de fatores de confusão/influência, pelo que as inferências foram limitadas à descrição e associação exploratória.

Tendo sido um estudo unicentrico limitado a um período temporal de um ano, diminuiu o seu valor clínico. No entanto, a aplicação de pontos de corte descritos na literatura, permitiu conferir maior interpretabilidade clínica aos resultados^{115,116} e foi útil para reforçar a confiança na qualidade dos dados, mas insuficiente para estabelecer qualquer conclusão sobre a precisão diagnóstica e relação causal entre os níveis de PCR às 72 horas e o desenvolvimento de IAP percoses. Também não eliminou outros vieses fundamentais, como o risco de *spectrum bias* (pontos de corte não estavam calibrados para a população estudada), e a presença de variáveis de confundimento não medidas¹¹⁶.

As características deste estudo acarretam alguns desafios que o tornaram suscetível a fatores de confusão imprevisíveis, a vieses de informação e consequentemente a viés de seleção e de resultado^{117,118}.

Ao seleccionar os grupos controlo da mesma população que os grupos casos e ao dividir os doentes por tipo de intervenção minimizou-se o viés de amostragem/seleção, minimizando-se também o viés de resultados, uma vez que os valores médios de PCR registados foram distintos entre os tipos de cirurgia.

Por outro lado, o viés de informação não foi possível minimizar devido à natureza retrospectiva^{118,119}. Alguns dos doentes dos grupos controlo podem ter sido casos entre

o período após a alta e a primeira consulta após cirurgia (à 6ª semana), e ter recorrido a outra instituição de saúde.

O limitado controlo sobre os dados foi também uma limitação importante à execução deste estudo. Dados incompletos, imprecisos, sem padronização ou mesmo ausentes foram notórios e impulsionaram o viés de resultados. A prescrição da PCR, por exemplo não foi uniforme para todos os doentes, o que levou à exclusão de 36 processos de ATPJ e 20 de ATPA por ausência de valores ¹¹⁵.

Apesar das múltiplas limitações e desafios à recolha de dados em processos clínicos, é importante compreender que o registo clínico do doente não foi projetado para fins de investigação, mas sim para servir de repositório de dados ¹¹⁵.

7. Conclusão

Este estudo teve como ponto de partida determinar o valor preditivo dos níveis séricos de PCR às 72 horas após cirurgia eletiva de ATPJ e ATPA, no diagnóstico de IAP precoce (\leq seis semanas). Apesar de não ter sido possível estabelecer uma relação causal entre as variáveis, este estudo sugere uma associação entre a presença de IAP precoce e o registo de níveis séricos de PCR mais elevados, nomeadamente após ATPJ.

Na etapa de obtenção de dados não foi possível garantir os pressupostos da idade, do contexto cirúrgico, do registo de PCR e das intercorrências intraoperatórias, o que restringiu a dimensão da amostra a um número de 13 participantes de ATPJ e seis de ATPA, impossibilitando a análise do impacto das eventuais comorbilidades e outros fatores de confusão e restringindo as inferências a resultados descritivos e a associações exploratórias.

Para conferir maior interpretabilidade clínica aos dados obtidos, foram aplicados pontos de corte previamente publicados em estudos de maiores dimensões e reclassificada a amostra de acordo com estes limiares. O facto de ter sido possível efetuar uma análise comparativa, sugere que a variável em estudo se encontrava completa e bem definida. A distribuição dos casos e controlos resultantes da aplicação destes limiares foi compatível com o descrito na literatura^{18,104,113,120}, sugerindo que os dados não apresentavam desvios sistemáticos relevantes que comprometessem a sua credibilidade.

Esta análise sugere que valores mais elevados de PCR às 72 horas se manifestam em doentes com infeção desenvolvida até à 6ª semana após ATPJ, mas não após ATPA.

A comparação com pontos de corte previamente publicados evidenciou um aumento da especificidade, mas à custa da redução da sensibilidade, o que implicou a exclusão de alguns casos.

Estas observações sugerem que limiares universais para níveis séricos de PCR podem não ser aplicáveis de forma homogénea e carecem de validação em diferentes contextos populacionais.

Este estudo sugere ainda que o valor diagnóstico da PCR deverá ser integrado numa abordagem conjunta com parâmetros clínicos, imagiológicos e microbiológicos.

7.1. Perspetivas Futuras

De acordo com as limitações deste estudo, sugere-se de futuro, estudos prospetivos, multicêntricos, com amostras de maiores dimensões, ajustados para os fatores de confundimento, com protocolo e critérios de investigação claros e definidos, que envolvam equipas multidisciplinares e os doentes.

Salienta-se a importância de estabelecer um procedimento de visitas periódicas do doente ao local do estudo com vista a mitigar viés de memória e informação.

Estas nuances são importantes para definir eventuais pontos de corte robustos para a realidade nacional.

Relembrar que as IAP são uma realidade atual e em crescendo. Para além de afetarem a qualidade de vida dos doentes e as suas estruturas familiares, acarretam custos e desafios para os serviços de saúde. Como tal, sinalizar o mais precocemente possível o eventual desenvolvimento de uma IAP, poderá mitigar todos os desafios inerentes a esta complicação infecciosa.

Referências Bibliográficas

1. MCLain R, Weinstein J. Orthopedic Surgery - enfermagem. Pain Manag. 2003.
2. Sharkey PF, Lichstein PM, Shen C, Tokarski AT, Parvizi J. Why are total knee arthroplasties failing today-has anything changed after 10 years? Journal of Arthroplasty. 2013 Apr 19;29(9):1774–8. doi:10.1016/j.arth.2013.07.024 PubMed PMID: 25007726.
3. OECD/European Union. Health at a Glance: Europe 2022 [Internet]. OECD; 2022. (Health at a Glance: Europe). Available from: https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-europe-2022_507433b0-en.html doi:10.1787/507433b0-en
4. Zimmerli W. Bone and Joint Infections. 2nd ed. 2021. 171–202 p. doi:<https://doi.org/10.1002/9781119720676.ch12>
5. Pellegrini A, Suardi V, Legnani C. Classification and management options for prosthetic joint infection. Annals of Joint. AME Publishing Company; 2022. doi:10.21037/aoj-20-86
6. Gomes LSM. Diagnóstico precoce da infecção articular periprotética do quadril – situação atual, avanços e perspectivas. Rev Bras Ortop (Sao Paulo). 2019 Jul;54(04):368–76. doi:10.1055/s-0039-1693138
7. Abay EG. Mechanisms of Disease A CUTE-P HASE P ROTEINS AND O THER S YSTEMIC R ESPONSES TO I NFLAMMATION. 1999. Report.
8. Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. REV ASSOC MED BRAS [Internet]. 2013;59(1):85–92. Available from: www.ramb.org.br
9. Rohe S, Böhle S, Matziolis G, Jacob B, Wassilew G, Brodt S. C-reactive protein during the first 6 postoperative days after total hip arthroplasty cannot predict early periprosthetic infection... Arch Orthop Trauma Surg. 2023 Jun 1;143(6):3495–503. doi:10.1007/s00402-022-04565-4 PubMed PMID: 35943586.

10. Cho MR, Choi WK, Jun CM, Song SK. The natural trends of C-reactive protein after hip arthroplasty for femoral neck fracture without infection. *Medicine (United States)*. 2021 Sep 24;100(38). doi:10.1097/MD.00000000000027299 PubMed PMID: 34559143.
11. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *Journal of Arthroplasty*. 2018 May 1;33(5):1309-1314.e2. doi:10.1016/j.arth.2018.02.078 PubMed PMID: 29551303.
12. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021;103(1):18–25. doi:10.1302/0301-620X.103B1
13. Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. *Journal of Arthroplasty*. Churchill Livingstone Inc.; 2014. p. 1331. doi:10.1016/j.arth.2014.03.009 PubMed PMID: 24768547.
14. Tsikopoulos K, Meroni G. Periprosthetic Joint Infection Diagnosis: A Narrative Review. *Antibiotics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi:10.3390/antibiotics12101485
15. Ablij HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2002. Report. Available from: www.elsevier.com/locate/ejim
16. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, 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. *Journal of Arthroplasty*. Churchill Livingstone Inc.; 2019. p. S325–7. doi:10.1016/j.arth.2018.09.045 PubMed PMID: 30343971.
17. Grzelecki D, Kocon M, Mazur R, Grajek A, Kowalczewski J. The diagnostic accuracy of blood C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in periprosthetic joint infections – A 10-year analysis of 1510 revision hip and knee arthroplasties from a single orthopaedic center. *J Orthop Surg Res*. 2025 Dec 1;20(1). doi:10.1186/s13018-025-05531-7 PubMed PMID: 40082905.

18. Sigmund IK, Puchner SE, Windhager R. Serum inflammatory biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infections. *Biomedicines*. MDPI; 2021. doi:10.3390/biomedicines9091128
19. World Health Organization. Musculoskeletal health [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
20. Briggs AM, Woolf AD, Dreinhöfer K, Homb N, Hoy DG, Kopansky-Giles D, et al. Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. World Health Organization; 2018. p. 366–8. doi:10.2471/BLT.17.204891 PubMed PMID: 29875522.
21. Liu S, Wang B, Fan S, Wang Y, Zhan Y, Ye D. Global burden of musculoskeletal disorders and attributable factors in 204 countries and territories: a secondary analysis of the Global Burden of Disease 2019 study. *BMJ Open*. 2022 Jun 1;12(6). doi:10.1136/bmjopen-2022-062183 PubMed PMID: 35768100.
22. Gill TK, Mittinty MM, March LM, Steinmetz JD, Culbreth GT, Cross M, et al. Global, regional, and national burden of other musculoskeletal disorders, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Nov 1;5(11):e670–82. doi:10.1016/S2665-9913(23)00232-1
23. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Dec 19;396(10267):2006–17. doi:10.1016/S0140-6736(20)32340-0 PubMed PMID: 33275908.
24. Williams A, Kamper SJ, Wiggers JH, O'Brien KM, Lee H, Wolfenden L, et al. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd; 2018. doi:10.1186/s12916-018-1151-2 PubMed PMID: 30249247.
25. Briggs AM, Cross MJ, Hoy DG, Sánchez-Riera L, Blyth FM, Woolf AD, et al. Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and

- Health. *Gerontologist*. Gerontological Society of America; 2016. p. S243–55. doi:10.1093/geront/gnw002 PubMed PMID: 26994264.
26. World Health Organization. Osteoarthritis [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>
 27. Speerin R, Slater H, Li L, Moore K, Chan M, Dreinhöfer K, et al. Moving from evidence to practice: Models of care for the prevention and management of musculoskeletal conditions. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Bailliere Tindall Ltd; 2014. p. 479–515. doi:10.1016/j.berh.2014.07.001 PubMed PMID: 25481427.
 28. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden Disease Compare [Internet]. 2021 [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
 29. Zhou J, Xie S, Xu S, Zhang Y, Li Y, Sun Q, et al. From Pain to Progress: Comprehensive Analysis of Musculoskeletal Disorders Worldwide. *J Pain Res*. 2024;17:3455–72. doi:10.2147/JPR.S488133
 30. World Health Organization. Musculoskeletal conditions affect millions [Internet]. 2003 [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-10-2003-musculoskeletal-conditions-affect-millions>
 31. World Health Organization. OMS, 2021 - GBD_2021_Booklet_PT_FINAL_2024.06.25.
 32. Steinmetz JD. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021.
 33. Direção Geral de Saúde. PROGRAMA NACIONAL CONTRA AS DOENÇAS REUMÁTICAS [Internet]. 2005. Report. Available from: <http://www.dgs.pt>
 34. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt– a national health survey [Internet]. Vol. 13. 13:22. doi:10.1136/rmdopen-2015

35. Singh JA. Epidemiology of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review §. *The Open Orthopaedics Journal*. 2011. Report.
36. Manen MNJ and MMA. Management of Primary Knee Osteoarthritis and Indications for Total Knee Arthroplasty for General Practitioners. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2012.
37. SKOU ST, Poulsen E, Bricca A, Dideriksen M, Lohmander LS, ROOS EM, et al. Benefits and Harms of Interventions With Surgery Compared to Interventions Without Surgery for Musculoskeletal Conditions: A Systematic Review With Meta-analysis. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. *Movement Science Media*; 2022. p. 312–44. doi:10.2519/jospt.2022.11075 PubMed PMID: 35647883.
38. Harris IA, Sidhu V, Mittal R, Adie S. Surgery for chronic musculoskeletal pain: The question of evidence. *Pain*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. S95–103. doi:10.1097/j.pain.0000000000001881 PubMed PMID: 33090742.
39. Bleß Miriam Kip Eds HH. *White Paper on Joint Replacement*. 2016. Report.
40. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb 1;72(2):149–62. doi:10.1002/acr.24131 PubMed PMID: 31908149.
41. Overton C, Nelson AE, Neogi T. Osteoarthritis Treatment Guidelines from Six Professional Societies: Similarities and Differences. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2022. p. 637–57. doi:10.1016/j.rdc.2022.03.009 PubMed PMID: 35953228.
42. Sheikh A, Schweitzer M. Imaging in Pre- and Post-operative Assessment in Joint Preserving and Replacing Surgery. *Radiologic Clinics of North America*. 2009. p. 761–75. doi:10.1016/j.rcl.2009.05.001 PubMed PMID: 19631080.
43. OCDE. Health at a Glance 2023 [Internet]. Paris: OECD; 2023 [cited 2024 Aug 30]. 118–119 p. (Health at a Glance). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2023_7a7afb35-en doi:10.1787/7a7afb35-en

44. OCDE. Perfil de Saúde do País 2023, State of Health in the EU [Internet]. Portugal; 2023 [cited 2024 Sep 1]. Report. Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/6be7d83c-pt.pdf?expires=1726336736&id=id&accname=guest&checksum=C750CEADD331E25A31C25D86D54893C6>
45. OCDE. Perfil de Saúde do País 2019, Estado da Saúde na UE [Internet]. Portugal; 2019 [cited 2024 Sep 1]. Report. Available from: <http://www.who.int/bulletin/disclaimer/en/>
46. Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. Relatório Anual 2010/2011. 2010. Report.
47. Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. Relatorio_Anual_2013. 2013.
48. Lee SH, Kim DH, Lee YS. Is there an optimal age for total knee arthroplasty?: A systematic review. *Knee Surg Relat Res.* 2020 Dec 1;32(1). doi:10.1186/s43019-020-00080-1 PubMed PMID: 33198817.
49. Edwards M, Josty H. Edwards, M - 2005 - Joint first for hip and knee replacements. *Brithis Journal of General Practice.* 2005.
50. Falzarano G, Piscopo A, Grubor P, Rollo G, Medici A, Pipola V, et al. Use of Common Inflammatory Markers in the Long-Term Screening of Total Hip Arthroprosthesis Infections: Our Experience. *Adv Orthop.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/9679470
51. Tubb CC, Polkowksi GG, Krause B. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E340–8. doi:10.5435/JAAOS-D-19-00405 PubMed PMID: 31972719.
52. Szymiski D, Walter N, Hierl K, Rupp M, Alt V. Direct Hospital Costs per Case of Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections in Europe — A Systematic Review. *Journal of Arthroplasty.* 2024 Jul 1;39(7):1876–81. doi:10.1016/j.arth.2024.01.032 PubMed PMID: 38266688.

53. Bocea BA, Roman MD, Ion NCI, Fleaca SR, Mohor CI, Popa DA, et al. Diagnostic Values of Serum Inflammatory Biomarkers after Hip and Knee Arthroplasty in Patients with Periprosthetic Joint Infection. *Healthcare (Switzerland)*. 2024 Aug 1;12(15). doi:10.3390/healthcare12151511
54. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302–45. doi:10.1128/CMR.00111-13 PubMed PMID: 24696437.
55. Mortazavi SMJ, Schwartzenberger J, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Revision total knee arthroplasty infection: Incidence and predictors. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Springer New York; 2010. p. 2052–9. doi:10.1007/s11999-010-1308-6 PubMed PMID: 20309657.
56. Ayoade F, Li D, Mabrouk A, et al. Periprosthetic Joint Infection. StatPearls Publishing. 2023 Oct 14.
57. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev*. 2019;4(7):482–94. doi:10.1302/2058-5241.4.180092
58. Gehrke T, Parvizi J. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. 2013. Report.
59. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF, Parvizi v J, Gehrke v T, Chen v A F. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection... [Internet]. 2013. doi:10.1302/0301-620X.95B11
60. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: From the workgroup of the musculoskeletal infection society. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Springer New York LLC; 2011. p. 2992–4. doi:10.1007/s11999-011-2102-9 PubMed PMID: 21938532.
61. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive Summary: Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of Americaa. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Jan 1;56(1):1–10. doi:10.1093/cid/cis966 PubMed PMID: 23230301.

62. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections of the Hip and Knee [Internet]. 2011. Report. Available from: <http://www.aaos.org/research/guidelines/PJlsummary.pdf>
63. Gazendam A, Wood TJ, Tushinski D, Kamal Bali &. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: a Scoping Review [Internet]. doi:10.1007/s12178-022-09751-w/Published
64. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after Total Hip Arthroplasty A STUDY OF THE TREATMENT OF ONE HUNDRED AND SIX INFECTIONS*. 1996. Report.
65. Toms AD, Davidson D, Masri BA, Duncan CP, Duncan HCP. The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2006;88(2):149–55. doi:10.1302/0301-620X.88B2
66. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *n engl j med* [Internet]. 2004. Report. Available from: www.nejm.org
67. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhawe A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 386–94. doi:10.1016/S0140-6736(14)61798-0 PubMed PMID: 26135702.
68. Shohat N, Goswami K, Tan TL, Henstenburg B, Makar G, Rondon AJ, et al. Fever and erythema are specific findings in detecting infection following total knee arthroplasty. *J Bone Jt Infect*. 2019 Mar 16;4(2):92–8. doi:10.7150/jbji.30088
69. Portillo ME, Sancho I. Advances in the Microbiological Diagnosis of Prosthetic Joint Infections. *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi:10.3390/diagnostics13040809 PubMed PMID: 36832297.
70. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: Are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 May;56(5):2386–91. doi:10.1128/AAC.06246-11 PubMed PMID: 22314530.
71. Fernández-Sampedro M, Fariñas-Alvarez C, Garces-Zarzalejo C, Alonso-Aguirre MA, Salas-Venero C, Martínez-Martínez L, et al. Accuracy of different diagnostic

- tests for early, delayed and late prosthetic joint infection. *BMC Infect Dis.* 2017 Aug 25;17(1). doi:10.1186/s12879-017-2693-1 PubMed PMID: 28841913.
72. Esposito S, Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2008. p. 287–93. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.03.010 PubMed PMID: 18617373.
73. Berns E, Barrett C, Gardezi M, Spake C, Glasser J, Antoci V, et al. Current Clinical Methods for Detection of Peri-Prosthetic Joint Infection. *Surgical Infections.* Mary Ann Liebert Inc.; 2020. p. 645–53. doi:10.1089/sur.2019.314 PubMed PMID: 32043924.
74. The American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections Evidence-Based Clinical Practice Guideline [Internet]. 2019. Report. Available from: www.orthoguidelines.org
75. Sigmund IK, Holinka J, Staats K, Sevelde F, Lass R, Kubista B, et al. Inferior performance of established and novel serum inflammatory markers in diagnosing periprosthetic joint infections [Internet]. 2020. doi:10.1007/s00264-020-04889-z/Published
76. Zhang L, Li F, Zhao D, Duan L, Bai W, Yan B. Research trends and focus of prosthetic joint infections from 2013 to 2023: bibliometric and visualization studies. *Frontiers in Microbiology.* Frontiers Media SA; 2024. doi:10.3389/fmicb.2024.1507340
77. Sigmund IK, Dudareva M, Watts D, Morgenstern M, Athanasou NA, McNally MA. Limited diagnostic value of serum inflammatory biomarkers in the diagnosis of fracture-related infections. *Bone Joint J.* 2020;102(7):904–11. doi:10.1302/0301-620X.102B7
78. Meier MP, Bauer IJ, Maheshwari AK, Husen M, Jäckle K, Hubert J, et al. Predicting the exception—crp and primary hip arthroplasty. *J Clin Med.* 2021 Nov 1;10(21). doi:10.3390/jcm10214985
79. De Carvalho LH, Temponi EF, Badet R. Infecção em artroplastia total de joelho: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2013 Sep;48(5):389–96. doi:10.1016/j.rbo.2013.01.003

80. Shohat N, Tan TL, Della Valle CJ, Calkins TE, George J, Higuera C, et al. Development and Validation of an Evidence-Based Algorithm for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection. *Journal of Arthroplasty*. 2019 Nov 1;34(11):2730-2736.e1. doi:10.1016/j.arth.2019.06.016 PubMed PMID: 31279603.
81. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018. doi:10.3389/fimmu.2018.00754 PubMed PMID: 29706967.
82. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi:10.3390/diseases11040132
83. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *BRIEF REPORT Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 1995. Report.
84. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2004. p. 48487–90. doi:10.1074/jbc.R400025200 PubMed PMID: 15337754.
85. Windisch C, Brodt S, Roehner E, Matziolis G. The C-reactive protein level after total knee arthroplasty is gender specific. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2016 Oct 1;24(10):3163–7. doi:10.1007/s00167-016-4289-5 PubMed PMID: 27535675.
86. Sereda AP, Rukina AN, Trusova Y V., Dzhabadov AA, Cherny AA, Bozhkova SA, et al. Dynamics of C-reactive protein level after orthopedic surgeries. *J Orthop*. 2024 Jan 1;47:1–7. doi:10.1016/j.jor.2023.11.014
87. Marmor S, Kerroumi Y. Patient-specific risk factors for infection in arthroplasty procedure. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. Elsevier Masson SAS; 2016. p. S113–9. doi:10.1016/j.otsr.2015.05.012 PubMed PMID: 26867708.
88. Larsson S. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. 1990 Jul 30.
89. Choi YS, Oh JB, Chang MJ, Kim TW, Kang KS, Kang SB. Delayed normalization of C-Reactive protein and erythrocyte sedimentation rate was not associated with

- inferior clinical outcomes after total knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Science*. 2023 May 1;28(3):589–96. doi:10.1016/j.jos.2022.02.007 PubMed PMID: 35331605.
90. Battistelli S, Fortina M, Carta S, Guerranti R, Nobile F, Ferrata P. Serum C-reactive protein and procalcitonin kinetics in patients undergoing elective total hip arthroplasty. *Biomed Res Int*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/565080 PubMed PMID: 24877114.
 91. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, 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. *Journal of Arthroplasty*. Churchill Livingstone Inc.; 2019. p. S325–7. doi:10.1016/j.arth.2018.09.045 PubMed PMID: 30343971.
 92. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Joint Surgery*. *Journal of Bone and Joint Surgery Inc.*; 2010. p. 2102–9. doi:10.2106/JBJS.I.01199 PubMed PMID: 20810860.
 93. Rohe S, Röhner E, Windisch C, Matziolis G, Brodt S, Böhle S. Sex Differences in Serum C-Reactive Protein Course after Total Hip Arthroplasty. *CiOS Clinics in Orthopedic Surgery*. 2022 Mar 1;14(1):48–55. doi:10.4055/cios21110 PubMed PMID: 35251541.
 94. Dugdale EM, Uvodich ME, Osmon DR, Pagnano MW, Berry DJ, Abdel MP. Laboratory Value Effectiveness in Predicting Early Postoperative Periprosthetic Joint Infection After Total Hip Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*. 2022 Mar 1;37(3):574–80. doi:10.1016/j.arth.2021.11.007 PubMed PMID: 34774687.
 95. Mohammad A. Evaluation of the normal range of C-reactive Protein and erythrocyte sedimentation rate serum level after total knee arthroplasty and total hip arthroplasty in osteoarthritis patients without complications. 2021.
 96. Najafi F, Hollingsworth N, Peterson N V., Parvizi J. Prevention of prosthetic joint infection/surgical site infection: what did the International Consensus Meeting

- decide? *Expert Review of Medical Devices*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 71–4. doi:10.1080/17434440.2023.2174849 PubMed PMID: 36718722.
97. Mederake M, Hofmann UK, Eleftherakis G. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Primary Total Hip Arthroplasty. *Antibiotics*. 2025 Feb 1;14(2). doi:10.3390/antibiotics14020205
 98. Yi PH, Cross MB, Moric M, Sporer SM, Berger RA, Della Valle CJ. The 2013 frank stinchfield award: Diagnosis of infection in the early postoperative period after total hip arthroplasty. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Springer New York LLC; 2014. p. 424–9. doi:10.1007/s11999-013-3089-1 PubMed PMID: 23884798.
 99. Kim SJ, Cho YJ. Current guideline for diagnosis of periprosthetic joint infection: A review article. *Hip and Pelvis*. The Korean Hip Society; 2021. p. 11–7. doi:10.5371/hp.2021.33.1.11
 100. Abbas H. Study design: an introduction for beginner. *Cochrane* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 10]. Report. Available from: <https://s4be.cochrane.org/blog/2021/04/06/an-introduction-to-different-types-of-study-design/>
 101. Luan YY, Yao YM. The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018. doi:10.3389/fimmu.2018.01302 PubMed PMID: 29951057.
 102. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(7):1710–5. doi:10.1007/s11999-008-0209-4 PubMed PMID: 18421542.
 103. Roche Diagnostics. Manual do utilizador: cobas integra 400 plus. versão 3.4. Rotkreuz: Roche Diagnostics GmbH; 2006.
 104. Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: The threshold for serological markers. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Springer New York LLC; 2013. p. 3186–95. doi:10.1007/s11999-013-3070-z

105. Tsukayama D. *Diagnosis_and_management_of_infection after PTJ*. 2003.
106. White J, Kelly M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. Specialist Registrar in Orthopaedics R. Dunsmuir, FRCS Orth, Specialist Registrar in Orthopaedics *J Bone Joint Surg [Br]*. 1998. Report.
107. Bilgen Ö, Atici T, Durak K, Karaeminog O, Bilgen M. C-reactive Protein Values and Erythrocyte Sedimentation Rates after Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *The Journal of International Medical Research*. 2001. Report.
108. Niskanen RO, Korkala O, Pammo H. SERUM C-REACTIVE PROTEIN LEVELS AFTER TOTAL HIP AND KNEE ARTHROPLASTY. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1996. Report.
109. Mercurio M, Galasso O, Familiari F, Iannò B, Bruno CF, Castioni D, et al. Trend of Perioperative CRP (C-Reactive Protein) Levels in Non-Infected Total Knee Arthroplasty. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022;14(4). doi:10.52965/001c.36589
110. Sayan A, Kopiec A, Shahi A, Chowdhry M, Bullock M, Oliashirazi A. The expanding role of biomarkers in diagnosing infection in total joint arthroplasty: A review of current literature. *Archives of Bone and Joint Surgery*. Mashhad University of Medical Sciences; 2021. p. 33–43. doi:10.22038/ABJS.2020.42989.2169
111. Dugdale EM, Uvodich ME, Osmon DR, Pagnano MW, Berry DJ, Abdel MP. Laboratory Value Effectiveness in Predicting Early Postoperative Periprosthetic Joint Infection After Total Hip Arthroplasty... *Journal of Arthroplasty*. 2022 Mar 1;37(3):574–80. doi:10.1016/j.arth.2021.11.007 PubMed PMID: 34774687.
112. Domecky P, Rejman Patkova A, Mala-Ladova K, Maly J. Inflammatory blood parameters as prognostic factors for implant-associated infection after primary total hip or knee arthroplasty: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Dec 1;24(1). doi:10.1186/s12891-023-06500-z
113. Xu C, Tan TL, Kuo FC, Goswami K, Wang Q, Parvizi J. Reevaluating Current Cutoffs for Acute Periprosthetic Joint Infection: Current Thresholds Are Insensitive. *Journal of Arthroplasty*. 2019 Nov 1;34(11):2744–8. doi:10.1016/j.arth.2019.06.048 PubMed PMID: 31307871.

114. Sukhonthamarn K, Tan TL, Xu C, Kuo FC, Lee MS, Citak M, et al. Determining Diagnostic Thresholds for Acute Postoperative Periprosthetic Joint Infection. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2020 Dec 2;102(23):2043–8. doi:10.2106/JBJS.20.00257 PubMed PMID: 32941311.
115. Kim MK, Roupael C, McMichael J, Welch N, Dasarathy S. Challenges in and Opportunities for Electronic Health Record-Based Data Analysis and Interpretation. *Gut and Liver*. Editorial Office of Gut and Liver; 2024. p. 201–8. doi:10.5009/gnl230272 PubMed PMID: 37905424.
116. Fletcher R. *Clinical Epidemiology The Essentials*. 2014. Report.
117. Song JW, Chung KC. Observational studies: Cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Dec;126(6):2234–42. doi:10.1097/PRS.0b013e3181f44abc PubMed PMID: 20697313.
118. Vandembroucke JP, Pearce N. Case-control studies: Basic concepts. *Int J Epidemiol*. 2012 Oct;41(5):1480–9. doi:10.1093/ije/dys147 PubMed PMID: 23045208.
119. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Peteresen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLoS Med*. 2015;12(10). doi:10.1371/journal.pmed.1001885 PubMed PMID: 26440803.
120. Fink B, Schlumberger M, Beyersdorff J, Schuster P. C-reactive protein is not a screening tool for late periprosthetic joint infection. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2020 Dec 1;21(1). doi:10.1186/s10195-020-0542-2 PubMed PMID: 32095896.
121. Direção Geral de Saúde. Norma nº 0132020 de 10.06.2020 atualizada a 23.06.2020. 2020.