

Eduardo Schincariol Saconi

Infecção por espécies de *Candida* em próteses articulares:
revisão da literatura e caracterização clínica dos casos
conduzidos no Instituto de Ortopedia e Traumatologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético
Orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Lei Munhoz Lima

São Paulo
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Saconi, Eduardo Schincariol
Infecção por espécies de Candida em próteses
articulares : revisão da literatura e caracterização
clínica dos casos conduzidos no Instituto de
Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo / Eduardo Schincariol
Saconi. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientadora: Ana Lúcia Lei Munhoz Lima.

Descritores: 1.Prótese articular 2.Infecção
3.Cândida 4.Terapêutica 5.Diagnóstico

USP/FM/DBD-055/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Basílio e Dida, que me apoiam e me respeitam nos projetos que escolho para o meu caminho.

À minha irmã Daniele, cuja história mudou o meu caminho .

Às mulheres da minha vida: minha esposa e companheira Syme que me resgatou e me resgata sempre. Minhas filhas Elisa, Iara e Isabel pela experiência desafiadora de ensinar e aprender.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dra. Ana Lúcia Lei Munhoz Lima, minha orientadora, pela confiança recebida para elaboração deste trabalho e pelas oportunidades de aprendizado que estiveram presentes ao longo da construção desta dissertação.

À Dra. Priscila Priscila Rosalba Domingos de Oliveira e ao Dr. Vladimir Cordeiro de Carvalho por estarem presentes desde o início deste projeto, contribuindo para que o mesmo pudesse ser finalizado.

Às Enf. Cassia da Silva Felix, Enf. Angélica Makio e Isabel Bringuer pelo suporte direto e indireto que ofereceram ao longo da condução deste trabalho.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO	4
3. MÉTODO	5
3.1. Aspectos éticos	5
3.2. Método para revisão da literatura	5
3.2.1. Busca nas bases de dados eletrônicas	5
3.2.2. Critérios de inclusão e exclusão	6
3.2.3. Variáveis coletadas e definições.....	8
3.3. Método para a série de casos	11
3.3.1. Seleção dos prontuários	11
3.3.1.1. Banco de dados de culturas positivas para <i>Candida spp</i>	11
3.3.1.2. Banco de dados de artroplastia	11
3.3.1.3. Banco de dados de infecção pós operatória.....	12
3.3.1.4. Cruzamento dos bancos de dados para seleção dos prontuários	12
3.3.2. Critérios de inclusão dos pacientes.....	13
3.3.3. Coleta de dados.....	13
3.4. Análise estatística	15
4. RESULTADOS	16
4.1. Resultados referentes à revisão da literatura	16
4.1.1. Em relação ao ano de publicação dos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida spp</i>	16
4.1.2. Em relação aos dados demográficos dos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida spp</i>	17
4.1.3. Em relação aos exames laboratoriais e de imagem no diagnóstico de infecção em prótese articular por <i>Candida spp</i>	25

4.1.4. Em relação à etiologia das infecções em prótese articular por <i>Candida</i> spp.	27
4.1.5. Em relação à conduta inicial nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp.....	29
4.1.6. Em relação ao tratamento antifúngico indicado na conduta inicial.....	31
4.1.7. Em relação ao desfecho da conduta inicial nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp.	34
4.1.8. Em relação a conduta final que levou ao desfecho do caso de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp.....	36
4.1.9. Em relação à avaliação da melhor conduta inicial capaz de levar a um desfecho favorável.....	38
4.1.9.1. Comparação entre tratamento cirúrgico <i>versus</i> tratamento conservador..	38
4.1.9.2. Comparação entre tratamento combinado <i>versus</i> monoterapia.....	43
4.1.9.3. Comparação entre revisão em um tempo <i>versus</i> revisão em dois tempos	48
4.1.9.4. Comparação entre uso de cimento ortopédico com e sem antifúngico nas revisões em dois tempos	53
4.2. Resultados referentes à série de casos	58
5. DISCUSSÃO	67
5.1. Discussão dos resultados da revisão da literatura.....	67
5.2. Discussão dos resultados da série de casos	75
5.3. Considerações finais	82
6. CONCLUSÕES	83
7. ANEXOS	84
8. REFERÊNCIAS	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DAOP	Doença arterial oclusiva periférica
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IOT-HCFMUSP	Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
IRC	Insuficiência renal crônica
LES	Lúpus eritematoso sistêmica
VHC	Hepatite C crônica
SMD	Síndrome mielodisplásica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Critérios de inclusão utilizados na revisão da literatura descrito por Parvizi et. al.	6
Figura 2 – Fluxograma de seleção dos casos de infecção por <i>Candida</i> spp. em próteses articulares.....	7
Figura 3 - Número de artigos incluídos na revisão por ano de publicação (n=45)	16
Figura 4 – Gráfico de caixas do ano de publicação dos artigos incluídos na revisão ..	17
Figura 5 – Gráfico de caixas da idade dos pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94).....	18
Figura 6 - Comorbidades entre os pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94).....	19
Figura 7 - Fatores de risco associados à infecção fúngica nos pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94).....	21
Figura 8 – Gráfico de caixas do número de abordagens prévias ao diagnóstico de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=32)	22
Figura 9 - Topografias das próteses articulares em pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94)	23
Figura 10 - Indicações do implante das próteses articulares em pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94).....	24
Figura 11 - Frequência acumulada do tempo transcorrido entre a última abordagem livre de infecção e o diagnóstico de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=91)	25
Figura 12 – Gráfico de caixas da leucometria total nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=24)	26
Figura 13 – Gráfico de caixas da Proteína C Reativa (PCR) nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=26).....	26
Figura 14 – Gráfico de caixas da velocidade de hemossedimentação (VHS) nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=38)	27
Figura 15 - Distribuição das espécies de <i>Candida</i> isoladas nos casos de infecção em prótese articular (n=94)	28
Figura 16 - Distribuição dos agentes dos casos de co-infecção bacteriana associada ao diagnóstico de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=13).....	29
Figura 17 - Conduta inicial nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94)	30
Figura 18 - Antifúngicos utilizados no cimento ortopédico nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. submetidos à revisão em dois tempos (n=15).....	30
Figura 19 – Gráfico de caixas do tempo transcorrido entre remoção da prótese e revisão para os casos de infecção nos quais a conduta inicial foi a revisão em dois tempos (n=22)	31
Figura 20 - Distribuição das combinações de terapia dupla no tratamento dos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=27)	32
Figura 21 – Gráfico de caixas do tempo de uso da terapia dupla nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=24).....	32
Figura 22 - Principais antifúngicos utilizados no tratamento das infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94)	33
Figura 23 – Gráfico de caixas do tempo total de tratamento antifúngico nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=75)	34

Figura 24 - Desfecho da conduta inicial nos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94).....	35
Figura 25 - Gráfico de caixas do tempo de seguimento dos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=88).....	36
Figura 26 - Conduta que levou ao desfecho final após evolução desfavorável na conduta inicial dos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=36)....	37
Figura 27 - Desfecho da conduta final após evolução desfavorável na conduta inicial dos casos de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=36)	38
Figura 28 - Comparação entre desfechos favoráveis entre os pacientes com tratamento conservador <i>versus</i> tratamento cirúrgico em pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94).....	42
Figura 29 - Desfecho favorável entre os pacientes com tratamento combinado <i>versus</i> monoterapia em pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=94)48	
Figura 30 - Desfecho favorável entre os pacientes submetidos à revisão em um tempo <i>versus</i> revisão em dois tempos em pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=62).....	52
Figura 31 - Desfecho favorável entre grupo com e sem antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos (n=47)	57
Figura 32 – Gráfico de caixas da idade dos pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. no Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da USP entre os anos de 2007 e 2014.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição das comorbidades presentes nos pacientes com infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp.....	20
Tabela 2 - Tempo decorrido entre a última abordagem livre de infecção e o diagnóstico de infecção em prótese articular por <i>Candida</i> spp. (n=91)	24
Tabela 3 - Distribuição das espécies de <i>Candida</i> não <i>albicans</i> entre os casos de infecção em prótese articular	28
Tabela 4 - Dados comparativos referentes a sexo, idade, comorbidades e presença de fatores de risco para infecção fúngica entre grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador.....	39
Tabela 5 - Dados comparativos referentes fatores associados à etiologia entre grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador.....	40
Tabela 6 - Dados comparativos referentes topografia e indicação do implante entre grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador. 40	
Tabela 7 - Dados comparativos referentes terapia antifúngica entre o grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador.	41
Tabela 8 - Dados comparativos referentes ao desfecho entre o grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador.	42
Tabela 9 - Dados comparativos referentes a sexo, idade, comorbidades e presença de fatores de risco para infecção fúngica entre grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador.....	44
Tabela 10 - Dados comparativos referentes fatores associados à etiologia entre grupo submetido a tratamento combinado e grupo submetido a monoterapia	45
Tabela 11 - Dados comparativos referentes topografia e indicação do implante entre grupo submetido a tratamento combinado e grupo submetido a monoterapia.....	45
Tabela 12 - Dados comparativos referentes a conduta inicial entre o grupo submetido a tratamento combinado e o grupo submetido a monoterapia.....	46
Tabela 13 - Dados comparativos referentes terapia antifúngica entre o grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador.....	47
Tabela 14 - Dados comparativos referentes ao desfecho entre o grupo submetido a tratamento combinado e o grupo submetido a monoterapia.....	47
Tabela 15 - Dados comparativos referentes a sexo, idade, comorbidades e presença de fatores de risco para infecção fúngica entre grupo submetido à revisão em um tempo e grupo submetido à revisão em dois tempos.....	49
Tabela 16 - Dados comparativos referentes fatores associados à etiologia entre grupo submetido a revisão em um tempo e grupo revisão em dois tempos	50
Tabela 17 - Dados comparativos referentes topografia e indicação do implante entre grupo submetido à revisão em um tempo e grupo submetido à revisão em dois tempos50	
Tabela 18 - Dados comparativos referentes terapia antifúngica entre o grupo submetido à revisão em um tempo <i>versus</i> revisão em dois tempos	51

Tabela 19 - Dados comparativos referentes ao desfecho entre o grupo submetido à revisão em um tempo <i>versus</i> revisão em dois tempos.....	52
Tabela 20 - Dados comparativos referentes a sexo, idade, comorbidades e presença de fatores de risco para infecção fúngica entre grupo com e sem antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos	54
Tabela 21 - Dados comparativos referentes fatores associados à etiologia entre grupo com e sem antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos ..	55
Tabela 22 - Dados comparativos referentes topografia e indicação do implante entre grupo com e sem antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos.....	55
Tabela 23 - Dados comparativos referentes terapia antifúngica entre grupo com e sem antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos	56
Tabela 24 - Dados comparativos referentes ao desfecho entre grupo com e sem antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos	57
Tabela 25 - Dados referentes diagnóstico etiológico dos pacientes com infecção por <i>Candida</i> spp. do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP entre os anos de 2007 e 2014	61
Tabela 26 - Dados referentes a topografia, indicação do implante e tempo entre última abordagem livre de infecção e diagnóstico dos pacientes com infecção por <i>Candida</i> spp. do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP entre os anos de 2007 e 2014.....	62
Tabela 27 - Dados referentes a conduta inicial, tratamento antifúngico, desfecho e tempo de seguimento dos pacientes com infecção por <i>Candida</i> spp. do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP entre os anos de 2007 e 2014.....	64

RESUMO

Saconi ES. *Infecção por espécies de Candida em próteses articulares: revisão da literatura e caracterização clínica dos casos conduzidos no Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [dissertação].* São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Com o aumento do número de implantes de próteses articulares espera-se um aumento no número absoluto de infecções associadas ao procedimento. Ainda que menos frequentes, as infecções por espécies de *Candida* devem acompanhar esta tendência. O objetivo deste estudo é descrever os casos de infecção em prótese articular por espécies de *Candida* nos pacientes do IOT-HCFMUSP entre os anos de 2007 e 2014 bem como realizar revisão da literatura para descrição analítica dos casos e determinação dos aspectos da conduta inicial associados a um desfecho favorável.

MÉTODOS: Para a revisão da literatura foram realizadas buscas com os termos “prosthesis related infection” ou “shouder infection” ou “elbow infection” ou “knee infection” ou “hip infection” ou “ankle infection” e “mycosis” ou “*candida*”. Foram coletadas informações demográficas, sobre o diagnóstico e tratamento dos pacientes incluídos na revisão. Para a descrição da série de casos foram selecionados os pacientes com diagnóstico e tratamento de infecção por espécies de *Candida* em prótese articular realizados no IOT-HCFMUSP e coletadas as mesmas informações acima descritas.

RESULTADOS: Foram identificados 94 casos descritos na literatura e 11 casos diagnosticados no IOT-HCFMUSP. Entre os 94 pacientes com idade média de 67 anos, a principal comorbidade associada foi o *diabetes mellitus* e o principal antecedente pessoal foi a infecção prévia em prótese articular. Ao menos um fator de risco para infecção fúngica foi encontrado em 64,9% dos pacientes. As espécies de *Candida* não *albicans* foram responsáveis por 54% das infecções. A conduta cirúrgica inicial mais indicada foi a revisão em dois tempos (50%) e 71% dos pacientes foram tratados com monoterapia sendo o fluconazol o antifúngico mais utilizado (64%). A mediana de tratamento foi de 10 semanas e 62% tiveram desfecho favorável após a conduta inicial. Dos 11 casos do IOT-HCFMUSP com idade média de 65 anos, as comorbidades mais frequentes foram a cardiopatia e o *diabetes mellitus* enquanto o principal antecedente pessoal foi a infecção bacteriana prévia na prótese articular. A presença de ao menos um fator de risco para infecção fúngica esteve presente em 73% dos pacientes. Não houve

diferença entre *Candida albicans* e não *albicans* como agente de infecção e houve coinfeção bacteriana em 55% dos casos. A limpeza cirúrgica com remoção da prótese foi a conduta mais frequente (45%). Todos os pacientes foram tratados com monoterapia e o antifúngico mais utilizado foi o fluconazol. O tempo total de uso do antifúngico foi de seis meses em 73% dos casos. Após a conduta inicial, 73% dos pacientes atingiram a remissão clínica. **CONCLUSÃO:** a revisão da literatura mostrou que em relação ao sucesso da conduta inicial, o tratamento cirúrgico foi superior ao tratamento conservador, a associação de antifúngicos não foi superior à monoterapia, não houve diferença entre revisão em um tempo e revisão em dois tempos. Nos casos diagnosticados no IOT-HCFMUSP, a conduta inicial mais indicada foi a limpeza cirúrgica com remoção da prótese sendo a monoterapia com fluconazol o esquema mais utilizado. O tempo total de tratamento mais prevalente foi de seis meses. A conduta inicial levou a um desfecho favorável em 73% dos casos.

Descritores: prótese articular; infecção; *Candida*; terapêutica; diagnóstico.

SUMMARY

Saconi ES. *Periprosthetic joint infection due to Candida species*: literature review and clinical definition of cases conducted in Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”: 2018.

BACKGROUND: With the increase in joint prosthesis implants, an increase in absolute number of infections associated with the procedure is expected. Although less frequent, infections by *Candida* species should follow this trend. The objective of this study is to describe joint prosthesis infections caused by *Candida* species in patients of IOT-FMUSP between 2007 and 2014 as well as conducting literature review for analytical description and determination of aspects of initial conduct associated with a favorable outcome. **METHODS:** For the review of the literature searches were performed with the terms "prosthesis related infection" or "shoulder infection" or "elbow" or "knee infection" or "hip infection" or "ankle" and "mycosis infection" or "*candida*". Demographic, diagnostic and treatment information were collected about the patients included in the review. Patients with diagnose of prosthetic joint infection by *Candida* species attended at IOT-FMUSP were selected and the same information above described were collected. **RESULTS:** It was identified 94 cases described in the literature and 11 cases diagnosed at IOT-FMUSP. Among 94 patients with an average age of 67 years, the most frequent comorbidity was *diabetes mellitus* and the most frequent personal antecedent was prior prosthetic joint infection. At least one risk factor for fungal infection has been found in 64.9% of patients. *Candida non-albicans* accounted for 54% of infections. The initial surgical conduct most performed was 2-stage exchange (50%) and 71% of patients were treated with monotherapy and fluconazole was the most used antifungal agent (64%). The median treatment was 10 weeks and 62% had a favorable outcome after the initial conduct. Of the 11 cases attended at IOT-FMUSP with an average age of 65 years, the most frequent comorbidities were heart disease and *diabetes mellitus* while the main personal antecedent was prior bacterial prosthetic joint infection. Presence of at least one risk factor for fungal infection was present in 73% of patients. There was no difference between *Candida albicans* and non-*albicans* as agent of infection and there was bacterial co-infection in 55% of cases. Surgical removal of prosthesis was the most

frequent initial conduct (45%). All patients were treated with monotherapy and the most widely used antifungal was fluconazole. Total treatment time with antifungal was six months in 73% of cases. After the initial approach, 73% of patients reached clinical remission. **CONCLUSION:** Literature review showed that considering the success of initial conduct, surgical treatment was superior to conservative treatment, antifungal association was not superior to monotherapy and there was no difference between 1-stage exchange and 2-stage exchange. In cases attended at IOT-FMUSP, the most frequent initial conduct was surgical removal of the prosthesis and monotherapy with fluconazole was the most widely used antifungal. The most prevalent treatment time was 6 months. The initial conduct reached a favorable outcome in 73% of cases.

Descriptors: joint prosthesis; infection; *Candida*; therapeutics; diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento da população mundial segue um padrão bem estabelecido e compreendido pela sociedade moderna. Este processo inicia-se com o declínio da mortalidade infantil, seguido pelo declínio na taxa de fertilidade e, posteriormente, queda nas taxas de mortalidade em idades mais avançadas. Este fenômeno, conhecido como transição demográfica, vem acompanhado de outro fenômeno, conhecido como transição epidemiológica, no qual as doenças crônico-degenerativas ganham importância fundamental⁽¹⁾.

O envelhecimento populacional é associado à melhora no cuidado à saúde e não a avanços no retardo do processo de envelhecimento⁽²⁾. As projeções sobre a expectativa de vida ao nascimento em 2030 mostram uma perspectiva de crescimento em todas as regiões do globo terrestre, sendo maior entre as mulheres e nos países desenvolvidos⁽³⁾. Em projeção publicada em 2005, estima-se que em 2030 a população mundial será de aproximadamente oito bilhões de pessoas e a expectativa de vida será de 76 anos para homens e de 82 para mulheres vivendo em regiões desenvolvidas e de 64 anos para homens e 70 anos para mulheres vivendo em regiões subdesenvolvidas⁽⁴⁾.

O Brasil experimentou uma queda importante nas taxas de mortalidade entre as décadas de 40 e 60 e uma queda expressiva na taxa de fertilidade a partir da segunda metade da década de 60⁽⁵⁾, estando inserido no contexto da dinâmica de envelhecimento populacional. O número de idosos teve um aumento de aproximadamente 700% em 50 anos no país, passando de três milhões em 1960 para 20 milhões em 2008⁽⁶⁾. Estima-se que em 2030, cerca de 35 milhões de brasileiros tenham mais de 60 anos e que em 2050 este número ultrapasse os 50 milhões⁽⁷⁾.

Como a maioria das doenças crônico-degenerativas tem como fator de risco a idade⁽⁶⁾, o envelhecimento populacional traz inúmeras questões relacionadas à saúde, entre elas a geração de recursos e construção de infraestrutura capaz de atender à demanda da população idosa⁽⁵⁾. Entre as doenças crônico-degenerativas de reconhecida importância estão as do aparelho osteoarticular, como osteoartrite e artrites

inflamatórias⁽⁸⁾. A prevalência de artrite reumatóide varia entre 0,3% e 1% na população geral enquanto a prevalência de osteoartrite, na população acima dos 60 anos, é de 9,6% entre os homens e 18% entre as mulheres, sendo a osteoartrite considerada uma entre as dez maiores causas de doença debilitante nos países desenvolvidos⁽⁹⁾.

Entre os tratamentos possíveis para osteoartrite e artrite reumatóide estão as artroplastias. O implante de próteses articulares é cada vez mais comum e estima-se que ocorram até 800.000 procedimentos anuais nos EUA, entre artroplastias primária e de revisão^(10,11). As projeções americanas para 2030 mostram que a expectativa da realização de mais de 500.000 artroplastias primárias de quadril e mais de três milhões de artroplastias primárias de joelho⁽¹¹⁾.

A infecção em próteses articulares, que ocorre como complicação em 1% a 5% das artroplastias, não é a principal causa de perda da prótese, porém tem consequências devastadoras, entre elas a internação prolongada, o uso de antimicrobianos por tempo prolongado, as intervenções cirúrgicas repetidas e a perda do implante⁽¹⁰⁾.

Os principais agentes etiológicos das infecções em prótese articular são as bactérias Gram positivas, especialmente o *Staphylococcus aureus* e o *Staphylococcus epidermidis*, porém as bactérias Gram negativas e os fungos vêm ganhando espaço entre os agentes causadores de infecção^(10,12).

As infecções fúngicas em próteses articulares são raras e responsáveis por 0,6 a 1,4% do total de infecções⁽¹³⁻¹⁷⁾. São considerados fatores de risco para a infecção fúngica em próteses articulares a idade acima de 65 anos, uso de antimicrobiano prévio ao diagnóstico, imunodepressão, múltiplas revisões, *diabetes mellitus* e infecção prévia em prótese articular^(16,18-21).

Entre os agentes fúngicos que acometem as próteses articulares, as espécies de *Candida* são as mais frequentes⁽²²⁻²⁴⁾. As espécies de *Candida* fazem parte da microbiota normal do ser humano podendo estar presente no trato gastrointestinal, no trato genital, na cavidade oral e na pele porém podem se tornar patogênicas frente a determinadas condições como imunodepressão ou alterações ambientais⁽²⁵⁾.

Acredita-se que a fisiopatologia da aquisição da infecção por *Candida* spp. em prótese articular aconteça por via hematogênica através de candidemias documentadas

ou subclínicas, através da inoculação direta no momento do implante da prótese ou por contiguidade⁽¹⁶⁾.

A adesão da célula fúngica no implante ortopédico, seja por via hematogênica, por inoculação ou por contiguidade, é o primeiro passo para desencadear a formação de um biofilme seguido da proliferação e formação de camada basal de aderência, crescimento de hifas e pseudohifas e liberação de formas livres capazes de se implantarem em novos locais^(25,26). A formação do biofilme é um desafio ao tratamento destas infecções já que estudos comprovam que as formas fúngicas no biofilme são resistentes aos antifúngicos utilizados na prática clínica⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Os principais *guidelines* que abordam o tema das infecções fúngicas em próteses articulares sugerem a necessidade da remoção do implante para atingir a remissão ou cura da doença^(21,28-30).

Não existem na literatura ensaios clínicos para responder as questões da prática clínica referentes às infecções por *Candida* spp. nas próteses articulares devido à baixa incidência destas infecções. As recomendações nos *guidelines* que abordam o tema^(21,28-30) são baseadas em relatos e séries de casos, além da opinião de especialistas.

Portanto, é de grande importância que os casos de infecção fúngica, especialmente por *Candida* spp., sejam revisados e descritos para melhor compreensão da população acometida e compreensão das condutas inicialmente adotadas na prática clínica que possam levar à remissão ou cura da infecção na maioria dos casos.

2. OBJETIVO

- Analisar os casos clínicos de infecção em prótese articular por espécies de *Candida* descritos na literatura para determinar os aspectos da conduta inicial associados a desfecho favorável
- Analisar os casos clínicos de infecção em prótese articular por espécies de *Candida* do Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os anos de 2007 e 2014 para determinar os aspectos da conduta inicial associados a desfecho favorável

3. MÉTODO

3.1. Aspectos éticos

Este estudo, cujo protocolo de pesquisa corresponde ao número 1144, foi registrado e aprovado pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa da diretoria clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2. Método para revisão da literatura

3.2.1. Busca nas bases de dados eletrônicas

Para a revisão da literatura, foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas PubMed, EMBASE, Web of Knowledge e Lilacs estendendo-se do período inicial das bases até o dia 31 de março de 2016. Os termos utilizados na busca foram “prosthesis related infection” OU “shouder infection” OU “elbow infection” OU “knee infection” OU “hip infection” OU “ankle infection” E “mycosis” OU “*candida*”.

Após o resultado da busca, as publicações foram avaliadas individualmente para exclusão de duplicatas e na sequência os títulos e resumos disponíveis foram avaliados para selecionar as publicações que tivessem o aparelho osteoarticular como tema.

Após seleção dos artigos, as referências bibliográficas dos mesmos foram analisadas em busca de publicações que não tivessem sido encontradas através da base de dados eletrônica e que estivessem em concordância com os critérios de inclusão e exclusão.

3.2.2. Critérios de inclusão e exclusão

A partir das publicações selecionadas, foram incluídos os relatos ou séries de casos publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, que descrevessem infecções causadas por *Candida spp.* em próteses articulares de quadril, joelho, ombro, tornozelo ou cotovelo.

Foram excluídos da revisão os casos que relatassem infecções em próteses articulares que não pudessem ser classificadas de acordo com os critérios de infecção em prótese articular descritos por Parvizi et. al.⁽²¹⁾ e mostrados na Figura 1, aqueles nos quais não tenha sido usado antifúngico endovenoso ou oral, aqueles nos quais o tempo de seguimento para o desfecho inicial definido como favorável tenha sido inferior a 12 meses ou aqueles nos quais a obtenção dos dados não tenha sido possível devido ao formato de apresentação dos casos de infecção.

<p>Diagnóstico de infecção em prótese articular</p> <p>Pelo menos 1 de</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duas culturas positivas com microrganismos idênticos - Fistula com comunicação com articulação <p>OU</p> <p>Pelo menos 3 de</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação de PCR e VHS - Elevação de leucócitos em líquido sinovial - Elevação da porcentagem de leucócitos em líquido sinovial - Histologia positiva - Cultura única positiva

Figura 1 – Critérios de inclusão utilizados na revisão da literatura descrito por Parvizi et. al.⁽²¹⁾

Após o uso dos termos escolhidos para busca, foram encontradas 1580 publicações e após exclusão de duplicatas restaram 594 publicações para avaliação. A leitura dos títulos e resumos quando disponíveis permitiu a seleção de 166 publicações para avaliação quanto à adequação aos critérios de inclusão e exclusão. Após avaliação destas publicações, restaram 40 artigos adequados em relação aos critérios de inclusão e exclusão propostos e cinco publicações igualmente adequadas foram encontradas

através da revisão das referências bibliográficas dos artigos selecionados, perfazendo um total de 45 publicações incluídas. Das 45 publicações, houve 32 relatos individuais de casos de infecção por *Candida* spp. em prótese articular e 13 séries de casos, estas agregando um total de 66 casos dos quais 62 atingiram os critérios de inclusão para análise nesta revisão. Assim, esta revisão conta com 94 casos de infecção por *Candida* spp. em prótese articular. O fluxograma de seleção de casos encontra-se na Figura 2.

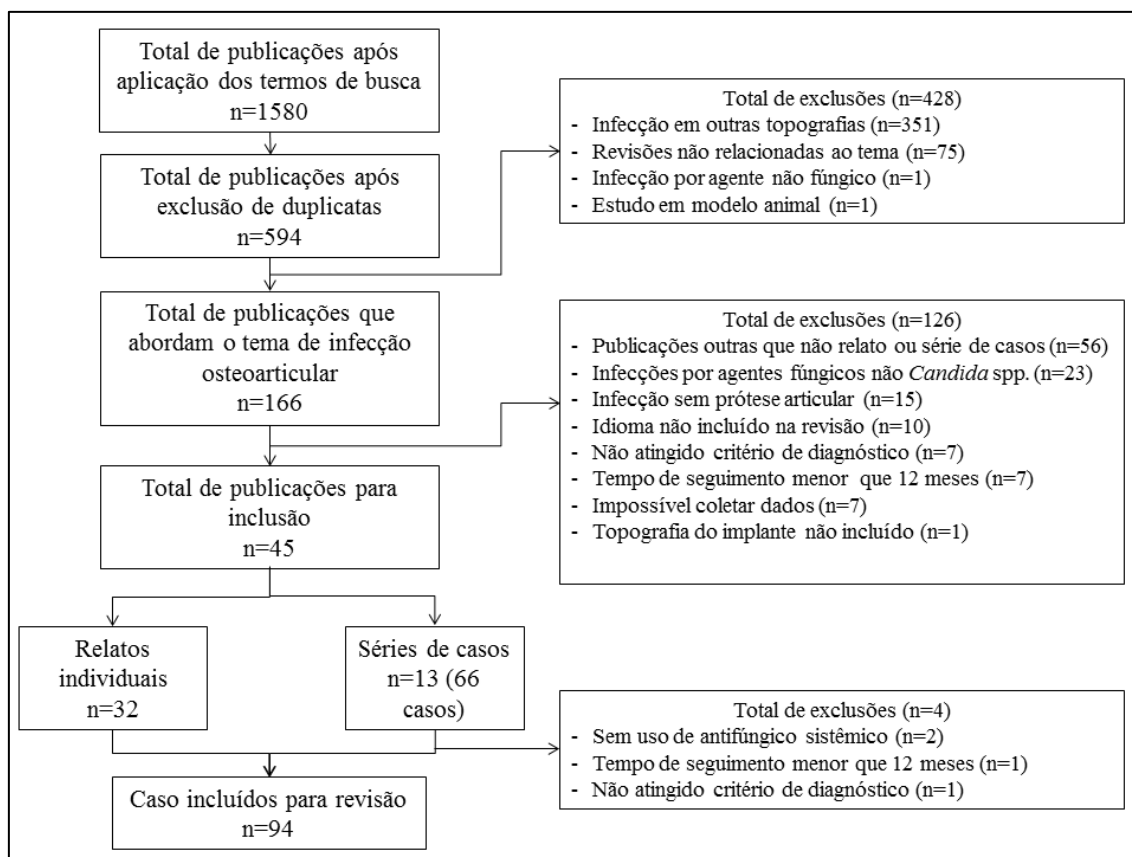


Figura 2 – Fluxograma de seleção dos casos de infecção por *Candida* spp. em próteses articulares

3.2.3. Variáveis coletadas e definições

Todos os relatos de casos incluídos foram lidos em busca da definição das seguintes variáveis:

- Sexo
- Idade, em anos, no momento do diagnóstico de infecção na prótese articular
- *Diabetes mellitus*, insuficiência renal crônica, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses, antecedente de uso de medicamentos intra-articulares, antecedente de punção articular prévia e antecedente de infecção em prótese articular de etiologia bacteriana prévia, definidos como presente ou ausente
- Doença reumatológicas, doenças neoplásicas, doenças cardiológicas definidas como presente ou ausente e descrição da doença específica
- Uso de imunossupressores definidos como presente ou ausente e descrição do imunossupressor específico
- Múltiplas abordagens prévias na topografia da prótese acometida definida como presente ou ausente e descrição do número de abordagens prévias
- Foram definidos como fatores de risco a presença de *diabetes mellitus*, de doença reumatológica, do uso de imunossupressores, de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), de insuficiência renal crônica, do uso de antimicrobianos prévios, do antecedente de infecção bacteriana em prótese articular, da punção articular prévia, da administração intra-articular de medicamentos e de múltiplas abordagens prévias na articulação acometida pela infecção por *Candida* spp..
- A presença de dor, edema, hiperemia, calor local, febre ou fistula descritos como presentes ou ausentes

- Exames laboratoriais inespecíficos como a leucometria total definida em número de células por mm^3 , a proteína C reativa definida em mg/dL e a velocidade de hemossedimentação definida em mm/h
- Realização e descrição de RX simples, tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia e ultrassom descritos como presentes ou ausentes e a descrição específica de cada exame
- Realização de punção articular para diagnóstico descrita como presente ou ausente e quando possível descrição da leucometria total na punção articular descrita em células por mm^3 com diferencial de neutrófilos e pesquisa direta positiva para leveduras descrita como presente ou ausente
- Agente fúngico isolado e descrição da realização ou não do teste de sensibilidade aos antifúngicos
- Detecção de agente bacteriano no diagnóstico de infecção por *Candida* spp. definido como presente ou ausente e descrição dos mesmos quando detectados
- Realização de exame anatomopatológico definido como sim ou não e descrição do mesmo quando realizado
- Definição da topografia da prótese articular em quadril, joelho, ombro, cotovelo ou tornozelo
- Tempo entre última abordagem livre de infecção e diagnóstico de infecção por *Candida spp.* em semanas
 - ◆ Quando os sinais e sintomas de infecção ocorreram no pós operatório imediato sem descrição do valor exato, o valor imputado para esta variável foi de uma semana
- Indicação do implante definida como doença degenerativa, trauma, artrite reumatóide, necrose avascular, outras e não reportada
- A conduta inicial foi definida como a primeira conduta proposta após o diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida spp.* sendo consideradas possibilidades a conduta conservadora, a limpeza cirúrgica com retenção da prótese, a limpeza cirúrgica com remoção da prótese, a revisão em um tempo e a revisão em dois tempos. Foram coletados, quando possível, o tempo entre a remoção da prótese e a revisão para os

casos com indicação inicial de revisão em dois tempos e o uso de cimento ortopédico com antifúngico e qual antifúngico utilizado

- ◆ Nas publicações de séries de casos nas quais o tempo entre a remoção da prótese e a revisão em dois tempos foi expressa como média dos casos, este valor foi incluído como a variável individual em cada caso incluído
- Foram descritos os antifúngicos utilizados na conduta inicial e as doses indicadas quando disponíveis
 - ◆ O antifúngico definido como principal foi aquele utilizado por mais tempo considerando o tempo total de tratamento
- Foi descrito o tempo total de tratamento em semanas
 - ◆ Nas publicações de séries de casos nas quais o tempo total de tratamento foi expresso como média dos casos, este valor foi incluído como a variável individual em cada caso incluído
- O desfecho da conduta inicial foi definido como favorável quando a conduta inicial foi capaz de levar à remissão da infecção sem necessidade de outras propostas terapêuticas que diferissem da proposta terapêutica da conduta inicial
- O desfecho secundário da conduta inicial foi definido como recidiva, amputação, tratamento crônico supressivo, óbito relacionado à infecção e óbito não relacionado à infecção
- O tempo de seguimento foi definido como o tempo decorrido entre o fim do tratamento e a última avaliação descrita do caso, em meses
- O desfecho que levou à conclusão do caso foi definido como a última proposta terapêutica que foi capaz de levar à conclusão do caso descrito e foi definida como conservadora, limpeza cirúrgica com retenção da prótese, limpeza cirúrgica com remoção da prótese, revisão em um tempo, revisão em dois tempos e não se aplica para os casos em que a conduta inicial foi capaz de levar ao desfecho favorável
- Foram descritos os antifúngicos endovenosos utilizados na conduta que levou a conclusão do caso e as doses indicadas quando disponíveis

- O desfecho da conduta final foi definida como remissão, recidiva, amputação, tratamento crônico supressivo, óbito não relacionado à infecção e óbito relacionado à infecção

3.3. Método para a série de casos

3.3.1. Seleção dos prontuários

3.3.1.1. Banco de dados de culturas positivas para *Candida* spp.

Para levantamento dos casos de infecção por *Candida* spp. em próteses articulares foi utilizado um banco de dados em formato de planilha de Excel® fornecido pela Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP com resultados de culturas de amostras clínicas coletadas no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo entre os anos de 2007 e 2014.

Foram excluídos do banco de dados as amostras clínicas não relacionadas com o aparelho osteoarticular como culturas de dispositivos intravasculares, escarro, fezes, secreção traqueal, líquido ascítico, líquido pleural, líquido de diálise, líquido biliar, líquido, sangue, swab axilar/virilha/períneo, swab retal e urina.

Após seleção das amostras relacionadas ao aparelho osteoarticular, foram incluídas apenas as amostras com crescimento de espécies de *Candida*.

3.3.1.2. Banco de dados de artroplastia

Foi solicitado ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

a relação de pacientes que tenham realizados artroplastia de quadril, artroplastia de joelho, artroplastia de ombro e artroplastia do cotovelo entre os anos de 2006 e 2014 e foram excluídos os pacientes em duplicata.

3.3.1.3. Banco de dados de infecção pós operatória

Foi solicitado ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP a relação de pacientes com diagnóstico de infecção pós operatória representados pelo CID.10 T81.4 (Infecção pós operatória) e T84.5 (Infecção devido a reação da prótese) entre os anos de 2006 e 2014.

3.3.1.4. Cruzamento dos bancos de dados para seleção dos prontuários

Após definição do banco de dados de culturas positivas para espécies de *Candida*, de pacientes com histórico de artroplastia e de pacientes com diagnóstico de infecção pós operatória foram realizados os seguintes cruzamentos: pacientes com cultura positiva para agentes fúngicos em material biológico proveniente do aparelho osteoarticular *versus* pacientes com registro de artroplastia e pacientes com cultura positiva para agentes fúngicos em material biológico proveniente do aparelho osteoarticular *versus* pacientes com diagnóstico de infecção pós operatória.

3.3.2. Critérios de inclusão dos pacientes

Foram incluídos os pacientes com cultura de amostra de material biológico relacionado ao aparelho locomotor coletada sob técnica asséptica positiva para *Candida* spp. na internação onde houve o diagnóstico de infecção em prótese articular realizado pela equipe assistencial.

3.3.3. Coleta de dados

Segue abaixo a descrição das variáveis coletadas e suas definições:

- Sexo definido como masculino ou feminino
- Data de nascimento
- *Diabetes mellitus*, insuficiência renal crônica, uso de antimicrobianos nos últimos 6 meses, infecção fúngica invasiva prévia, administração de medicamentos intra-articulares, punção articular prévia e infecção bacteriana em prótese articular prévia, definidos como presente ou ausente
- Doença reumatológica, doença neoplásica, doença cardiológica, definidas como presente ou ausente e descrição da doença específica
- Uso de imunossupressores definidos como presente ou ausente e descrição do imunossupressor específico
- Múltiplas abordagens prévias na topografia da prótese acometida definida como presente ou ausente e descrição do número de abordagens prévias
- Foram definidos como fatores de risco a presença de *diabetes mellitus*, de doença reumatológica, do uso de imunossupressores, de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), de insuficiência renal crônica, do uso de

antimicrobianos prévios, do antecedente de infecção bacteriana em prótese articular, da punção articular prévia, da administração intra-articular de medicamentos e de múltiplas abordagens prévias na articulação acometida pela infecção por *Candida* spp..

- A presença de dor, edema, hiperemia, calor local, febre ou fistula descritos como presentes ou ausentes no momento que antecedeu a internação onde ocorreu o diagnóstico de infecção em prótese articular
- Exames laboratoriais inespecíficos como a leucometria total definida em número de células por mm^3 , a proteína C reativa definida em mg/dL e a velocidade de hemossedimentação definida em mm/h
- Realização e descrição de RX simples, tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia e ultrassonografia descritos como presentes ou ausentes e a descrição específica de cada exame no momento anterior ao diagnóstico de infecção em prótese articular
- Realização de punção articular para diagnóstico descrita como presente ou ausente e quando possível descrição da leucometria total na punção articular descrita em células por mm^3 com diferencial de neutrófilos e pesquisa direta positiva por leveduras descrita como presente ou ausente
- Agente fúngico isolado e data da cultura positiva
- Detecção de agente bacteriano no diagnóstico de infecção por *Candida* spp. definido como presente ou ausente e descrição dos mesmos quando detectados
- Realização de exame anatomopatológico definido como sim ou não e descrição do mesmo quando realizado
- Definição da topografia da prótese articular em quadril, joelho, ombro, cotovelo ou tornozelo
- Tempo entre última abordagem livre de infecção e diagnóstico de infecção por *Candida* spp. em semanas
- Indicação do implante definida como doença degenerativa, trauma, artrite reumatóide, necrose avascular, outras e não reportada
- A conduta inicial foi definida como a primeira conduta proposta após o diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp. sendo consideradas possibilidades a conduta conservadora, a limpeza cirúrgica

com retenção da prótese, a limpeza cirúrgica com remoção da prótese, a revisão em um tempo e a revisão em dois tempos.

- Foram coletados os antifúngicos utilizados na conduta inicial e as doses utilizadas
- O tempo de seguimento foi definido como o tempo decorrido entre o fim do tratamento e a última avaliação descrita do caso em meses
- O desfecho que levou à conclusão do caso foi definido como a última proposta terapêutica que foi capaz de levar à conclusão do caso descrito e foi definida como conservadora, limpeza cirúrgica com retenção da prótese, limpeza cirúrgica com remoção da prótese, revisão em um tempo, revisão em dois tempos
- O desfecho da conduta final foi definida como remissão, recidiva, amputação, tratamento crônico supressivo, óbito não relacionado à infecção e óbito relacionado à infecção

3.4. Análise estatística

Para a análise descritiva das variáveis contínuas ou discretas foram utilizadas as medidas de tendência central como média e desvio padrão para as variáveis com distribuição normal ou mediana e intervalo interquartil para as variáveis com distribuição assimétrica. As medidas de frequência simples e frequência acumulada foram utilizadas para as variáveis nominais.

Para análise estatística das variáveis categóricas foram utilizados o teste do χ^2 ou Exato de Fisher e para a análise estatística das variáveis contínuas foi utilizado o teste *t* de *student* para variáveis com distribuição normal.

Para este estudo foi considerado o nível de significância de 95% e todos os cálculos estatísticos foram realizados com o uso do Excel®, EpiInfo®7, SOFAsat versão 1.4.6 e calculadora online para os casos com indicação do uso do teste exato Fisher com tabela diferente de 2X2 (astatsa.com).

4. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em duas etapas. Na primeira delas serão apresentados os resultados referentes à revisão da literatura cuja metodologia foi descrita em capítulo específico enquanto na segunda etapa serão apresentados os resultados referentes aos casos de infecção por *Candida* spp. em prótese articular do Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.1. Resultados referentes à revisão da literatura

4.1.1. Em relação ao ano de publicação dos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp.

Nesta revisão foram incluídos 45 artigos publicados entre 1979 e 2016. A distribuição dos artigos por ano de publicação pode ser vista na Figura 3. O ano de 2013 foi o ano com maior número de publicações perfazendo um total de sete artigos incluídos na revisão.

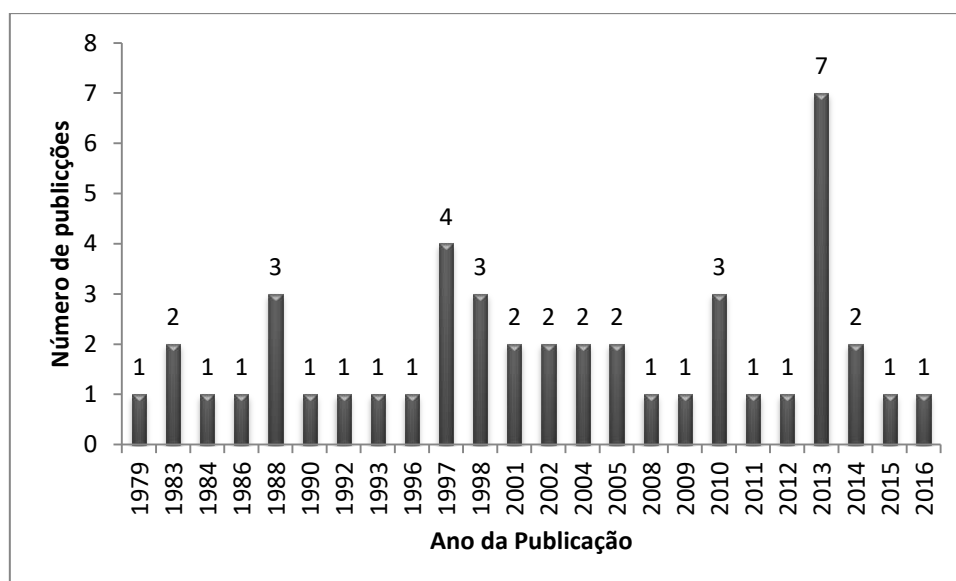


Figura 3 - Número de artigos incluídos na revisão por ano de publicação (n=45)

A mediana do ano de publicação foi 2002 e 50% dos artigos foram publicados entre 1994 e 2012 como evidenciado na Figura 4.

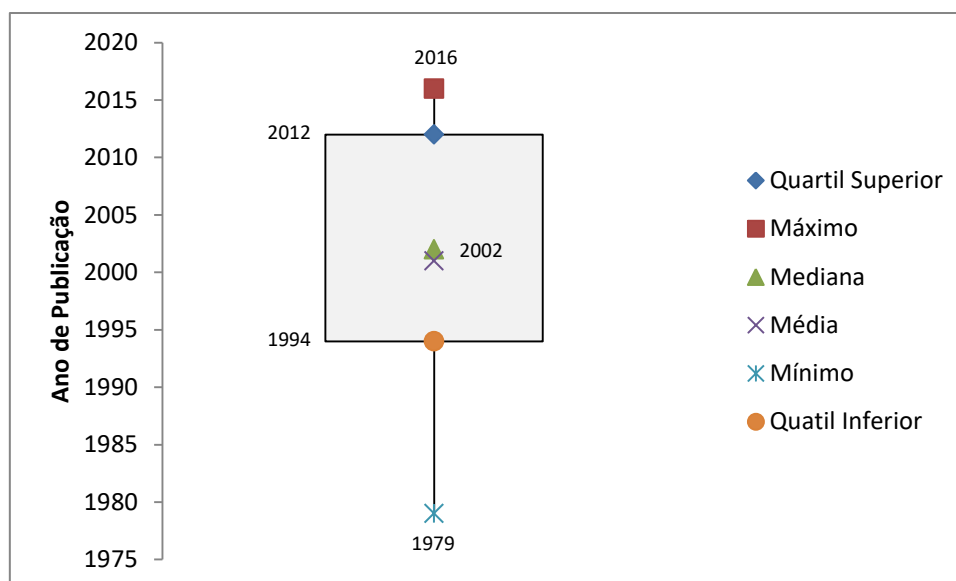


Figura 4 – Gráfico de caixas do ano de publicação dos artigos incluídos na revisão (n=45)

Os artigos incluídos nesta revisão, seus autores e os respectivos anos de publicação estão descritos no Anexo 1.

4.1.2. Em relação aos dados demográficos dos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp.

Entre os 94 casos incluídos nesta revisão, 46 foram do sexo masculino (49%) e 48 foram do sexo feminino (51%), sendo a idade média de 67,2 anos com desvio padrão de 13 anos, variando entre 31 a 93 anos e intervalo interquartil de 14 anos (entre 62 a 76 anos) como mostrado nas Figuras 5.

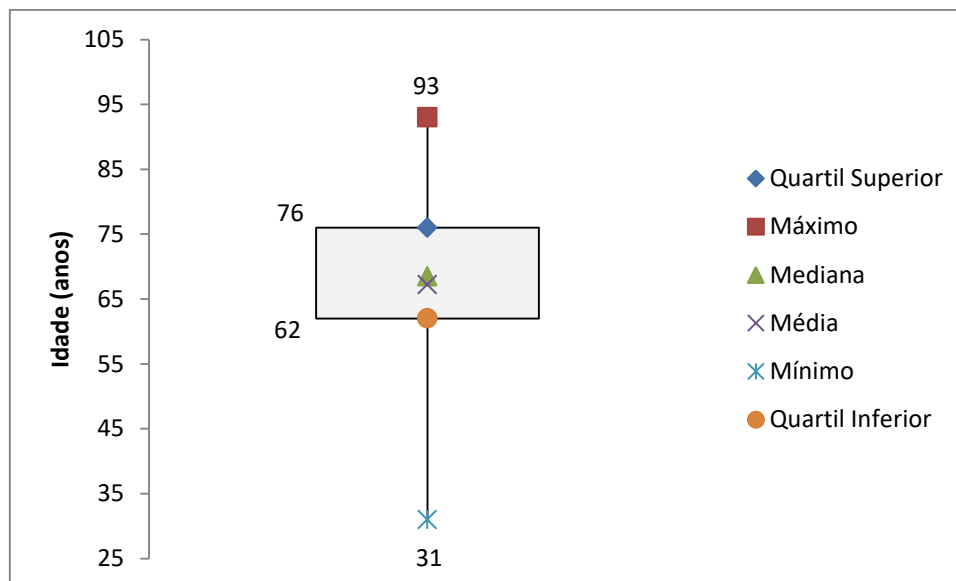


Figura 5 – Gráfico de caixas da idade dos pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

As comorbidades mais frequentemente encontradas foram o *diabetes mellitus* e as doenças reumatológicas com 23 casos (24,5%) e 13 casos (13,8%) respectivamente, seguidas de cardiopatia com oito casos (8,5%), uso de imunossupressor com oito casos (8,5%), insuficiência renal crônica com 7 casos (7,4%), neoplasia com cinco casos (5,3%) e HIV com um caso (1,1%) como apresentados na Figura 6.

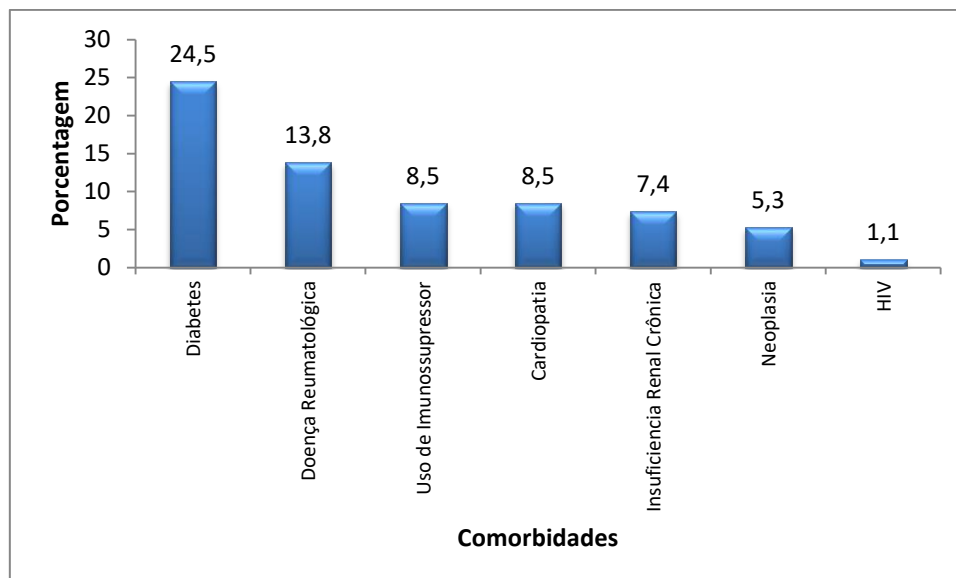


Figura 6 - Comorbidades entre os pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

Entre os 13 casos de doenças reumatológicas, dez casos (76,9%) foram de artrite reumatóide, dois casos (15,4%) de lúpus eritematoso sistêmico e um caso (7,7%) de síndrome de Sjogren. Entre as cardiopatias, foram identificados cinco casos (62,5%) de hipertensão arterial sistêmica, dois casos (25%) de doença coronariana e um caso (12,5%) de insuficiência cardíaca congestiva. Entre os casos de uso de imunossupressor, ocorreram quatro casos (50%) em uso de corticoide, dois casos (25%) em uso de corticoide e metotrexate, um caso (12,5%) em uso de corticoide e ciclofosfamida e um caso (12,5%) em uso de metotrexate. Entre os casos de neoplasia, ocorreram dois casos (40%) de neoplasia uterina, dois casos (40%) de neoplasia hematológica e um caso (20%) de neoplasia renal como descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição das comorbidades presentes nos pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp.

	n	%
Doença reumatológicas (n=13)		
Artrite reumatóide	10	76,9
Lúpus eritematoso sistêmico	2	15,4
Síndrome de Sjogren	1	7,7
Cardiopatias (n=8)		
Hipertensão arterial sistêmica	5	62,5
Doença coronariana	2	25
Insuficiência cardíaca	1	12,5
Uso de imunossupressor (n=8)		
Corticoide	4	50
Corticoide + metotrexate	2	25
Corticoide + ciclofosfamida	1	12,5
Metotrexate	1	12,5
Neoplasia (n=5)		
Uterina	2	40
Hematológica	2	40
Renal	1	20

Entre os antecedentes pessoais, a presença de múltiplas abordagens prévias e a infecção em prótese articular prévia foram os mais encontrados com 32 casos (34%) e 23 casos (24,5%) respectivamente, infecção fúngica prévia em 14 casos (14,9%), uso de antimicrobiano nos últimos seis meses em seis casos (6,4%), administração intra-articular de medicamentos prévia em dois casos (2,1%) e punção articular prévia em um caso (1,1%). A presença de algum fator de risco para infecção fúngica esteve presente em 61 casos (64,9%) como disposto na Figura 7.

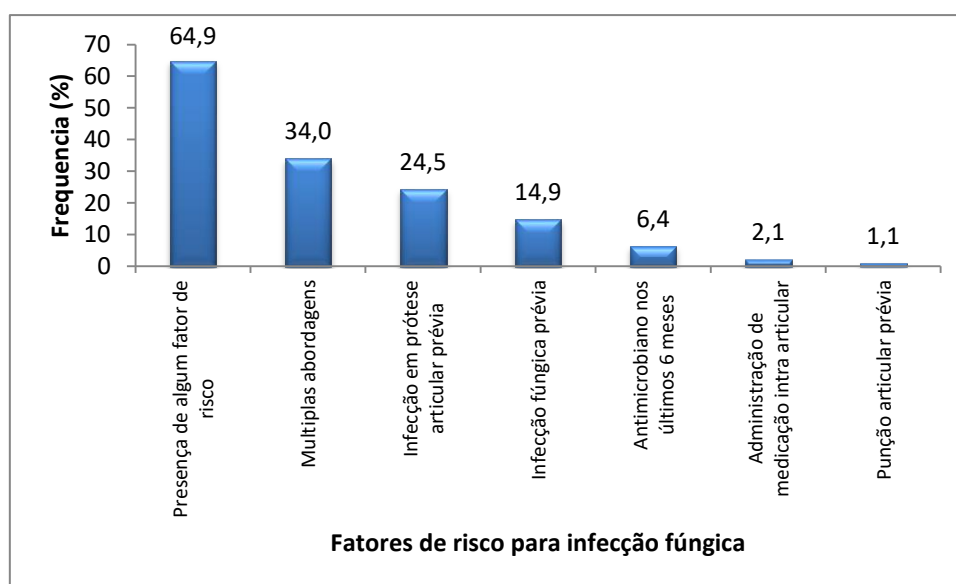


Figura 7 - Fatores de risco associados à infecção fúngica nos pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

Entre os 32 pacientes com antecedente de múltiplas abordagens prévias ao diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp., a média do número de abordagens foi de 3,1 com desvio padrão de 1,4. O paciente com maior número de abordagens prévias foi submetido à oito procedimentos. Os dados referentes às medidas de tendência central do número de abordagens prévias pode ser visto na Figura 8.

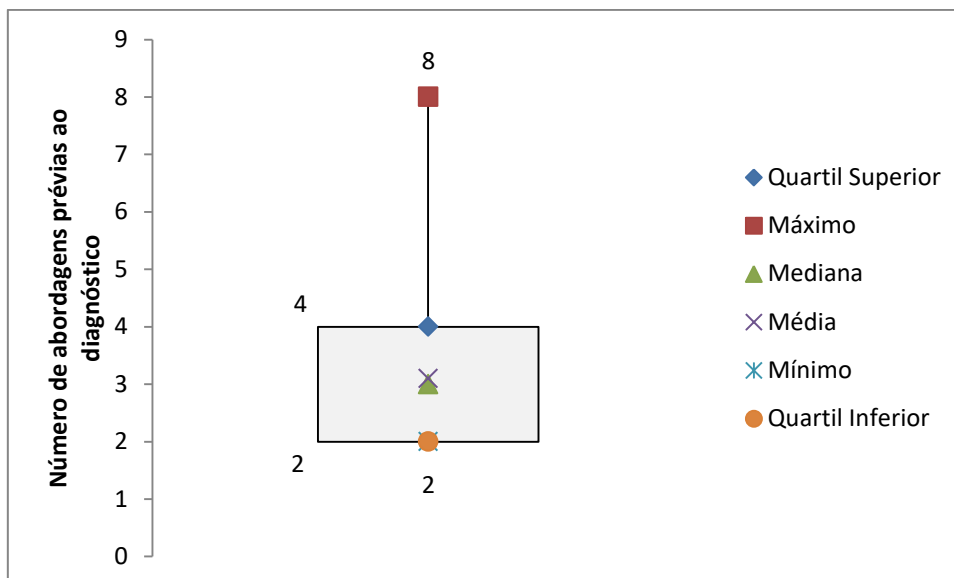


Figura 8 – Gráfico de caixas do número de abordagens prévias ao diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=32)

As infecções fúngicas prévias estiveram distribuídas da seguinte maneira: sete fungemias (50%), quatro infecções osteoarticulares (28,6%) e três infecções geniturinárias (21,4%).

Dos 94 pacientes incluídos nesta revisão, 47 pacientes (50%) eram portadores de prótese de quadril, 46 pacientes (49%) eram portadores de prótese de joelho e um paciente (1%) era portador de prótese de ombro como pode ser analisado na Figura 9.

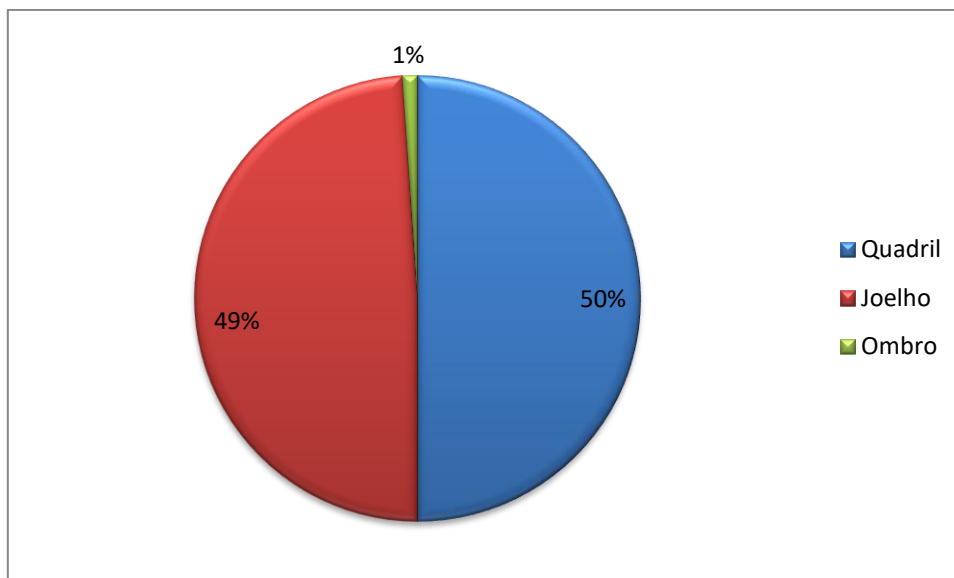


Figura 9 - Topografia das próteses articulares em pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

A indicação para implante da prótese não foi reportada em 49 casos (52%) sendo que entre os casos que reportaram o motivo do implante, a distribuição se deu da seguinte maneira: 30 casos por doença degenerativa (32%), dez casos por trauma (11%), quatro casos por artrite reumatóide (4%) e um caso (1%) por necrose avascular. Esta distribuição está detalhada na Figura 10.

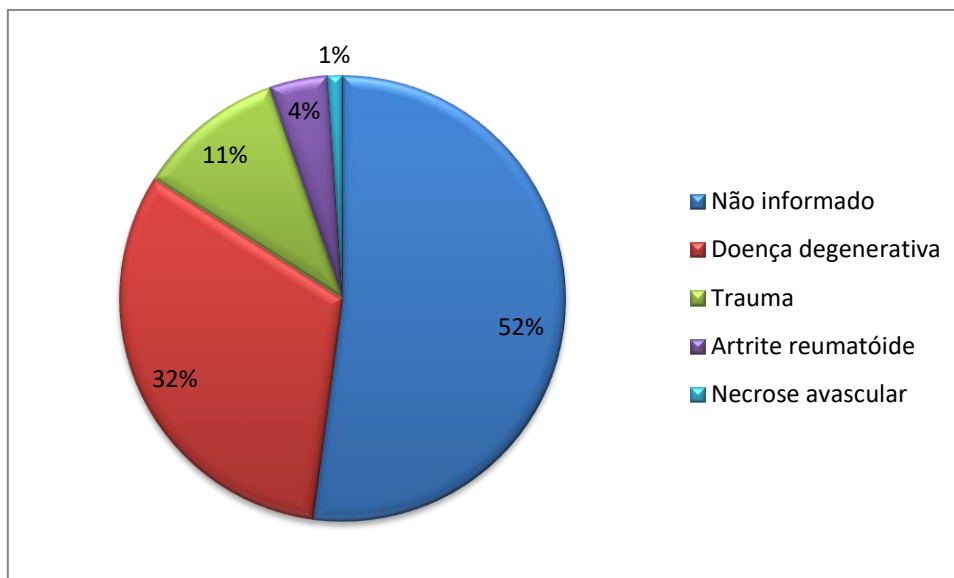


Figura 10 - Indicações do implante das próteses articulares em pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

A aquisição da variável referente ao tempo entre a última abordagem livre de infecção na topografia analisada e o diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp. foi obtida em 91 dos 94 casos avaliados, apresentando mediana de 28 semanas variando entre uma e 1008 semanas e intervalo interquartil de 108 semanas (12 a 120 semanas). Os resultados obtidos podem ser visto na Tabela 3.

Tabela 2 - Tempo decorrido entre a última abordagem livre de infecção e o diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=91)

Tempo	n	%
0 a 4 semanas	13	14,2
4 a 12 semanas	15	16,5
12 a 48 semanas	27	29,7
Mais que 48 semanas	36	39,6

A análise da Figura 11 mostra que 14% das infecções ocorreram até quatro semanas após a abordagem, 31% das infecções ocorreram até 12 semanas após a abordagem e 60% das infecções ocorreram até 48 semanas após a abordagem.

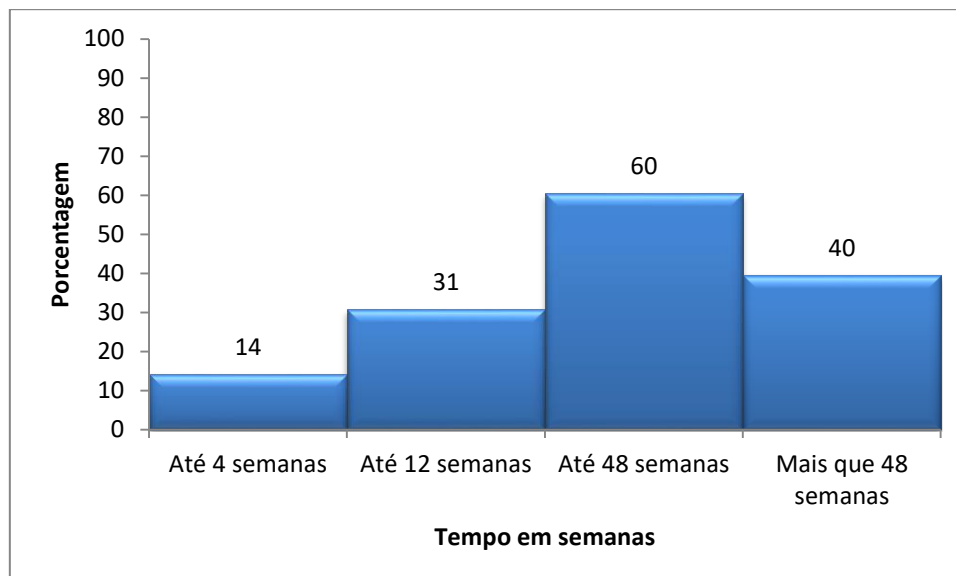


Figura 11 - Frequência acumulada do tempo transcorrido entre a última abordagem livre de infecção e o diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=91)

4.1.3. Em relação aos exames laboratoriais e de imagem no diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp.

A leucometria total foi obtida em 24 dos 94 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. e apresentou mediana de 5750 cel/mm³ variando entre 4800 e 19900 cel/mm³ e intervalo interquartil variando entre 5700 e 8100 cel/mm³. Os dados podem ser graficamente analisados na Figura 12.

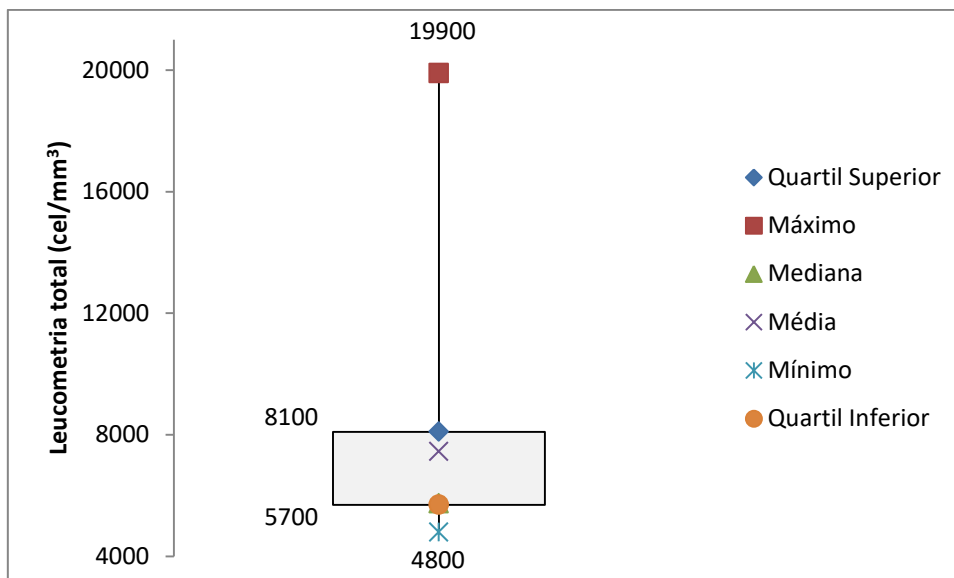


Figura 12 – Gráfico de caixas da leucometria total nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=24)

A proteína C reativa (PCR) foi obtida em 26 dos 94 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. e apresentou mediana de 22,7 mg/dL variando entre 0,8 e 254 mg/dL e intervalo interquartil variando entre 5 e 49 mg/dL. Os dados podem ser graficamente analisados na Figura 13.

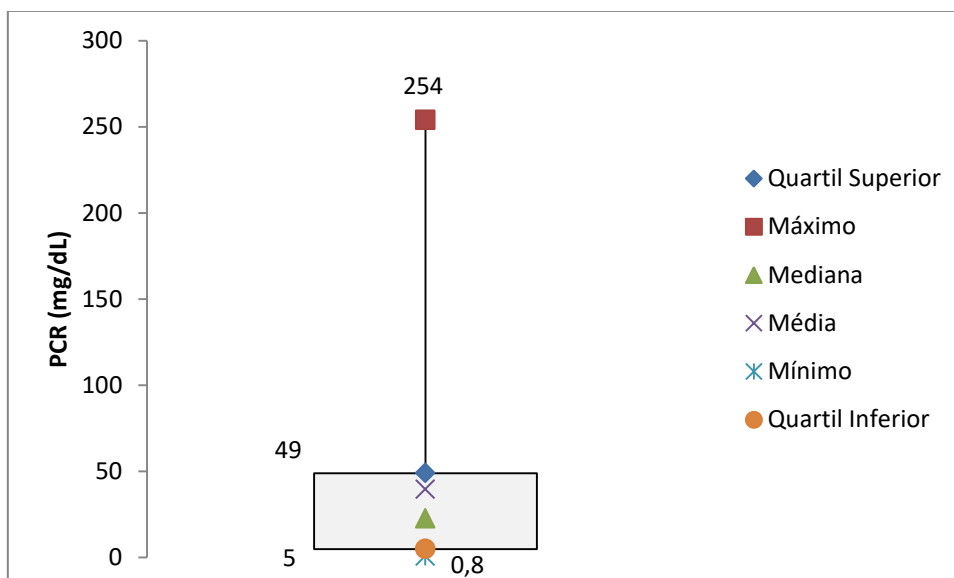


Figura 13 – Gráfico de caixas da Proteína C Reativa (PCR) nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=26)

A velocidade de hemossedimentação (VHS) foi obtida em 38 dos 94 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. e apresentou mediana de 27 mm variando entre sete e 141 mm e intervalo interquartil variando entre sete e 67 mm. Os dados podem ser graficamente analisados na Figura 14.

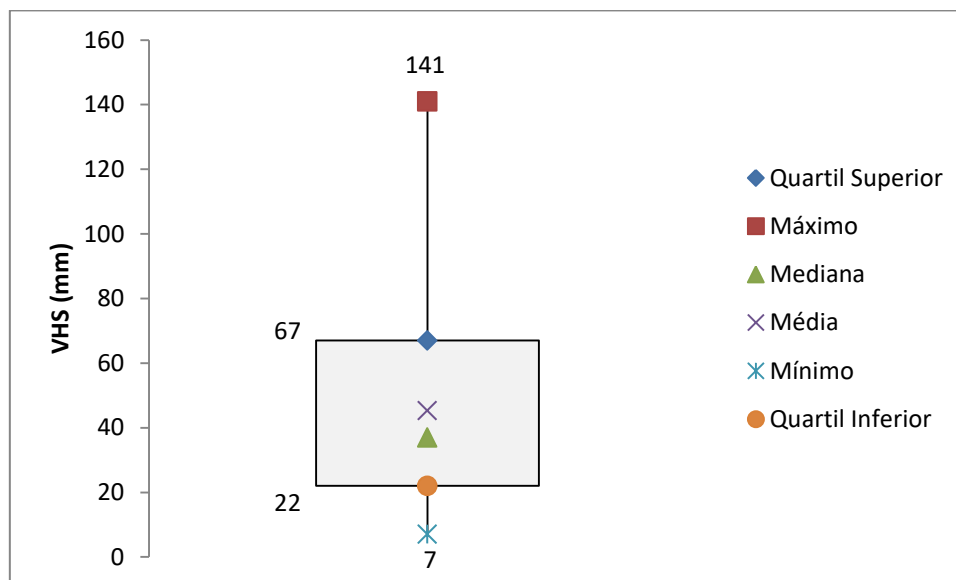


Figura 14 – Gráfico de caixas da velocidade de hemossedimentação (VHS) nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=38)

A punção articular para diagnóstico foi descrita em 44 (47%) dos 94 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. e a pesquisa direta de leveduras no líquido sinovial foi positiva em três casos (7%).

4.1.4. Em relação à etiologia das infecções em prótese articular por *Candida* spp.

Entre os 94 casos de infecção incluídos nesta revisão, 51 casos (54%) foram causados por *Candida* não *albicans*, 41 (44%) casos foram *Candida albicans* e dois casos (2%) por espécies de *Candida* não identificadas, como pode ser observado na Figura 15.

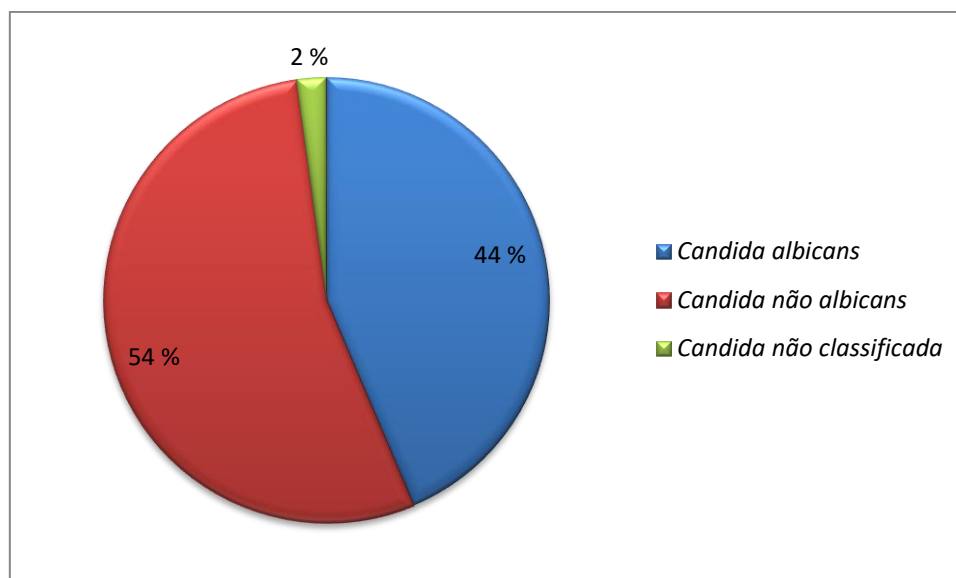


Figura 15 - Distribuição das espécies de *Candida* isoladas nos casos de infecção em prótese articular (n=94)

Entre as espécies de *Candida não albicans*, a *Candida parapsilosis* foi a mais frequente, seguida da *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*. A distribuição completa das espécies pode ser encontrada na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição das espécies de *Candida não albicans* entre os casos de infecção em prótese articular

Espécie	n=51	%
<i>C. parapsilosis</i>	28	55
<i>C. glabrata</i>	11	21
<i>C. tropicalis</i>	8	16
<i>C. guilhermondii</i>	1	2
<i>C. lusitaniae</i>	1	2
<i>C. pelliculosa</i>	1	2
<i>C. utilis</i>	1	2

A cultura para *Candida* spp. foi inicialmente considerada como contaminante em nove casos (10%) e o teste de sensibilidade foi realizado em 38 casos (40%).

Entre os 94 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. ocorrem 13 coinfeções bacterianas (14%) sendo o agente mais frequentemente isolado o *S. aureus* como pode ser visto na Figura 16.

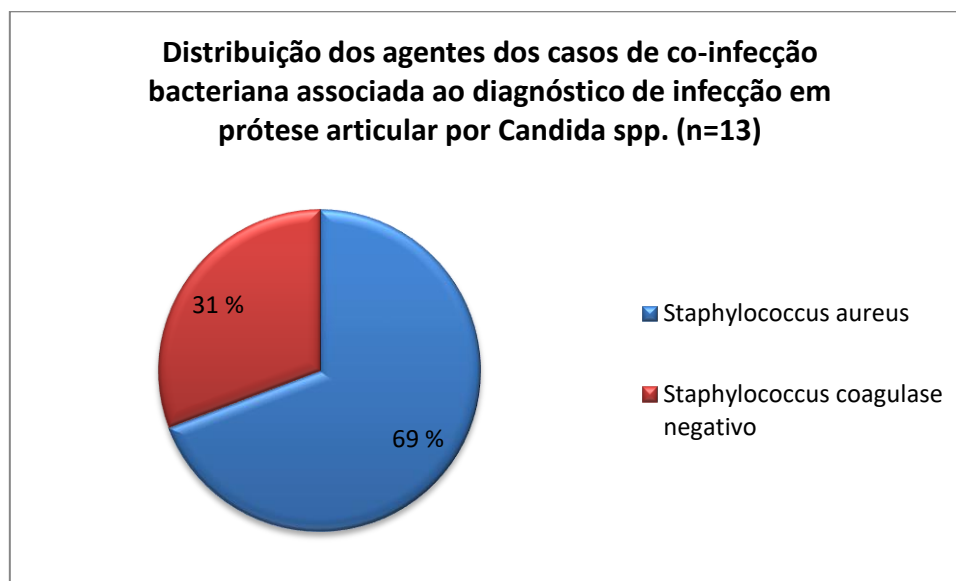


Figura 16 - Distribuição dos agentes dos casos de coinfeção bacteriana associada ao diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=13)

4.1.5. Em relação à conduta inicial nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp.

Após o diagnóstico de infecção em prótese articular, como pode ser visto na Figura 17, a conduta inicial mais indicada foi a revisão em dois tempos que ocorreu em 47 casos (50%), seguida de 15 casos (16%) de revisão em um tempo, 12 casos (13%) de limpeza cirúrgica com remoção da prótese, 12 casos (13%) de limpeza cirúrgica com retenção da prótese e 8 casos (8%) de tratamento conservador sem abordagem cirúrgica.

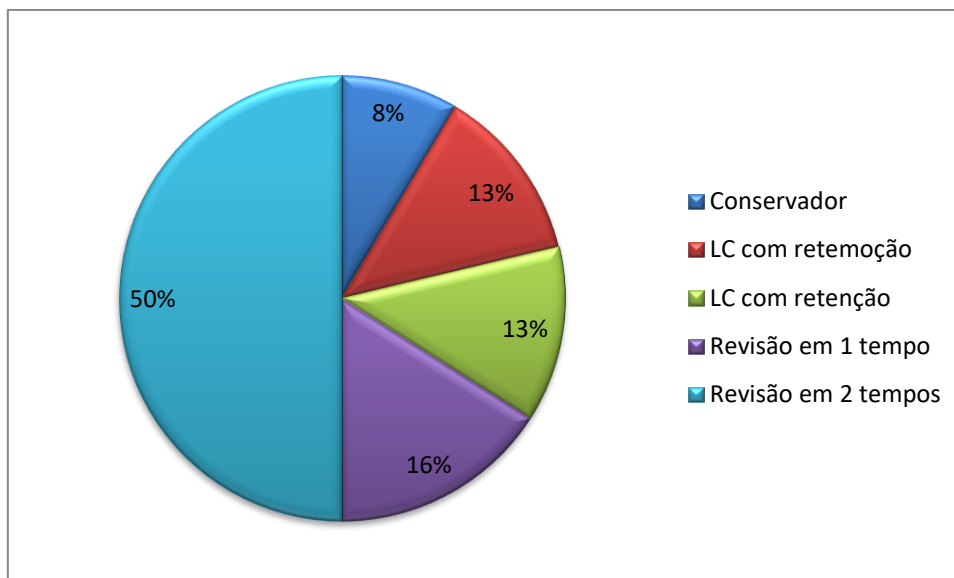


Figura 17 - Conduta inicial nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

Entre os 47 pacientes que foram submetidos à revisão em dois tempos, o cimento ortopédico com antifúngico foi utilizado em 15 oportunidades (32%) sendo a anfotericina B o principal antifúngico utilizado, seguido de fluconazol e da combinação voriconazol e anfotericina B, como pode ser visto na Figura 18.

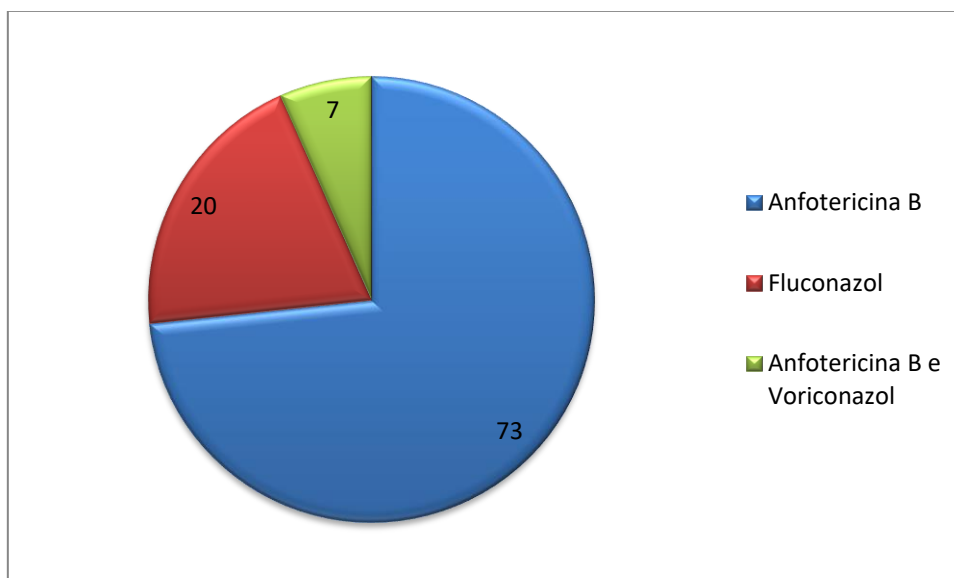


Figura 18 - Antifúngicos utilizados no cimento ortopédico nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. submetidos à revisão em dois tempos (n=15)

O tempo entre a remoção da prótese e a recolocação nos casos de revisão em dois tempos foi descrita em 22 oportunidades sendo a mediana de 23,5 semanas variando entre 2,6 e 71 semanas e intervalo interquartil variando entre 16 e 24 semanas, como pode ser visto em detalhes na Figura 19.

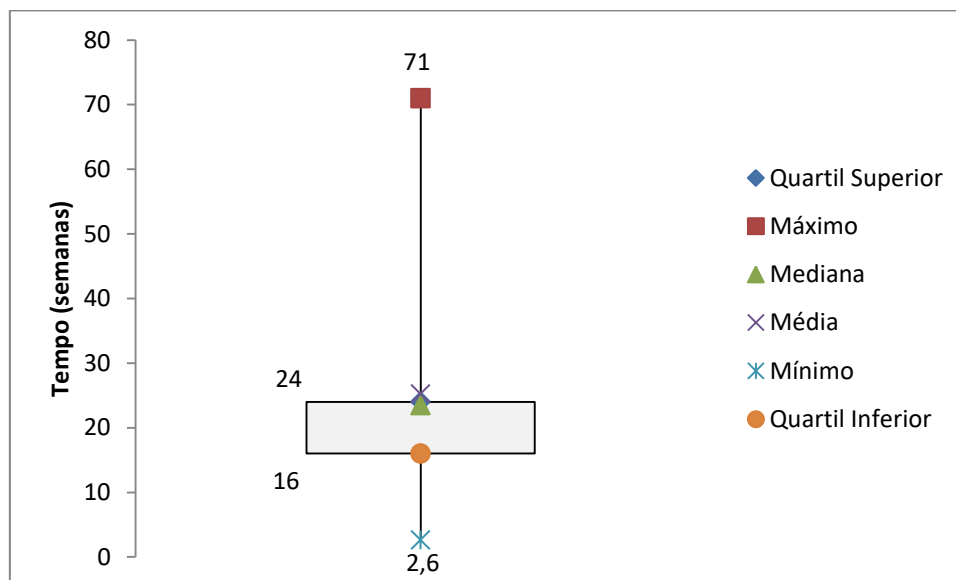


Figura 19 – Gráfico de caixas do tempo transcorrido entre remoção da prótese e revisão para os casos de infecção nos quais a conduta inicial foi a revisão em dois tempos (n=22)

4.1.6. Em relação ao tratamento antifúngico indicado na conduta inicial

Entre os 94 casos de infecção em prótese articular por *Candida spp.*, a associação de antifúngicos como parte do tratamento foi utilizada em 27 casos (29%) enquanto a monoterapia foi utilizada em 67 casos (71%).

A principal combinação de antifúngicos utilizada foi a anfotericina B associada a 5-fluocitosina. Esta combinação foi utilizada em 14 casos (52%), seguida da combinação de azólicos com 5-flucitosina em cinco casos (18%), anfotericina B e azólicos em três casos (11%), azólicos e equinocandinas em três casos (11%), anfotericina B e equinocandina em um caso (4%) e equinocandina e 5-flucitocina em um caso (4%). Estes dados estão dispostos graficamente na Figura 20.

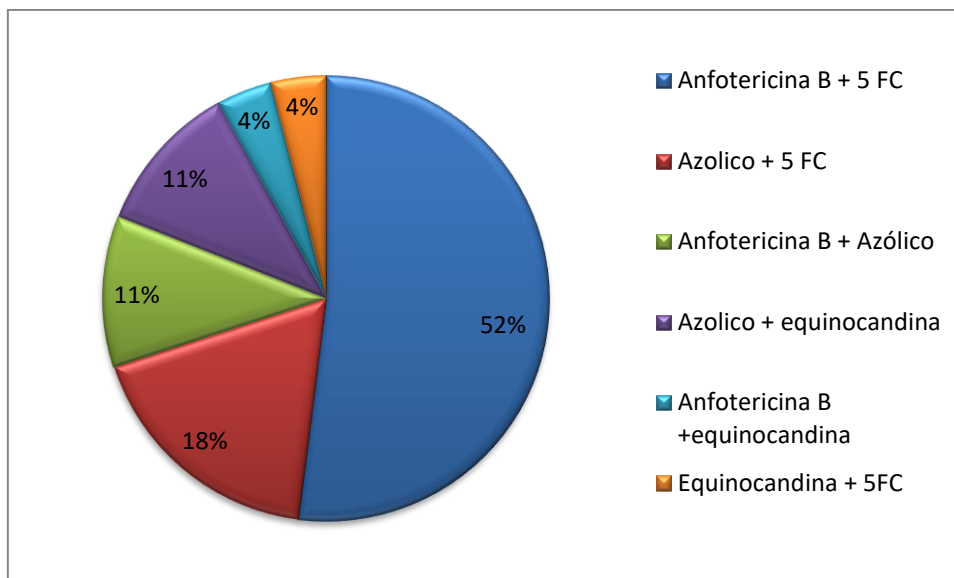


Figura 20 - Distribuição das combinações de terapia dupla no tratamento dos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=27)

O tempo de utilização do tratamento combinado foi reportado em 24 dos 27 casos. A mediana de utilização foi de duas semanas, variando entre uma e 22 semanas e intervalo interquartil de 6,1 semanas (1,4 a 7,5 semanas). Estes dados estão representados na Figura 21..

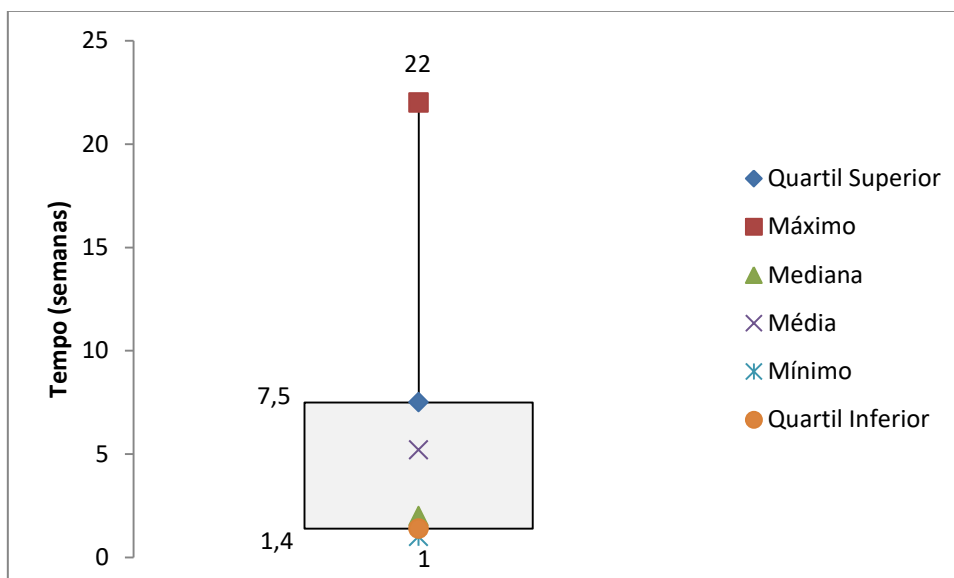


Figura 21 – Gráfico de caixas do tempo de uso da terapia dupla nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=24)

A anfotericina B fez parte do esquema de tratamento de 32 casos (34%) e o principal fármaco utilizado no tratamento das infecções foi o fluconazol. Este foi utilizado como fármaco principal antifúngico em 60 casos (64%) enquanto a anfotericina B foi o principal fármaco em 21 casos (22%), seguida de voriconazol em seis casos (7%), cetoconazol em quatro casos (4%), 5-flucitocina em um caso (1%), anfotericina lipossomal em um caso (1%) e itraconazol em um caso (1%). Os dados estão apresentados na Figura 22.

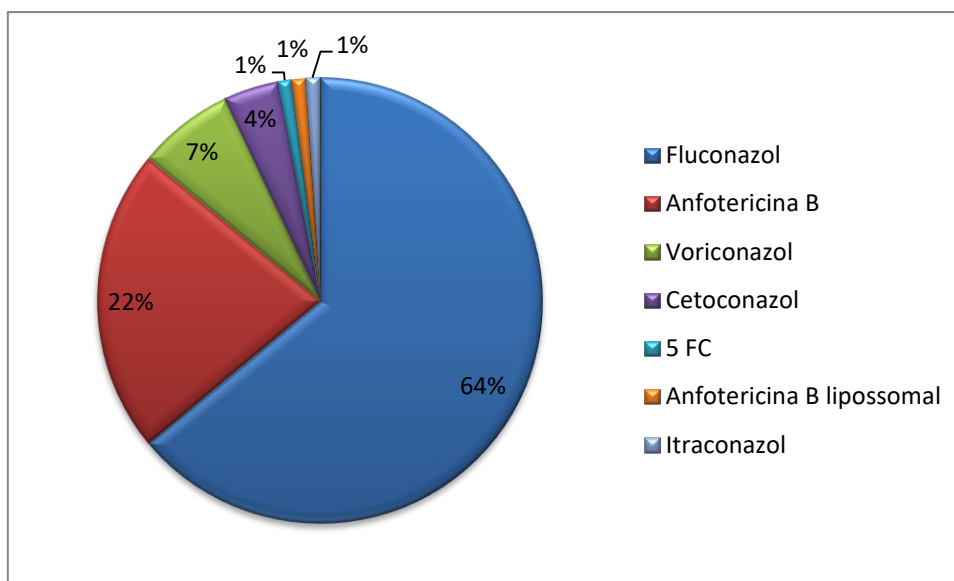


Figura 22 - Principais antifúngicos utilizados no tratamento das infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

A análise do tempo total de tratamento foi possível em 75 casos. A mediana foi de dez semanas variando entre 1,4 e 72 semanas e intervalo interquartil variando entre seis e 28 semanas como graficamente exposto na Figura 23.

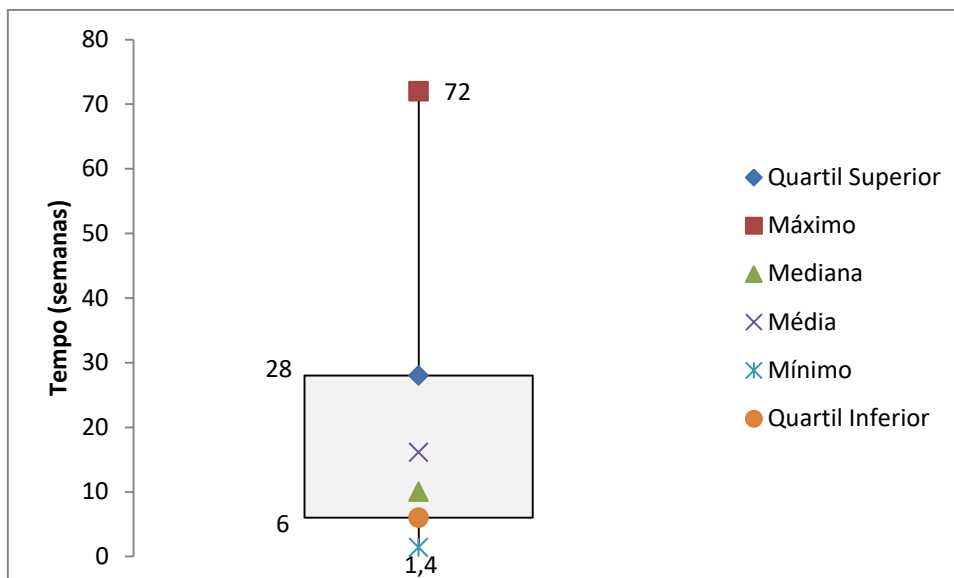


Figura 23 – Gráfico de caixas do tempo total de tratamento antifúngico nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=75)

4.1.7. Em relação ao desfecho da conduta inicial nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp.

Dos 94 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp., a conduta inicial levou a um desfecho favorável em 58 casos (62%) como apresentado na Figura 24.

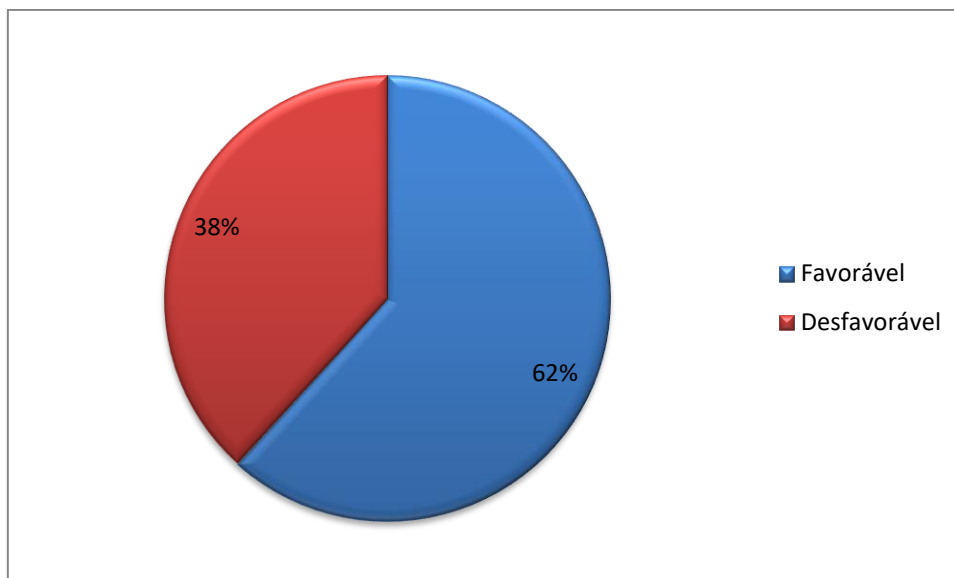


Figura 24 - Desfecho da conduta inicial nos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

Entre os desfechos desfavoráveis foram identificadas 35 recidivas locais e uma amputação.

O tempo de seguimento foi obtido em 88 casos tendo mediana de 30 meses com amplitude variando entre zero e 84 meses e intervalo interquartil variando entre 23 e 48 meses como disposto graficamente na Figura 25.

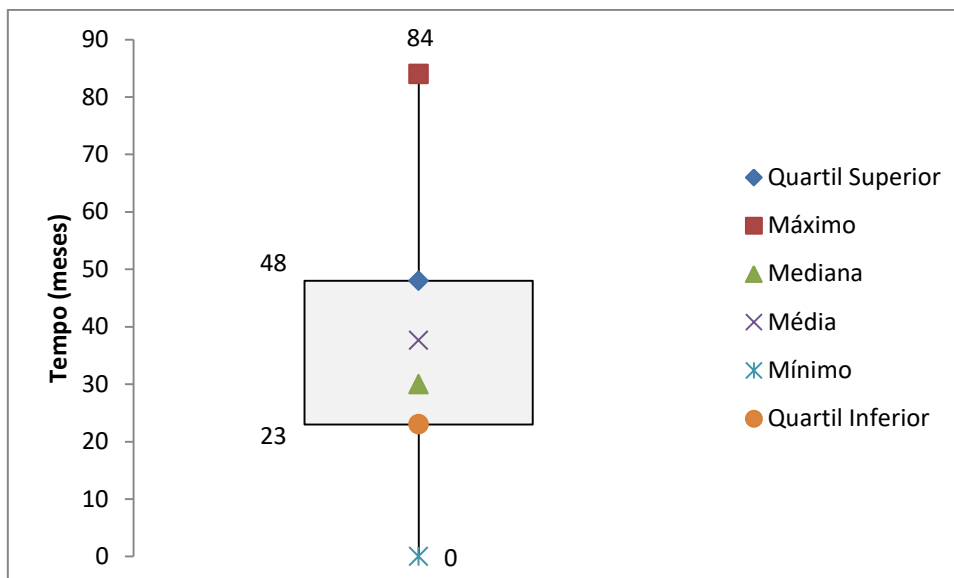


Figura 25 - Gráfico de caixas do tempo de seguimento dos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=88)

4.1.8. Em relação a conduta final que levou ao desfecho do caso de infecção em prótese articular por *Candida* spp.

Entre os 36 casos com evolução desfavorável após a indicação da conduta inicial, 25 (69%) foram submetidos à limpeza cirúrgica com remoção da prótese, cinco foram submetidos a tratamento conservador (14%), quatro foram submetidos à revisão em dois tempos (11%) e um foi submetido à revisão em um tempo (3%). Os dados estão representados na Figura 26.

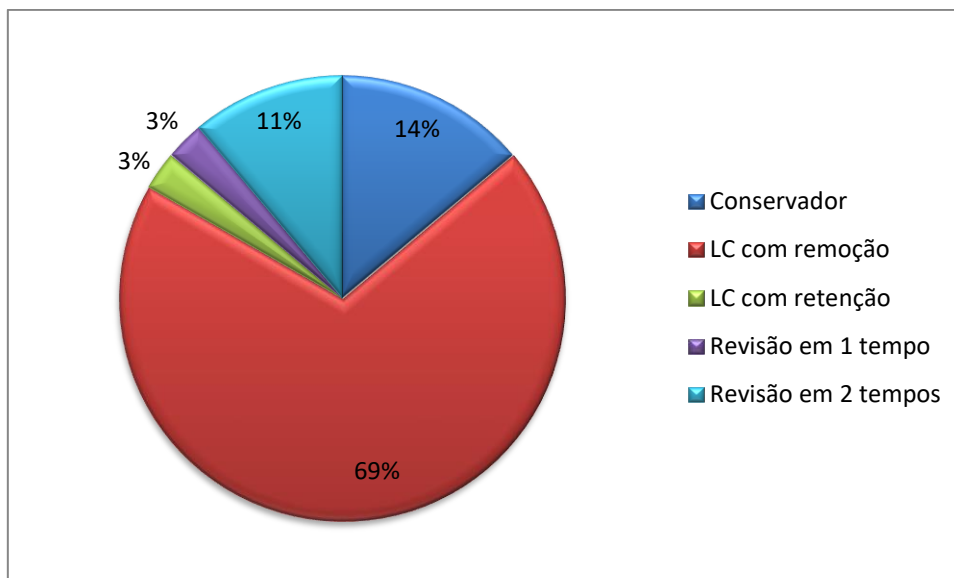


Figura 26 - Conduta que levou ao desfecho final após evolução desfavorável na conduta inicial dos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=36)

Dos pacientes com necessidade de indicação de novas condutas após evolução inicial desfavorável, 19 (53%) apresentaram remissão, dez (28%) permaneceram em tratamento crônico supressivo, quatro (11%) apresentaram óbito relacionado à infecção e três (8%) foram submetidos à amputação. Os dados estão representados graficamente na Figura 27.

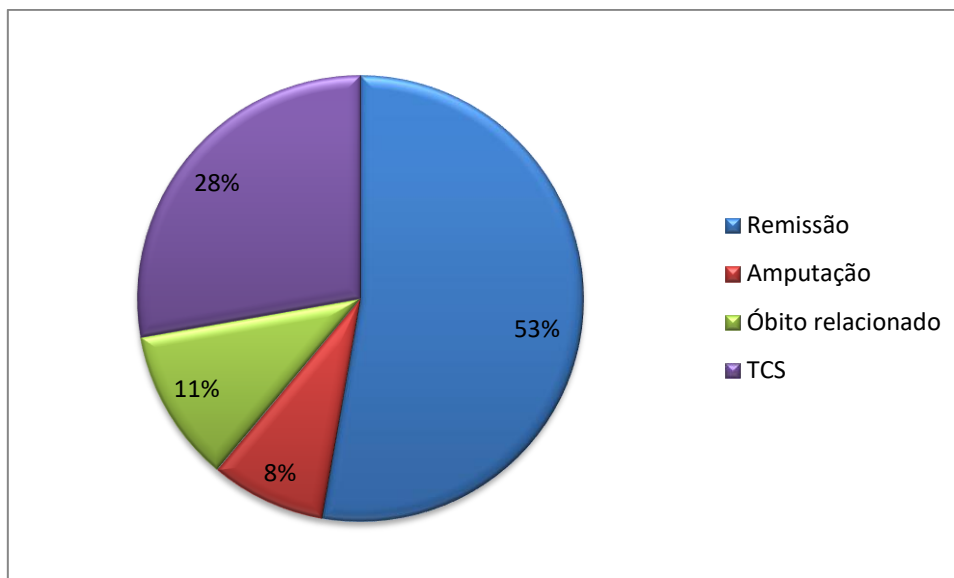


Figura 27 - Desfecho da conduta final após evolução desfavorável na conduta inicial dos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=36)

4.1.9. Em relação à avaliação da melhor conduta inicial capaz de levar a um desfecho favorável

4.1.9.1. Comparação entre tratamento cirúrgico *versus* tratamento conservador

Entre os 94 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp., 86 (91%) foram submetidos à tratamento cirúrgico inicial enquanto oito (9%) foram submetidos à tratamento conservador.

A comparação entre os dois grupos permite perceber que não existe diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo, idade, comorbidades ou presença de fatores de risco associados à infecção fúngica, como pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4 - Dados comparativos referentes a sexo, idade, comorbidades e presença de fatores de risco para infecção fúngica entre grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador (n=45)

	Tratamento conservador (n=8)	Tratamento cirúrgico (n=86)	Valor de <i>p</i>
Sexo			
Masculino (n) %	(4) 50	(42) 49	
Feminino (n) %	(4) 50	(44) 51	1,00 ^a
Idade			
Média (anos)	65,2	67,3	0,67 ^b
Comorbidades			
<i>Diabetes mellitus</i> (n) %	(2) 25	(21) 24	1,00 ^a
IRC (n) %	(0) 0	(7) 8	1,00 ^a
Doença reumatológica (n) %	(3) 38	(10) 12	0,08 ^a
Neoplasia (n) %	(0) 0	(5) 6	1,00 ^a
Cardiopatía (n) %	(1) 13	(7) 8	0,52 ^a
Terapia imunossupressora (n) %	(2) 25	(6) 7	0,14 ^a
Infecção pelo HIV	(0) 0	(1) 1	1,00 ^a
Antecedentes			
Uso de antimicrobiano prévio (n) %	(0) 0	(6) 7	0,14 ^a
Infecção fúngica prévia (n) %	(0) 0	(14) 16	0,60 ^a
Administração intra-articular de medicamentos (n) %	(1) 13	(1) 1	0,16 ^a
Punção articular prévia (n) %	(0) 0	(1) 1	1,00 ^a
Infecção articular prévia (n) %	(0) 0	(23) 27	0,19 ^a
Múltiplas abordagens prévias (n) %	(2) 25	(30) 35	0,71 ^a
Fator de risco para infecção fúngica (n) %	(4) 50	(57) 66	0,45 ^a

^a Teste Exato de Fisher ^b Teste *t* de student

Em relação aos fatores associados à etiologia, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à espécie de *Candida* identificada, bem como a consideração da cultura como contaminação, a realização do teste de sensibilidade ou a coinfeção bacteriana, como pode ser visto na Tabela 5.

Tabela 5 - Dados comparativos referentes fatores associados à etiologia entre grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador (n=94)

	Tratamento conservador (n=8)	Tratamento cirúrgico (n=86)	Valor de <i>p</i>
Etiologia			
Cultura não valorizada (n) %	(1) 13	(8) 9	0,57 ^a
<i>Candida</i> não <i>albicans</i> (n) %	(6) 75	(45) 52	0,28 ^a
Coinfeção bacteriana (n) %	(0) 0	(13) 15	0,57 ^a
Teste de sensibilidade (n) %	(3) 38	(35) 41	1,00 ^a

^a Teste Exato de Fisher

Não houve diferença estatisticamente significante em relação à topografia da prótese como evidenciado na Tabela 6.

Tabela 6 - Dados comparativos referentes topografia e indicação do implante entre grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador (n=94)

	Tratamento conservador (n=8)	Tratamento cirúrgico (n=86)	Valor de <i>p</i>
Topografia			
Quadril (n) %	(2) 25	(45) 52	
Joelho (n) %	(6) 75	(40) 47	0,22 ^a
Ombro (n) %	(0) 0	(1) 1	

^a Teste Exato de Fisher

O uso de terapia combinada e o uso de anfotericina B como parte do tratamento antifúngico não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, assim como o principal antifúngico utilizado no tratamento, como pode ser visto na Tabela 7.

Tabela 7 - Dados comparativos referentes terapia antifúngica entre o grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador (n=94)

	Tratamento conservador (n=8)	Tratamento cirúrgico (n=86)	Valor de <i>p</i>
Terapia antifúngica			
Terapia combinada (n) %	(4) 50	(23) 27	0,22 ^a
Uso de anfotericina B no esquema (n) %	(4) 50	(28) 33	0,44 ^a
Principal antifúngico do tratamento			
Anfotericina B (n) %	(2) 25	(20) 23	
Azólico (n) %	(5) 63	(66) 77	0,13 ^a
5-Flucitosina (n) %	(1) 12	(0) 0	

^a Teste Exato de Fisher

Em relação ao desfecho da conduta inicial, o grupo que foi submetido a tratamento conservador teve desfecho favorável em 25% dos casos e o grupo submetido a tratamento cirúrgico teve desfecho favorável em 65% dos casos ($p=0,05$), como exposto na Tabela 8 e Figura 28.

Tabela 8 - Dados comparativos referentes ao desfecho entre o grupo submetido a tratamento cirúrgico e grupo submetido a tratamento conservador (n=94)

	Tratamento conservador (n=8)	Tratamento cirúrgico (n=86)	Valor de <i>p</i>
Desfecho			
Favorável (n) %	(2) 25	(56) 65	0,05^a
Desfavorável (n) %	(6) 75	(30) 35	

^a Teste Exato de Fisher

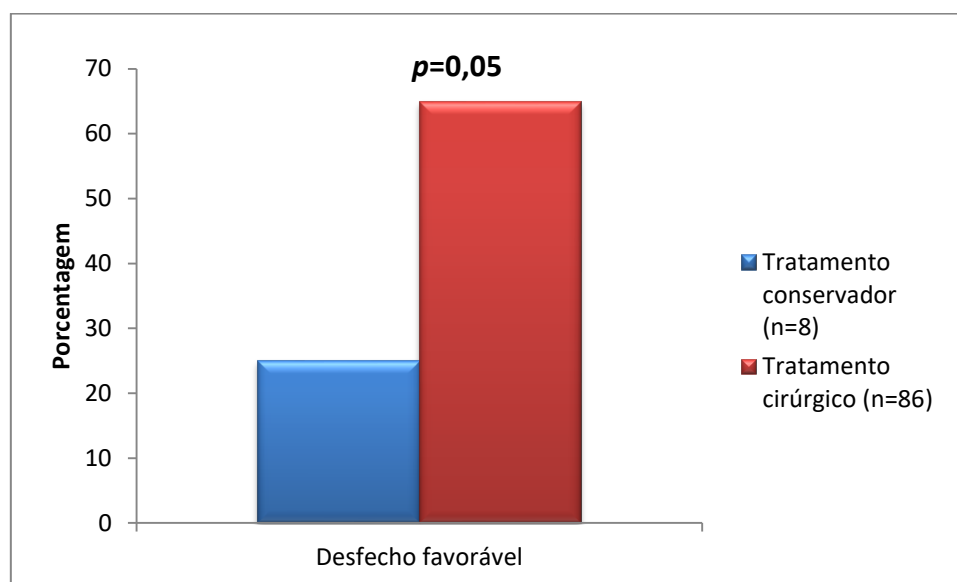


Figura 28 - Comparação entre desfechos favoráveis entre os pacientes com tratamento conservador *versus* tratamento cirúrgico em pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

4.1.9.2. Comparação entre tratamento combinado *versus* monoterapia

Entre os 94 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp., 67 (71%) foram submetidos à monoterapia na conduta inicial enquanto 27 (29%) foram submetidos à tratamento combinado.

A comparação entre os dois grupos permite perceber que o grupo do tratamento combinado é composto por mais pacientes do sexo feminino e não existe diferença estatisticamente significativa em relação a idade, comorbidades ou presença de fatores de risco associados à infecção fúngica, como pode ser visto na Tabela 9.

Tabela 9 - Dados comparativos referentes a sexo, idade, comorbidades e presença de fatores de risco para infecção fúngica entre grupo submetido a tratamento combinado e grupo submetido a monoterapia (n=94)

	Tratamento combinado (n=27)	Monoterapia (n=67)	Valor de <i>p</i>
Sexo			
Masculino (n) %	(8) 30	(38) 57	0,02^c
Feminino (n) %	(19) 70	(29) 43	
Idade			
Média (anos)	67,9	66,8	0,70 ^b
Comorbidades			
<i>Diabetes mellitus</i> (n) %	(8) 30	(15) 22	0,46 ^c
IRC (n) %	(0) 0	(7) 10	0,19 ^a
Doença reumatológica (n) %	(6) 22	(7) 10	0,19 ^a
Neoplasia (n) %	(1) 4	(4) 6	1,00 ^a
Cardiopatía (n) %	(2) 7	(6) 9	1,00 ^a
Terapia imunossupressora (n) %	(4) 15	(4) 6	0,22 ^a
Infecção pelo HIV	(0) 0	(1) (1)	1,00 ^a
Antecedentes			
Uso de antimicrobiano prévio (n) %	(0) 0	(6) 9	0,18 ^a
Infecção fúngica prévia (n) %	(3) 11	(20) 30	0,07 ^a
Administração intra-articular de medicamentos (n) %	(2) 7	(0) 0	0,08 ^a
Punção articular prévia (n) %	(0) 0	(1) 1	1,00 ^a
Infecção articular prévia (n) %	(8) 30	(15) 22	0,46 ^c
Múltiplas abordagens prévias (n) %	(12) 44	(20) 30	0,18 ^c
Fator de risco para infecção fúngica (n) %	(19) 70	42 (63)	0,48 ^c

^a Teste Exato de Fisher ^b Test *t* de student ^c Teste do χ^2

Em relação aos fatores associados à etiologia, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à espécie de *Candida* identificada, bem como a consideração da cultura como contaminação, a realização do teste de sensibilidade ou a coinfeção bacteriana, como pode ser visto na Tabela 10.

Tabela 10 - Dados comparativos referentes fatores associados à etiologia entre grupo submetido a tratamento combinado e grupo submetido a monoterapia (n=94)

	Tratamento combinado (n=27)	Monoterapia (n=67)	Valor de <i>p</i>
Etiologia			
Cultura não valorizada (n) %	(1) 4	(8) 12	0,44 ^a
<i>Candida</i> não <i>albicans</i> (n) %	(16) 59	(35) 52	0,38 ^c
Coinfeção bacteriana (n) %	(2) 7	(11) 16	0,34 ^a
Teste de sensibilidade (n) %	(10) 37	(28) 42	0,67 ^c

^a Teste Exato de Fisher ^c Teste do χ^2

Não houve diferença estatisticamente significante em relação à topografia da prótese, como evidenciado na Tabela 11.

Tabela 11 - Dados comparativos referentes topografia e indicação do implante entre grupo submetido a tratamento combinado e grupo submetido a monoterapia (n=94)

	Tratamento combinado (n=27)	Monoterapia (n=67)	Valor de <i>p</i>
Topografia			
Quadril (n) %	(12) 44	(35) 52	
Joelho (n) %	(15) 56	(31) 46	0,64 ^a
Ombro (n) %	(0) 0	(1) 1	

^a Teste Exato de Fisher

Em relação à conduta inicial proposta, os pacientes do grupo do tratamento combinado foram submetido a mais revisões em um tempo enquanto os pacientes do grupo da monoterapia foram submetido a mais revisões em dois tempos, como pode ser visto na Tabela 12.

Tabela 12 - Dados comparativos referentes a conduta inicial entre o grupo submetido a tratamento combinado e o grupo submetido a monoterapia (n=94)

	Tratamento combinado (n=27)	Monoterapia (n=67)	Valor de <i>p</i>
Conduta inicial			
Conservadora (n) %	(4) 15	(4) 6	
Limpeza cirúrgica com remoção (n) %	(3) 11	(9) 13	
Limpeza cirúrgica com retenção (n) %	(2) 7	(10) 15	<0,01^a
Revisão em um tempo (n) %	(10) 37	(5) 7	
Revisão em dois tempos (n) %	(8) 30	(39) 58	

^a Teste Exato de Fisher

O uso de anfotericina B no esquema de tratamento ocorreu em 18 casos (67%) no grupo de tratamento combinado e em 14 casos (14%) no grupo de tratamento com monoterapia ($p < 0,01$). O grupo do tratamento combinado teve a anfotericina B como principal antifúngico enquanto o grupo da monoterapia teve o fluconazol como principal antifúngico ($p = 0,02$), como demonstrado na Tabela 13.

Tabela 13 - Dados comparativos referentes terapia antifúngica entre o grupo submetido a tratamento combinado e o grupo submetido a monoterapia (n=94)

	Tratamento combinado (n=27)	Monoterapia (n=67)	Valor de p
Principal antifúngico do tratamento			
Anfotericina B (n) %	(10) 37	(12) 18	
Azólico (n) %	(16) 59	(55) 82	0,02^a
5-flucitosina (n) %	(1) 4	(0) 0	
Anfotericina B presente no tratamento (n) %	(18) 67	(14) 21	<0,01^c

^a Teste Exato de Fisher ^c Teste do χ^2

Em relação ao desfecho da conduta inicial, o grupo que foi submetido a tratamento combinado teve desfecho favorável em 74% dos casos e o grupo submetido a monoterapia teve desfecho favorável em 57% porém sem significância estatística, como pode ser visto na Tabela 14 e Figura 29.

Tabela 14 - Dados comparativos referentes ao desfecho entre o grupo submetido a tratamento combinado e o grupo submetido a monoterapia (n=94)

	Tratamento combinado (n=27)	Monoterapia (n=67)	Valor de p
Desfecho			
Favorável (n) %	(20) 74	(38) 57	0,12 ^c
Desfavorável (n) %	(7) 26	(29) 43	

^c Teste do χ^2

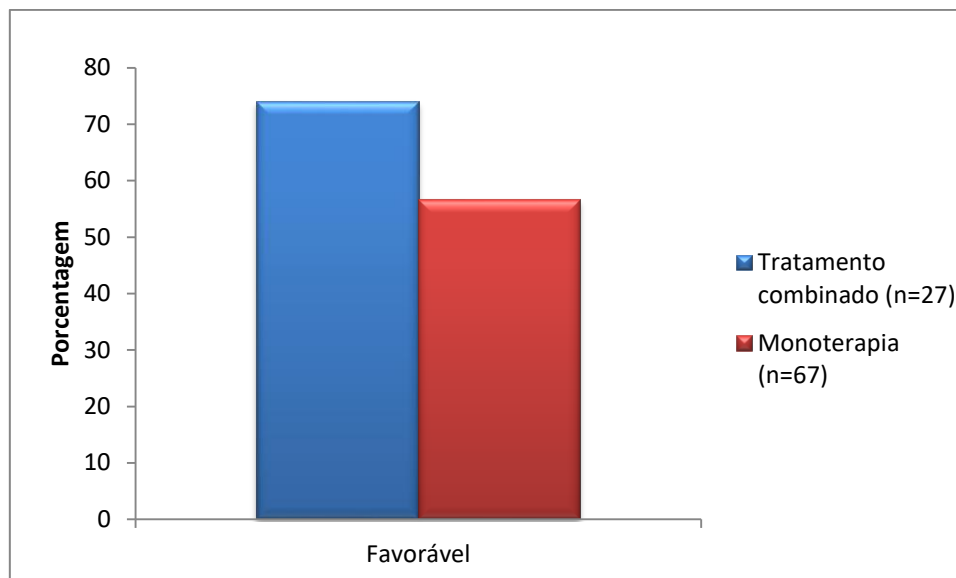


Figura 29 - Desfecho favorável entre os pacientes com tratamento combinado *versus* monoterapia em pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=94)

4.1.9.3. Comparação entre revisão em um tempo *versus* revisão em dois tempos

Entre os 62 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. submetidos à revisão, 47 (76%) foram submetidos à revisão em dois tempos na conduta inicial e 15 (24%) foram submetidos à revisão em um tempo.

A comparação entre os dois grupos permite perceber que não existe diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo e idade. Os pacientes no grupo submetido à revisão em um tempo apresentaram maior frequência de cardiopatia e foram mais expostos à múltiplas abordagens prévias ao diagnóstico que o grupo submetido à revisão em dois tempos como pode ser visto na Tabela 15.

Tabela 15 - Dados comparativos referentes a sexo, idade, comorbidades e presença de fatores de risco para infecção fúngica entre grupo submetido à revisão em um tempo e grupo submetido à revisão em dois tempos (n=62)

	Revisão em um tempo (n=15)	Revisão em dois tempos (n=47)	Valor de <i>p</i>
Sexo			
Masculino (n) %	(6) 40	(25) 53	0,79 ^c
Feminino (n) %	(9) 60	(22) 47	
Idade			
Média (anos)	69,3	65,5	0,36 ^b
Comorbidades			
<i>Diabetes mellitus</i> (n) %	(6) 40	(11) 23	0,72 ^a
IRC (n) %	(0) 0	(7) 15	0,18 ^a
Doença reumatológica (n) %	(0) 0	(5) 11	0,32 ^a
Neoplasia (n) %	(0) 0	(2) 4	1,00 ^a
Cardiopatía (n) %	(3) 20	(1) 2	0,04^a
Infecção pelo HIV	(0) 0	(1) 2	1,00 ^a
Antecedentes			
Uso de antimicrobiano prévio (n) %	(1) 7	(3) 6	1,00 ^a
Infecção fúngica prévia (n) %	(4) 27	(7) 15	0,44 ^a
Administração intra-articular de medicamentos (n) %	(0) 0	(1) 2	1,00 ^a
Punção articular prévia (n) %	(0) 0	(1) 2	1,00 ^a
Infecção articular prévia (n) %	(6) 40	(11) 23	0,32 ^a
Múltiplas abordagens prévias (n) %	(10) 67	(13) 28	<0,01^c
Fator de risco para infecção fúngica (n) %	(12) 80	(32) 68	0,32 ^a

^a Teste Exato de Fisher ^b Teste *t* de student ^c Teste do χ^2

Em relação aos fatores associados à etiologia, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à espécie de *Candida* identificada, bem como a consideração da cultura como contaminação ou a coinfeção bacteriana porém as cepas identificadas no grupo submetido a revisão em dois tempos foi submetida à teste de sensibilidade com maior frequência, como pode ser visto na Tabela 16.

Tabela 16 - Dados comparativos referentes fatores associados à etiologia entre grupo submetido a revisão em um tempo e grupo revisão em dois tempos (n=62)

	Revisão em um tempo (n=15)	Revisão em dois tempos (n=47)	Valor de <i>p</i>
Etiologia			
Cultura não valorizada (n) %	(0) 0	(3) 6	1,00 ^a
<i>Candida</i> não <i>albicans</i> (n) %	(6) 40	(24) 51	0,56 ^a
Coinfecção bacteriana (n) %	(2) 13	(10) 21	0,71 ^a
Teste de sensibilidade (n) %	(3) 20	(28) 60	0,02^a

^a Teste Exato de Fisher

Não houve diferença estatisticamente significante em relação à topografia da prótese, como evidenciado na Tabela 17.

Tabela 17 - Dados comparativos referentes topografia e indicação do implante entre grupo submetido à revisão em um tempo e grupo submetido à revisão em dois tempos (n=62)

	Revisão em um tempo (n=15)	Revisão em dois tempos (n=47)	Valor de <i>p</i>
Topografia			
Quadril (n) %	(9) 60	(24) 51	0,57 ^a
Joelho (n) %	(6) 40	(23) 49	

^a Teste Exato de Fisher

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao uso de anfotericina B no esquema de tratamento ou em relação a principal classe de antifúngico entre os grupos de revisão em um tempo e revisão em dois tempos porém o grupo submetido à revisão em um tempo fez uso de tratamento combinado com maior frequência que o grupo submetido à revisão em dois tempos, como pode ser visto na Tabela 18.

Tabela 18 - Dados comparativos referentes terapia antifúngica entre o grupo submetido à revisão em um tempo e grupo submetido à revisão em dois tempos (n=62)

	Revisão em um tempo (n=15)	Revisão em dois tempos (n=47)	Valor de <i>p</i>
Principal antifúngico do tratamento			
Anfotericina B (n) %	(4) 27	(7) 15	0,11 ^a
Azólico (n) %	(11) 73	(40) 86	
Anfotericina B presente no tratamento (n) %	(7) 47	(11) 23	0,10 ^a
Tratamento combinado (n) %	(10) 67	(8) 17	<0,01 ^a

^aTeste Exato de Fisher

Em relação ao desfecho, o grupo que foi submetido revisão em um tempo teve desfecho favorável em 87% dos casos e o grupo submetido à revisão em dois tempos teve desfecho favorável em 62% porém sem significância estatística, como pode ser visto na Tabela 19 e Figura 30.

Tabela 19 - Dados comparativos referentes ao desfecho entre o grupo submetido à revisão em um tempo e grupo submetido à revisão em dois tempos (n=62)

	Revisão em um tempo (n=15)	Revisão em dois tempos (n=47)	Valor de <i>p</i>
Desfecho			
Favorável (n) %	(13) 87	(29) 62	0,11 ^a
Desfavorável (n) %	(2) 13	(18) 38	

^aTeste Exato de Fisher

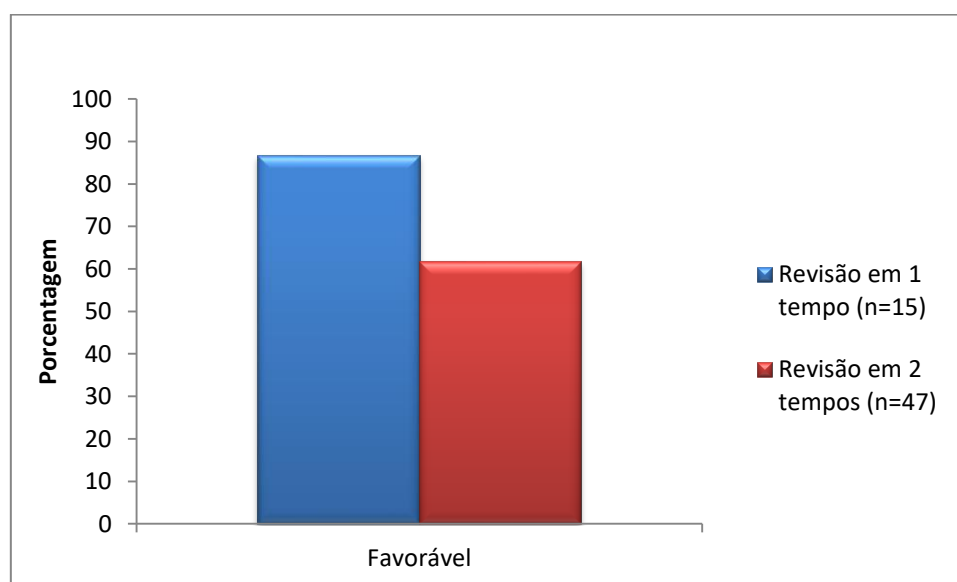


Figura 30 - Desfecho favorável entre os pacientes submetidos à revisão em um tempo e submetidos à revisão em dois tempos em pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. (n=62)

4.1.9.4. Comparação entre uso de cimento ortopédico com e sem antifúngico nas revisões em dois tempos

Entre os 47 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. submetidos à revisão em dois tempos, 32 (68%) foram submetidos à revisão em dois tempos sem o uso de antifúngico no cimento ortopédico enquanto 15 (32%) foram submetidos à revisão em dois tempos com o uso antifúngico no cimento ortopédico.

A comparação entre os dois grupos permite perceber que não existe diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo, idade e comorbidades. Os pacientes no grupo submetido à revisão em dois tempos sem uso de antifúngico no cimento ortopédico apresentaram maior frequência de exposição à fatores de risco para infecção fúngica, como pode ser visto na Tabela 20.

Tabela 20 - Dados comparativos referentes a sexo, idade, comorbidades e presença de fatores de risco para infecção fúngica entre grupo com e sem o uso de antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos (n=47)

	Sem antifúngico (n=32)	Com antifúngico (n=15)	Valor de <i>p</i>
Sexo			
Masculino (n) %	(18) 56	(7) 47	0,75 ^a
Feminino (n) %	(14) 44	(8) 53	
Idade			
Média (anos)	64,5	67,7	0,45 ^b
Comorbidades			
<i>Diabetes mellitus</i> (n) %	(8) 25	(3) 20	1,00 ^a
IRC (n) %	(7) 22	(0) 0	0,08 ^a
Doença reumatológica (n) %	(4) 13	(1) 7	1,00 ^a
Neoplasia (n) %	(2) 6	(0) 0	1,00 ^a
Cardiopatía (n) %	(0) 0	(1) 7	0,32 ^a
Antecedentes			
Uso de antimicrobiano prévio (n) %	(2) 6	(1) 7	1,00 ^a
Infecção fúngica prévia (n) %	(7) 22	(0) 0	0,08 ^a
Administração intra-articular de medicamentos (n) %	(1) 3	(0) 0	1,00 ^a
Punção articular prévia (n) %	(1) 3	(0) 0	1,00 ^a
Infecção articular prévia (n) %	(9) 28	(2) 13	0,46 ^a
Múltiplas abordagens prévias (n) %	(10) 31	(10) 20	0,50 ^a
Fator de risco para infecção fúngica (n) %	(25) 78	(7) 47	0,05^a

^a Teste Exato de Fisher ^b Teste *t* de student

Em relação aos fatores associados à etiologia, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à espécie de *Candida* identificada, bem como a consideração da cultura, como contaminação, coinfeção bacteriana ou realização de teste de sensibilidade entre as cepas isoladas como pode ser visto na Tabela 21.

Tabela 21 - Dados comparativos referentes fatores associados à etiologia entre grupo com e sem o uso de antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos (n=47)

	Sem antifúngico (n=32)	Com antifúngico (n=15)	Valor de <i>p</i>
Etiologia			
Cultura não valorizada (n) %	(2) 6	(1) 7	1,00 ^a
<i>Candida</i> não <i>albicans</i> (n) %	(14) 44	(10) 67	0,21 ^a
Coinfecção bacteriana (n) %	(7) 22	(3) 20	1,00 ^a
Teste de sensibilidade (n) %	(18) 56	(10) 67	0,54 ^a

^aTeste Exato de Fisher

Não houve diferença estatisticamente significante em relação à topografia da prótese entre os grupos submetidos à revisão em dois tempos com e sem uso de antifúngico no cimento ortopédico como evidenciado na Tabela 22.

Tabela 22 - Dados comparativos referentes topografia e indicação do implante entre grupo com e sem o uso de antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos (n=47)

	Sem antifúngico (n=32)	Com antifúngico (n=15)	Valor de <i>p</i>
Topografia			
Quadril (n) %	(18) 56	(6) 40	0,34 ^a
Joelho (n) %	(14) 44	(9) 60	

^aTeste Exato de Fisher

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de azólicos ou anfotericina B com principal antifúngico no tratamento entre os pacientes submetidos à revisão em dois tempos com ou sem uso de antifúngico no cimento ortopédico porém o grupo cujo antifúngico não foi adicionado ao cimento ortopédico fez uso de tratamento combinado de antifúngicos com maior frequência como pode ser visto na Tabela 23.

Tabela 23 - Dados comparativos referentes terapia antifúngica entre grupo com e sem o uso de antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos

	Sem antifúngico (n=32)	Com antifúngico (n=15)	Valor de <i>p</i>
Principal antifúngico do tratamento			
Anfotericina B (n) %	(7) 22	(0) 0	0,08 ^a
Azólico (n) %	(25) 78	(15) 100	
Tratamento combinado (n) %	(8) 25	(0) 0	0,04^a

^aTeste Exato de Fisher

Em relação ao desfecho, o grupo que foi submetido revisão em dois tempos e uso de antifúngico no cimento ortopédico teve desfecho favorável em 87% dos casos e o grupo submetido à revisão em dois tempos sem uso de antifúngico no cimento ortopédico teve desfecho favorável em 50% dos casos com significância estatística, como pode ser visto na Tabela 24 e Figura 31.

Tabela 24 - Dados comparativos referentes ao desfecho entre grupo com e sem uso de antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos

	Sem antifúngico (n=32)	Com antifúngico (n=15)	Valor de <i>p</i>
Desfecho			
Favorável (n) %	(16) 50	(13) 87	0,02^a
Desfavorável (n) %	(16) 50	(2) 13	

^a Teste Exato de Fisher

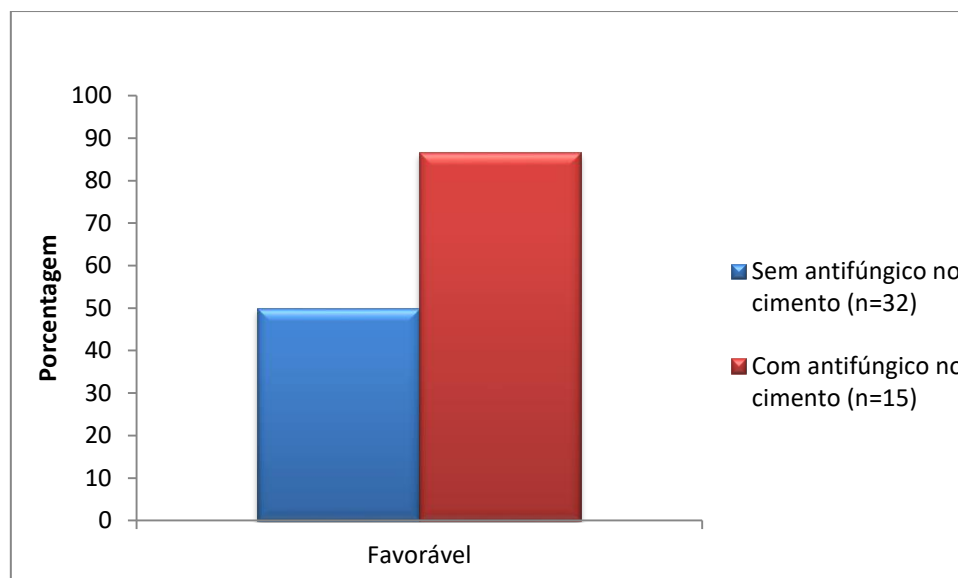


Figura 31 - Desfecho favorável entre grupo com e sem antifúngico no cimento ortopédico submetidos à revisão em dois tempos (n=47)

4.2. Resultados referentes à série de casos

Após levantamento dos prontuários foram detectados 11 casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina da USP entre 2007 e 2014.

Os dados referentes ao sexo, idade, comorbidades e antecedentes pessoais dos pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. podem ser analisados no Anexo 2.

Dos 11 casos de infecção por *Candida* spp. em prótese articular, seis foram do sexo feminino (55%) e cinco do sexo masculino (45%) e apresentaram idade média de 65,1 anos com mediana de 63 anos variando entre 52 e 85 anos e intervalo interquartil de 13 anos (60 a 73 anos), como pode ser visto na Figura 32.

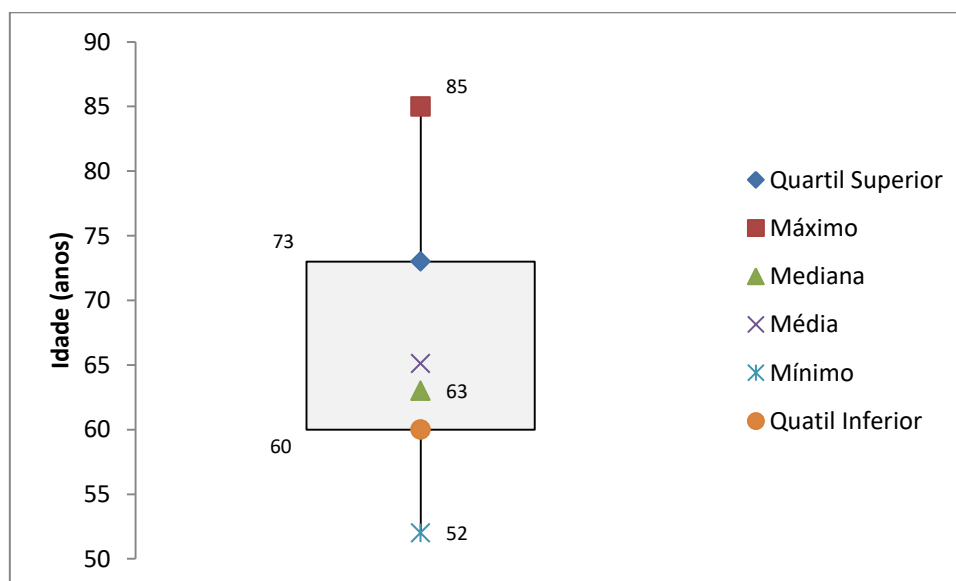


Figura 32 – Gráfico de caixas da idade dos pacientes com infecção em prótese articular por *Candida* spp. no Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da USP entre os anos de 2007 e 2014

Entre as principais comorbidades encontradas, a mais prevalente foi a cardiopatia acometendo 64% dos pacientes, seguido de quatro portadores de *diabetes*

mellitus (36%), dois pacientes em uso de terapia imunossupressora (18%), dois pacientes com doença reumatológica (18%), um pacientes com doença neoplásica (9%) e um paciente com insuficiência renal crônica (9%).

Entre os antecedentes pessoais, os mais prevalentes foram as infecção bacterianas prévias na prótese articular acometida e as múltiplas abordagens da articulação acometida com quatro ocorrências cada (36%), seguido pelo uso de antimicrobiano prévio ao diagnóstico em três oportunidades (27%) e pela ocorrência de um caso de infecção fúngica prévia (9%).

A infecção fúngica prévia ocorreu no paciente número seis (descrito no Anexo 2) e tratou-se de candidemia e osteomielite por *Candida lusitanae*, aproximadamente um ano antes do diagnóstico de infecção fúngica em prótese articular.

A presença de alguma fator de risco para infecção fúngica esteve presente em 73% dos casos descritos nesta série.

Os dados referentes aos sinais e sintomas, aos exames laboratoriais e ao exame radiológico envolvidos no diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp. estão Anexo 3.

A descrição dos sinais e sintomas foi relatada em oito dos 11 casos sendo a dor descrita em seis casos (75%), a fístula descrita em três casos (37,5%), o edema descrito em dois casos (25%), o calor local descrito em dois casos (25%) e a exposição da prótese descrita em um caso (12,5%).

A coleta do hemograma na ocasião do diagnóstico de infecção ocorreu em todos os casos e não houve leucocitose em nenhum deles sendo a mediana de leucócitos de 6340 cel/mm³ com mínimo de 4330 cel/mm³ e máximo de 8550 cel/mm³. A porcentagem de neutrófilos máxima foi de 74%.

A coleta da proteína C reativa ocorreu em nove dos 11 casos com média de 31,2 mg/dL sendo a mediana de 21 mg/dL variando entre 1,4 e 132 mg/dL.

A coleta da velocidade de hemossedimentação ocorreu em oito dos 11 casos com média de 34,8 mm/h sendo a mediana de 27 mm/h variando entre nove e 74 entre mm/h.

Os dados referentes ao diagnóstico etiológico das infecções por *Candida* spp. em prótese articular podem ser vistos na Tabela 25.

Entre os casos relatados, 45% das infecções (cinco casos) foram causadas por *Candida albicans*, 45% das infecções (cinco casos) foram causados por *Candida* não *albicans* e 10% das infecções (um caso) foram causadas pela associação de *Candida albicans* e *Candida* não *albicans*. Houve diagnóstico concomitante de infecção por *Aspergillus* spp. em um caso.

A coinfeção bacteriana esteve presente em 55% dos casos (seis casos) sendo causadas por cocos Gram positivos como agentes isolados em três oportunidades e pela associação de bacilos Gram negativos e cocos Gram positivos em três oportunidades.

Tabela 25 - Dados referentes diagnóstico etiológico dos pacientes com infecção por *Candida* spp. do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP entre os anos de 2007 e 2014

Nº	Agente isolado	Material de cultura	N culturas positivas	Coinfecção	Agente de coinfecção
1	<i>Candida albicans</i>	partes moles, osso e secreção	3	Sim	<i>Staphylococcus aureus</i>
2	<i>Candida glabrata</i>	osso	1	Sim	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
3	<i>Candida parapsilosis</i>	partes moles	1	Sim	<i>Staphylococcus hominis</i>
4	<i>Candida parapsilosis</i>	material biológico de fêmur	1	Não	
5	<i>Candida albicans</i>	partes moles e osso	2	Sim	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
6	<i>Candida parapsilosis</i>	material biológico	1	Não	
7	<i>Candida albicans</i> e <i>Candida parapsilosis</i>	partes moles, material biológico, líquido sinovial, fio de sutura	8	Não	
8	<i>Candida albicans</i> e <i>Aspergillus spp.</i>	sinóvia, líquido sinovial, pele	2	Sim	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>
9	<i>Candida lusitaniae</i>	canal femoral, partes moles	4	Não	
10	<i>Candida albicans</i>	cimento ortopédico, líquido sinovial e osso	3	Não	
11	<i>Candida albicans</i>	partes moles	1	Sim	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Os dados referentes à topografia e indicação do implante, além do tempo transcorrido entre a última abordagem livre de infecção fúngica e o diagnóstico de infecção em prótese articular por *Candida* spp. podem ser vistos na Tabela 26.

Tabela 26 - Dados referentes a topografia, indicação do implante e tempo entre última abordagem livre de infecção e diagnóstico dos pacientes com infecção por *Candida* spp. do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP entre os anos de 2007 e 2014

Nº	Topografia	Tempo entre ultima abordagem e diagnóstico (semanas)	indicação
1	Quadril	6	Necrose avascular
2	Joelho	64	Não relatado
3	Joelho	352	Osteoartrite
4	Quadril	32	Osteoartrite
5	Joelho	17	Trauma
6	Quadril	144	Não relatado
7	Joelho	3	Osteoartrite
8	Joelho	10	Não relatado
9	Quadril	61	Trauma
10	Quadril	702	Não relatado
11	Quadril	519	Osteoartrite

Entre os pacientes incluídos nesta série de casos, seis eram portadores de prótese de quadril (55%) e cinco eram portadores de prótese de joelho (45%). A indicação do implante não pode ser determinada em quatro casos (36%) e tiveram como indicação a osteoartrite em quatro casos (36%), o trauma em dois casos (18%) e a necrose avascular em um caso (10%).

O tempo entre a última abordagem livre de infecção e o diagnóstico de infecção por *Candida* spp. teve média de 173,7 semanas com mediana de 61 semanas variando entre 3,3 e 702 semanas. Em uma oportunidade (9%), a infecção ocorreu em até quatro semanas após a última abordagem, em duas oportunidades (18%) ocorreu entre quatro e 12 semanas, em duas oportunidades (18%) ocorreu entre 12 e 48 semanas e em seis oportunidades (55%) ocorreu a partir de 48 semanas da última abordagem livre de infecção.

Os dados referentes à conduta inicial, tratamento antifúngico proposto, desfecho e tempo de seguimento das infecções por *Candida* spp. em prótese articular podem ser vistos na Tabela 27.

Tabela 27 - Dados referentes a conduta inicial, tratamento antifúngico, desfecho e tempo de seguimento dos pacientes com infecção por *Candida* spp. do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP entre os anos de 2007 e 2014

Nº	Conduta inicial	Tratamento antifúngico	Tempo total de tratamento (semanas)	Desfecho da conduta inicial	Tempo seguimento (meses)
1	Limpeza cirúrgica com remoção da prótese	Fluconazol 400mg/d EV 9 dias seguido de Fluconazol 300mg/d por 6 meses	24	Perda de seguimento	perda de seguimento
2	Revisão em um tempo	Itraconazol 400mg/dia por 6 meses	24	Remissão	2,1
3	Limpeza cirúrgica com remoção da prótese	Fluconazol 200mg/d EV por 30 dias	4,3	Remissão	5,6
4	Revisão em um tempo	Fluconazol 200mg/d EV por 7 dias seguido de Fluconazol 150mg/d por 6 meses	24	Remissão	84
5	Limpeza cirúrgica com remoção da prótese	Fluconazol 200mg/d EV por 30 dias	4,3	Remissão	13
6	Revisão em um tempo	Fluconazol 300mg/d VO	24	Recidiva	Em andamento
7	Limpeza cirúrgica com manutenção da prótese	Fluconazol 200mg/d EV 12 dias seguido de Fluconazol 300 mg/d por 6 meses	24	Remissão	48
8	Revisão em dois tempos	Voriconazol EV 300 mg 12/12 horas 11 dias seguido de Itraconazol 200mg 6 meses	24	Remissão	36
9	Revisão em um tempo	Micafungina 100mg EV 11 dias seguido de fluconazol 150mg/d 6 meses	24	Perda de seguimento	Perda de seguimento
10	Limpeza cirúrgica com remoção da prótese	Fluconazol 150 mg/dia VO	24	Remissão	71
11	Limpeza cirúrgica com remoção da prótese	Fluconazol 200mg/d EV	3	Remissão	74

A conduta inicial realizada com maior frequência indicação foi a limpeza cirúrgica com remoção da prótese e a revisão em um tempo. A primeira ocorreu em cinco oportunidades (45%) e a segunda ocorreu em quatro oportunidades (37%) seguidas de uma limpeza cirúrgica com retenção da prótese (9%) e uma revisão em dois tempos (9%).

Para a revisão em dois tempos, o tempo entre a limpeza e revisão foi de 5,3 semanas e não foi adicionado antifúngico no cimento ortopédico utilizado no ato operatório.

Não houve associação de antifúngicos para o tratamento das infecções diagnosticadas em nenhuma oportunidade. O uso de antifúngico endovenoso ocorreu em oito casos, sendo que, em cinco deles houve troca posterior para antifúngico administrado por via oral para término de tratamento. O tempo de uso de antifúngico endovenoso variou entre sete a 12 dias antes da troca de via de administração. A via endovenosa foi utilizada durante todo o tempo de tratamento proposto em três oportunidades.

O antifúngico mais utilizado foi o fluconazol com doses variando entre 150 mg e 400 mg por dia. Em relação a outros azólicos utilizados, o itraconazol foi utilizado em duas oportunidades e o voriconazol foi utilizado em uma oportunidade. A micafungina foi usada como parte do tratamento em uma oportunidade.

O tempo de tratamento proposto foi de 24 semanas em oito oportunidades (73%) e variou entre três e 4,3 semanas nos três casos restantes (27%). Nos três casos em que ocorreu tempo de tratamento menor que cinco semanas a limpeza cirúrgica com remoção da prótese foi o tratamento cirúrgico de escolha.

A conduta cirúrgica inicial levou o caso de infecção por *Candida* spp. em prótese articular à remissão em oito oportunidades (73%). Ocorreram duas perdas de seguimento e uma provável recidiva com indicação atual de realizar limpeza cirúrgica e revisão da prótese sob hipótese diagnóstica de infecção.

No paciente número cinco (descrito no Anexo 2) houve necessidade de realizar amputação para controle da infecção, no paciente número oito (descrito no Anexo 2), após tratamento da infecção por *Candida albicans* e *Aspergillus* spp. houve evolução

para infecção na mesma topografia por *Pseudomonas aeruginosa* sendo mantido sob tratamento crônico supressivo com ciprofloxacino e no paciente número 11 (descrito no Anexo 2), após tratamento da infecção por *Candida albicans*, houve evolução para infecção na mesma topografia por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus haemolyticus* e *Bacteroides spp.* sendo submetido à novas limpezas cirúrgicas e tratamento antibacteriano específico evoluindo com remissão da infecção.

O tempo de seguimento para os casos de remissão foram superiores a um ano em seis oportunidades variando entre 13 meses e 84 meses e foram inferiores a um ano em duas oportunidades sendo estes tempos de 2,1 e 5,6 meses.

5. DISCUSSÃO

A discussão será conduzida em duas etapas. Na primeira delas serão discutidos os resultados referentes à revisão da literatura dos casos de infecção por *Candida* spp. em prótese articular enquanto na segunda etapa serão discutidos os resultados referentes aos casos de infecção por *Candida* spp. em prótese articular do Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.1. Discussão dos resultados da revisão da literatura

A infecção associada à prótese articular está presente desde o início da utilização deste dispositivo, porém os critérios diagnósticos para esta infecção tem sido alvo de discussão ao longo deste período. As primeiras publicações que trazem critérios diagnósticos definidos são do final da década de 1990 e apresentam desacordos entre si⁽⁷¹⁾.

No ano de 2011, Parvizi et al⁽⁷²⁾ propuseram uma definição de infecção em prótese articular baseada na presença de fístula com comunicação com a prótese e da detecção do patógeno em meios de cultura em uma ou mais amostras a depender de fatores associados, tais como elevação da PCR e do VHS, leucometria total e diferencial de neutrófilos aumentados em líquido sinovial, presença de pus na articulação acometida e parâmetros histológicos.

Atualmente, os principais critérios de diagnóstico para infecção em prótese articular são os descritos pelo *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*⁽²⁹⁾ e os publicados pelo *International Consensus on Periprosthetic Joint Infection*⁽²¹⁾. Este último adotado para inclusão dos casos nesta revisão.

Entre as publicações selecionadas após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, podemos observar que o ano que divide a amostra no percentil 75 é o ano de

2012, portanto, a maior parte das publicações incluídas nesta revisão datam de anos anteriores à definição dos critérios atualmente adotados. Porém, a aplicação de critérios definidos permitiu selecionar os casos compatíveis com o diagnóstico conforme preconizado nos dias atuais.

Apesar da presença de critérios objetivos, as publicações atuais que versam sobre o diagnóstico de infecção em prótese articular pontuam que mesmo na ausência do preenchimento dos mesmos, a infecção pode ser possível e o julgamento clínico deve ser usado em determinadas situações^(21,29). Nesta revisão foram incluídos apenas os casos que preencheram os critérios pré-definidos de modo a obter uma amostra mais homogênea em relação ao diagnóstico de infecção em prótese articular.

A infecção em prótese articular por agentes fúngicos é uma entidade rara e a incidência em próteses primárias é estimada entre 0,6 e 1,4% enquanto a incidência em procedimentos subsequentes pode chegar a 3%⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Devido a raridade da doença, as publicações sobre o assunto são constituídas por relatos de casos e séries de casos e mais recentemente algumas revisões foram publicadas.

Estas revisões possuem diferenças na metodologia de inclusão de pacientes o que dificulta a comparação entre elas e entre o presente trabalho.

Kuiper et al.⁽⁷³⁾ consideram todos os casos publicados como sendo infecções definitivas em prótese articular, inclui todas as topografias de implante e todos os agentes fúngicos descritos num total de 164 casos.

Jakobs et al.⁽⁷⁴⁾ consideram que o crescimento do agente fúngico em amostra de aspirado articular ou de amostra do intraoperatório determina o diagnóstico de infecção em prótese articular. Nesta revisão, são incluídos apenas as infecções em prótese de joelho assim como todos os agentes fúngicos relatados perfazendo um total de 45 pacientes.

Schoof et al.⁽⁷⁵⁾ não citam os critérios de inclusão dos pacientes e incluem apenas pacientes com infecção em topografia do quadril, assim como todos os agentes fúngicos descritos, de modo a analisar um total de 45 pacientes.

Kim et al.⁽⁷⁶⁾ não determinam critérios de inclusão específicos quanto ao diagnóstico de infecção em prótese articular e incluem apenas pacientes com infecção

em topografia de quadril e apenas casos com etiologia por *Candida* spp. relatando ao final um total de 37 pacientes.

Cobo et al.⁽⁷⁷⁾ não descrevem critérios de inclusão ou exclusão para a revisão dos casos e incluem todas as topografias de implante possíveis incluindo apenas casos de infecções por *Candida* spp. tendo ao final da revisão 73 pacientes.

A idade em que ocorreu o diagnóstico da infecção variou entre 65 e 69 anos nas revisões recentes⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾ enquanto nesta revisão a média foi de 67,2 anos estando em concordância com os resultados já publicados na literatura.

A distribuição entre os sexos foi igualitária com discreto predomínio de acometimento no sexo feminino (51%) nesta revisão e para Jakobs et al.⁽⁷⁴⁾ porém outras publicações relatam prevalência de até 63% do sexo feminino em suas casuísticas⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾.

Os fatores de risco classicamente associados à infecção fúngica são aqueles que comprometem a resposta imunológica do indivíduo como o *diabetes mellitus*, a insuficiência renal crônica, as neoplasias, o uso de fármacos imunossupressores, a presença de doenças reumatológicas além do uso prolongado de antimicrobianos, da desnutrição, das múltiplas abordagens cirúrgicas e do antecedente de infecção em prótese articular^(23,30,73).

Nesta revisão foi encontrada a presença de ao menos um fator de risco para infecção fúngica em 64,9% dos pacientes. Outras revisões relatam a presença de ao menos um fator de risco entre 60 e 69%⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾ porém para Kuiper et al.⁽⁷³⁾ este valor pode chegar a 90%.

As comorbidades mais frequentemente descritas e reportadas nesta revisão são o *diabetes mellitus* e a presença de doença reumatológica com 24,5% e 13,8%, respectivamente. A prevalência de *diabetes mellitus* varia entre 17% e 19%^(77,78) para alguns autores e Schoof et al.⁽⁷⁵⁾ encontraram prevalência de artrite reumatóide de 22% em suas descrições.

A infecção em prótese articular por *Candida* spp. pode ocorrer através de três mecanismos fisiopatológicos: a disseminação hematogênica, a inoculação direta no momento do implante ou na punção articular e por contiguidade⁽¹⁶⁾.

A disseminação hematogênica provavelmente se dá através de candidemias detectadas ou não detectadas previamente. O antecedente de infecção fúngica prévia esteve presente em 14,9% dos pacientes desta revisão num total de 14 casos, dos quais 50% apresentaram fungemia, de modo que este mecanismo possa ter sido o responsável pelo desenvolvimento da infecção.

A contaminação da prótese por espécies de *Candida* spp. pode ocorrer durante o procedimento cirúrgico, assim, o antecedente de múltiplas abordagens prévias pode contribuir para o aumento do risco de infecção por este agente. Este antecedente esteve presente em 34% dos pacientes incluídos nesta revisão enquanto as infecções bacterianas prévias na prótese acometida ocorreram em 24,5% dos pacientes. Phelan et al.⁽²⁰⁾ relatam múltiplas abordagens prévias em 60% dos pacientes e infecção em prótese articular prévia em 40% dos pacientes. Esta diferença aparente poderia ser explicada pelo baixo número de casos descritos por aqueles autores.

Nesta revisão, o quadril e o joelho foram as topografias de implante mais frequentes (50% e 49% respectivamente) seguidas do ombro (1%). Estes resultados são semelhantes aos descritos por Cobo et. al.⁽⁷⁷⁾ porém diferem da descrição realizada por Kuiper e. al.⁽⁷³⁾ na qual a prótese de quadril esteve presente em 57% dos pacientes. A indicação do implante não foi reportada em 52% dos casos o que compromete a discussão dos dados referentes a este assunto.

O tempo decorrido entre a última abordagem livre de infecção por *Candida* spp. e o diagnóstico de infecção por este agente pode estar associado ao mecanismo fisiopatológico de aquisição da doença. Nos casos de infecção diagnosticada precocemente, a inoculação direta pode ser o principal mecanismo, enquanto que nos diagnósticos tardios, a aquisição por via hematogênica pode ser o mecanismo principal ainda que não se possa excluir casos nos quais a inoculação direta foi o mecanismo principal com tempo de latência mais prolongado⁽⁷⁹⁾.

Nesta revisão, 31% dos diagnósticos ocorrem em até 12 semanas, 60% ocorreram em até 48 semanas e 40% ocorreram acima de 48 semanas com mediana de 28 semanas. Os valores relatados nas revisões recentes reportam valores de média ou mediana que variam entre 25 e 33 meses (100 a 132 semanas)^(73,76,77). Esta diferença poderia ser explicada pelo método de coleta do dado, já que nestas revisões o valor

reportado diz respeito ao tempo entre o implante e o diagnóstico, enquanto nesta revisão foi optado reportar o tempo entre a última abordagem livre de infecção por *Candida* spp. e o diagnóstico, já que a inoculação direta é um dos mecanismos fisiopatológicos de aquisição da condição estudada. Kuiper et al.⁽⁷³⁾ relatam que 29% dos pacientes incluídos tiveram o diagnóstico de infecção por *Candida* spp. após dois anos do implante enquanto nesta revisão, 40% dos pacientes foram diagnosticados com esta infecção após quatro anos da última cirurgia livre de infecção.

Os exames séricos laboratoriais para auxílio diagnóstico dos casos de infecção em prótese articular são descritos em poucos casos (25% dos casos descrevem leucometria total, 27% dos casos descrevem PCR e 40% dos casos descrevem VHS) o que dificulta sua avaliação e comparação. A leucometria total esteve dentro dos limites da normalidade na maior parte das amostras deste trabalho e as revisões publicadas sobre o tema não relatam os valores encontrados nas suas séries. O valor mediano da PCR foi de 22,7 mg/dL sendo menor que o valores médios reportados na literatura^(73,77) porém a comparação deve ser feita com cautela já que os autores tendem a escolher a média como medida de tendência central. O VHS mediano reportado nesta revisão foi de 27 mm/h sendo igualmente inferior aos valores reportados por outros autores^(73,77). Porém a mesma ressalva em relação a PCR deve ser mencionada. Apesar de inespecíficos, o uso da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa como ferramenta de investigação para diagnóstico de infecção em prótese articular tem fundamento na literatura⁽¹⁰⁾.

A punção articular para o diagnóstico ocorreu em 47% dos casos sendo semelhante ao valor reportado por Schoof et al.⁽⁷⁵⁾ de 42%. O exame micológico direto foi positivo para leveduras em 7% das punções e não foram encontrados relatos desta positividade nos publicações que revisaram o tema.

As *Candidas* não *albicans* foram mais prevalentes neste trabalho, sendo responsáveis por 54% das infecções assim como reportado em outras publicações^(74,77) porém a *Candida albicans* foi mais prevalente para outros autores^(73,75,76).

A identificação do agente fúngico foi inicialmente considerada como contaminação em 10% dos casos desta revisão, valor semelhante ao relatado por Kuiper et al.⁽⁷³⁾ com descrição de cultura inicialmente considerada contaminação em 11% dos casos.

O teste de sensibilidade para *Candida* spp. foi realizado em 40% dos casos de infecção reportados nesta revisão enquanto Cobo et.al.⁽⁷⁷⁾ relatam a presença de teste de sensibilidade em 29% dos casos.

Nesta revisão, o diagnóstico de coinfeção bacteriana esteve presente em 14% dos casos sendo causada apenas por cocos Gram positivos. Para Kuiper et al.⁽⁷³⁾ a coinfeção bacteriana esteve presente em 33% dos casos sendo todas causados por cocos Gram positivos.

Nesta revisão, a coleta de amostras para exame anatomopatológico ocorreu em 12% dos casos com presença de formas fúngicas em dois casos. Nenhuma revisão recentemente publicada cita a realização de exame anatomopatológico.

Após o diagnóstico de infecção, os dados obtidos nesta revisão mostraram que 8% dos pacientes foram submetidos a tratamento conservador, 13% foram submetidos à limpeza cirúrgica com retenção da prótese, 13% foram submetidos à limpeza cirúrgica com remoção da prótese, 16% foram submetidos à revisão em um tempo e 50% foram submetidos à revisão em dois tempos. A revisão em dois tempos também foi o procedimento mais realizado nas publicações recentes⁽⁷³⁻⁷⁷⁾.

Para os casos de infecção em prótese articular tratados inicialmente com revisão em dois tempos, a mediana do tempo para revisão da prótese foi de 23,5 semanas variando entre 2,6 e 71 semanas. Em publicações recentes^(22-24,69), o tempo para revisar varia entre quatro e 4,8 meses (16 a 20 semanas) se mantendo discretamente abaixo do valor encontrado nesta revisão.

Para o tratamento antifúngico inicial nos casos descritos nesta revisão, a monoterapia foi utilizada em 71% dos pacientes enquanto nas publicações recentes pode-se encontrar descrições onde a monoterapia foi utilizada entre 64 e 67% dos casos^(75,77). Entre os pacientes submetidos à terapia combinada, a associação de anfotericina e 5-flucitosina foi a mais utilizada seguido da associação de azólico com 5-flucitosina e o tempo mediano de uso da associação foi de duas semanas variando entre uma e 22 semanas. Não há descrição da associação mais comumente utilizada, bem como, do tempo de uso da associação nas publicações recentes que revisaram o tema.

O principal fármaco utilizado no tratamento das infecções em prótese articular por *Candida* spp. foi o fluconazol em concordância com outras publicações^(73,75,77).

A definição do tempo total de uso de antifúngico foi possível em 80% dos casos incluídos nesta revisão e revelou mediana de dez semanas, sendo que 50% dos casos utilizaram entre seis e 28 semanas de tratamento. Kuiper et al.⁽⁷³⁾ relatam média de tratamento de 3,8 meses (15 semanas).

Para os casos analisados nesta dissertação, após a conduta inicial, o desfecho favorável ocorreu em 62% das ocasiões sendo que os 38% dos pacientes com desfecho desfavorável foram submetidos a novos procedimentos na tentativa de atingir a remissão do quadro de infecção. A principal conduta adotada após a falha inicial foi a limpeza cirúrgica com remoção da prótese.

A taxa de recidiva é reportada na literatura variando entre 16 e 24%⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾ porém, nesta revisão a taxa de recidiva (ou de evolução desfavorável na conduta inicial) foi de 38%, se mostrando maior que os valores reportados até o momento.

Entre os pacientes que não atingiram o desfecho favorável na conduta inicial, a remissão foi atingida em 53% dos casos e a necessidade de tratamento crônico supressivo ocorreu em 28% destes casos. A amputação foi necessária em 8% dos casos e em 11% dos casos ocorreu o óbito relacionado à infecção. Kim et al.⁽⁷⁶⁾ relatam taxa de óbito relacionado à infecção de 8%.

A abordagem cirúrgica dos casos de infecção fúngica em prótese articular é um consenso entre os especialistas^(28,29) apesar de existirem relatos de remissão da infecção apenas com tratamento conservador^(16,43). A comparação do desfecho entre o grupo submetido a tratamento conservador e o grupo submetido à tratamento cirúrgico corroborou o consenso existente entre os especialistas, já que o desfecho favorável foi de 25% no grupo submetido a tratamento conservador e de 75% no grupo submetido a tratamento cirúrgico ($p=0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito à idade, comorbidades, antecedentes pessoais, topografia da prótese, agente identificado ou tratamento antifúngico implementado.

Em relação ao tratamento combinado de antifúngicos, a literatura atual preconiza a associação de classes diferentes, especialmente a associação de anfotericina B e 5-

flucitosina, em casos de agentes com perfil de resistência desfavorável ou em casos de infecções refratárias especialmente no sistema nervoso central, endocardite ou endoftalmite⁽²⁸⁾.

A comparação do desfecho entre o grupo submetido à tratamento combinado e o grupo submetido à monoterapia evidenciou que não houve diferença estatisticamente significativa entre eles. O grupo submetido à tratamento combinado possui mais pacientes do sexo feminino e foi submetido a revisão em um tempo com maior frequência que o grupo submetido à monoterapia. O grupo do tratamento combinado contou com a presença de anfotericina B no esquema terapêutico com maior frequência que o grupo submetido à monoterapia. Isto poderia ser explicado pelo fato do principal esquema utilizado no tratamento combinado ter sido a anfotericina B associado à 5-flucitosina.

Atualmente os especialistas concordam que a revisão em dois tempos é o procedimento indicado para as infecção em prótese articular por *Candida* spp.^(21,28-30), porém a presente revisão não detectou diferença estatisticamente significativa entre o grupo submetido à revisão em um tempo e o grupo submetido à revisão em dois tempos. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade e antecedentes pessoais entre os grupos, porém, os pacientes submetidos à revisão em um tempo apresentaram mais cardiopatia e estiveram exposto à mais fatores de risco para infecção fúngica. O mesmo grupo também recebeu terapia combinada de antifúngicos com mais frequência que o grupo submetido à revisão em dois tempos.

O uso de antifúngico no cimento ortopédico nos pacientes submetidos à revisão em dois tempos é um assunto controverso na literatura e não existem estudos clínicos que comprovem seu benefício^(21,28,30).

O mecanismo responsável pela efetividade do uso de antimicrobianos no cimento ortopédico é a eluição. A anfotericina B foi o antifúngico mais utilizado nos casos descritos nesta revisão e publicações recentes corroboram a liberação de anfotericina B do cimento ortopédico^(80,81) em oposição ao que mostrou Goss et. al.⁽⁸²⁾. O uso do voriconazol no cimento ortopédico também se mostrou possível⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

A comparação do desfecho entre os pacientes submetidos à revisão em dois tempos com e sem uso de antifúngico no cimento ortopédico foi favorável em 87% dos

casos nos quais o antifúngico foi adicionado ao cimento ortopédico e de 50% nos casos nos quais o antifúngico não foi adicionado ao cimento ortopédico ($p=0,02$). A comparação entre os grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa com relação a idade e comorbidades. Os pacientes do grupo sem uso de antifúngico no cimento ortopédico apresentaram maior exposição à fatores de risco para infecção fúngica e foram tratados com terapia combinada de antifúngicos com maior frequência do que o grupo que utilizou antifúngico no cimento ortopédico.

5.2. Discussão dos resultados da série de casos

Devido a raridade da infecção fúngica em prótese articular, a realização de estudos prospectivos e randomizados é de difícil condução portanto as publicações que discutem o tema são relatos e série de casos associados à revisões da literatura compilando os casos publicados.

A maior parte das publicações relatam entre um e três casos de infecção por *Candida* spp. em prótese articular porém algumas publicações trazem o relato de quatro a dez casos deste tipo de infecção^(16,19,20,22,24,68,69,73,78). Uma publicação relata 16 casos de infecção por *Candida* spp. em prótese articular⁽¹⁷⁾ e duas publicações com dados multicêntricos relatam 30 e 31 casos^(23,24) porém estas acrescentam casos de infecção por outras espécies de fungos. A série de casos apresentada neste estudo conta com a descrição de 11 casos, estando entre os maiores relatos realizados em apenas um centro de diagnóstico e tratamento já publicados até a atualidade.

Neste trabalho, a maior parte dos casos de infecção em prótese articular por *Candida* spp. foram do sexo feminino como encontrado por outros autores^(16,19,23,69), porém em algumas séries de casos há relatos de predominância do sexo masculino^(17,22,68). A tendência de maior frequência de acometimento do sexo feminino poderia ser explicada considerando que as principais indicações para implante de próteses ocorram pela evolução de doenças como a osteoartrite e a artrite reumatóide, ambas mais prevalentes no sexo feminino⁽⁹⁾.

A idade média em que ocorreu o diagnóstico de infecção por *Candida* spp. na séries de casos deste trabalho foi de 63 anos variando entre 52 e 85 anos. O diagnóstico

deste tipo de infecção foi realizado em idade semelhante em outras séries^(17,23) porém existem relatos onde o diagnóstico ocorreu em uma idade média cinco anos mais elevada^(24,68,69) ou até dez anos mais elevada^(16,19) quando comparado aos resultados deste estudo.

A presença de ao menos um fator de risco ocorreu em 73% dos pacientes aqui analisados. A presença de ao menos um fator de risco é igualmente elevada nos maiores relatos de casos de infecção fúngica em prótese articular variando entre 69 e 100% dos pacientes^(16,17,19,23,68).

Entre os fatores de risco para infecção fúngica, esta série mostrou maior prevalência de *diabetes mellitus*, múltiplas abordagens prévias e infecção bacteriana prévia em prótese articular seguidos de uso de antimicrobiano prévio, uso de terapia imunossupressora, insuficiência renal crônica, neoplasia e infecção fúngica prévia.

A presença de *diabetes mellitus* é elevada e varia entre 40 e 50% na maioria das publicações sobre o tema^(17,22,68,69) porém existem relatos onde a prevalência desta doença é menor variando entre 14 e 20%^(16,19,23). Estimativas apontam que em 2040 haverá 642 milhões de pessoas com a doença⁽⁸⁶⁾, considerando-se que a mesma é um fator de risco prevalente na maioria das séries que relatam casos de infecção fúngica em prótese articular é possível que ocorra um aumento no número de diagnósticos por este tipo de agente nos próximos anos.

O antecedente de infecção bacteriana na prótese articular acometida nesta série esteve abaixo dos valores relatados pelos autores que publicaram seus resultados pois entre eles houve variação de 57 a 90%^(16,19,22,68). Levando-se em consideração o fato de que nas próximas décadas ocorrerá um aumento significativo no implante de próteses articulares⁽¹¹⁾ com ocorrência de infecção entre 1 a 5% dos casos⁽¹⁰⁾, espera-se um aumento dos infecções fúngicas tanto após o implante primário ou pela ocorrência após infecções bacterianas como fator de risco para subsequente infecção fúngica.

Nesta série, o antecedente de múltiplas abordagens esteve presente em 36% dos pacientes enquanto as publicações que discutiram este aspecto relatam a presença do mesmo em até 70% dos casos^(19,22).

O uso de antimicrobiano prévio ao diagnóstico foi de 27% nesta série e de 22% na série publicada por Azzam et al.⁽²³⁾, enquanto outros fatores de risco apresentaram grande variação nos dados publicados sendo que a insuficiência renal crônica tem prevalência variando entre 6 e 31%^(16,17,19,22,23), neoplasia entre 6 e 28%^(16,17,23) e a infecção fúngica prévia entre 7 e 40%^(24,68).

A dor esteve presente em 75% dos casos onde houve descrição dos sintomas relatados nesta série e o edema em 25%. Wang et al.⁽⁶⁹⁾ e Azzam et al.⁽²³⁾ relatam estes sintomas presentes em todos os pacientes reportados em suas séries. A presença de fístula ocorreu em 37,5% dos pacientes nos quais houveram descrições dos sinais e sintomas ao diagnóstico, enquanto que a presença de fístula é descrita entre 57 e 80%^(16,69,75) por outros autores.

Os marcadores inflamatórios séricos relacionados ao diagnóstico de infecção em próteses articulares são inespecíficos e sofrem alterações frente à inúmeras situações clínicas, como a obesidade, o uso de antimicrobiano, a proximidade da abordagem cirúrgica, as doenças crônicas inflamatórias, entre outras⁽⁸⁷⁾. Apesar de úteis na triagem inicial e manejo dos casos⁽¹⁰⁾, os valores da proteína C reativa e da velocidade de hemossedimentação podem estar normais mesmo na presença de infecção em prótese articular especialmente na presença de infecção por agentes como *Staphylococcus* coagulase negativa, *Candida* spp., *Propionibacterium acnes*, entre outros agentes⁽⁸⁷⁾.

A análise da leucometria total mostrou que nenhum exame esteve alterado no diagnóstico de infecção, o que foi compatível com os dados publicados por outros autores^(24,68).

A média da PCR encontrada nesta série foi de 31,2 mg/dL estando dentro dos limites da normalidade em duas oportunidades. Hwang et al.⁽²⁴⁾ relatam média de 4,3 mg/dL e Azzam et al.⁽²³⁾ relatam média de 17,5 mg/dL. Em ambas as publicações, a análise da amplitude da amostra evidencia que houve a ocorrência de valores normais entre os resultados obtidos. Resultados normais também foram relatados por Wang et al.⁽⁶⁹⁾.

A média da VHS encontrada nesta série foi de 34,8 mm/h estando dentro dos limites da normalidade em duas oportunidades, enquanto Hwang et al.⁽²⁴⁾ relatam média de 39 mm/h e Azzam et al.⁽²³⁾ relatam média de 54 mm/h. Em ambas as publicações a

análise da amplitude da amostra evidencia que houve a ocorrência de valores normais entre os resultados obtidos.

Nos casos incluídos neste trabalho, houve igualdade de distribuição entre *Candida albicans* (45%) e *Candida não albicans* (45%) e um caso (10%) de associação de *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*. Klatte et al.⁽⁶⁸⁾ e Anagnostakos et al.⁽²²⁾ também relatam série de casos onde ocorreu igualdade de distribuição entre as espécies. Porém existem relatos onde ocorre predomínio de *Candida albicans*^(17,19,23) e outros com *Candida não albicans*^(24,69). A associação entre *Candida albicans* e *Candida não albicans* esteve presente em 9% dos casos relatados por Azzam et al.⁽²³⁾.

A coinfeção bacteriana esteve presente em 55% dos casos relatados nesta série, valor semelhante ao reportado por Ueng et al.⁽¹⁷⁾ para os quais houve coinfeção em 50% dos casos, sendo todas causadas por cocos Gram positivos. Nesta série, 50% foram causadas por cocos Gram positivos e 50% foram causadas pela associação de cocos Gram positivos e bacilos Gram negativos. Hwang et al.⁽²⁴⁾ e Azzam et al.⁽²³⁾ relatam a presença de coinfeção em 19 e 16% dos casos respectivamente. Outros autores não encontraram a presença de coinfeção bacteriana^(16,68,69).

Nesta série, as infecções ocorreram em até um ano da última abordagem livre de infecção em 27% dos casos, resultados semelhantes aos publicados por Ueng et al.⁽¹⁷⁾ e Klatte et al.⁽⁶⁸⁾. Na série publicada por Dutronc et al.⁽¹⁶⁾ todos os casos foram diagnosticados em até um ano após o implante da prótese. O diagnóstico de infecção ocorreu após um ano da última cirurgia livre de infecção em 73% dos casos deste trabalho enquanto que as séries publicadas mostram valores que variam entre 60 e 100% dos casos^(17,19,68,69).

Na série de casos apresentada nesta dissertação, a prótese de quadril foi a mais prevalente representando 55% dos casos incluídos, assim como nos trabalhos publicados por García-Oltra e. al.⁽¹⁹⁾, Klatte et al.⁽⁷⁴⁾ e Anagnostakos et al.⁽²²⁾. Para outros autores, o joelho foi a topografia mais frequente^(16,17,23).

Em relação ao tratamento cirúrgico inicial das infecções por *Candida* spp. em próteses articulares, os *guidelines* recentemente publicados indicam a necessidade de remoção da prótese e revisão posterior para controle da infecção^(21,28,29). Esta indicação é baseada em relatos e séries de casos e opinião de especialistas. Relatos de remissão

clínica com a limpeza cirúrgica e retenção do implante^(16,45,47,48,61), com a revisão em um tempo^(46,59,68,70) e até com tratamento conservador sem abordagem cirúrgica^(16,43) já foram publicados.

A maioria dos autores com séries de casos acima de cinco pacientes^(17,22-24) corroboram a necessidade de remoção da prótese com posterior revisão como melhor conduta inicial para levar à remissão com taxas de sucesso variando entre 89 e 100%^(17,24,69). Klatte et al.⁽⁶⁸⁾ demonstraram que a revisão em um tempo pode ser considerada procedimento seguro com taxa de remissão em 90% dos casos de infecção por espécies de *Candida*.

Nesta série de casos, entre os cinco pacientes submetidos à limpeza cirúrgica e remoção do implante sem revisão posterior ocorreram quatro remissões e uma perda de seguimento. Entre os quatro pacientes submetidos à revisão em um tempo ocorreram duas remissões, uma recidiva e uma perda de seguimento. Os pacientes submetidos à revisão em dois tempos e à limpeza cirúrgica com retenção do implante atingiram a remissão clínica. O paciente submetido à limpeza cirúrgica e manutenção do implante teve o diagnóstico de infecção em prótese articular realizado três semanas após implante primário o que permitiu a tentativa de tratamento com retenção do mesmo.

Para Hwang et al.⁽²⁴⁾, o tempo entre a limpeza cirúrgica, remoção do implante e revisão do implante deveria ser realizado em intervalos mais longos, apenas após normalização da PCR e VHS séricos⁽⁶⁹⁾. Porém, a remissão foi atingida em casos submetidos à revisão em dois tempos com intervalo entre limpeza, remoção do implante e revisão entre seis e 12 semanas^(20,50,51) e entre 12 e 24 semanas^(39,42,52,62,64,69). O único caso submetido à revisão em dois tempos nesta série teve a revisão realizada em 5,3 semanas, evoluindo com remissão clínica. Entre os relatos de revisão em dois tempos publicados, apenas em uma oportunidade a revisão foi realizada em tempo inferior a seis semanas (2,6 semanas) tendo evoluído com recidiva⁽³³⁾.

O uso de antifúngico no cimento ortopédico tem sido descrito por diversos autores^(17,20,50,53,62,64,67,69) porém o real benefício desta prática ainda não está estabelecido na literatura. Ueng et al.⁽¹⁷⁾ não encontraram diferença estatisticamente significativa em relação ao sucesso do tratamento com a utilização do antifúngico no cimento ortopédico entre os 16 pacientes relatados porém, na revisão da literatura

realizada aqui apresentada, a utilização do antifúngico no cimento ortopédico mostrou maiores taxas de evolução favorável. Entre os pacientes descritos nesta série de casos, não houve utilização de antifúngico no cimento ortopédico em nenhum caso.

O uso combinado de antifúngicos no tratamento das infecções em prótese articular por *Candida* spp. foi utilizado em inúmeros casos.^(16,19,31,34,37,40,42,46,49,51,56,57,60,68,70) A revisão dos casos realizada neste trabalho não encontrou benefício nesta prática e a associação de antifúngicos não é mencionada como possibilidade terapêutica nos principais *Guidelines* que versam sobre infecção em prótese articular^(21,28,29). Não houve combinação de antifúngicos entre os casos relatadas nesta série.

A escolha do antifúngico ideal para o tratamento das infecções por *Candida* spp. em prótese articular também é um assunto indefinido. Para Pappas et al.⁽²⁸⁾, o uso do fluconazol e das equinocandinas encontram forte recomendação, enquanto a anfotericina lipossomal fraca recomendação, mas se mantem como possibilidade terapêutica. Entretanto Parvizi et al.⁽²¹⁾ entendem que o uso de fluconazol ou de qualquer produto de anfotericina B tenham indicação de uso neste tipo de infecção.

Todos os casos incluídos nesta série receberam azólicos para o tratamento da infecção por *Candida* spp.. O uso de azólicos como principal antifúngico no tratamento deste tipo de infecção é descrito por vários autores^(16,17,19,20,22,43,45-47,50,53,55-60,62,64,67-70) porém o uso de anfotericina B aparece na descrição de outros autores^(18,33-42,48,49,51,52,61). As publicações que relatam a anfotericina B como o agente principal no tratamento são, em sua maioria, da década de 80 e 90 enquanto as que relatam o uso de azólicos com principal antifúngico se iniciam a partir dos anos 2000.

O tempo de tratamento das infecções fúngicas relacionadas à próteses articulares deveria variar conforme a classificação das infecções em agudas e crônicas porém os *guidelines* atuais não abordam o assunto. Pappas et al.⁽²⁸⁾ sugerem tempo de tratamento entre seis e 12 meses para os casos de osteomielite crônica e de seis semanas para artrite séptica, enquanto Parvizi et al.⁽²¹⁾ sugerem tempo de tratamento de seis semanas.

O tempo total de tratamento das infecções por *Candida* spp. em prótese articular nem sempre é relatado nas publicações dificultando a comparação entre tempo de uso de antifúngico e desfecho. Ueng et al.⁽¹⁷⁾ relatam série de 16 casos onde encontraram

associação positiva, com significância estatística, entre maior tempo de uso de antifúngico e sucesso de tratamento. Em nossa série, oito pacientes receberam seis meses de tratamento, sendo que um deles apresentou recidiva da infecção e três pacientes receberam entre três e 4 semanas de tratamento antifúngico, com evolução para remissão, salientando-se que nestes casos houve remoção da prótese.

Considerando o desfecho da conduta inicial indicada para o caso de infecção em prótese articular por espécies de *Candida*, a remissão clínica foi atingida em 73% dos casos relatados neste trabalho. Entre os casos publicados na literatura, e analisados na primeira etapa desta discussão, a remissão clínica foi de 62%.

Entre as remissões desta série de casos ocorreram duas perdas de seguimento e em dois casos o tempo de seguimento foi inferior a um ano. Na revisão apresentada anteriormente nenhum caso com tempo de seguimento inferior a um ano foi incluído.

Nesta série de casos houve a necessidade de amputação para controle da infecção em uma oportunidade (9%). Dutronc et al.⁽¹⁶⁾ relatam a necessidade de amputação em 16% dos casos em série de sete pacientes, enquanto casos esporádicos também são relatados na literatura^(41,53).

Entre os pacientes relatados nesta série não houve necessidade de tratamento crônico supressivo com antifúngicos orais, enquanto García-Oltra et al.⁽¹⁹⁾ relatam a necessidade de tratamento crônico supressivo em 50% dos dez casos descritos. Outros autores também relatam a necessidade deste tipo de tratamento para o controle da infecção^(43,44,55,57,59,65,67). A revisão da literatura neste trabalho mostrou que 28% dos pacientes com falha de tratamento na conduta inicial evoluíram para necessidade de tratamento crônico supressivo.

O tempo de seguimento ideal para determinar a cura da infecção osteoarticular não é bem definido na literatura. Nesta série de casos, contamos com seis pacientes com tempo de seguimento superior a um ano (13 a 84 meses) e dois casos com tempo de seguimento menor (2, a e 5,6 meses). Entre as maiores séries de casos publicados, García-Oltra et al.⁽¹⁹⁾ e Anagnostakos et al.⁽²²⁾ relatam amplitude em tempos de seguimento com pacientes seguidos por um período de tempo menor que um ano, enquanto Ueng et al.⁽¹⁷⁾, Klatte et al.⁽⁶⁸⁾, Wang et al.⁽⁶⁹⁾ e Hwang et al.⁽²⁴⁾ relatam apenas casos com tempo de seguimento maiores que um ano.

5.3. Considerações finais

Esta é primeira revisão ampla que inclui pacientes após seguir critérios rigorosos para diagnóstico de infecção por *Candida* spp. em prótese articular associado a tempo de seguimento mínimo de 12 meses para os casos com remissão clínica na conduta inicial.

Esta dissertação contribui para o preenchimento de lacunas no conhecimento sobre infecções por *Candida* spp. em próteses articulares por descrever um número elevado de casos de infecção por este agente e por realizar uma revisão da literatura observando critérios diagnósticos restritos que possibilitam conclusões mais robustas sobre o tema.

Ainda que os critérios rígidos de diagnóstico permitiram um banco de dados bastante relevante, salientamos haver uma limitação pelo tempo decorrido entre os casos incluídos pois as técnicas cirúrgicas, qualidade dos materiais e disponibilidade de antifúngicos podem ter sido diferentes neste intervalo.

Ao descrever os casos de infecção em prótese articular diagnosticados no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP optou-se por incluir todos os casos com diagnóstico de infecção realizado pela equipe assistencial associado a positividade de culturas para *Candida* spp., independente do número de amostras positivas, para ampliar a casuística e analisar as condutas adotadas frente a desfechos associados.

6. CONCLUSÕES

Em relação aos casos incluídos após revisão da literatura:

1) A conduta inicial levou a desfecho favorável em 62% dos casos, sendo relevante para isto:

- Tratamento cirúrgico e não conservador
- Uso de cimento com antifúngico em revisões em dois tempos

2) A conduta inicial levou a desfecho favorável em 73% dos casos, sendo relevante para isto:

- Limpeza cirúrgica com remoção do implante
- Tempo prolongado de tratamento

7. ANEXOS

Anexo 1 – Publicações incluídas na revisão da literatura e ano da publicação

Número	Autor	Ano da Publicação
1	MacGregor, RR ⁽³¹⁾	1979
2	Morley, D ⁽³²⁾	1983
3	Goodman, JS ⁽³³⁾	1983
4	Younkin, S ⁽³⁴⁾	1984
5	Lim, E ⁽³⁵⁾	1986
6	Lambertus, M ⁽³⁶⁾	1988
7	Koch, AE ⁽³⁷⁾	1988
8	Levine, M ⁽³⁸⁾	1988
9	Evans, RP ⁽³⁹⁾	1990
10	Paul, J ⁽⁴⁰⁾	1992
11	Tunkel, AR ⁽⁴¹⁾	1993
12	Hennessy, MJ ⁽⁴²⁾	1996
13	Cushing, RD ⁽⁴³⁾	1997
14	Simonian, PT ⁽⁴⁴⁾	1997
15	Fukasawa, N ⁽⁴⁵⁾	1997
16	Nayeri, F ⁽⁴⁶⁾	1997
17	Wada, M ⁽⁴⁷⁾	1998
18	Brooks, DH ⁽⁴⁸⁾	1998
19	Selmon, GP ⁽⁴⁹⁾	1998
20	Bruce, AS ⁽⁵⁰⁾	2001
21	Ramamohan, N ⁽⁵¹⁾	2001
22	Wyman, J ⁽⁵²⁾	2002
23	Phelan, DM ⁽²⁰⁾	2002
24	Gaston, G ⁽⁵³⁾	2004

Número	Autor	Ano da Publicação
25	Lazzarini, L ⁽¹⁸⁾	2004
26	Lejko-Zupanc, T ⁽⁵⁴⁾	2005
27	Fabry, K ⁽⁵⁵⁾	2005
28	Dumaine, V ⁽⁵⁶⁾	2008
29	Bland, CM ⁽⁵⁷⁾	2009
30	Graw, B ⁽⁵⁸⁾	2010
31	Dutronc, H ⁽¹⁶⁾	2010
32	Kelesidis, T ⁽⁵⁹⁾	2010
33	García-Oltra, E ⁽¹⁹⁾	2011
34	Bartalesi, F ⁽⁶⁰⁾	2012
35	Lidder, S ⁽⁶¹⁾	2013
36	Ueng, SW ⁽¹⁷⁾	2013
37	Deelstra, JJ ⁽⁶²⁾	2013
38	White, A ⁽⁶³⁾	2013
39	Reddy, KJ ⁽⁶⁴⁾	2013
40	Artiaco, S ⁽⁶⁵⁾	2013
41	Chiu, WK ⁽⁶⁶⁾	2013
42	Wiwattanawarang, N ⁽⁶⁷⁾	2014
43	Klatte, TO ⁽⁶⁸⁾	2014
44	Wang, QJ ⁽⁶⁹⁾	2015
45	Jenny, J ⁽⁷⁰⁾	2016

Anexo 2 – Dados referentes ao sexo, idade, comorbidades e antecedentes pessoais dos pacientes com infecção por *Candida* spp. do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP entre 2007 e 2014

Nº	Sexo	Idade (anos)	Comorbidades	Antecedentes	Presença de fator de risco para infecção fúngica
1	Feminino	64	HAS DM	Múltiplas abordagens	Sim
2	Feminino	60	Etilismo Obesidade		Não
3	Feminino	85	Hipotireoidismo HAS		Não
4	Feminino	61	DAOP Osteoartrite Infecção por VHC Hipotireoidismo	Múltiplas abordagens	Sim
5	Feminino	73	Depressão HAS <i>Diabetes mellitus</i>	Uso prévio de ATB Múltiplas abordagens	Sim
6	Masculino	66	HAS <i>Diabetes mellitus</i>	IPA prévia IPA prévia	Sim
7	Masculino	52	Osteoartrite Gota HAS	Uso prévio de ATB Múltiplas abordagens	Sim
8	Masculino	78	SMD Arritmia supraventricular	IPA prévia Múltiplas abordagens	Sim
9	Masculino	63	<i>Diabetes mellitus</i> Transplante renal IRC	Uso de prednisona Infecção fúngica prévia	Sim
10	Feminino	53	LES	Uso de metotrexate	Sim
11	Masculino	61	HAS Osteoartrite		Não

Anexo 3 - Dados referentes aos sinais e sintomas, exames laboratoriais inespecíficos e exames radiológicos dos pacientes com infecção por *Candida* spp. do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP entre 2007 e 2014

Nº	Sinais e sintomas	Leucometria total e % de neutrófilos	PCR (mg/dL)	VHS (mm/h)	Descrição de RX simples
1	Dor Sinais flogísticos	6340 (62%)	43,8	74	sem descrição
2	Dor Calor local	5100 (74%)	132	42	sem descrição
3	Dor Edema	7230 (60%)	38	28	sem descrição
4	Fístula Dor	4330 (54%)	7,35	20	soltura e fratura de fêmur proximal não consolidada
5	Dor Exposição da Prótese	5530 (60%)	21	62	sem descrição
6	Dor	8550 (42%)	1,4		Osteólise acetabular e soltura
7	Não relatado	6380 (71%)	4,5	9	sem descrição
8	Fístula Deiscência de ferida operatória	6340 (49%)	23,6	26	sem descrição
9	Não relatado	5100 (62%)	Indisponível	Indisponível	sem descrição
10	Não relatado	7230 (59%)	15,3	14	soltura
11	Edema Fístula Hiperemia Calor local	4330 (58%)	Indisponível	Indisponível	Desgaste do componente acetabular sem sinais de soltura

8. REFERÊNCIAS

1. Caruso L, Silliman R. Harrison's Principle of internal medicine. 2011.
2. Vaupel J. Biodemography of human ageing. *Nature*. 2010;464:536–42.
3. Mathers C, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos Med*. 2006;11:2011–30.
4. Organização Mundial da Saúde. Update projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Geneva: OMS, 2005.
5. Wong L, Carvalho J. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. *Rev Bras Est Pop*. 2006;23(1):5–26.
6. Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saude Pública*. 2009;43(3):548–54.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censos demográficos. Rio de Janeiro:IBGE;2013. Disponível em http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=Projecao_da_Populacao/Revisao_2000_Projecoes_1980_2050/).
8. Matos D, Araujo T. Qualidade de vida e envelhecimento: questões específicas sobre osteoartrose. *Psicol em Estud*. 2009;14(3):511–8.
9. WHO Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Available at: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. Acessado em 10/06/2017.

10. Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, Saconi ES, Cabrita HB, Rodrigues MB. Periprosthetic joint infections. *InterdiscipPerspectInfectDis*. 2013;2013(1687–708X (Print)):542796.
11. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Jt Surg Am*. 2007;89:780–5.
12. Carvalho VC. Osteomielite por bacilos Gram-negativos: estudo comparativo das características clínico-microbiológicas e fatores de risco com as infecções por *Staphylococcus aureus*[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.
13. Springer J, Chatterjee S. *Candida albicans* prosthetic shoulder joint infection in a patient with rheumatoid arthritis on multidrug therapy. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(1):52–3.
14. Radha S, Siddiqui B, Senevirathana S, Harrison J. *Candida albicans* infection of a reverse-polarity shoulder replacement in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(6):323.
15. Kojic E, Darouiche R. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(2):255–67.
16. Dutronc H, Dauchy FA, Cazanave C, Rougie C, Lafarie-Castet S, Couprie B, et al. *Candida* prosthetic infections: Case series and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(11–12):890–5.
17. Ueng AWN, Lee C, Hu C, Hsieh P, Chang Y. What is the success of treatment of

- hip and knee candidal periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(9):3002–9.
18. Lazzarini L, Manfrin V, De Lalla F. Candidal Prosthetic Hip Infection in a Patient with Previous Candidal Septic Arthritis. *J Arthroplasty*. 2004;19(2):248–52.
 19. García-Oltra E, García-Ramiro S, Pastor JCM, Tibau R, Bori G, Bosch J, et al. Infección por *Candida* spp. sobre prótesis articulares. *Rev Esp Quim*. 2011;24(1):31–41.
 20. Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;34:930–8.
 21. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013;95–B(11):1450–2.
 22. Anagnostakos K, Kelm J, Schmitt E, Jung J. Fungal periprosthetic hip and knee joint infections clinical experience with a 2-stage treatment protocol. *J Arthroplasty*. 2012;27(2):293–8.
 23. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, Clinical, and Surgical Features of Fungal Prosthetic Joint Infections: A Multi-Institutional Experience. *J Bone Jt Surgery-American Vol*. 2009;91(Suppl 6):142–9.
 24. Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, Jung K a, Lee SC, Han CD, et al. Fungal periprosthetic joint infection after primary total knee replacement. *J Bone Joint Surg*

- Br. 2012;94(5):656–9.
25. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69(1):71–92.
 26. Tsui C, Kong EF, Jabra-rizk MA. Pathogenesis of *Candida albicans* Biofilm. *Pathog Dis Adv Access.* 2016;(410):1–51.
 27. Mukherjee PK, Chandra J. *Candida* Biofilms: Development, Architecture, and Resistance. *Microbiol Spectr.* 2015;3(4).
 28. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):409–17.
 29. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):e1–25.
 30. Gebauer M, Frommelt L, Acham P, Board T, Conway J, Griffin W, et al. Management of fungal or atypical periprosthetic joint infections. *J Orthop Res.* 2014;32(1):s147-51.
 31. MacGregor RR, Schimmer BM, Steinberg ME. Results of combined amphotericin B-5-fluorocytosine therapy for prosthetic knee joint infected with *Candida parapsilosis*. *J Rheumatol.* 1979;6(4):451–5.
 32. Morley DC, Patterson A. *Candida parapsilosis* infection of total hip replacement:

- a case. *Orthop Rev.* 1983;12(11):61–4.
33. Goodman JS, Seibert DG, Reahl GE, Geckler RW. Fungal infection of prosthetic joints: A report of two cases. *J Rheumatol.* 1983;10(3):494–5.
 34. Younkin S, Evarts M, Steigbigel RT. *Candida* parapsilosis infection of a total hip-joint replacement: successful reimplantation after treatment with amphotericin B and 5-fluorocytosine. *J Bone Jt Surg.* 1984;66(1):142–3.
 35. Lim EVA, Stern PJ. *Candida* infection after implant arthroplasty. A case report. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 1986;68(1):143–5.
 36. Lambertus M, Thordarson D, Bidwell Goetz M. Fungal prosthetic arthritis: Presentation of two cases and review of the literature. *Rev Infect Dis.* 1988;10(5):1038–43.
 37. Koch AE. *Candida albicans* infection of a prosthetic knee replacement: a report and review of the literature. *J Rheumatol.* 1988;15(2):362–5.
 38. Levine M, Rehm SJ, Wilde AH. Infection with *Candida albicans* of a total knee arthroplasty. Case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(226):235–9.
 39. Evans RP, Nelson CL. Staged reimplantation of a total hip prosthesis after infection with *Candida albicans*. *J Bone Jt Surg.* 1990;72(10):1551–3.
 40. Paul J, White SH, Nicholls KM, Crook DW. Prosthetic joint infection due to *Candida parapsilosis* in the UK: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992;11(9):847–9.
 41. Tunkel AR, Thomas CY, Wispelwey B. *Candida* prosthetic arthritis: report of a

- case treated with fluconazole and review of the literature. *Am J Med.* 1993;94(1):100–3.
42. Hennessy MJ. Infection of a total knee arthroplasty by *Candida parapsilosis*. A case report of successful treatment by joint reimplantation with a literature review. *AmJ KneeSurg.* 1996;9(3):133–6.
43. Cushing RR, Fulgenzi WR. Synovial fluid levels of fluconazole in a patient with *Candida parapsilosis* prsthetic joint infection who had an excellent clinical response. *J Arthroplasty.* 1997;12(8):950–1.
44. Simonian PT, Brause BD, Wickiewicz TL. *Candida* infection after total knee arthroplasty: Management without resection or amphotericin B. *J Arthroplasty.* 1997;12(7):825–9.
45. Fukasawa N, Shirakura K. *Candida* arthritis after total knee arthroplasty - a case of successful treatment without prosthesis removal. *Acta Orthop Scand.* 1997;68(3):302–9.
46. Nayeri F, Cameron R, Chryssanthou E, Johansson L, Söderström C. *Candida glabrata* prosthesis infection following pyelonephritis and septicaemia. *Scand J Infect Dis.* 1997;29(6):635–8.
47. Wada M, Baba H, Imura S. Prosthetic knee *Candida parapsilosis* infection. *J Arthroplasty.* 1998;13(4):479–82.
48. Brooks DH, Puppato F. Successful salvage of a primary total knee arthroplasty infected with *Candida parapsilosis*. *J Arthroplasty.* 1996;13(6):707–12.
49. Selmon GPF, Slater RNS, Shepperd JAN, Wright EP. Successful 1-stage

- exchange total knee arthroplasty for fungal infection. *J Arthroplasty*. 1998;13(1):114–5.
50. Bruce a S, Kerry RM, Norman P, Stockley I. Fluconazole-impregnated beads in the management of fungal infection of prosthetic joints. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;83(2):183–4.
51. Ramamohan N, Zeineh N, Grigoris P, Butcher I. *Candida glabrata* infection after total hip arthroplasty. *J Infect*. 2001;42(1):74–6.
52. Wymanm J, McGough R, Limbird R. Fungal infection of a total knee prosthesis: successful treatment using articulating cement spacers and staged reimplantation. *Orthopedics*. 2002;25(12):1391–4.
53. Gaston G, Ogden J. *Candida glabrata* periprosthetic infection: a case report and literature review. *J Arthroplasty*. 2004;19(7):927–30.
54. Leiko-Zupanc T, Mozina E, Vrevc F. Caspofungine as treatment for *Candida glabrata* hip infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:272–7.
55. Fabry K, Verheyden F, Nelen G. Infection of a total knee prosthesis by *Candida glabrata*: a case report. *Acta Orthop Belg*. 2005;71(1):119–21.
56. Dumaine V, Eyrolle L, Baixench M, Larousserie F, Padoim C, Tod M, et al. Successful reatment of prosthetic knee *Candida glabrata* infection with caspofungin combined with flucitosine. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:398.
57. Bland CM, Thomas S. Micafungin plus fluconazole in an infected knee with retained hardware due to *Candida albicans*. *Ann Pharmacother*. 2009;43(3):528–31.

58. Graw B, Woolson S, Huddleston JI. *Candida* infection in total knee arthroplasty with successful reimplantation. *J Knee Surg.* 2010;23(3):169–74.
59. Kelesidis T, Tsiodras S. *Candida albicans* prosthetic hip infection in elderly patients: Is fluconazole monotherapy an option? *Scand J Infect Dis.* 2010;42(1):12–21.
60. Bartalesi F, Fallani S, Salomoni E, Marcucci M, Meli M, Pecile P, et al. *Candida glabrata* prosthetic hip infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2012;41(11):500–5.
61. Lidder S, Tasleem A, Masterson S, Carrington RWJ. *Candida tropicalis*: Diagnostic dilemmas for an unusual prosthetic hip infection. *J R Army Med Corps.* 2013;159(2):123–5.
62. Deelstra JJ, Neut D, Jutte PC. Successful Treatment of *Candida Albicans*-Infected Total Hip Prosthesis With Staged Procedure Using an Antifungal-Loaded Cement Spacer. *J Arthroplasty.* 2013;28(2).
63. White A, Goetz MB. *Candida parapsilosis* prosthetic joint infection unresponsive to treatment with fluconazole. *CID.* 1995;20(4):1068–9.
64. Reddy KJ, Shah JD, Kale R V, Reddy TJ. Fungal prosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Indian J Orthop.* 2013;47(5):526–9.
65. Artiaco S, Ferrero A, Boggio F, Colzani G. Pseudotumor of the hip due to fungal prosthetic joint infection. *Case Rep Orthop.* 2013;
66. Wang-Kei C, Kwong-Yin C, Kin-Wing C, Kwok-Hing C. *Candida parapsilosis* total hip arthroplasty infection: case report and literatura review. *J Orthop*

- Trauma Rehabil. 2013;17:33–6.
67. Wiwattanawarang N. Fungal periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(12):1358–63.
 68. Klatte TO, Junghans K, Al-Khateeb H, Rueger JM, Gehrke T, Kendoff D, et al. Single-stage revision for peri-prosthetic shoulder infection: Outcomes and results. *Bone Jt J*. 2013;95B(3):391–5.
 69. Wang Q-J, Shen H, Zhang X-L, Jiang Y, Wang Q, Chen YS, et al. Staged reimplantation for the treatment of fungal peri-prosthetic joint infection following primary total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(2):151–6.
 70. Jenny JY, Goukodadja O, Boeri C, Gaudias J. May one-stage exchange for *Candida albicans* peri-prosthetic infection be successful? *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016;102(1):127–9.
 71. Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Jung KA. Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:3022–30.
 72. Workgroup T, Society I, Musculoskeletal Infection Society T. New definition for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2011;26(8):1136–8.
 73. Kuiper J, van den Bekerom P, van der Stappen J, Nolte PA, Colen S. 2-stage revision recommended for treatment of hip and knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2013;84(6):517–23.
 74. Jakobs O, Schoof B, Klatte TO, Schmidl S, Fensky F, Guenther D, et al. Fungal periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty: a systematic review. *Orthop Rev (Pavia)*. 2015;7(1).

75. Schoof B, Jakobs O, Schmidl S, Klatte TO, Frommelt L, Gehrke T, et al. Fungal periprosthetic joint infection of the hip: a systematic review. *Orthop Rev (Pavia)*. 2015;7(1).
76. Kim S-J, Huh J, Odrobina R, Kim JH. Systemic Review of Published Literature on *Candida* Infection Following Total Hip Arthroplasty. *Mycopathologia*. 2014;179(3–4):173–85.
77. Cobo F, Rodríguez-Granger J, López EM, Jiménez G, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, et al. *Candida*- induced prosthetic joint infection. A literature review including 72 cases and a case report. *Infect Dis (Auckl)*. 2017;49(2):81–94.
78. Miller A, Gamaletsou M, Henry M, Al-Hafez L, Hussain K, Sipsas N, et al. Successful treatment of *Candida* osteoarticular therapy and orthopedic surgical intervention. *Infect Dis (Auckl)*. 2015;47:144.
79. Darouiche RO, Hamill RJ, Musher DM, Young EJ, Harris RL. Periprosthetic candidal infections following arthroplasty. *Rev Infect Dis*. 1989;11(1):89–96.
80. Kweon C, McLaren A, Leon C, R M. Amphotericin B delivery from bone cement increases with porosity but strength decreases. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(3002–7).
81. Houdek MT, Greenwood-Quaintance KE, Morrey ME, Patel R, Hanssen AD. Elution of High Dose Amphotericin B Deoxycholate From Polymethylmethacrylate. *J Arthroplasty*. 2015;30(12):2308–10.
82. Goss B, Lutton C, Weinrauch P, Jabur M, Gillett G, Crawford R. Elution and Mechanical Properties of Antifungal Bone Cement. *J Arthroplasty*.

- 2007;22(6):902–8.
83. Grimsrud C, Raven R, Fothergill AW, Kim HT. The In Vitro Elution Characteristics of Antifungal-loaded PMMA Bone Cement and Calcium Sulfate Bone Substitute. *Orthopedics*. 2011;
 84. Rouse MS, Heijink A, Steckelberg JM, Patel R. Are anidulafungin or voriconazole released from polymethylmethacrylate in vitro? *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(5):1466–9.
 85. Miller RB, McLaren AC, Pauken C, Clarke HD, McLemore R. Voriconazole is delivered from antifungal-loaded bone cement knee. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2013. p. 195–200.
 86. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. BELgium: IDF 2015.
 87. Matsen Ko L, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: novel developments. *Orthopr Clin North Am*. 2014;47(1):1–9.