



PG-LOCOMOTOR

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
APLICADAS AO APARELHO LOCOMOTOR



FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

AUGUSTO CARLOS MACIEL SARAIVA

Avaliação das alterações hemostáticas em pacientes com infecção articular
periprotética

Ribeirão Preto
2023

Augusto Carlos Maciel Saraiva

Avaliação das alterações hemostáticas em pacientes com infecção articular
periprotética

Versão Original

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Helton Defino

Co-orientadora: Prof. Dr^a. Ana Carolina Leal

Ribeirão Preto - SP
2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Saraiva, Augusto Carlos Maciel

Avaliação das alterações hemostáticas em pacientes com infecção articular periprotética. Ribeirão Preto, 2023.
75 f. : il.

Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração:

Orientador: Defino, Helton

1. Infecção periprotética.
2. Artroplastia.
3. Hemostasia.
4. Coagulação.
5. Imunotrombose.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Augusto Carlos Maciel Saraiva

Título: Avaliação das alterações hemostáticas em pacientes com infecção articular periprotética

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.
Instituição:
Julgamento:

Prof. Dr.
Instituição:
Julgamento:

Prof. Dr.
Instituição:
Julgamento:

AGRADECIMENTOS

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

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

Ao meu irmão, Marcos Saraiva que é, sem dúvidas, a melhor pessoa que eu conheço e admiro.

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

Agradeço aos meus orientadores, Dra. Ana Carolina Leal e Dr. Helton Luiz Defino, pela ajuda e pelo tempo investido em mais uma etapa da minha formação, vocês terão sempre meu respeito e admiração.

Agradeço à toda equipe de professores, secretaria e à coordenação do doutorado da USP-RP e do INTO pela organização e disponibilidade em sempre ajudar.

Agradeço ao INTO e USP-RP por me proporcionarem subir mais um degrau na minha formação acadêmica.

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar do estudo e que foram a base desta tese.

A todas as pessoas anônimas para mim, que são os funcionários do INTO, que participaram direta ou indiretamente das etapas de coleta e análise das amostras.

Agradeço especialmente ao Dr. Hugo Cobra e ao Dr. Alan Mozella pelas contribuições na realização deste trabalho.

Agradeço ao Hospital Naval Marcílio Dias, em especial as capitãs de fragata Vânia D'ávila e Fabiana que sempre me apoiaram, com palavras e ações, a prosseguir firme no meu projeto do doutorado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Se enxerguei mais longe, foi porque
me apoiei sobre os ombros de
gigantes.

Isaac Newton

SUMÁRIO

RESUMO.....	IX
ABSTRACT.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE QUADROS E TABELAS	XII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XIII
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Artroplastias de quadril e joelho	16
2.2 Infecção articular periprotética	17
2.2.1 Classificação da infecção articular periprotética.....	18
2.2.2 Fisiopatologia da IAP.....	20
2.2.3 Diagnóstico de Infecção Periprotética da Artroplastia Total de Quadril...22	
2.3 Sistema hemostático.....	26
2.4 Relação entre infecção e hemostasia	30
3 OBJETIVOS.....	34
3.1 Objetivo Geral	34
3.2 Objetivos Específicos	34
4 METODOLOGIA	35
4.1 Aspectos éticos e participantes do estudo.....	35
4.2 Coleta e processamento das amostras	36
4.3 Cultura microbiológica.....	37
4.4 Avaliação histopatológica	37
4.5 Análise do líquido sinovial	38

4.6	Análise dos resultados	38
5	RESULTADOS	40
5.1	População de estudo.....	40
5.2	Exames laboratoriais.....	42
5.3	Avaliação das células sanguíneas.....	42
6	DISCUSSÃO	51
7	CONCLUSÃO	57
8	REFERÊNCIAS	58
9	ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP	66
10	ANEXO B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.....	67

RESUMO

SARAIVA ACMS. Avaliação das alterações hemostáticas em pacientes com infecção articular periprotética [Tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2023.

A infecção articular periprotética (IAP) é uma das complicações mais frequentes e graves das artroplastias, especialmente as artroplastias totais de joelho (ATJ) e quadril (ATQ), que são as mais comumente realizadas. O diagnóstico preciso e o tratamento adequado são imprescindíveis para evitar a perda funcional e a evolução para infecção sistêmica. Há décadas a relação entre os sistemas imune e de coagulação vem sendo estudadas em processos infecciosos, entretanto, poucos estudos abordaram, de forma abrangente, as alterações hemostáticas em pacientes com IAP. Dessa forma, este estudo tem como objetivo investigar as alterações hemostáticas em pacientes com IAP. Para isso, foi realizado um estudo prospectivo com pacientes submetidos à cirurgia de revisão da ATJ e ATQ. Os pacientes foram categorizados em dois grupos, com e sem IAP. O diagnóstico de infecção foi confirmado segundo o critério proposto em 2018. Foram avaliadas a composição das células sanguíneas, plaquetas e níveis de D-dímero, fibrinogênio, além dos testes de coagulação tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) pré-operatórios. Participaram do estudo 151 pacientes, 71 com diagnóstico de IAP e 80 com soltura asséptica. Os pacientes do grupo IAP apresentaram níveis significativamente aumentados de leucócitos totais ($p=0,0041$), plaquetas ($p=0,0076$) e de neutrófilos ($p=0,009$) no sangue. Estes pacientes apresentaram ainda aumento na razão entre neutrófilos e linfócitos ($p= 0,01$). Os níveis de fibrinogênio ($p=0,005$) e o INR($p=0,00$) também foram significativamente maiores nos pacientes com IAP. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao D-dímero e ao TTPa. A avaliação da área sob a curva ROC do fibrinogênio, D-dímero, INR e razão neutrófilo / linfócitos apresentou limitado valor para o diagnóstico da IAP. Nossos resultados evidenciam que pacientes com IAP apresentam alterações, ainda que subclínicas, em componentes do sistema hemostático. Entretanto, os biomarcadores do sistema hemostático não apresentaram potencial diagnóstico para IAP. Novos estudos são necessários para explorar melhor as alterações observadas neste estudo, assim como para avaliar a relação entre as alterações hemostáticas e o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com IAP.

Palavras-chave: infecção articular periprotética. artroplastia. Hemostasia. coagulação imunotrombose.

ABSTRACT

SARAIVA ACMS. Evaluation of hemostatic alterations in patients with periprosthetic joint infection [Thesis]. Ribeirão Preto: University of São Paulo, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto; 2023.

Periprosthetic joint infection (PJI) is one of the most frequent and serious complications of arthroplasties, especially total knee arthroplasties (TKA) and hip arthroplasties (THA), which are the most commonly performed. Accurate diagnosis and adequate treatment are essential to prevent functional loss and progression to systemic infection. For decades, the relationship between the immune and coagulation systems has been studied in infectious processes; however, few studies have comprehensively addressed hemostatic changes in patients with PJI. Thus, this study aims to investigate hemostatic changes in patients with PJI. For this, a prospective study was carried out with patients undergoing revision surgery for TKA and THA. Patients were categorized into two groups, with and without PJI. The diagnosis of infection was confirmed according to the criteria proposed in 2018. The preoperative composition of blood cells, platelets and D-dimer and fibrinogen levels were evaluated, in addition prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) coagulation tests. A total of 151 patients participated in the study, 71 diagnosed with PJI and 80 with aseptic loosening. Patients in the IAP group had significantly increased levels of total leukocytes ($p=0.0041$), platelets ($p=0.0076$) and neutrophils ($p=0.009$) in the blood. These patients also showed an increase in the ratio between neutrophils and lymphocytes ($p= 0.01$). Fibrinogen levels ($p=0.005$) and INR ($p=0.00$) were also significantly higher in patients with PJI. No significant differences were observed in relation to D-dimer and aPTT. The evaluation of the area under the ROC curve of fibrinogen, D-dimer, INR and neutrophil/lymphocyte ratio showed limited value for the diagnosis of PJI. Our results show that patients with PJI present alterations, albeit subclinical, in components of the hemostatic system. However, biomarkers of the hemostatic system did not show diagnostic potential for PJI diagnosis. New studies are needed to better explore the changes observed in this study, as well as to assess the relationship between hemostatic changes and the risk of thromboembolic events in patients with PJI.

Keywords: periprosthetic joint infection. coagulation. immunothrombosis. biomarker.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Primeiro modelo de ativação do sistema de coagulação..	27
Figura 2. Novo modelo de ativação do sistema de coagulação.....	29
Figura 3. Imunotrombose.	32
Figura 4. Avaliação das células sanguíneas.....	44
Figura 5. Avaliação da razão entre células sanguíneas.....	45
Figura 6. Avaliação do número de plaquetas no sangue.....	46
Figura 7. Quantificação de D-dímero no plasma..	46
Figura 8. Quantificação de fibrinogênio no plasma.	47
Figura 9. Avaliação do tempo de protrombina e INR.	48
Figura 10. Avaliação do tromboplastina parcial ativada.....	48

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Definição de Infecção Articular Periprotética.	24
Quadro 2. Algoritmo para diagnóstico da infecção articular periprotética do consenso de infecções articulares 2018.	25
Quadro 3. Classificação de Morawietz para avaliação da membrana periprotética.	38
Tabela 1. Características da população de estudo.	40
Tabela 2. Perfil microbiológico dos pacientes do grupo infecção.	41
Tabela 3. Exames sorológicos e do líquido sinovial.	42
Tabela 5. Performance diagnóstica dos biomarcadores do sangue relacionados a IAP e a coagulação.	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

µl	microlitro
ATJ	artroplastia total de joelho
ATQ	artroplastia total de quadril
FT	fator tecidual
IAP	infecção articular periprotética
IMC	índice de massa corporal
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
LS	Líquido sinovial
OA	Osteoartrite
PCR	proteína C reativa
PMN	polimorfonucleares
TP	tempo de protrombina
TTPa	tempo de tromboplastina parcial ativada
VHS	velocidade de hemossedimentação

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o crescimento populacional, o aumento na expectativa de vida, aumento da obesidade e mudanças no estilo de vida da população mais idosa, resultaram em elevação expressiva na incidência de osteoartrite (OA). Os benefícios relacionados ao aumento na qualidade de vida, redução da dor e recuperação funcional tem feito com que as artroplastias totais de quadril (ATQ) e joelho (ATJ), sejam cada vez mais indicadas para o tratamento desta doença crônica (SINGH et al., 2019). Estima-se que a necessidade de indicação de ATQ e ATJ aumentem em número exponencial com um volume esperado de 3,5 milhões de procedimentos sendo realizados anualmente até 2030 (MATSUOKA et al., 2021; SINGH et al., 2019). Entretanto, apesar de serem consideradas cirurgias seguras e custo-efetivas, as artroplastias podem falhar, levando à necessidade de cirurgias de revisão para tratar as complicações. Dentre as principais complicações das artroplastias, a infecção articular periprotética (IAP) é uma das mais graves e complicadas, apresentando elevado custo social e econômico (MCNALLY et al., 2021).

À medida que o número de artroplastias tende a aumentar exponencialmente, espera-se um aumento no número absoluto de IAPs. Esta complicação representa um importante desafio a equipe médica envolvida no tratamento do paciente acometido. As manifestações clínicas são bastante variáveis, dependendo da virulência do patógeno, mecanismo de infecção e resposta imune do paciente (PATEL, 2023), o que torna seu diagnóstico bastante complexo. Ainda hoje, não há um exame único padrão-ouro para seu diagnóstico e o cirurgião ortopédico se apoia em um conjunto de parâmetros clínicos, de imagem e laboratoriais para definição do diagnóstico

(Parvizi et al., 2018b; Patel, 2023). Além disso, estudos recentes vêm demonstrando elevada taxa de mortalidade em pacientes com IAP, assim como um maior risco para desenvolvimento de eventos tromboembólicos (BASS et al., 2021; BODDAPATI et al., 2018; DRAIN et al., 2022).

A relação entre os sistemas imune e hemostático vem sendo estudada a décadas, já tendo sido evidenciada a ativação recíproca de ambos os sistemas em processos infecciosos (LEVI et al., 2003; PETÄJÄ, 2011). Apesar disso, a relação entre estes sistemas tem sido pouco explorada em pacientes com IAP, ainda que diversos estudos tenham demonstrado, de forma isolada, que a IAP está associada a modulação de moléculas relacionadas ao sistema de coagulação, como o fibrinogênio e o D-dímero (SHAHI et al., 2017; YANG et al., 2021).

Diante do exposto, este estudo pretende avaliar a relação entre infecção e coagulação em pacientes com IAP, através da avaliação das alterações hemostáticas em pacientes com esta complicação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Artroplastias de quadril e joelho

A ATQ e a ATJ são procedimentos cirúrgicos que consistem na substituição das superfícies articulares doentes por próteses. No caso do quadril, há a substituição da cabeça do fêmur, do colo do fêmur e do acetábulo por próteses artificiais, já no joelho a substituição será dos côndilos e do platô tibial visando a restauração da integridade e funcionalidade destas articulações (Motta & Barros, 2018). A osteoartrite é a indicação mais comum, representando 98% das indicações de ATJ e em 91% das indicações da ATQ (Singh et al., 2019; Smith et al., 2017).

A OA é uma doença de etiopatogenia complexa e ainda não totalmente compreendida (KULKARNI et al., 2021) que resulta em desgaste da cartilagem articular, acometimento da membrana sinovial e erosões ósseas. O envelhecimento da população e a epidemia de obesidade estão entre os principais fatores predisponentes, acarretando, nos últimos anos em aumento expressivo da osteoartrite na população e conseqüentemente no número de indicações destes procedimentos (SINGH et al., 2019).

Estima-se que o as indicações de ATQ e ATJ aumentem em número exponencial com um volume esperado de 3,5 milhões de procedimentos sendo realizados anualmente até 2030 (Matsuoka et al., 2021; Singh et al., 2019). Alguns estudos apontam que em 2040 haverá um aumento de 284% e 401% no número anual de ATQs e ATJs, respectivamente, em relação a ano de 2014 (SINGH et al., 2019).

Estudos vem demonstrando que o aumento projetado no número de artroplastias será acompanhado por um aumento absoluto no número de

complicações da artroplastia, especialmente a infecção articular periprotética, uma das mais temidas e complexas complicações das artroplastias (MCNALLY et al., 2021).

2.2 Infecção articular periprotética

A IAP é uma das complicações mais graves após a artroplastia, podendo ocorrer em qualquer momento após a colocação da prótese. A incidência de IAP de quadril e joelho, nos Estados Unidos, foi de 2,1% e 2,3%, respectivamente, em 2017 (PATEL, 2023). Nas cirurgias de revisão, esta incidência sobe para 4% (IZAKOVICOVA; BORENS; TRAMPUZ, 2019). A IAP é a principal causa de revisão da ATJ. No quadril, ela representa a terceira causa de falha com necessidade de revisão (BEAM; OSMON, 2018)

É importante salientar que, apesar da incidência relativamente baixa, os custos econômicos e sociais associados à IAP são bastante altos. Além de estar associada a significativa morbidade física e psicológica, um estudo realizado em 2016, comparando cirurgia de revisão por IAP em ATJs primárias, mostrou que os pacientes em tratamento para IAP apresentaram maior tempo de hospitalização, maior taxa de reinternação e maior custo total com o tratamento (KAPADIA et al., 2014, 2016). Outro estudo também evidenciou que, em comparação com as cirurgias de revisão asséptica, as cirurgias de revisão por IAP estão associadas a um maior número de complicações, uso prolongado de antibióticos, múltiplas reoperações, maior tempo de cirurgia, maior perda sanguínea intra-operatória e maior número de exames e visitas ambulatoriais (BASS et al., 2021). Estudos apontam, ainda, que o custo adicional médio para hospitalizações para tratamento de IAP são de 23.582 e 20.965 dólares por paciente para quadril e joelhos, respectivamente (KURTZ et al., 2022).

A IAP é uma complicação rara que envolve interações entre micro-organismos, o sistema imunológico do hospedeiro e o implante (PATEL, 2023). A IAP é causada, na maioria das vezes, por bactérias e em casos raros por fungos. Nas infecções bacterianas, estes micro-organismos aderem à superfície dos implantes e podem formar biofilmes na superfície das próteses (PATEL, 2023). Os biofilmes conferem resistência ao sistema imunológico do hospedeiro, assim como protegem estas células da ação de agentes antimicrobianos (PATEL, 2023). Os micro-organismos causadores provêm muitas vezes da microbiota da pele e são inoculados no momento da colocação dos implantes. A contaminação pode ocorrer por três mecanismos principais: contaminação direta durante a colocação do implante, por via hematogênica ou por meio de contiguidade de uma infecção tecidual localizada próxima ao sítio operatório (PATEL, 2023).

Os principais agentes bacterianos causadores de IAP são, em ordem de importância, os *Staphylococcus* coagulase-negativa (especialmente *Staphylococcus epidermidis*), seguido por *Staphylococcus aureus*, espécies de estreptococos, espécies de enterococos, espécies de cutibacterium e as *Enterobacters* (PATEL, 2023). Na maioria dos casos as culturas são monomicrobianas em uma relação de 4:1 em relação as polimicrobianas (PATEL, 2023).

2.2.1 Classificação da infecção articular periprotética

Diversas classificações têm sido propostas para definir o momento em que ocorre a contaminação e, assim, estabelecer o provável agente etiológico envolvido na IAP e a melhor estratégia terapêutica. Um dos sistemas de classificação, com importância histórica, que ainda é utilizado, foi proposto por Fitzgerald e colaboradores (1977), que dividiram as infecções relacionadas à artroplastia da seguinte forma: (1)

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

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

A correta classificação da IAP é importante uma vez que os casos de infecções pós-operatórias precoces, assim como infecções hematogênicas com menos de 3 semanas de sintomas, podem ser tratados com retenção dos componentes protéticos com grandes chances de cura da infecção, enquanto nos casos de infecção crônica é preciso remover e trocar todos os componentes protéticos, o que representa maior morbidade funcional a articulação afetada (HANSSEN & RAND, 1998; JÄMSEN et al., 2010; Kurtz et al., 2022). Desta forma, o diagnóstico preciso de IAP, do ponto de vista temporal, é crucial para realizar o tratamento adequado dos pacientes com infecção periprotética (KAPADIA et al., 2016; SHAHI et al., 2016).

2.2.2 Fisiopatologia da IAP

A superfície das próteses utilizadas nas artroplastias é um ambiente propício para o crescimento de bactérias. Alguns estudos mostram que mesmo pequenas quantidades destes micro-organismos são capazes de colonizar estes implantes. Somado a isso, os neutrófilos presentes no tecido periprotético apresentam menor capacidade de combater infecções, uma vez que a presença de um "corpo estranho", como os componentes protéticos, leva estas células a estarem parcialmente degranuladas e a produzirem menos espécies reativas de oxigênio, configurando uma imunodeficiência local. Este conjunto de fatores constitui o cenário ideal para o estabelecimento das IAPs (NAIR, 2014; ROCHFORD; RICHARDS; MORIARTY, 2012).

A formação de biofilmes é uma característica importante das IAPs. Estas estruturas são formadas por bactérias que se agregam e formam uma unidade estruturada e funcional, envolta por um polímero extracelular rico em açúcares, que confere a ela resistência contra fatores externos. Estima-se que entre 65 e 80% de todas as infecções humanas estejam relacionadas a formação de biofilme, especialmente aquelas que envolvem implantes médicos, como próteses e cateteres. Diversos micro-organismos podem crescer em biofilmes, sendo de especial interesse as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase-negativa*, como o *Staphylococcus epidermidis*, os principais agentes bacterianos envolvidos nas IAPs (ESPOSITO & LEONE, 2008; GBEJUAE et al., 2015; NAIR, 2014).

No hospedeiro, a presença de infecção acarreta em ativação da resposta imune para conter e eliminar os micro-organismos infectantes. A resposta imune deflagrada no microambiente periprotético infectado ainda não é completamente conhecida. Entretanto, se sabe que ela é caracterizada, principalmente, por infiltrado celular composto por neutrófilos, células da resposta imune inata, que representam a primeira linha de defesa contra micro-organismo, sendo altamente eficientes na eliminação de patógenos (BÉMER et al., 2018; MORAWIETZ et al., 2009).

A infecção bacteriana faz com que sejam liberados fatores e citocinas que recrutam leucócitos para o sítio de infecção. Neste processo, os neutrófilos são ativados e atuam na contenção e eliminação do patógeno através de diversos mecanismos, como produção de espécies reativas de oxigênio, fagocitose, degranulação e liberação de redes extracelulares de neutrófilos (KOBAYASHI; MALACHOWA; DELEO, 2018). Ainda que sejam células bastante estudadas, os aspectos específicos relacionados ao recrutamento e ativação destas células ainda não são completamente conhecidos, especialmente no cenário da IAP. Neste sentido,

alguns autores tem demonstrado que, na IAP, os neutrófilos são ativados ainda no sangue periférico, o que é caracterizado pelo aumento da expressão de marcadores de ativação, como a molécula CD64. Entretanto o impacto da ativação destas células no sangue periférico não foi explorado (QU et al., 2020).

2.2.3 Diagnóstico de Infecção Periprotética da Artroplastia Total de Quadril

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

O diagnóstico de IAP pode ser desafiador nos casos em que o paciente não apresenta fístula ativa no local de cirurgia prévia nem sinais clínicos evidentes. As manifestações clínicas são bastante variáveis, dependendo da virulência do patógeno, mecanismo de infecção e resposta imune do paciente (PATEL, 2023). É comum o paciente apresentar apenas sinais de soltura protética nos exames de imagem, ou dor sem causa específica (BAUER et al., 2006; COLVIN et al., 2015; PARVIZI; GEHRKE, 2014; PATEL, 2023; SHOHAT et al., 2019). A presença de fístula é considerada uma evidência definitiva de IAP, contudo, sinais e sintomas como rubor, calor, derrame articular ou edema ao redor do quadril, dor e rigidez na articulação cirúrgica, associados a evidências radiológicas de soltura ou osteólise do implante, levam a suspeição de IAP, sendo necessários exames laboratoriais complementares para confirmar ou afastar o diagnóstico (HUERFANO et al., 2017; PATEL, 2023).

As infecções agudas frequentemente cursam com reação inflamatória local e sistêmica, este quadro clínico característico não é visto nos pacientes com infecção

crônica, tornando o diagnóstico ainda mais difícil (ENAYATOLLAHI; PARVIZI, 2015; PATEL, 2023).

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

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

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

De acordo com este consenso, o diagnóstico da IAP é confirmado quando: (I) houver trajeto de fístula comunicando o meio externo com a prótese e/ou (II) houver isolamento do mesmo patógeno em duas ou mais culturas microbiológicas do tecido periprotético ou líquido sinovial separadas entre si. A presença de IAP também é confirmada quando pelos menos 3 dos seguintes parâmetros estiverem presentes: (i) níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS); (ii) aumento na contagem células brancas (CCBS) no LS ou positividade no teste da fita de esterase leucocitária; (iii) aumento da porcentagem

de células polimorfonucleares (%PMN) no LS; (iv) análise histológica do tecido periprotético positiva para infecção e (v) isolamento de patógeno(s) em apenas uma amostra de tecido periprotético ou de líquido sinovial (PARVIZI; GEHRKE, 2014).

Quadro 1: Definição de Infecção Articular Periprotética.

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

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

Este algoritmo foi revisado em 2018 e algumas alterações foram implementadas (PARVIZI et al., 2018b) (**Quadro 2**). Os critérios maiores para diagnóstico de infecção periprotética foram mantidos em relação ao consenso de 2014. A grande alteração ocorreu nos critérios menores que passaram a receber uma pontuação, variando de 1 a 3, e foram subdivididos em dois grandes momentos de análise: (1) Diagnóstico pré operatório; (2) Diagnóstico intra operatório. O diagnóstico pré-operatório engloba os critérios de: (1) proteína C reativa (PCR) ou D-dímero séricos elevados, pontuando 2; (2) velocidade de hemossedimentação (VHS) sérico elevado, pontuando 1; (3) contagem de leucócitos positiva ou esterase leucocitária positiva no LS, pontuando 3; (4) alfa defensina positiva no LS, pontuando 3; (5) % de

polimorfonucleares (PMN) elevado no LS, pontuando 2; (6) PCR elevado no LS, pontuando 1. O diagnóstico intraoperatório engloba os critérios de: (1) Análise histopatológica de tecidos periprotéticos positiva, pontuando 3; (2) Presença de secreção purulenta, pontuando 3; (3) Crescimento de um patógeno no tecido periprotético, pontuando 2. Caso a soma dos critérios atinja pontuação ≥ 6 o paciente é considerado portador de IAP, uma pontuação entre 2-5 definirá o paciente possivelmente infectado, por fim, terá um diagnóstico de não-infecção aquele com pontuação de 0-1 (PARVIZI et al., 2018b). Na suspeita de IAP, o cirurgião deve realizar a pesquisa dos critérios maiores definidores de infecção e dos critérios menores pré operatórios, caso não haja definição de IAP será necessária a pesquisa dos critérios menores intraoperatórios (PARVIZI et al., 2018b).

Quadro 2. Algoritmo para diagnóstico da infecção articular periprotética do consenso de infecções articulares 2018.

Critérios maiores (pelo menos um positivo)		Decisão
Duas culturas positivas para o mesmo micro organismo		Infectado
Fístula		

Diagnóstico pré operatório	Critérios menores		Pontuação	Decisão	
	Soro	PCR ou d-Dímero elevados	2		≥ 6 Infectado 2-5 Possivelmente infectado * 0-1 Não infectado
		VHS elevado	1		
	Líquido sinovial	Contagem de leucócitos elevada ou esterase leucocitária positiva	3		
		Alfa defensina positivo	3		
		% PMN elevado	2		
		PCR elevado	1		

Diagnóstico intra operatório	Critérios pré operatórios inconclusivos ou ausência de LS	Pontuação	Decisão
	Escore pré-operatório	-	≥ 6 Infectado
	Histopatológico positivo	3	4-5 Possivelmente infectado
	Presença de purulência	3	
	Uma cultura positiva	2	≤ 3 Não infectado

Abreviaturas: PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; PMN: polimorfonucleares; LS: líquido sinovial.

2.3 Sistema hemostático

A hemostasia é um processo fisiológico que compreende uma combinação de eventos celulares e moleculares que atuam em conjunto para manter o sangue em estado líquido dentro dos vasos e para prevenir a perda sanguínea, após danos vasculares, através da formação de coágulos. O sistema hemostático consiste em quatro componentes integrados: o sistema de coagulação, endotélio e proteínas reguladoras, plaquetas e fibrinólise (Versteeg et al., 2013).

É um sistema bastante complexo e altamente regulado cuja função resulta de um balanço delicado entre vários outros sistemas que o compõem (sistema vascular, plaquetas, sistema de coagulação, sistema fibrinolítico, entre outros). A hemostasia é didaticamente dividida em primária e secundária. A hemostasia primária refere-se à resposta inicial à lesão vascular, envolvendo o próprio sistema vascular e o sistema plaquetário. Neste processo, após a lesão vascular, há a contração local do vaso induzida por mediadores inflamatórios, resultando na redução do extravasamento sanguíneo. Paralelamente, há a mobilização, agregação e adesão das plaquetas a componentes da camada subendotelial, culminando com a formação de um tampão plaquetário que ainda é instável. A estabilização deste tampão é realizada por uma rede de fibrina que é gerada a partir da ativação da hemostasia secundária (Versteeg et al., 2013).

A hemostasia secundária envolve a ativação do sistema de coagulação em resposta ao dano vascular. O sistema de coagulação, de forma simplificada, compreende um conjunto de enzimas, encontradas no sangue na sua forma inativa, que são ativadas através de uma sequência de reações proteolíticas reguladas, culminando na geração de grandes quantidades de trombina, enzima responsável pela conversão proteolítica da proteína plasmática fibrinogênio em fibrina. A fibrina

gerada é então responsável pela estabilização do tampão plaquetário formando trombos estáveis (MCMICHAEL; DVM; DACVECC, 2005; VERSTEEG et al., 2013). Em 1964 foi sugerido um modelo laboratorial de coagulação em cascata que utiliza duas vias para explicar a ativação do sistema: (1) via intrínseca (ou sistema de contato), onde todos os componentes da via estão presentes no sangue; (2) via extrínseca (sistema que simula uma lesão endotelial), que requer um fator externo conhecido como fator tecidual (FT) presente em maior quantidade no tecido extravascular. As vias intrínseca e extrínseca culminam com a formação da proteína plasmática conhecida como fator Xa (protrombinase) que é o principal responsável pela conversão da protrombina em trombina que, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina que se deposita sobre o tampão plaquetário, estabilizando-o (**Figura 1**) (VERSTEEG et al., 2013).

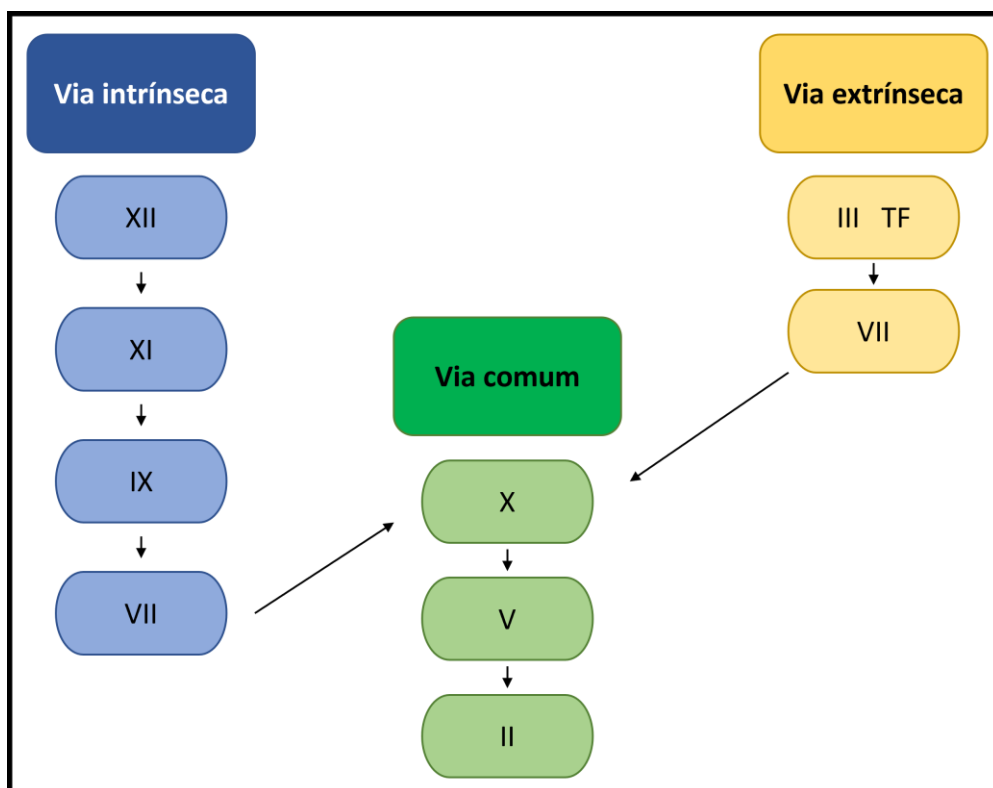


Figura 1. Primeiro modelo de ativação do sistema de coagulação. Representação esquemática do modelo de cascata de coagulação. Fonte: Elaborado pelo autor.

Atualmente um novo modelo para ativação do sistema de coagulação foi proposto, por fornecer uma melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos que ocorrem *in vivo* (**Figura 2**). De acordo com este modelo, que é baseado em superfícies celulares, este processo é dividido em quatro fases que se sobrepõem: iniciação, amplificação, propagação e finalização. De forma reduzida, na fase de iniciação, células expressando FT na membrana são expostas aos componentes sanguíneos no sítio da lesão. Nesta etapa há a ativação de vários fatores que culminam na geração de pequena quantidade de trombina, que é insuficiente para gerar a fibrina para estabilizar o tampão plaquetário, mas suficiente para a fase de amplificação da coagulação. Na fase de amplificação, a trombina gerada interage com as plaquetas, ativando-as e fazendo com que elas liberem substâncias que atraem fatores de coagulação para a sua superfície, onde a fase de propagação é iniciada. Na fase de propagação, há o recrutamento de grandes quantidades de plaquetas para o sítio de lesão e produção da protrombinase, em suas superfícies, que culmina na geração de grande quantidade de trombina, que cliva o fibrinogênio em fibrina, estabilizando o tampão plaquetário. Na fase de estabilização, o fator estabilizador de fibrina (fator VIII) é ativado e se liga aos polímeros de fibrina, conferindo força e estabilidade ao coágulo. Além disso, há a ativação de: i) moléculas anticoagulantes, de forma a limitar o processo de coagulação à área lesionada, evitando, assim, a oclusão trombótica do vaso; ii) fatores que protegem o coágulo formado da ação do sistema fibrinolítico (FERREIRA et al., 2010; PALTA; SAROA; PALTA, 2014; RODRIGUES, 2012).

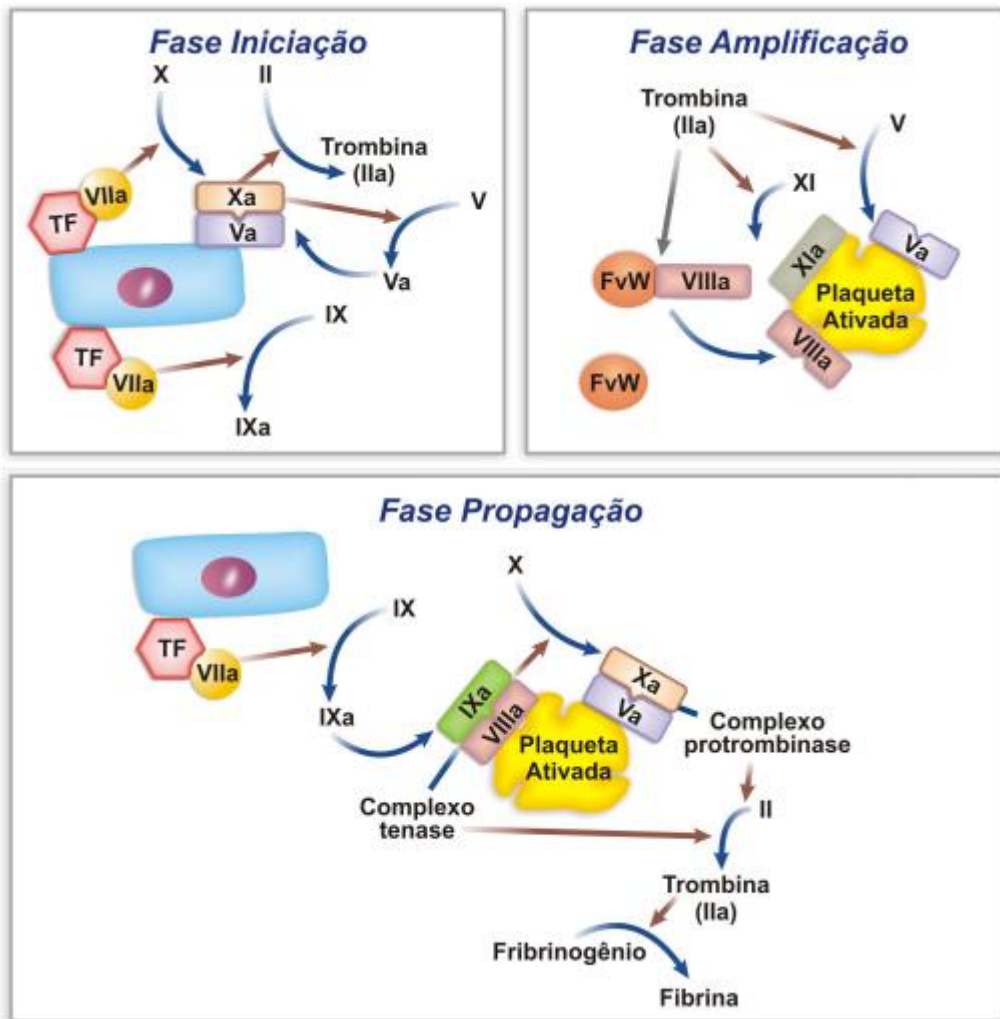


Figura 2. Novo modelo de ativação do sistema de coagulação. Representação esquemática do modelo hemostático celular compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação. Adaptado de Rodrigues et al., 2012.

Uma vez que tenham desempenhado sua função, os trombos são eventualmente dissolvidos por ação do sistema fibrinolítico. O funcionamento correto do sistema hemostático é essencial à vida. Dessa forma, desregulações neste sistema podem levar a alterações como hipo ou hipercoagulabilidade que estão diretamente relacionadas a patologias como hemorragias e trombose (CHAPIN; HAJJAR, 2015).

O funcionamento do sistema de coagulação pode ser avaliado de várias formas: através da quantificação de fatores por ensaios imunoenzimáticos, ensaios que avaliam a atividade de enzimas da coagulação e através da avaliação de tempos

necessária para ativação da coagulação *in vitro*, mediante estímulo. Neste sentido, os testes de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), são dois exemplos de ensaios que avaliam a coagulação, amplamente disponíveis clinicamente, sendo usado rotineiramente na avaliação pré-operatória de pacientes (LANCÉ, 2015; LIPETS; ATAULLAKHANOV, 2015).

O TP avalia o tempo de coagulação do plasma sanguíneo após adição de composto com atividade tromboplástica padronizada. Este teste avalia a via extrínseca e a via comum da coagulação, sendo um teste de triagem para alterações no fibrinogênio e inibidores de trombina. O tempo de protrombina é expresso em segundos, entretanto, para fins de padronização o resultado deste exame pode ser expresso na forma de razão normalizada internacional (INR), em que há a correção em relação ao nível de atividade do reagente utilizado no ensaio. Já o TTPa avalia o tempo de coagulação do plasma sanguíneo após a adição de fosfolípidios, avaliando a via intrínseca do sistema de coagulação. O resultado também é expresso em segundos (KITCHENS, 2005; LANCÉ, 2015; LIPETS; ATAULLAKHANOV, 2015).

2.4 Relação entre infecção e hemostasia

Há muito se sabe que há uma associação entre o sistema de coagulação e a inflamação em resposta a processos infecciosos (ANTONIAK, 2018; SUN, 2006; VAN DER POLL; HERWALD, 2014). Durante as infecções, o sistema de coagulação é ativado e os componentes do sistema hemostático estão diretamente envolvidos na resposta imune e nas modulações de células do sistema imunológico (ANTONIAK, 2018). Esta relação é evidenciada, ainda, por estudos apontam que pacientes com

infecção local ou sistêmica apresentam risco de 2 a 20 vezes maior de desenvolverem trombose. Além disso, infecções sistêmicas estão frequentemente associadas à agregação plaquetária e adesão destas à microvasculatura (BERISTAIN-COVARRUBIAS et al., 2019; DAVIS; MILLER-DOREY; JENNE, 2016; LEVI et al., 2003).

A ativação do sistema de coagulação gera enzimas capazes de agir em receptores que ativam a resposta imune (DAVIS; MILLER-DOREY; JENNE, 2016; VAN DER POLL; HERWALD, 2014). Além disso, o sistema de coagulação também pode ser ativado por diferentes patógenos, como vírus ou bactérias (ANTONIAK, 2018).

Neste contexto, o sistema de coagulação age em conjunto com o sistema imune para conter a disseminação do patógeno. A ativação do sistema de coagulação coincide com o recrutamento e ativação de leucócitos, que aumentam a expressão de fator tecidual na membrana, um potente ativador da cascata de coagulação. A expressão de fator tecidual nos leucócitos também pode ser induzida pela proteína C reativa e por plaquetas. Tais situações evidenciam a alça de regulação recíproca e sinérgica entre ambos os sistemas (ANTONIAK, 2018; JI et al., 2014).

Esta interação entre células do sistema imune e o sistema coagulação durante infecções é chamada de imunotrombose (**Figura 3**). Neste processo, monócitos, neutrófilos e o sistema de coagulação são ativados de forma recíproca e resultam na formação de estruturas intravasculares localmente restritas (trombose microvascular), que facilitam o reconhecimento, contenção e eliminação de patógenos, limitando a disseminação intravascular dos micro-organismos, protegendo assim o hospedeiro (BERISTAIN-COVARRUBIAS et al., 2019; ENGELMANN; MASSBERG, 2013; GAERTNER; MASSBERG, 2016; PFEILER et al., 2017a).

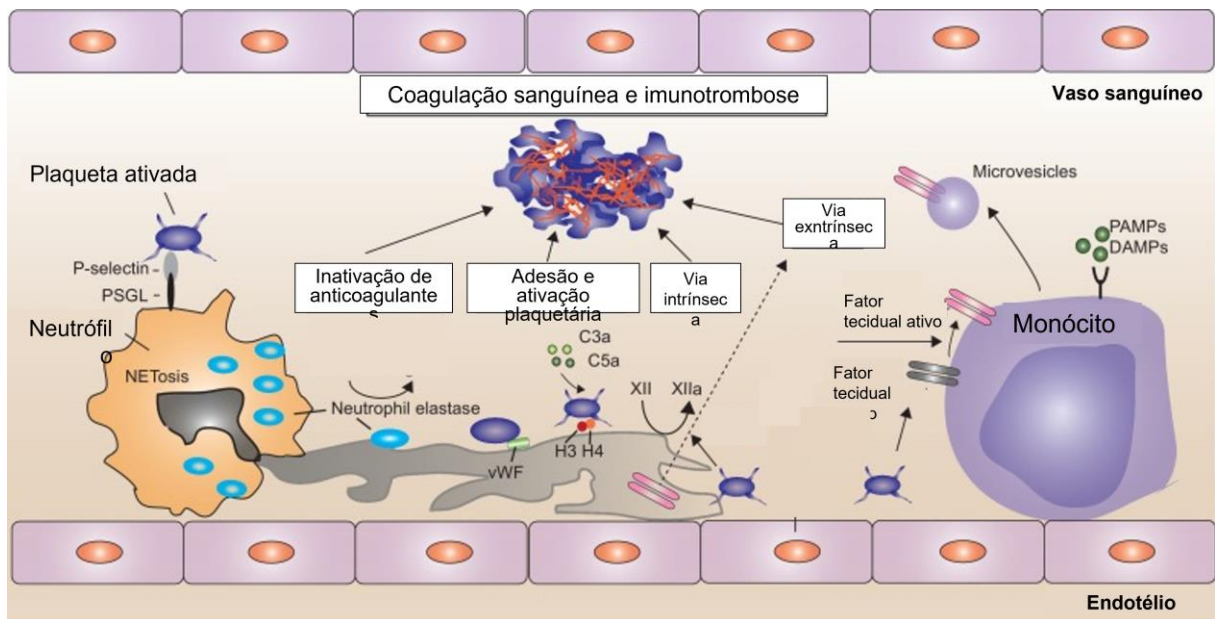


Figura 3. Imunotrombose. Figura esquemática representando o mecanismo de ativação recíproca do sistema imune e do sistema de coagulação que resulta na formação de trombos na microvasculatura, como mecanismo de contenção e eliminação de patógenos. Adaptado de Gaertner & Massberg, 2016).

A relação entre o sistema imune e o de coagulação vem sendo investigada em diversas doenças infecciosas, como sepse, pneumonia, HIV e doenças dermatológicas, assim como em doenças crônicas não infecciosas, como o câncer (ANTONIAK, 2018; MEZOUAR et al., 2016). Na IAP, apesar da escassez de trabalhos sobre o tema, há diversas evidências que apontam para a participação do sistema de coagulação na resposta deflagrada para conter a infecção. Um estudo de 2016 apontou que o uso de anticoagulante, para prevenção de eventos tromboembólicos após artroplastias está associado a maior propensão de desenvolvimento de IAP. Ainda que vários fatores possam contribuir para essa propensão, não se pode excluir que a inibição da coagulação resulte em alterações na resposta imune responsável por evitar ou inibir a infecção em estágios iniciais, sendo necessários estudos que avaliem as bases celulares e moleculares deste

processo (BRIMMO et al., 2016). Além disso, o aumento nos níveis séricos de fibrinogênio e D-dímero (um produto da degradação da fibrina), em pacientes com IAP, também sugere a ativação do sistema de coagulação (LU et al., 2020; YANG et al., 2021).

Saxena e colaboradores, demonstraram que pacientes com IAP apresentavam aumento no INR (SAXENA et al., 2011). Mais recentemente, Li e colaboradores avaliaram o perfil de coagulação de pacientes submetidos a revisão da artroplastia em dois estágios, evidenciando que pacientes com IAP apresentavam alterações em diversos parâmetros (Li et al., 2021). Outra evidência importante vem do estudo de Bass e colaboradores (2021) que demonstrou que pacientes com IAP apresentam risco aumentado de desenvolver eventos tromboembólicos que pacientes submetidos à revisão asséptica (BASS et al., 2021).

Apesar destes estudos, ainda há uma lacuna a ser preenchida acerca das alterações hemostáticas relacionadas a IAP. Tais estudos, além de possibilitarem uma maior compreensão da relação entre os sistemas imune e de coagulação no contexto da IAP, podem possibilitar a identificação de novos biomarcadores úteis no diagnóstico da IP.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever as alterações em parâmetros relacionados ao sistema hemostático em pacientes com infecção articular periprotética.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas e pessoais dos pacientes submetidos à cirurgia de revisão de ATQ e ATJ;
- Avaliar a composição de leucócitos no sangue de pacientes submetidos a cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IAP
- Avaliar a quantidade de plaquetas no sangue de pacientes submetidos a cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IAP;
- Quantificar os níveis de D-dímero no plasma de pacientes submetidos a cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IAP;
- Quantificar os níveis de fibrinogênio no plasma de pacientes submetidos a cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IAP;
- Avaliar as alterações nos testes de coagulação em pacientes com e sem IAP.

4.1 Aspectos éticos e participantes do estudo

A realização do estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética Institucional sob parecer: 40830020.5.0000.5273 (**Anexo A**). Foi realizado um estudo prospectivo com pacientes submetidos à cirurgia de revisão de artroplastia de joelho ou quadril por falha asséptica ou por IAP crônica, atendidos no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad com autorização prévia dos participantes do estudo mediante o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com as normas da Resolução do CNS nº 466 de 12/12/2012 (**Anexo B**).

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos com idade maior ou igual a 18 anos. Os critérios de exclusão foram:

- doenças inflamatórias crônicas, como lúpus e artrite reumatoide; e doenças infecciosas, como hepatite C e HIV;
- câncer;
- doença renal crônica;
- doenças hepáticas;
- insuficiência venosa;
- doenças relacionadas ao sistema de coagulação, como trombofilia e hemofilia;
- pacientes que se recusarem a assinar o TCLE;
- pacientes em uso de anticoagulantes;
- pacientes que utilizaram medicações antibióticas no período de

15 dias prévios ao procedimento cirúrgico e

- pacientes com diagnóstico inconclusivo de IAP.

Para confirmação do diagnóstico da PJI, foram utilizados os critérios do Consenso de 2018 (**Quadro 1**).

4.2 Coleta e processamento das amostras

No dia anterior à cirurgia de revisão, todos os pacientes foram submetidos à punção venosa periférica e coleta de amostra de sangue para realização de exames sorológicos da rotina pré-operatória da instituição, a qual incluía VHS, PCR e D-dímero, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Além disso, foi solicitada a realização da quantificação de fibrinogênio plasmático.

Durante cirurgia de revisão de ATJ ou ATQ, foram coletadas: i) amostras de membrana periprotética, utilizadas para as análises microbiológicas e avaliação histopatológica; ii) fragmentos, usados nas análises microbiológicas, iii) líquido sinovial, utilizado para análises de citometria global e específica e análise microbiológica. Os prontuários dos pacientes foram analisados para a coleta das seguintes informações: idade, peso, altura, comorbidades e data de realização de cirurgias prévias. Os resultados dos seguintes exames laboratoriais, realizados no dia anterior ao procedimento, também foram coletados: PCR, VHS, D-dímero, fibrinogênio, hemograma, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado.

4.3 Cultura microbiológica

Para as análises microbiológicas, foram usados fragmentos da membrana periprotética, fragmentos ósseos e líquido sinovial. A membrana e os fragmentos ósseos foram armazenados em frascos estéreis contendo soro fisiológico a 0,9%. Quanto ao líquido sinovial, entre 1 e 3 ml foram inoculados em frascos de hemocultura aeróbio e anaeróbio. Os materiais foram enviados para o laboratório de análises clínicas e microbiologia do INTO para realização da cultura microbiológica, de acordo com a rotina padrão adotada pelo laboratório do INTO. Os espécimes foram cultivados por até 14 dias, e as informações sobre o número de culturas positivas e tipo de micro-organismos isolados foram coletadas do laudo fornecido pelo laboratório.

4.4 Avaliação histopatológica

Para o exame histopatológico, fragmentos de membrana periprotética foram armazenados em frasco contendo formol a 10% e enviados para a Unidade de Anatomia Patológica do INTO, onde foram processados e analisados de acordo com o protocolo institucional, sendo avaliados em grande aumento microscópico (400 x) por médico patologista. As membranas foram classificadas de acordo com os parâmetros propostos por Morawietz e colaboradores (2009) e corroborados por Krenn e colaboradores em 2014, em que a membrana periprotética é avaliada quanto às características do infiltrado inflamatório, presença de fibrose, presença de *debris* celulares e número de neutrófilos por campo (**Quadro 3**) (KRENN et al., 2014; MORAWIETZ et al., 2009).

Quadro 3. Classificação de Morawietz para avaliação da membrana periprotética.

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

4.5 Análise do líquido sinovial

Uma alíquota de um mililitro do líquido sinovial, obtida na coleta intra-operatória, foi armazenada em tubo de coleta de sangue a vácuo, contendo EDTA e enviada imediatamente para o laboratório de análises clínicas do INTO, para realização da contagem de células brancas e porcentagem de polimorfonucleares no líquido sinovial por meio de citometria de fluxo.

4.6 Análise dos resultados

O tamanho da amostra foi determinado com base em uma análise de poder usando a média e o desvio padrão dos resultados relacionados a um estudo piloto em que foi avaliado o INR, de forma a obter um poder de 0,8 e um alfa de 0,05. Para a análise foram utilizados valores médios de INR livre de 1,12 e desvio padrão de 0,1 no grupo de IAP crônica e uma média de 1,06 no grupo asséptico. As análises foram realizadas usando o software ClinCalc

(<https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>), sendo identificado a necessidade de uma amostra de 88 participantes (44 participantes por grupo).

Para análise descritiva dos dados relativos às características clínicas e demográficas dos pacientes foram calculadas médias, medianas, desvio padrão, intervalo interquartil (IIQ) e proporções. As variáveis categóricas foram expressas através de suas frequências e porcentagens. Os valores de sensibilidade (verdadeiros positivos (VP) / [VP + falso negativos (FN)]) e especificidade (verdadeiros negativos (VN) / [falsos positivos (FP) + VN]), assim como a área sob a curva (AUC, do inglês "*area under the curve*") ROC (do inglês "*receiver operator characteristic*"), foram calculados considerando-se como padrão ouro a adaptação dos critérios definidores de infecção propostos em 2018 (46). A acurácia dos métodos diagnósticos propostos foi calculada pelo somatório dos VP e dos VN, dividido pelo número de testes feitos. Variáveis contínuas foram analisadas pelo teste T-student ou Mann-Whitney, quando indicado. O valor de p foi considerado significativo quando menor que 0,05. Todas as análises foram realizadas utilizando os softwares Med Calc versão 21 e GraphPad Prism versão 7.0.

5 RESULTADOS

5.1 População de estudo

Foram incluídos no estudo 179 pacientes. Um paciente foi excluído por ter diagnóstico de câncer de próstata, quatro por insuficiência renal crônica, dois por insuficiência venosa, dois por apresentarem trombofilia e um com hemofilia. Além disso, 18 pacientes foram excluídos por apresentarem diagnóstico inconclusivo para infecção. Dessa forma, a amostra do estudo foi composta por 151 participante. A partir da avaliação dos dados clínicos e exames laboratoriais, os pacientes foram avaliados quanto ao diagnóstico de IAP de acordo com os critérios propostos em 2018. Sendo assim, 71 pacientes compuseram o grupo infecção e 80 pacientes, por não preencherem os critérios diagnósticos, compuseram o grupo não infecção. As características demográficas de ambos os grupos estão resumidas na **Tabela 1**. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade ($p= 0,06$), sexo ($p= 0,45$) e IMC ($p=0,09$).

Tabela 1. Características da população de estudo.

Variável	Não infecção (n=80)	Infecção (n=71)	P
Idade (anos)	71 ± 7	65 ± 13	0,06 ^a
Sexo			
Masculino	29 (36%)	31 (44%)	0,45 ^b
Feminino	51 (64%)	40 (56%)	
IMC (kg/m ²)	30,9 ± 4,8	29,4± 4,8	0,09 ^a
Articulação acometida			
Quadril	6 (7%)	20 (28%)	-
Joelho	74 (93%)	51 (72%)	

Dados apresentados com média ± desvio padrão, ou soma com a respectiva porcentagem. ^a Teste de Mann Whitney. ^b Teste de Fischer. IMC: índice de massa corporal.

Considerando os participantes do grupo infecção, 15 (21%) apresentaram fístula. Quatro casos (6%) apresentaram cultura microbiológica negativa. Sessenta e sete pacientes (94%) apresentaram crescimento de micro-organismos na cultura microbiológica de duas ou mais amostras. Vinte e três participantes (32%) apresentaram infecções polimicrobianas. O patógeno mais frequentemente identificado foi o *Staphylococcus aureus*. Dentre as bactérias *Staphylococcus* coagulase negativa, foram identificadas: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus lundguensis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus capitis* e *Staphylococcus saprophyticus*. As principais bactérias gram-negativas identificadas foram: *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marscescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*. Na **tabela 2** estão descritas as bactérias identificadas nas culturas microbiológicas dos pacientes com PJI e a frequência com que foram identificadas.

Tabela 2. Perfil microbiológico dos pacientes do grupo infecção.

Micro-organismo	Frequência
<i>Staphylococcus aureus</i>	22 (31%)
<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa	23 (32%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 (14%)
<i>Streptococcus spp</i>	2 (3%)
Bacillus spp	1(1%)
Gram negativa	21 (30%)
Polimicrobianas	23 (32%)
Cultura negativa	4 (6%)

^a ≥ 2 dois patógenos diferentes. O número total / porcentagem de pacientes é >67/100% devido aos 23 pacientes com infecções polimicrobianas.

5.2 Exames laboratoriais

Os níveis de PCR plasmático foram significativamente mais altos nos participantes do grupo infecção ($5,6 \pm 7$), em comparação aos pacientes do grupo não infecção ($1,5 \pm 6,9$, $p < 0,0001$). A mesma diferença foi observada em relação ao VHS, cuja média foi mais alta no grupo infecção (63 ± 31) em relação ao grupo não infecção (40 ± 24 , $p < 0,0001$).

Quanto aos biomarcadores do líquido sinovial, a contagem de leucócitos foi significativamente mais alta no grupo infecção (31024 ± 60454 vs 624 ± 749 , $p < 0,0001$), assim como o percentual de polimorfonucleares ($51,6 \pm 32$ vs $21,8 \pm 15,5$, $p < 0,0001$) (Tabela 3).

Tabela 3. Exames sorológicos e do líquido sinovial.

	Não infecção	Infecção	P
PCR	$1,5 \pm 6,9$	$5,6 \pm 7$	$<0,0001$
VHS	40 ± 24	63 ± 31	$<0,0001$
Leucócitos LS	624 ± 749	31024 ± 60454	$<0,0001$
% PMN LS	$21,8 \pm 15,5$	$51,6 \pm 32$	$<0,0001$

Teste de Mann Whitney

5.3 Avaliação das células sanguíneas

A seguir, uma vez que já foi evidenciada a contribuição de leucócitos, como monócitos e neutrófilos em eventos tromboembólicos e no processo de imunotrombose, foram avaliados os níveis das diferentes células do sistema imune no sangue de pacientes com e sem IAP.

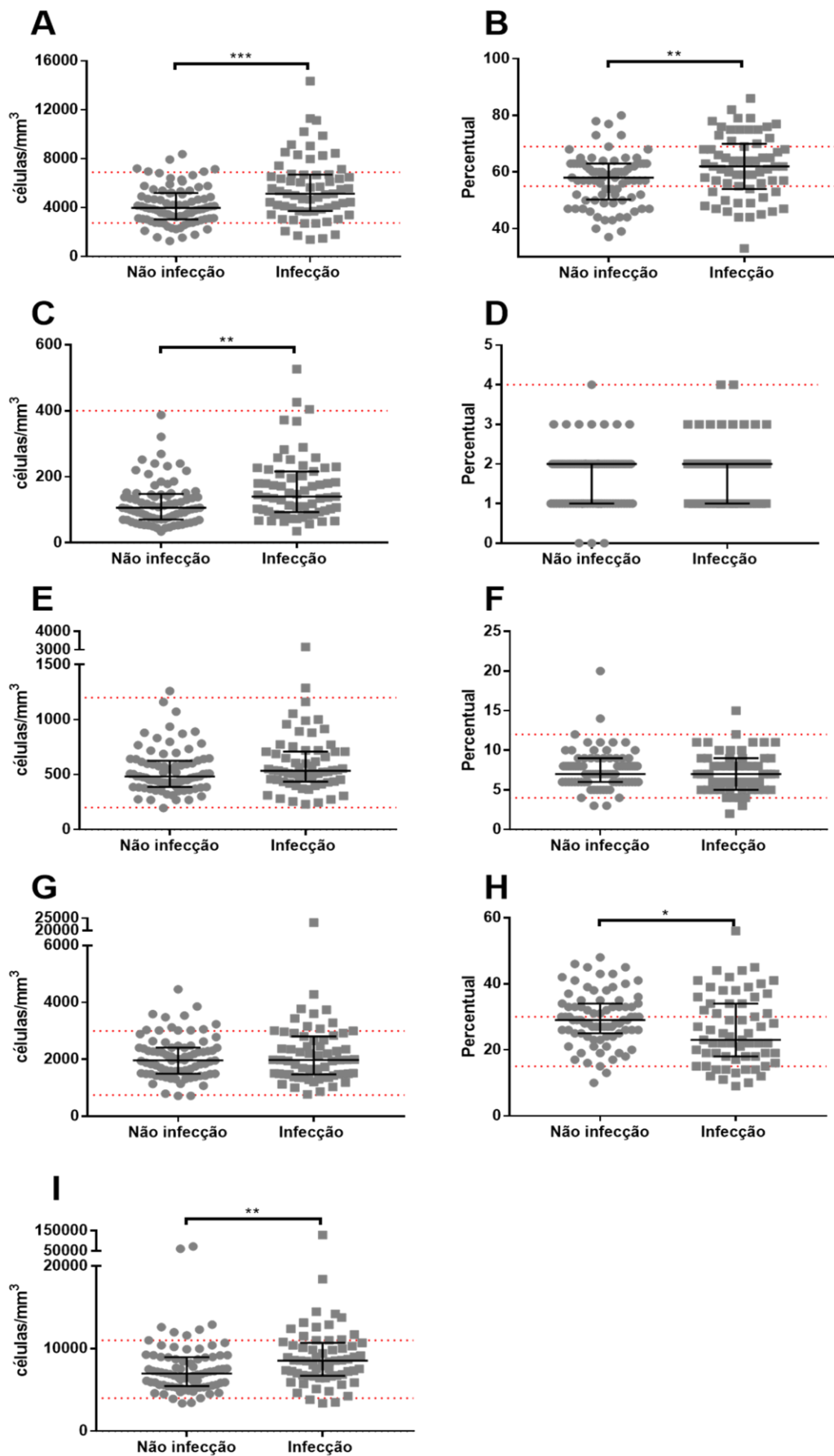


Figura 4. Avaliação das células sanguíneas. Gráficos representando os resultados obtidos para a quantificação das células sanguíneas. (A) Número absoluto de neutrófilos segmentados, (B) percentual de neutrófilos segmentados, (C) número absoluto de neutrófilos bastonetes, (D) percentual de neutrófilos bastonetes, (E) número absoluto de monócitos, (F) percentual de monócitos, (G) número absoluto de linfócitos, (H) percentual de linfócitos e (I) número absoluto de leucócitos. Cada símbolo representa os valores obtidos para cada paciente. A linha horizontal central representa a mediana obtida para cada grupo e as linhas das extremidades representam o intervalo interquartil. As linhas vermelhas delimitam os valores máximo e mínimo do intervalo de referência indicados pelo laboratório onde os testes foram realizados. Teste de Mann Whitney. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,0001$

A partir desta avaliação, identificamos um número significativamente mais alto de leucócitos do sangue de pacientes com IAP (10557 ± 15443), em relação aos pacientes sem infecção (8725 ± 9767 , $p = 0,0041$). No grupo não infecção 5% dos pacientes apresentaram leucopenia e 8% leucocitose. No grupo infecção foi observado 5% de leucopenia e 22% de leucocitose.

A contagem de linfócitos não apresentou diferenças significativas entre os grupos, entretanto, o percentual destas células encontrava-se diminuído nos pacientes do grupo infecção ($25,9 \pm 10,7$ vs $29,5 \pm 8,1$, $p = 0,01$).

Foram encontradas diferenças significativas em relação ao número absoluto (5381 ± 2596 vs 4179 ± 1563 , $p = 0,0006$) e percentual ($61,8 \pm 11,1$ vs $57,2 \pm 8,8$, $p = 0,008$) de neutrófilos segmentados e no número absoluto de bastonetes ($165,6 \pm 98,7$ vs $116,5 \pm 70$, $p = 0,0009$), sendo a média do grupo infecção significativamente mais alta que a do grupo não infecção. Nos pacientes do grupo infecção 20% apresentaram neutrofilia, enquanto apenas 2% dos pacientes do grupo não infecção apresentaram esta alteração.

Em relação aos monócitos, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, ainda que tenha sido observado um aumento no número médio destas células nos pacientes do grupo infecção (625 ± 395 vs $533,7 \pm 203,6$, $p = 0,07$).

Devido a interação bidirecional entre os sistemas imune e de coagulação, diversos estudos tem sinalizado que a avaliação da razão entre neutrófilos e linfócitos e

plaquetas em linfócitos podem refletir a interação entre inflamação, coagulação e resposta imune. Além disso, a razão entre neutrófilos e linfócitos já foi descrita como um marcador de disfunção da coagulação.

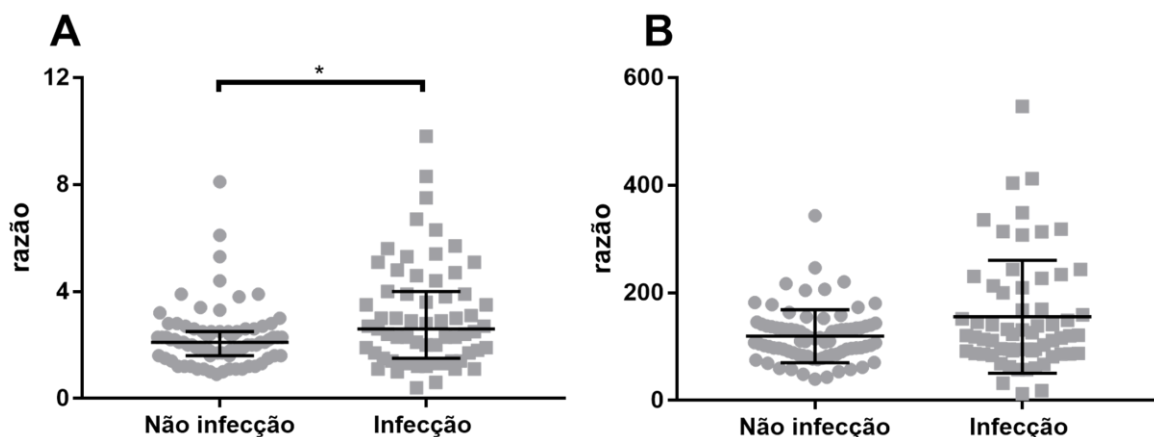


Figura 5. Avaliação da razão entre células sanguíneas. Foram determinadas as razões entre (A) neutrófilos e linfócitos e (B) plaquetas e linfócitos no sangue de pacientes com e sem IAP. Cada símbolo representa os valores obtidos para cada paciente. A linha horizontal central representa a mediana obtida para cada grupo e as linhas das extremidades representam o intervalo interquartil. As linhas vermelhas delimitam os valores máximo e mínimo do intervalo de referência indicados pelo laboratório onde os testes foram realizados. Teste de Mann Whitney. * $p = 0,01$.

A seguir, foram avaliados os aspectos relacionados ao sistema hemostático. A comparação da quantidade de plaquetas entre os grupos revelou que a média de plaquetas do grupo infecção (282.910 ± 127.664) foi significativamente maior que a observada no grupo não infecção (228.768 ± 74.872 , $p = 0,007$). Dentre os pacientes do grupo infecção, 13 % apresentavam trombocitose.

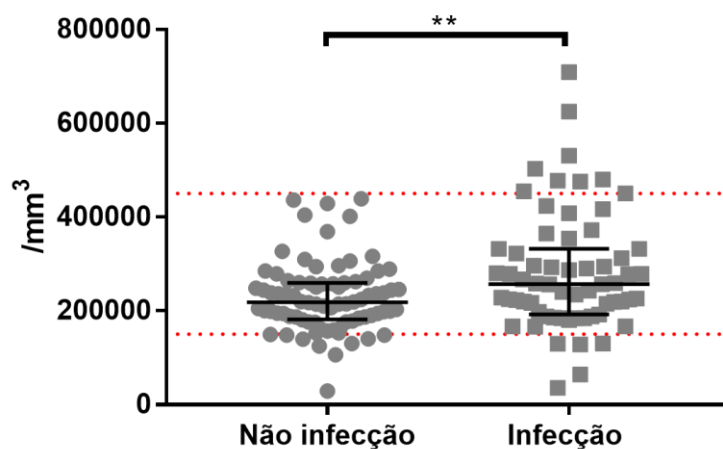


Figura 6. Avaliação do número de plaquetas no sangue. Foi determinado o número de plaquetas no sangue de pacientes com e sem infecção periprotética. Cada símbolo representa os valores obtidos para cada paciente. A linha horizontal central representa a mediana obtida para cada grupo e as linhas das extremidades representam o intervalo interquartilico. As linhas vermelhas delimitam os valores máximo e mínimo do intervalo de referência indicados pelo laboratório onde os testes foram realizados. Teste Mann-Whitney. $p = 0,0076$.

Em relação ao D-dímero, a concentração média do grupo infecção foi $2,8 \pm 2,5$ e do grupo não infecção foi $1,8 \pm 1,6$, resultado sem significância estatística ($p = 0,15$).

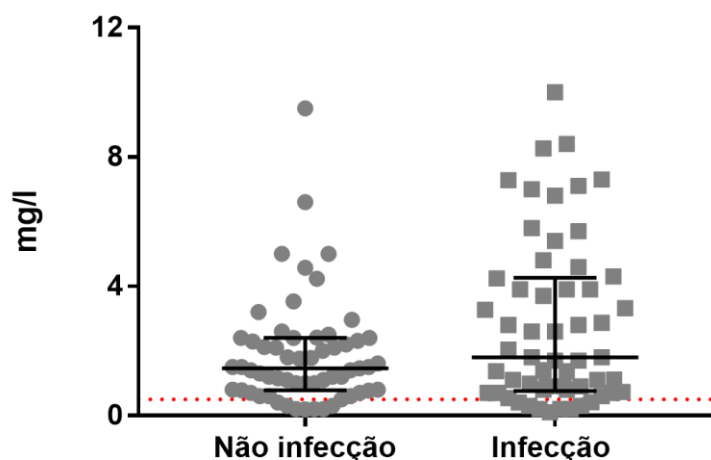


Figura 7. Quantificação de D-dímero no plasma. Foi realizada a quantificação da concentração de D-dímero no plasma de pacientes com e sem infecção periprotética. Cada símbolo representa os valores obtidos para cada paciente. A linha horizontal central representa a mediana obtida para cada grupo e as linhas das extremidades representam o intervalo interquartilico. A linha vermelha delimita o valor de referência indicado pelo laboratório onde os testes foram realizados.

A concentração média do fibrinogênio no grupo de pacientes com IAP foi $458,5 \pm 180,8$, sendo significativamente maior que a encontrada no grupo não infecção $334,4 \pm 99,8$ ($p = 0,0005$).

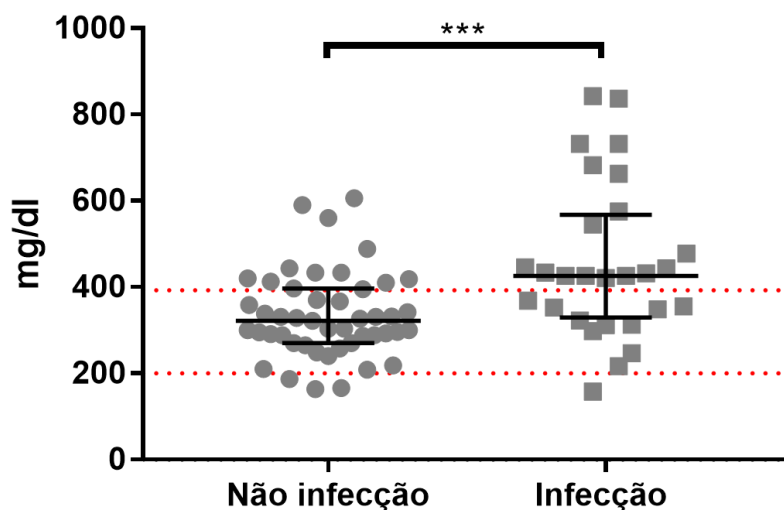


Figura 8. Quantificação de fibrinogênio no plasma. Foi determinado o número de plaquetas no sangue de pacientes com e sem infecção periprotética. Cada símbolo representa os valores obtidos para cada paciente. A linha horizontal central representa a mediana obtida para cada grupo e as linhas das extremidades representam o intervalo interquartil. As linhas vermelhas delimitam os valores máximo e mínimo do intervalo de referência indicados pelo laboratório onde os testes foram realizados. Linhas indicam mediana com intervalo interquartil. $P=0,0005$. Teste Mann-Whitney.

Por fim, foram avaliados os resultados dos ensaios tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada. Foi observado que o tempo de protrombina não apresentava alterações entre os grupos. Entretanto, o INR estava significativamente aumentado nos pacientes do grupo infecção ($1,11 \pm 0,09$) em relação aos pacientes do grupo não infecção ($1,06 \pm 0,06$, $p=0,0019$).

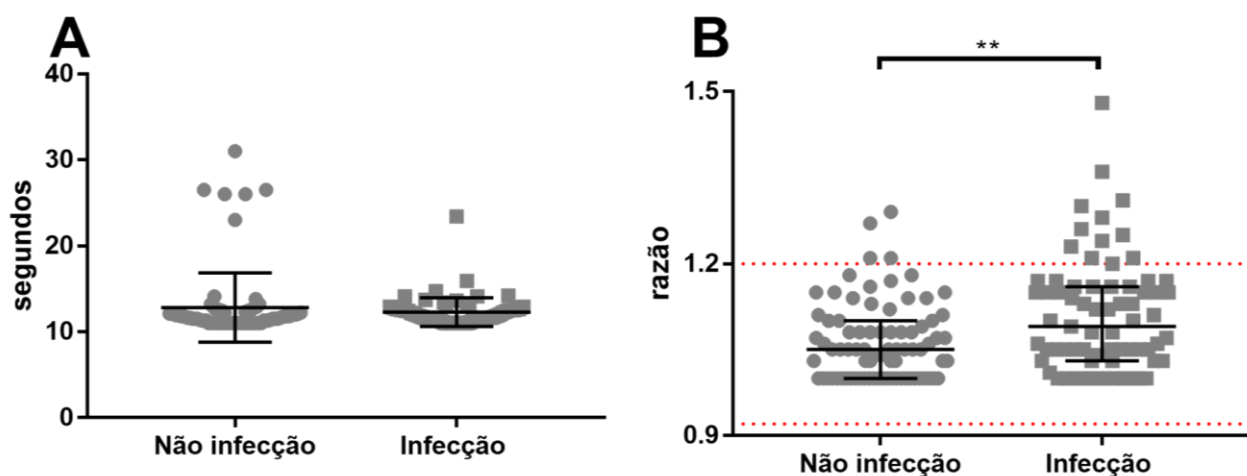


Figura 9. Avaliação do tempo de protrombina e INR. Foram determinados o tempo de protrombina (A) e o INR (B) de pacientes com e sem infecção periprotética. Cada símbolo representa os valores obtidos para cada paciente. A linha horizontal central representa a mediana obtida para cada grupo e as linhas das extremidades representam o intervalo interquartílico. As linhas vermelhas delimitam os valores máximo e mínimo do intervalo de referência indicados pelo laboratório onde os testes foram realizados. Linhas indicam mediana com intervalo interquartílico. Teste Mann-Whitney. $p=0,0019$.

Em relação TTPA, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, quando avaliado o resultado ou a razão em relação ao controle.

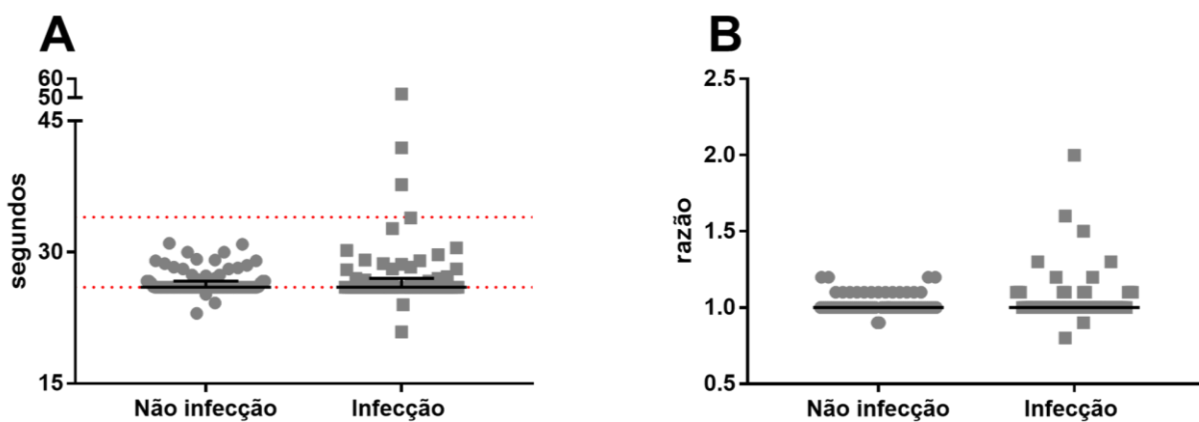


Figura 10. Avaliação do tempo de tromboplastina parcial ativada. Foram determinados o tempo de tromboplastina parcial ativada de pacientes com e sem infecção periprotética. (A) Resultado do tempo de tromboplastina parcial do plasma dos pacientes, (B) razão entre o tempo de tromboplastina parcial do plasma dos pacientes e o controle. Cada símbolo representa os valores obtidos para cada paciente. A linha horizontal central representa a mediana obtida para cada grupo e as linhas das extremidades representam o intervalo interquartílico. As linhas vermelhas delimitam os valores máximo e mínimo do intervalo de referência indicados pelo laboratório onde os testes foram realizados. Linhas indicam mediana com intervalo interquartílico.

Uma vez que foram identificadas alterações em alguns dos parâmetros relacionados ao sistema de coagulação, avaliamos a performance da razão entre neutrófilos e linfócitos, plaquetas, fibrinogênio, d dímero e INR, para o diagnóstico da IAP.

Os resultados da área sob a curva ROC, índice de Youden, ponto de corte, sensibilidade e especificidade obtidos para cada um dos parâmetros avaliados estão descritos na **tabela 5**.

Tabela 4. Performance diagnóstica dos biomarcadores do sangue relacionados a IAP e a coagulação

Parâmetro	AUC ROC	Youden	Cut- off	Sens.	Espec.
PCR	0,73 [0,65 – 0,8]	0,449	>2,8	52,8	92
PCR *	-	-	>1	68,7	68
VHS	0,70 [0,61 – 0,77]	0,402	>60	57,1	83,1
VHS*	-	-	>30	79,3	45
D-dímero	0,57 [0,48 – 0,66]	0,163	>12,1	45	71
Fibrinogênio	0,73 [0,62 – 0,83]	0,458	>420	60,7	85
INR	0,64 [0,56 – 0,72]	0,25	>1,1	45	80
NLR	0,62 [0,53 – 0,70]	0,306	>2,8	44,4	86,2

* Avaliação considerando o ponto de corte proposto pelo ICM 2018. AUC ROC: área sob a curva ROC. Sens.: sensibilidade. Espec.: especificidade.

6 DISCUSSÃO

Há décadas a relação entre os sistemas imune e de coagulação vem sendo estudada. Sendo bem estabelecido o importante papel desempenhado pelo sistema de coagulação nas respostas imunológicas aos patógenos, processo conhecido como imunotrombose (ANTONIAK, 2018; FRANCHINI et al., 2007; GAERTNER & MASSBERG, 2016; SUN, 2006).

Na IAP, apesar dos inúmeros estudos sobre aspectos relacionados a resposta imune, ainda há poucos estudos que avaliam as alterações hemostáticas relacionadas a esta infecção, ainda que existam estudos que demonstrem a modulação de moléculas relacionadas ao sistema de coagulação, como o d-dímero e o fibrinogênio (SHAHI et al., 2017; XIONG; LI; DAI, 2019a; YANG et al., 2021)

Nossos resultados apontam que pacientes com IAP apresentam alterações em componentes do sistema hemostático, caracterizadas pelo aumento no número de plaquetas, de fibrinogênio e aumento no INR, sugerindo alterações na via extrínseca da coagulação, ou na etapa de iniciação da coagulação, de acordo com o novo modelo de coagulação. A associação entre estas alterações e as observadas no número de neutrófilos reforçam esta hipótese, ainda que novos estudos sejam necessários para melhor compreender este mecanismo.

Saxena e colaboradores (2011) foram os primeiros a reportar que pacientes com IAP apresentavam alterações hemostáticas (SAXENA et al., 2011). Este estudo se limitou a avaliar apenas o INR, e demonstrou que pacientes submetidos a revisão devido a IAP apresentavam valor aumentado deste parâmetro em relação aos pacientes submetidos a revisão asséptica ($1,24 \pm 0,38$ vs $1,01 \pm 0,16$, $p < 0,05$). Em nosso estudo, pacientes com IAP também apresentaram aumento significativo do INR. O aumento deste

parâmetro reflete, de forma indireta, um consumo contínuo de fatores de coagulação.

O d-dímero é o menor produto de degradação específico da fibrinólise encontrado na circulação. Apesar de outros estudos já demonstrarem que ele se encontra elevado em pacientes com IAP, nossas análises não revelaram diferenças significativas deste marcador no sangue de pacientes com e sem IAP. Entretanto, apesar desta molécula ter sido incluída como um critério menor no algoritmo proposto em 2018, os resultados acerca de sua utilidade no diagnóstico da IAP ainda são controversos (FERNANDEZ-SAMPEDRO et al., 2022; HUANG et al., 2019; SHAHI et al., 2017; XIONG; LI; DAI, 2019b).

Em relação ao D-dímero, é importante ressaltar que a quantificação deste biomarcador apresenta grande variação entre os diferentes laboratórios e kits disponíveis, não havendo consenso quanto ao ponto de corte ideal para a IAP tampouco sobre as variações relacionadas a etnia, tipos de amostra e métodos de detecção, sendo necessários novos estudos para uma melhor compreensão do seu papel no diagnóstico da IAP (PEARSON; MOSER; SCHMIDT, 2020; WANG et al., 2022).

O fibrinogênio vem sendo investigado como um potencial biomarcador para a IAP. Esta molécula se encontra aumentada nos pacientes com esta complicação, apresentando elevado valor diagnóstico (KLIM et al., 2018; YANG et al., 2021). Nossos resultados corroboram estes estudos, uma vez que também identificamos níveis elevados destes biomarcadores no plasma de pacientes com IAP. Entretanto, no presente trabalho encontramos menor sensibilidade e especificidade que a reportada em outros estudos.

Em relação as plaquetas, diversos estudos já relataram que pacientes com IAP apresentam alterações tanto no número de plaquetas, quanto na razão entre o número e o volume destas células (MAIMAITI et al., 2022; PAZIUK et al., 2020; XU et al., 2022).

De forma interessante, as alterações no número destas células são sutis e os pacientes geralmente não apresentam valores exacerbados que caracterizem trombocitose. Nossos resultados corroboram estes estudos uma vez também encontramos níveis significativamente aumentados de plaquetas nos pacientes com IAP, contudo, chamamos atenção para o fato de que 13% dos pacientes do grupo infecção apresentaram trombocitose. Tais alterações, ainda que, em nosso estudo, não tenham sido acompanhadas de alterações clínicas devem ser avaliadas com atenção uma vez que podem predispor a eventos tromboembólicos.

Nossos resultados mostram ainda que pacientes com IAP apresentam alterações nas células sanguíneas caracterizadas por aumento no número total de leucócitos, na contagem e percentual de neutrófilos e redução no percentual de linfócitos, alterações compatíveis com o estabelecimento de processos inflamatórios e infecciosos (ABRAMSON; MELTON, 2000). Além destas alterações, também identificamos que pacientes com IAP apresentam aumento significativo na razão entre neutrófilos e linfócitos. Outros estudos já descreveram aumento nesta razão em pacientes com IAP, com o objetivo de avaliar seu potencial diagnóstico. Entretanto, chamamos a atenção para o fato deste biomarcador refletir a relação entre os sistemas imune e de coagulação, tendo sido apontado como um indicador de alterações na coagulação em pacientes com pré-eclâmpsia (CUI et al., 2023), assim como encontra-se relacionada a carga trombótica em pacientes com trombose venosa profunda (KUPLAY et al., 2020). Além disso, já foi descrita uma associação entre o NLR aumentado e a trombose venosa profunda em pacientes com IAP (YAO et al., 2018).

Nossos resultados apontam que pacientes com IAP apresentam aumento no INR, no número de neutrófilos no sangue, no fibrinogênio, sem que fossem identificadas alterações no TTPa. Avaliados em conjunto, e à luz de outros estudos já publicados, é

possível propor uma hipótese dos processos subjacentes a estas alterações. O INR permita a inferência sobre fatores da via extrínseca da cascata de coagulação. Considerando o novo modelo de ativação do sistema de coagulação, a via extrínseca estaria ocorrendo na superfície das células que expressam fator tecidual, nas etapas de iniciação e amplificação do processo (PALTA; SAROA; PALTA, 2014; PFEILER et al., 2017b). De forma interessante, diversos estudos evidenciam que durante processos infecciosos, neutrófilos e monócitos são ativados e passam a expressar fator tecidual em sua membrana, assim como passam a liberar microvesículas contendo fator tecidual (ENGELMANN; MASSBERG, 2013; JI et al., 2014; SCHULZ; ENGELMANN; MASSBERG, 2013). Na IAP, alguns estudos já reportaram aumento de microvesículas no LS de pacientes com IAP, e recentemente, Sallai e colaboradores demonstraram que neutrófilos ativados, presentes no LS, liberam grandes quantidades de microvesículas (SALLAI et al., 2022). Além disso, alguns estudos já demonstraram que pacientes com IAP apresentam aumento de neutrófilos expressando CD64, um marcador de ativação destas células (QU et al., 2020). Em nosso estudo, ainda que não tenhamos avaliado a expressão de FT nestas células, identificamos um aumento no número de neutrófilos no sangue destes pacientes, que, se ativados, poderiam fornecer as superfícies necessárias para a iniciação da coagulação que, em última instância levaria a alterações no INR, como observado.

As alterações nas células sanguíneas e nos componentes do sistema hemostáticos identificadas no presente estudo se assemelham as alterações descritas em pacientes com câncer e naqueles com COVID-19 (GAURAV et al., 2021; SALAMANNA; LANDINI; FINI, 2020). Nestes pacientes, geralmente há aumento de fibrinogênio e d-dímero, alterações moderadas no número de plaquetas, e aumento do INR. Diferentemente das alterações observadas em pacientes com sepse, em que a coagulação intravascular disseminada aguda resulta em redução drástica no número de

plaquetas, consumo de fibrinogênio e aumento do INR, levando a ocorrência de sangramentos, alguns estudos demonstram que em pacientes com câncer e COVID-19 é estabelecido um quadro de coagulação intravascular disseminada crônica compensada, em que o consumo dos fatores de coagulação é gradualmente repostos, resultando na ausência de sintomas clínicos e com alterações mínimas ou inexistentes nos exames laboratoriais (ADELBORG; LARSEN; HVAS, 2021a). A coagulação intravascular disseminada crônica compensada pode se desenvolver ao longo de semanas a meses e ocasiona, principalmente, manifestações tromboembólicas, ainda que a trombose possa não ser evidente, uma vez que ela ocorre principalmente na microvasculatura (ADELBORG; LARSEN; HVAS, 2021b). Ainda não há critérios diagnósticos para esta complicação, uma vez que, como mencionado, ela frequentemente as alterações nos exames laboratoriais são inexistentes (ADELBORG; LARSEN; HVAS, 2021a; SALAMANNA; LANDINI; FINI, 2020). Os resultados do presente estudo sugerem o estabelecimento de um estado similar ao da coagulação intravascular disseminada crônica compensada em pacientes com IAP. Ainda que nossos resultados não sejam suficientes para confirmar esta hipótese, acreditamos que novos estudos sejam necessários para investigar de forma mais aprofundada esta relação.

Dois artigos recentes evidenciam o risco potencial destas alterações hemostáticas em pacientes com IAP. O primeiro estudo, realizado por Bass e colaboradores, demonstrou que pacientes com IAP apresentam 2,6 vezes maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos após a cirurgia de revisão da artroplastia, em relação aos pacientes submetidos a revisão asséptica (BASS et al., 2021). Outro estudo, é um relato de caso de Papen e colaboradores em que os autores apresentam o caso de um paciente com IAP causada por estreptococos, que apresentava quadro de trombose reativa e trombose arterial recorrente. Nesta paciente, o tratamento da IAP, com

desbridamento e retenção do implante levou a cessão dos episódios de trombose, evidenciando a íntima relação entre infecção e coagulação (PAPEN et al., 2022).

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, ele é um estudo unicêntrico, representando o cenário de um hospital terciário especializado em cirurgias ortopédicas eletivas de alta complexidade. Dessa forma, os resultados apresentados aqui devem ser avaliados com cuidado frente a outros cenários. Segundo, este estudo se limitou apenas a avaliar as alterações nos exames laboratoriais, sem avaliar aspectos clínicos ou desfechos relacionados às alterações hemostáticas avaliadas. Apesar disso, novos estudos estão sendo elaborados de forma a incluir tais aspectos em nossa avaliação. Terceiro, foram adotados critérios de exclusão restritivos, excluindo pacientes com condições que pudessem potencialmente interferir no sistema de coagulação, como doença renal, HIV, doença hepática, entre outros. Este aspecto, apesar de conferir mais robustez aos resultados, faz com que o perfil da população de estudo não reflita o perfil clínico de pacientes submetidos a cirurgia de revisão da artroplastia. Dessa forma, novos estudos são necessários para avaliar como se dão as alterações hemostáticas nestes pacientes. Por fim, houve perda de alguns dados, principalmente em relação a avaliação do fibrinogênio, uma vez que este exame não está incluído nos critérios de 2018, não fazendo parte dos exames de rotina da instituição.

7 CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstram que pacientes com IAP apresentam alterações subclínicas do sistema hemostático, caracterizadas por aumento no número de plaquetas, neutrófilos, fibrinogênio e INR. A avaliação destes parâmetros apresentou limitado potencial para diagnóstico da IAP.

Novos estudos são necessários para avaliar se estas alterações no sistema hemostático estão relacionadas ao estabelecimento de um quadro de coagulação intravascular disseminada crônica compensada nos pacientes com IAP.

- ABRAMSON, N.; MELTON, B. Leukocytosis: Basics of Clinical Assessment. **American Family Physician**, v. 62, n. 9, p. 2053–2060, 1 nov. 2000.
- ADELBORG, K.; LARSEN, J. B.; HVAS, A. M. **Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. British Journal of Haematology**Blackwell Publishing Ltd, , 1 mar. 2021a.
- ADELBORG, K.; LARSEN, J. B.; HVAS, A. M. **Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. British Journal of Haematology**Blackwell Publishing Ltd, , 1 mar. 2021b.
- ANTONIAK, S. **The coagulation system in host defense. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**John Wiley and Sons Inc, , 2018.
- BASS, A. R. et al. Periprosthetic Joint Infection Is Associated with an Increased Risk of Venous Thromboembolism Following Revision Total Knee Replacement: An Analysis of Administrative Discharge Data. **The Journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 103, n. 14, 2021.
- BAUER, T. W. et al. **Diagnosis of Periprosthetic Infection.** [s.l: s.n.].
- BEAM, E.; OSMON, D. **Prosthetic Joint Infection Update. Infectious Disease Clinics of North America**W.B. Saunders, , 1 dez. 2018.
- BÉMER, P. et al. Histopathological Diagnosis of Prosthetic Joint Infection: Does a Threshold of 23 Neutrophils Do Better than Classification of the Periprosthetic Membrane in a Prospective Multicenter Study? **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 9, p. 536–554, 1 set. 2018.
- BERISTAIN-COVARRUBIAS, N. et al. **Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. Frontiers in Immunology**Frontiers Media S.A., , 5 nov. 2019.
- BODDAPATI, V. et al. Revision Total Knee Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection Is Associated With Increased Postoperative Morbidity and Mortality Relative to Noninfectious Revisions. **Journal of Arthroplasty**, v. 33, n. 2, p. 521–526, 1 fev. 2018.
- BRIMMO, O. et al. Rivaroxaban Use for Thrombosis Prophylaxis Is Associated With Early Periprosthetic Joint Infection. **Journal of Arthroplasty**, v. 31, n. 6, p. 1295–1298, 1 jun. 2016.

CHAPIN, J. C.; HAJJAR, K. A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. **Blood Reviews**, v. 29, n. 1, p. 17–24, 1 jan. 2015.

COLVIN, O. C. et al. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection: Can we make a diagnosis using a simple urine dipstick? **Skeletal Radiology**, v. 44, n. 5, p. 673–677, 18 mar. 2015.

CUI, H. X. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a predictive index for liver and coagulation dysfunction in preeclampsia patients. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 23, n. 1, p. 4, 1 dez. 2023.

DAVIS, R. P.; MILLER-DOREY, S.; JENNE, C. N. Platelets and coagulation in infection. **Clinical and Translational Immunology**, v. 5, n. 7, 1 jul. 2016.

DRAIN, N. P. et al. High Mortality After Total Knee Arthroplasty Periprosthetic Joint Infection is Related to Preoperative Morbidity and the Disease Process but Not Treatment. **The Journal of arthroplasty**, v. 37, n. 7, p. 1383–1389, 1 jul. 2022.

ENAYATOLLAHI, M. A.; PARVIZI, J. **Diagnosis of infected total hip arthroplasty. HIP International** Wichtig Publishing Srl, 1 jul. 2015.

ENGELMANN, B.; MASSBERG, S. **Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nature Reviews Immunology**, jan. 2013.

ESPOSITO, S.; LEONE, S. **Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. International Journal of Antimicrobial Agents**, out. 2008.

FERNANDEZ-SAMPEDRO, M. et al. The poor accuracy of D-dimer for the diagnosis of prosthetic joint infection but its potential usefulness in early postoperative infections following revision arthroplasty for aseptic loosening. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022.

FERREIRA, C. NATÁLIA et al. A cell-based model of coagulation and its implications. **REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA**, p. 416–421, 2010.

FRANCHINI, M.; VENERI, D.; LIPPI, G. **Inflammation and hemostasis: A bidirectional interaction. Clinical Laboratory**, 2007.

GAERTNER, F.; MASSBERG, S. **Blood coagulation in immunothrombosis—At the frontline of intravascular immunity. Seminars in Immunology** Academic Press, , 1 dez. 2016.

GAURAV, K. et al. A study of coagulation profile in patients with cancer in a tertiary care hospital. **Journal of Hematology and Clinical Research**, v. 5, n. 1, p. 001–003, 9 fev. 2021.

GBEJUADE, H. O.; LOVERING, A. M.; WEBB, J. C. **The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections: A review.** *Acta Orthopaedica Informa Healthcare*, , 1 abr. 2015.

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

HANSSSEN; J A RAND. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, 1998.

HUANG, J. et al. The serum level of D-Dimer is not suitable for distinguishing between prosthetic joint infection and aseptic loosening. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 14, n. 1, 29 nov. 2019.

HUERFANO, E. et al. Screening for infection before revision hip arthroplasty: A meta-analysis of likelihood ratios of erythrocyte sedimentation rate and serum c-reactive protein levels. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 25, n. 12, p. 809–817, 2017.

IZAKOVICOVA, P.; BORENS, O.; TRAMPUZ, A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. **EFORT Open Reviews**, v. 4, n. 7, p. 482–494, 2019.

JÄMSEN, E. et al. Incidence of Prosthetic Joint Infections After Primary Knee Arthroplasty. **Journal of Arthroplasty**, v. 25, n. 1, p. 87–92, jan. 2010.

JI, Y. et al. C-Reactive Protein Induces Expression of Tissue Factor and Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Promotes Fibrin Accumulation in Vein Grafts. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, v. 12, n. 10, p. 1667, 1 out. 2014.

KAPADIA, B. H. et al. The economic impact of periprosthetic infections following total knee arthroplasty at a specialized tertiary-care center. **Journal of Arthroplasty**, v. 29, n. 5, p. 929–932, 2014.

KAPADIA, B. H. et al. **Periprosthetic joint infection.** *The Lancet* Lancet Publishing Group, , 23 jan. 2016.

KITCHENS, C. S. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? **J Thromb Haemost**, v. 3, n. 12, p. 2607–2611, dez. 2005.

KLIM, S. M. et al. Fibrinogen - A Practical and Cost Efficient Biomarker for Detecting Periprosthetic Joint Infection. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2018.

KOBAYASHI, S. D.; MALACHOWA, N.; DELEO, F. R. Neutrophils and Bacterial Immune Evasion. **Journal of Innate Immunity**, v. 10, n. 5–6, p. 432, 1 dez. 2018.

KRENN, V. et al. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. **Pathology Research and Practice**, v. 210, n. 12, p. 779–786, 1 dez. 2014.

KULKARNI, P. et al. Pathophysiological landscape of osteoarthritis. Em: **Advances in Clinical Chemistry**. [s.l.] Academic Press Inc., 2021. v. 100p. 37–90.

KUPLAY, H. et al. **The neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio correlate with thrombus burden in deep venous thrombosis**. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. **Anais...Elsevier Inc.**, 1 maio 2020.

KURTZ, S. M. et al. Hospital Costs for Unsuccessful Two-Stage Revisions for Periprosthetic Joint Infection. **The Journal of Arthroplasty**, v. 37, n. 2, p. 205–212, 1 fev. 2022.

LANCÉ, M. D. A general review of major global coagulation assays: Thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. **Thrombosis Journal**, v. 13, n. 1, p. 1–6, 12 jan. 2015.

LEVI, M. et al. **Infection and inflammation and the coagulation system**. **Cardiovascular Research**, 1 nov. 2003.

LI, H. et al. The change of coagulation profile in two-staged arthroplasty for periprosthetic joint infection patients: a retrospective cohort study. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 16, n. 1, 1 dez. 2021.

LIPETS, E. N.; ATAULLAKHANOV, F. I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. **Thrombosis Journal**, v. 13, n. 1, p. 1–15, 23 jan. 2015.

LU, G. et al. **D-dimer in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis**. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research** BioMed Central, , 16 jul. 2020.

MAIMAITI, Z. et al. The Potential Value of Monocyte to Lymphocyte Ratio, Platelet to Mean Platelet Volume Ratio in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. **Orthopaedic Surgery**, v. 14, n. 2, p. 306–314, 1 fev. 2022.

MATSUOKA, H. et al. Projected numbers of knee and hip arthroplasties up to the year 2030 in Japan. **Journal of Orthopaedic Science**, 2021.

MCMICHAEL, M.; DVM; DACVECC. Primary hemostasis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, p. 1–8, 2005.

MCNALLY, M. et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. **Bone Joint J**, v. 103, n. 1, p. 18–25, 2021.

MEZOUAR, S. et al. **Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences**. **Thrombosis Research** Elsevier Ltd, , 1 mar. 2016.

MOONEY, J. A. et al. **Periprosthetic bacterial biofilm and quorum sensing**. **Journal of Orthopaedic Research** John Wiley and Sons Inc., , 1 set. 2018.

MORAWIETZ, L. et al. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. **Histopathology**, v. 54, n. 7, p. 847–853, jun. 2009.

MOTTA, G.; BARROS, T. **Ortopedia e Traumatologia**. [s.l: s.n.].

NAIR, P. K. Prosthetic joint infections-a clinico-microbiological perspective: Review article. **World Journal of Clinical Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 9, 2014.

PALTA, S.; SAROA, R.; PALTA, A. **Overview of the coagulation system**. **Indian Journal of Anaesthesia** Indian Society of Anaesthetists, , 1 set. 2014.

PAPEN, M.; GHIJSELINGS, S.; VLES, G. Reactive Thrombocytosis Leading to Recurrent Arterial Thrombosis Reversed by Management of a Prosthetic Joint Infection of the Hip. **Cureus**, 15 abr. 2022.

PARVIZI, J. et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. **Journal of Arthroplasty**, v. 33, n. 5, p. 1309-1314.e2, 1 maio 2018a.

PARVIZI, J. et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. **Journal of Arthroplasty**, v. 33, n. 5, p. 1309-1314.e2, 1 maio 2018b.

PARVIZI, J.; GEHRKE, T. **Definition of periprosthetic joint infection**. **Journal of Arthroplasty** Churchill Livingstone Inc., , 2014.

PATEL, R. Periprosthetic Joint Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 3, p. 251–262, 19 jan. 2023.

PAZIUK, T. et al. A Novel Adjunct Indicator of Periprosthetic Joint Infection: Platelet Count and Mean Platelet Volume. **Journal of Arthroplasty**, v. 35, n. 3, p. 836–839, 1 mar. 2020.

PEARSON, L. N.; MOSER, K. A.; SCHMIDT, R. L. D-Dimer Varies Widely Across Instrument Platforms and is Not a Reliable Indicator of Periprosthetic Joint Infections. **Arthroplasty Today**, v. 6, n. 4, p. 686–688, 1 dez. 2020.

PETÄJÄ, J. Inflammation and coagulation. An overview. **Thrombosis Research**, v. 127, n. SUPPL. 2, 2011.

PFEILER, S. et al. **Propagation of thrombosis by neutrophils and extracellular nucleosome networks. Haematologica** Ferrata Storti Foundation, , 2017a.

PFEILER, S. et al. **Propagation of thrombosis by neutrophils and extracellular nucleosome networks. Haematologica** Ferrata Storti Foundation, , 2017b.

QU, P. F. et al. A Clinical Pilot Study to Evaluate CD64 Expression on Blood Monocytes as an Indicator of Periprosthetic Joint Infection. **The Journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 102, n. 17, p. E99, 2 set. 2020.

ROCHFORD, E. T. J.; RICHARDS, R. G.; MORIARTY, T. F. **Influence of material on the development of device-associated infections. Clinical Microbiology and Infection** Blackwell Publishing Ltd, , 2012.

RODRIGUES, E. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218–233, 26 jul. 2012.

SALAMANNA, F.; LANDINI, M. P.; FINI, M. Overt and non-overt disseminated intravascular coagulation and the potential role of heparin in the COVID-19 pandemic outbreak. **Therapeutic Advances in Hematology**, v. 11, p. 204062072095165, jan. 2020.

SALLAI, I. et al. Activated polymorphonuclear derived extracellular vesicles are potential biomarkers of periprosthetic joint infection. **PLoS ONE**, v. 17, n. 5 May, 1 maio 2022.

SAXENA, A. et al. Periprosthetic Joint Infection Can Cause Abnormal Systemic Coagulation. **Journal of Arthroplasty**, v. 26, n. 1, p. 50- 57.e1, 2011.

SCHULZ, C.; ENGELMANN, B.; MASSBERG, S. **Crossroads of coagulation and innate immunity: The case of deep vein thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis**, jun. 2013.

SHAHI, A. et al. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infections Is Not Affected by Prior Antibiotic Administration. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 474, n. 7, p. 1610–1615, 1 jul. 2016.

SHAHI, A. et al. Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation. **Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume**, v. 99, n. 17, p. 1419–1427, 6 set. 2017.

SHOHAT, N. 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., , 1 fev. 2019.

SINGH, J. A. et al. Rates of total joint replacement in the United States: Future projections to 2020-2040 using the national inpatient sample. **Journal of Rheumatology**, v. 46, n. 9, p. 1134–1140, 1 set. 2019.

SLULLITEL, P. A. et al. State-of-the-art diagnosis and surgical treatment of acute periprosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty. **EOR**, v. 3, n. July, p. 434–441, 2018.

SMITH, M. C. et al. Rates of hip and knee joint replacement amongst different ethnic groups in England: an analysis of National Joint Registry data. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 25, n. 4, p. 448–454, 1 abr. 2017.

SUN, H. The Interaction Between Pathogens and the Host Coagulation System. **Physiology**, p. 281–288, 2006.

TSUKAYAMA, D. T.; ESTRADA, R.; GUSTILO, R. B. Infection after Total Hip Arthroplasty. **THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY**, p. 512–523, 1996.

VAN DER POLL, T.; HERWALD, H. The coagulation system and its function in early immune defense. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 112, n. 4, p. 640–648, 2014.

VERSTEEG, H. H. et al. **New Fundamentals in hemostasis. Physiological Reviews**, 1 jan. 2013.

WANG, R. et al. **The accuracy of D-dimer in the diagnosis of periprosthetic infections: a systematic review and meta-analysis. Journal of Orthopaedic Surgery and Research** BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2022.

XIONG, L.; LI, S.; DAI, M. Comparison of D-dimer with CRP and ESR for diagnosis of periprosthetic joint infection. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 14, n. 1, 29 jul. 2019a.

XIONG, L.; LI, S.; DAI, M. Comparison of D-dimer with CRP and ESR for diagnosis of periprosthetic joint infection. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 14, n. 1, 29 jul. 2019b.

XU, H. et al. Potential Blood Biomarkers for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: A Single-Center, Retrospective Study. **Antibiotics**, v. 11, n. 4, 1 abr. 2022.

YANG, F. et al. Plasma fibrinogen in the diagnosis of periprosthetic joint infection. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

YAO, C. et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for acute deep vein thrombosis after total joint arthroplasty: A

retrospective study. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 13, n. 1, 27 fev. 2018.

ZIMMERLI, W.; TRAMPUZ, A.; OCHSNER, P. E. **Prosthetic-Joint Infections** *engl j med*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.nejm.org>.



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -
INTO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da relação entre a resposta imune e a ativação do sistema de coagulação na infecção periprotética

Pesquisador: Ana Carolina Leal de Oliveira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 40830020.5.0000.5273

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia / INTO / SAS/ MS - RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.516.910

Apresentação do Projeto:

O projeto encontra-se bem estruturado com todos os itens necessários para atingir os resultados pretendidos.

A infecção periprotética é uma das consequências mais devastadoras pós artroplastia do quadril. Seu diagnóstico e tratamento ainda são alvo de debate na comunidade médica e científica. A maioria dos estudos busca compreender a resposta imunológica deflagrada para combater a infecção, porém, ainda não há estudos que correlacionem a resposta inflamatória com a ativação do sistema de coagulação no contexto esta complicação. O estudo pretende investigar a indução de um fenótipo pró-trombótico no sangue e no líquido sinovial de pacientes com infecção periprotética e elucidar os mecanismos associados a este estado de hipercoagulação.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL - Investigar as alterações no sistema hemostático induzidas pela infecção periprotética

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas e pessoais dos pacientes submetidos à cirurgia de revisão de ATQ e ATJ.
- Quantificar os níveis de D-dímero no plasma e no líquido sinovial de pacientes submetidos a

Endereço: Avenida Brasil, n° 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

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



Continuação do Parecer: 4.516.910

cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IP.

- Quantificar os níveis de fibrinogênio no plasma e no líquido sinovial de pacientes submetidos a cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IP.
- Avaliar a expressão de fator tecidual nas células do sistema imune de pacientes submetidos a cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IP.
- Avaliação da formação de complexos plaquetas-neutrófilos no sangue e no líquido sinovial de pacientes submetidos a cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IAP.
- Determinar o tempo de recalcificação do plasma e do líquido sinovial de pacientes submetidos à cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IAP.
- Determinar os níveis de fatores da cascata de coagulação no plasma e no líquido sinovial de pacientes submetidos a cirurgia de revisão de artroplastia com e sem IP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

BENEFÍCIOS - "Não haverá benefício direto para você pela sua participação neste estudo. Mas futuramente os resultados desta pesquisa, além de permitirem um maior entendimento das alterações sistêmicas induzidas pela infecção, poderão ajudar na identificação novas moléculas que poderão ser usadas no diagnóstico da infecção periprotética, ajudando na identificação desta complicação em outros pacientes."

RISCOS - "Não existe risco na sua participação nesta pesquisa."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa interessante e relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente apresentados.

Recomendações:

Como haverá coleta de sangue, pode ocorrer hematoma local. Sugerimos que esse fato seja relatado no TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador atendeu ao solicitado no parecer anterior. O projeto está aprovado, mas pedimos especial atenção ao descrito no item "Recomendações", com relação aos riscos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Senhor pesquisador, de acordo com o constante da Resolução CNS nº 466 de 2012, faz-se

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

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



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -
INTO



Continuação do Parecer: 4.516.910

necessário apresentar ao CEP/INTO, através da Plataforma Brasil, a cada 06 (seis) meses o relatório de acompanhamento de sua pesquisa. Além disso, após a conclusão da pesquisa, deverá ser submetido na Plataforma Brasil, através da Notificação, o Relatório Final e a pesquisa concluída para apreciação do CEP/INTO.

Informamos que qualquer alteração realizada no protocolo de pesquisa aprovado deverá ser submetida à apreciação do CEP/INTO através do envio de uma emenda utilizando a Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1675604.pdf	27/01/2021 20:42:35		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_infeccao_e_coagulacao_V3.docx	27/01/2021 20:42:20	Ana Carolina Leal de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Quadril_Augusto_V3.docx	27/01/2021 20:42:03	Ana Carolina Leal de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Joelho_Augusto_V3.docx	27/01/2021 20:41:49	Ana Carolina Leal de Oliveira	Aceito
Outros	resposta_cep.docx	11/01/2021 12:29:58	Ana Carolina Leal de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termos.pdf	08/12/2020 13:04:42	Ana Carolina Leal de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_AnaCarolina_resposta_intune.pdf	08/12/2020 13:02:44	Ana Carolina Leal de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

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



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -
INTO



Continuação do Parecer: 4.516.910

RIO DE JANEIRO, 30 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Maria Ciete dos Reis Amora Ramos
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

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



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

Estudo da relação entre a resposta imune e a ativação do sistema de coagulação na infecção periprotética

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) segundo as

Resoluções 466 de 12/12/12 e 580 de 22/03/18

Você está sendo convidado como voluntário para participar desta pesquisa realizada no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) porque a prótese que você tem no quadril está solta. Quando isso acontece é necessário realizar uma nova cirurgia para trocar a prótese e mandar o material que fica em torno da articulação para o laboratório para saber se a causa da prótese ter soltado foi infecção. A cirurgia que você irá fazer se chama "cirurgia de revisão de artroplastia" (artroplastia é a palavra que se usa para descrever a troca de uma articulação por um implante de metal).

OBJETIVO: Nesta pesquisa iremos estudar se a infecção em torno da prótese pode alterar a forma de funcionamento de algumas proteínas do sangue envolvidas no processo de formação de coágulos.

Esta pesquisa será realizada no ambulatório de Quadril do INTO. Para que as pesquisas tenham resultado para ser aplicado em outros pacientes é importante que sejam estabelecidos critérios de inclusão e de exclusão para os voluntários. Assim, caso você preencha todos os critérios de inclusão você poderá participar da pesquisa. Neste caso sua participação constará das etapas descritas abaixo:

- 1) Permitir que sejam coletadas as informações que estão escritas no seu prontuário;
- 2) Permitir que seja utilizado no estudo uma amostra de sangue (equivalente a uma colher de sopa) que será retirada da veia do seu braço durante a cirurgia, como é feito durante um exame de sangue comum;
- 3) Durante a "cirurgia de revisão" quando a sua prótese solta for trocada, o líquido que banha a articulação (chamado de líquido sinovial) é sempre recolhido pelo cirurgião para ser examinado no laboratório. Permitir que uma parte deste líquido (equivalente a uma colher de café) seja utilizada nesta pesquisa;
- 4) Em algumas pessoas que precisam trocar a prótese ocorre a formação uma membrana em volta do metal. Quando isso acontece esta membrana precisa ser examinada no laboratório. Permitir que um pequeno fragmento da membrana (mais ou menos 1 centímetro), que será enviada para o laboratório, seja utilizada nesta pesquisa.

BENEFÍCIOS: Não haverá benefício direto para você pela sua participação neste estudo. Mas futuramente os resultados desta pesquisa, além de permitirem um maior entendimento das alterações sistêmicas induzidas pela infecção, poderão ajudar na identificação novas moléculas que poderão ser usadas no diagnóstico da infecção periprotética, ajudando na identificação desta complicação em outros pacientes.

DESCONFORTOS E RISCOS: Não existe risco na sua participação nesta pesquisa.

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS: A opção de tratamento para a sua lesão será sempre cirúrgica, para substituir a prótese do seu quadril que está solta. Importante que você saiba que não precisa participar deste estudo para utilizar o tratamento que é oferecido aos pacientes do INTO com o mesmo problema que você. Se você decidir não participar desta pesquisa, a sua lesão será tratada da mesma forma pelo seu médico.

SIGILO: Seu médico irá tratar da sua identidade com padrões profissionais de total sigilo. Seu prontuário será consultado por uma pessoa da equipe da pesquisa para que possamos saber sua idade, sexo, remédios que você toma, como a sua prótese soltou da articulação. As informações obtidas do seu prontuário irão permanecer em sigilo, sem possibilidade de você ser identificado pelo nome. A sua identificação em documentos, quando necessária, será feita com as suas iniciais. Uma via deste consentimento será arquivada no seu prontuário médico e outra será entregue a você.

PARTICIPAÇÃO E ENCERRAMENTO DA PESQUISA: Você é livre para se recusar a participar ou retirar seu termo de adesão e informação e interromper a sua participação a qualquer momento. A sua

participação é totalmente voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios na sua relação com o seu médico ou com o INTO. A recusa ou interrupção não prejudicará de forma alguma sua capacidade de receber tratamento no INTO agora ou no futuro. Finalizando esta pesquisa você continuará sendo acompanhado conforme a conduta padronizada no INTO para o seguimento de pacientes com a mesma lesão que você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO: A cirurgia, os exames de laboratório e as consultas médicas são de responsabilidade do INTO. Não haverá ressarcimento (por exemplo de passagens e alimentação) pela sua participação porque não haverá necessidade de você voltar ao INTO por causa desta pesquisa.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA: É importante que você saiba que a sua decisão para participar ou não deste estudo só será tomada após você ler com calma e pensar pelo tempo que você quiser sobre todas as informações contidas neste documento. Além disso você só deve concordar em participar desta pesquisa se você achar que todas as etapas do estudo foram explicadas com clareza e que você teve a oportunidade de tirar as dúvidas de tudo que você não entendeu.

Este Termo foi redigido em três vias, sendo uma para você, outra para o pesquisador principal e uma para ser anexada ao prontuário, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Este Comitê (CEP) é formado por um grupo de pessoas que se reúne regularmente para defender os interesses e garantir o bem-estar de participantes de pesquisa envolvendo seres humanos. Caso você queira esclarecer suas dúvidas sobre este projeto e a sua forma de participação, agora ou a qualquer momento, entre em contato diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa do INTO: Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar – sala nº 4 – São Cristóvão – Rio de Janeiro – RJ, CEP: 20940-070 Tel.: (21) 2134-5000/2134-5061 e-mail: cep.into@into.saude.gov.br. Horário de atendimento: Diariamente das 8:00 as 17:00h. Se preferir, você também poderá fazer contato para esclarecer suas dúvidas diretamente com:

Ana Carolina Leal (pesquisadora principal) telefone (21) 2134-5499 ou por email: leal.carol@gmail.com

Rio de Janeiro, de de 202 .

Assinatura e carimbo do responsável pela aplicação do termo

Assinatura do participante da pesquisa