

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

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA PROTEÍNA C-REATIVA APÓS
ARTROPLASTIA TOTAL DO JOELHO EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATOIDE

Bruno Vilella

Rio de Janeiro

2019

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

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA PROTEÍNA C-REATIVA APÓS
ARTROPLASTIA TOTAL DO JOELHO EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATOIDE

Bruno Vilella

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

Orientador: Prof. Dr. João Maurício Barretto

Co-orientador: Prof. Dr. Rodrigo Sattamini Pires e Albuquerque

Rio de Janeiro

Fevereiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

V699a Vilella, Bruno.
Avaliação dos níveis séricos da proteína C-reativa após artroplastia total do joelho em pacientes com artrite reumatóide / Bruno Vilella. — 2019. 61f.

Orientadores: João Maurício Barretto e Rodrigo Sattamini Pires e Albuquerque.
Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2019.

1. Proteína C-reativa. 2. Artroplastia. 3. Artrite reumatóide. 4. Osteoartrite. 5. Joelho. 6. Ortopedia. I. Barretto, João Maurício; Albuquerque, Rodrigo Sattamini Pires e, orient. II. Título.

NLM WE 870

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

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA PROTEÍNA C-REATIVA APÓS
ARTROPLASTIA TOTAL DO JOELHO EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATOIDE

Bruno Vilella

Banca examinadora:

Prof. Dr. Alfredo Marques Villardi (UERJ)

Prof. Dr. Diego Pinheiro Aguiar (INTO)

Prof. Dr. Zartur José Barcelos Menegassi (UFRJ)

Prof. Dr. Eduardo Branco de Sousa (INTO) (Revisor / Suplente)

Prof. Dr. Márcio Schiefer de Sá Carvalho (UFRJ) (Suplente)

Rio de Janeiro

Fevereiro

2019

I. AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Marco Aurélio e Gisela, pelo incentivo e apoio irrestrito.

Aos Profs. Drs. João Maurício Barretto e Rodrigo Sattamini Pires e Albuquerque pela orientação nesta dissertação de mestrado e pela postura profissional e acadêmica.

Aos Profs. Dr. Eduardo Branco de Sousa, Rodrigo Ribeiro Pinho Rodarte e Dr. Zartur José Barcelos Menegassi, membros da banca de qualificação, pelas correções e orientações fundamentais para o término desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Fabrício Bolpato Loures pela dedicação, orientação, auxílio na estruturação e formatação do trabalho.

Ao colega Marco Túlio Vieira, pela colaboração científica e auxílio na coleta de dados.

II. RESUMO

VILELLA, Bruno. Avaliação dos níveis séricos da proteína C-reativa após artroplastia total do joelho em pacientes com artrite reumatoide. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) - Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 2019.

O objetivo do trabalho é avaliar os níveis séricos da proteína C-reativa nas três primeiras semanas após artroplastia total do joelho em pacientes com osteoartrite do joelho secundária a artrite reumatoide. Foi realizado um estudo prospectivo avaliando 30 pacientes, com osteoartrite do joelho secundária a artrite reumatoide, submetidos a artroplastia total do joelho no período de Janeiro de 2015 a Março de 2017 no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. Foi criado um grupo controle de pacientes submetidos a artroplastia total do joelho por osteoartrite primária com dados da própria instituição. A proporção foi de três controles para cada caso e os critérios utilizados para o pareamento foram idade, gênero, etnia e índice de massa corporal. A proteína C-reativa sérica foi dosada na véspera, no terceiro e vigésimo primeiro dia após o procedimento em todos os pacientes. Não foram encontradas alterações estatisticamente significativas entre os grupos caso e controle para os níveis de proteína C-reativa avaliados e nem suas variações. Os resultados sugerem que a presença da artrite reumatoide não interfere na resposta pós-operatória da proteína C-reativa. Uma grande elevação da concentração deste biomarcador no período pós-operatório é esperada e não reflete complicações cirúrgicas. É esperado que os valores séricos da proteína C-reativa permaneçam altas após 21 dias do procedimento.

Palavras-chave: Proteína C-reativa, Artroplastia, Artrite reumatoide, Osteoartrite, Joelho.

III. ABSTRACT

VILELLA, Bruno. Evaluation of serum levels of C-reactive protein after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. Master Thesis. (Master's Degree in Science Applied to the Musculoskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health. Rio de Janeiro, 2019.

The objective of this study is to evaluate the serum levels of C-reactive protein in the first three weeks after total knee arthroplasty in patients with knee osteoarthritis secondary to rheumatoid arthritis. This is a prospective study evaluating 30 patients with knee osteoarthritis secondary to rheumatoid arthritis who underwent total knee arthroplasty between January 2015 and February 2017 at the National Institute of Traumatology and Orthopedic. A control group of patients submitted to total knee arthroplasty by primary osteoarthritis was created with data from the institution's database. The proportion was of three controls for each case and the criteria used for the pairing were age, gender, ethnicity and body mass index. Serum C-reactive protein was measured the day before, on the third and twenty-first day after the procedure in all patients. No statistically significant changes were found between the case and control groups for the C-reactive protein levels evaluated nor their variations. The results suggest that the presence of rheumatoid arthritis does not interfere in the postoperative response of C-reactive protein. A large increase in the concentration of this biomarker in the postoperative period is expected and does not reflect surgical complications. Its rates are expected to remain high even after 21 days of the procedure.

Keywords: C-reactive protein, Arthroplasty, Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Knee.

SUMÁRIO

I.	AGRADECIMENTOS	5
II.	RESUMO.....	6
III.	ABSTRACT	7
IV.	LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	11
V.	LISTA DE GRÁFICOS.....	13
VI.	LISTA DE TABELAS.....	14
1.	INTRODUÇÃO.....	15
1.1.	ARTRITE REUMATOIDE.....	15
1.2.	TRATAMENTO CLÍNICO	17
1.3.	TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	18
1.4.	INFECÇÃO ARTICULAR PERIPROTÉTICA.....	19
1.5.	PROTEÍNA C-REATIVA.....	19
1.6.	AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA NA SUSPEITA DE INFECÇÃO APÓS ARTROPLASTIA TOTAL DO JOELHO	20
1.7.	INFECÇÃO ARTICULAR PERIPROTÉTICA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE.....	24
1.8.	CURVA DOS NÍVEIS SÉRICOS DA PROTEÍNA C-REATIVA.....	24
2.	JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES.....	26
3.	OBJETIVOS.....	27
3.1.	OBJETIVO GERAL.....	27
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27

4. MÉTODO	28
4.1. PARTICIPANTES DO ESTUDO	28
4.2. ASPECTOS ÉTICOS	28
4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
4.5. PROTOCOLOS	29
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
5. RESULTADOS	33
5.1. CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA	33
5.2. ANÁLISE DAS MEDIDAS DA PCR E SUAS VARIAÇÕES	34
5.3. RELAÇÃO ENTRE PCR E IDADE	37
5.4. RELAÇÃO ENTRE PCR E IMC	40
5.5. RELAÇÃO ENTRE PCR E O GÊNERO	42
5.6. RELAÇÃO ENTRE PCR E AS PRINCIPAIS COMORBIDADES.....	42
5.7. RELAÇÃO ENTRE PCR E TRANSFUSÃO SANGUÍNEA.....	44
5.8. RELAÇÃO ENTRE PCR E COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS PÓS- OPERATÓRIAS.....	46
5.9. RELAÇÃO ENTRE PCR E O USO DE CORTICOIDE	47
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÃO.....	52
8. REFERÊNCIAS	53
9. ANEXOS.....	57
Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	58

Anexo 2 – Protocolo de coleta de dados.....	61
Anexo 3 – Termo de Responsabilidade do Pesquisador.....	62
Anexo 4 – Parecer Consubstanciado do CEP	63

IV. LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
Anti-CCP	Anticorpo antipeptídico citrulinado cíclico
AR	Artrite reumatoide
ATJ	Artroplastia total do joelho
CV	Coeficiente de variação
DMCD	Droga modificadora do curso da doença
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DP	Desvio padrão
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Fator reumatoide
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAP	Infecção articular periprotética
IC _{95%}	Intervalo de confiança em 95% das vezes
IMC	Índice de massa corporal
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
MSIS	<i>Musculoskeletal Infection Society</i>
OA	Osteoartrite
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C-reativa
PCR ₀	Valor sérico da PCR na véspera da cirurgia
PCR ₃	Valor sérico da PCR no 3º dia pós-operatório
PCR ₂₁	Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TVP	Trombose venosa profunda
VHS	Velocidade de hemossedimentação
$\Delta_1\text{PCR}$	Percentual de variação da PCR_0 ocorrido nos 3 primeiros dias após a cirurgia
$\Delta_2\text{PCR}$	Percentual de variação da PCR_3 ocorrido entre o 3º e o 21º dia após a cirurgia

V. LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição da PCR e suas variações por grupo	36
Gráfico 2. Evolução da mediana da PCR sérica por grupo	37
Gráfico 3. Distribuição das idades da amostra por grupo.....	39
Gráfico 4. Distribuição dos IMC's da amostra por grupo	41
Gráfico 5. Prevalência das principais comorbidades por grupo	43

VI. LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização geral da amostra	34
Tabela 2. Distribuição dos valores da PCR sérica e suas variações por grupo	35
Tabela 3. Taxa de normalização da PCR.....	37
Tabela 4. Caracterização das idades da amostra.....	38
Tabela 5. Relação entre idade e a normalização da PCR	39
Tabela 6. Distribuição dos IMC's da amostra	40
Tabela 7. Classificação da OMS de acordo com o IMC, por grupo.....	41
Tabela 8. Relação entre o IMC e a normalização da PCR	42
Tabela 9. Relação entre as principais comorbidades e valores da PCR sérica (em <i>p</i> -valor)....	43
Tabela 10. Relação entre as principais comorbidades e a normalização da PCR	44
Tabela 11. Relação entre transfusão sanguínea e os valores da PCR sérica (em <i>p</i> -valor)	45
Tabela 12. Relação entre a normalização da PCR e necessidade de transfusão sanguínea.....	45
Tabela 13. Relação entre complicação cirúrgica e valores da PCR ¹ (em <i>p</i> -valor).....	46
Tabela 14. Relação entre a normalização da PCR e complicações cirúrgicas pós-operatórias	47
Tabela 15. Dosagem de corticoide utilizada no grupo caso	47

1. INTRODUÇÃO

1.1. ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica, de caráter progressivo, que acomete a membrana sinovial e destrói articulações (MOTA *et al.*, 2011). O processo inflamatório desencadeado por proliferação sinovial e derrames recorrentes, eventualmente leva à destruição articular (MARMOR, 1966; ABERNETHY, 1990; LEE & CHOI, 2012). A AR apresenta uma incidência de 0,5 a 1% da população adulta mundial, afetando preferencialmente mulheres entre 30 a 60 anos (MOTA *et al.*, 2011).

Fatores genéticos são responsáveis por 50% do risco de desenvolver a doença (VAN DER WOUDE *et al.*, 2009). Além da inflamação sinovial, manifestações articulares características da patologia incluem acometimento poliarticular, simétrico e cumulativo (acomete progressivamente novas articulações). O acometimento dos punhos, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais é encontrado logo no início do quadro, poupando as interfalangeanas distais. A rigidez matinal por mais de 1 hora também é frequente (MOTA *et al.*, 2011). Manifestações extra articulares afetam até 30% dos pacientes com AR (YOUNG & KODURI, 2007) e incluem quadros cutâneos (nódulos subcutâneos), oculares (síndrome de Sjögren secundária), pleuropulmonares (pleurite, doença pulmonar intersticial), cardíacos (pericardite), hematológicos (síndrome de Felty), vasculares (vasculite, amiloidose), neurológicos e osteometabólicos (SCOTT, WOLFE & HUIZINGA, 2010). O joelho é frequentemente acometido em pacientes com AR (MARMOR, 1966; FLEMING *et al.*, 1976; ABERNETHY, 1990; MOMOHARA *et al.*, 2007; LEE & CHOI, 2012).

A primeira classificação para AR foi introduzida pelo Colégio Americano de Reumatologia, do inglês *American College of Rheumatology* (ACR) em 1987 (ARNETT *et al.*,

1988), incluindo características encontradas em pacientes com doença de longa duração como nódulos subcutâneos e erosões articulares. A necessidade de identificar a doença em fase precoce para otimizar o tratamento levou, em 2010, a Liga Europeia Contra Reumatismos, do inglês *European League Against Rheumatism* (EULAR), junto com a ACR, propor novos critérios diagnósticos de acordo com um sistema de pontuação descritos no **Quadro 1**. O ponto de corte para diagnóstico de AR é de 6 pontos ou mais (NEOGI *et al.*, 2010). A Sociedade Brasileira de Reumatologia se baseia nos critérios descritos para realização diagnóstica de acordo com seu último consenso publicado em 2011 (MOTA *et al.*, 2011).

Envolvimento articular (0 – 5)

Uma articulação média ou grande (0)

Duas a dez médias a grandes articulações (1)

Uma a três pequenas articulações – não contando grandes articulações (2)

Quatro a dez pequenas articulações – não contando grandes articulações (3)

Mais que dez articulações (5)

Sorologia (0 – 3)

FR¹ e Anti-CCP² negativo (0)

FR¹ ou Anti-CCP² positivos com valores baixos (2)

FR¹ ou Anti-CCP² positivos com valores altos (3)

Reação de fase aguda (0 – 1)

PCR³ e VHS⁴ normais (0)

PCR³ ou VHS⁴ anormais (1)

Duração dos sintomas (0 – 1)

Menos que 6 semanas (0)

6 semanas ou mais (1)

Quadro 1. Critérios diagnósticos para artrite reumatoide. Critérios propostos pela Liga Europeia Contra Reumatismos em conjunto com o Colégio Americano de Reumatologia, em 2010. O ponto de corte para diagnóstico é de 6 pontos ou mais. ¹ Fator reumatoide. ² Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico. ³ Proteína C-reativa. ⁴ Velocidade de hemossedimentação.

1.2. TRATAMENTO CLÍNICO

De acordo com o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide, de 2012 (MOTA *et al.*, 2012), a primeira medida terapêutica deve ser educativa. Deve-se incluir o paciente nas decisões e orientar sobre o diagnóstico e, especialmente, quanto ao prognóstico. Imediatamente após o diagnóstico, uma droga

modificadora do curso da doença (DMCD) deve ser prescrita buscando a remissão da doença. O tratamento deve ser conduzido por médico especialista em reumatologia.

O metotrexato é a droga de escolha, considerada uma DMCD sintética. Pacientes que não alcançaram resposta após a utilização de dois esquemas de DMCD sintéticas devem ser avaliados para DMCD biológicas. Os anti-inflamatórios não hormonais devem sempre ser prescritos em associação à DMCD. Deve-se recomendar tratamento cirúrgico para correção de sequelas.

1.3. TRATAMENTO CIRÚRGICO

Com o desenvolvimento de implantes modernos e a melhora da habilidade técnica dos cirurgiões, a artroplastia total do joelho (ATJ) se tornou a intervenção ortopédica mais comum nos pacientes com osteoartrite (OA) secundária a AR (ABERNETHY, 1990; MOMOHARA *et al.*, 2007), por ser o procedimento que proporciona maior recuperação funcional e alívio da dor (MOMOHARA *et al.*, 2007; BEDAIR *et al.*, 2011; LEE & CHOI, 2012). A maior parte do conhecimento adquirido para tratamento cirúrgico de pacientes com AR se deve a procedimentos realizados na articulação do joelho (LOWELL & PERTERSON, 1968). Goodman *et al.* (2016) avaliaram 4.456 ATJ's realizadas entre 2007 e 2010, incluindo 136 pacientes com AR, e concluíram que a doença reumatológica não é fator de risco independente para resultados ruins tanto para dor quanto para função. Pacientes com AR geralmente necessitam de intervenção cirúrgica em idade mais jovem que aqueles acometidos por OA primária, o que gera preocupação a respeito da longevidade do procedimento (ABERNETHY, 1990).

1.4. INFECÇÃO ARTICULAR PERIPROTÉTICA

A infecção articular periprotética (IAP) é uma das mais desafiadoras e frequentes complicações encontradas após ATJ (PARVIZI *et al.*, 2011), apresentando grande impacto físico, emocional e financeiro. A IAP é uma forma comum de falha do procedimento, ocorrendo em 0,4% a 2% de todas as ATJ's (BEDAIR *et al.*, 2011). Nos Estados Unidos, o custo estimado para tratamento de IAP é de até U\$50.000 por episódio, cerca de 3 a 7 vezes o custo de uma ATJ primária (SCHRAMA *et al.*, 2010). O avanço na identificação diagnóstica visa reduzir esse custo. Sem a presença de um teste perfeito (GREIDANUS, 2007), protocolos foram estabelecidos para tentar otimizar a identificação de IAP em pacientes submetidos a artroplastias de grandes articulações. A importância do diagnóstico precoce da IAP reflete na possibilidade de realizar procedimentos de salvamento, como desbridamento cirúrgico e retenção do implante. O diagnóstico precoce associado a terapia com antibióticos após a identificação do agente causador, apresentou taxas de cura da IAP de 32 a 100% em pacientes com infecção precoce (até 30 dias) pós-operatória e 71% nos casos de disseminação hematogênica aguda com menos de 30 dias do início dos sintomas (BERBARI *et al.*, 2006; ODUM *et al.*, 2011).

1.5. PROTEÍNA C-REATIVA

Descoberta em 1930 (TILLET & FRANCIS, 1930), a PCR é uma proteína da família das pentaxinas (OSMAND *et al.*, 1977), formada por cinco protômeros idênticos de associação não covalente arranjados em torno de um poro central. É considerada uma proteína de fase aguda com propriedades tanto anti quanto pró-inflamatórias (BLACK, KUSHNER & SAMOLS, 2004). Proteínas de fase aguda apresentam variação de pelo menos 25% do seu valor

sérico basal durante processos inflamatórios (AGUIAR *et al.*, 2013). É sintetizada e secretada por hepatócitos em até 4 a 6 horas após um estímulo inicial. Sua concentração sérica duplica a cada 8 horas, atingindo um pico entre 36 e 50 horas. Apresenta meia vida de 19 horas, e leva vários dias até retornar aos valores basais (MITAKA, 2005). Seus valores séricos podem chegar a 1000 vezes ou mais o valor de referência (BLACK, KUSHNER & SAMOLS, 2004). Uma das principais funções da PCR é resistir a infecção causada por microrganismos (DU CLOS; MOLD, 2004).

A dosagem da PCR sérica faz parte da avaliação clínica inicial no quadro de dor persistente pós-operatória dos pacientes submetidos a ATJ, na suspeita de um processo infeccioso (GREIDANUS, 2007). A quantificação desse biomarcador é amplamente disponível e de baixo custo. Outra vantagem de sua utilização é ser um marcador objetivo. Diversos fatores foram descritos como influenciadores dos valores da PCR sérica. Entre eles estão a idade, gênero, comorbidades e uso crônico de medicações, como o corticoide (GREENBERG, 2002; SALEH *et al.*, 2018).

1.6. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA NA SUSPEITA DE INFECÇÃO APÓS ARTROPLASTIA TOTAL DO JOELHO

Quanto a avaliação diagnóstica na IAP, Greidanus em 2007 conduziu um estudo prospectivo em 151 joelhos (145 pacientes) para determinar a aplicabilidade da PCR sérica na detecção de IAP crônica, e concluiu que com um valor de corte de 13,5 mg/L a PCR apresenta sensibilidade de 91%, especificidade de 86% e acurácia de 88%, sendo um excelente teste diagnóstico (GREIDANUS, 2007). Diaz-Ledezma *et al.* em 2014 concluíram que a avaliação sorológica da PCR e VHS, seguido de análise do líquido sinovial proveniente de artrocentese, é o método com melhor relação custo-efetividade no diagnóstico de IAP (DIAZ-LEDEZMA *et*

al., 2014). A VHS, entretanto, não é útil no diagnóstico de infecção em pacientes com menos de 6 semanas após a cirurgia (BEDAIR *et al.*, 2011). Berbari *et al.* em 2010 concluíram que, apesar dos esforços, alguns pacientes permanecerão sem diagnóstico de IAP até a cirurgia. Entretanto, ter um marcador com alta sensibilidade e especificidade que seja de baixo custo e coletado no período pré-operatório, é extremamente útil para o planejamento cirúrgico na suspeita de infecção (BERBARI *et al.*, 2010). A dosagem isolada da PCR sérica na suspeita de IAP apresentou taxas de sensibilidade variando entre 74 e 94% e especificidade entre 20 e 100% (SALEH *et al.*, 2018). Esses valores são similares para avaliação inicial tanto de pacientes com OA primária quanto pacientes com doenças inflamatórias submetidos a artroplastia (CIPRIANO *et al.*, 2012).

A Sociedade de Infecção Musculoesquelética, do inglês *Musculoskeletal Infection Society* (MSIS) definiu, em 2011, que a presença de uma fístula ativa comunicando com o implante ou a identificação do mesmo patógeno em cultura de duas amostras separadas de tecidos ou fluido da prótese afetada são critérios maiores e confirmam o diagnóstico de IAP (PARVIZI *et al.*, 2011). Nos casos em que nenhum desses fatores estão presentes, foram estabelecidos 6 critérios menores, sendo necessário a presença de pelo menos 4 deles para confirmação diagnóstica. São critérios menores: (1) Elevação da VHS e da PCR; (2) elevação da contagem de leucócitos no líquido sinovial; (3) aumento da porcentagem de neutrófilos na análise do líquido sinovial; (4) presença de líquido purulento na articulação afetada; (5) isolamento de um microrganismo em uma cultura de tecido ou fluido periprotético; (6) mais de cinco neutrófilos por campo em cinco campos observados na análise histológica do tecido periprotético com magnificação de 400x.

O Consenso Internacional em Infecções Articulares Periprotéticas (PARVIZI & GEHRKE, 2016) estabelece como critério diagnóstico para IAP valores da PCR maiores que 100 mg/L para artroplastias realizadas até 6 semanas, e acima de 10 mg/L após esse período.

Esse mesmo consenso orienta que os valores de cortes não devem ser alterados para pacientes com artrites inflamatórias até o momento, mas a literatura carece de maiores estudos na área. Recentemente, em 2018, Parvizi *et al.* modificaram os critérios diagnósticos e estabeleceram um sistema de pontuação incluindo novos testes diagnósticos disponíveis, conforme demonstrado no **Quadro 2** (PARVIZI et al., 2018).

Na ausência de um dos critérios maiores, a pontuação obtida com os critérios menores pré-operatórios indica: infecção (quando maior ou igual a 6 pontos); possivelmente infectado (entre 2 e 5 pontos); e não infectado quando 0 ou 1 ponto for obtido. Quando os critérios pré-operatórios forem inconclusivos ou quando não é possível obter líquido sinovial para avaliação adequada, os critérios intra-operatórios devem ser somados aos previamente obtidos e indicam: infecção (maior ou igual a 6 pontos), inconclusivo (4 a 5 pontos), e não infectado se menor ou igual a 3 pontos.

CRITÉRIOS MAIORES (PELO MENOS UM DELES É DIAGNÓSTICO DE IAP)

Duas culturas positivas com o mesmo germe;

Fistula comunicante com a articulação ou exposição da prótese;

CRITÉRIOS MENORES PRÉ-OPERATÓRIOS (0 – 12)

Sorologia

Elevação da PCR¹ sérica ou D-dímeros (2);

Elevação da VHS² (1);

Análise sinovial

Elevação da contagem de leucócitos ou esterase leucocitária (3);

Alfa-defensina positiva (3);

Aumento da porcentagem de neutrófilos (2);

Elevação da PCR¹ sinovial (1);

CRITÉRIOS INTRA-OPERATÓRIOS (2 – 13)

Pontuação pré-operatória (2 – 5);

Mais de cinco neutrófilos por campo em cinco campos observados na análise histológica do tecido periprotético com magnificação de 400x (3);

Presença de líquido purulento na articulação (3);

Quadro 2. Critérios diagnósticos em sistema de pontuação proposto por PARVIZI et al. em 2018. ¹ Proteína C-reativa. ² Velocidade de hemossedimentação.

1.7. INFEÇÃO ARTICULAR PERIPROTÉTICA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

Diversos autores demonstraram que pacientes com AR possuem uma incidência aumentada da taxa de infecção após ATJ (WILSON, KELLEY & THORNHILL, 1990; BENGTON & KNUTSON, 1991; ROBERTSSON *et al.*, 2001; JÄMSEN *et al.*, 2009; SCHRAMA *et al.*, 2010; BOZIC *et al.*, 2012; LEE & CHOI, 2012). Schrama *et al.* em 2010 demonstraram que taxa de infecção entre pacientes com AR submetidos à ATJ é 1,6 vezes maior que em pacientes submetidos ao mesmo procedimento, por OA primária (SCHRAMA *et al.*, 2010). Lee e Choi em 2012 concluíram que fatores que podem influenciar essa taxa são a baixa capacidade cicatricial dos tecidos moles, deformidades articulares pré-operatórias mais severas, maior frouxidão ligamentar, baixo estoque ósseo e envolvimento de múltiplas articulações que necessitam de reabilitação adequada (LEE & CHOI, 2012). Jauregui *et al.* em 2016 concluíram, após comparar retrospectivamente 141 ATJ's realizadas em pacientes com AR contra 7125 em pacientes com OA primária, que pacientes com AR podem apresentar hospitalização prolongada, aumento do risco de transfusão peri-operatória e de complicações clínicas como pneumonia (JAUREGUI *et al.*, 2016).

1.8. CURVA DOS NÍVEIS SÉRICOS DA PROTEÍNA C-REATIVA

Os pacientes com AR geralmente apresentam concentrações basais mais elevadas da PCR (CHANDRASHEKARA, 2014), e é essencial conhecer exatamente como ela se comporta nesses pacientes, evitando tratamentos desnecessários. A PCR sérica elevada em pacientes com AR é indicador prognóstico, tem associação direta com o risco aumentado de acometimento articular e de falha no tratamento da doença reumatológica (ANSAR & GHOSH, 2013).

Laiho *et al.* em 2001 avaliaram a curva da PCR sérica em 37 pacientes consecutivos com AR submetidos a ATJ (21 procedimentos) ou artroplastia total do quadril (16 procedimento) no ano de 1999. Os autores concluíram que: (1) Um aumento rápido da PCR sérica nos primeiros dias é esperado para pacientes com essa patologia; (2) Pelo menos uma dosagem pré-operatória deve ser realizada; (3) A manutenção de níveis elevados após vários dias do procedimento, ou uma tendência de elevação, após uma semana do procedimento deve ser investigada (LAIHO *et al.*, 2001). O estudo de Barreto *et al.* em 2017 com 150 pacientes com OA primária revelou dois importantes achados: a variação da PCR no pós-operatório imediato, que atingiu o valor médio de 111,9 mg/L, e a taxa de normalização após a terceira semana, que é esperado em apenas um terço dos pacientes. Como não houve casos de infecção na amostra, os autores concluíram que esse aumento decorre exclusivamente do dano tecidual (BARRETO *et al.*, 2017).

2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES

O controle da dosagem da PCR é de extrema importância no diagnóstico e acompanhamento das infecções pós-artroplastia. O nível basal sérico da PCR nos pacientes com OA secundária à doença inflamatória provavelmente é supostamente mais elevado que naqueles com OA primária, por conta da doença reumática em atividade. Além disso, também é esperada uma elevação exacerbada dos valores da PCR após o trauma cirúrgico, principalmente na ATJ, que é uma cirurgia de grande porte.

O Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) é um instituto de referência nas áreas de ortopedia, traumatologia e de reabilitação, além de ser o órgão consultor do Ministério da Saúde no que tange às políticas públicas envolvendo essas três áreas. O INTO realiza cerca de 30% dos procedimentos cirúrgicos ortopédicos de alta complexidade do país, o que inclui as artroplastias de joelho. Assim, é de suma importância para o atendimento de todos os pacientes, conhecer os valores de normalidade da curva da PCR. Em projeto anterior, já foi descrita a curva para pacientes com OA primária. A AR é uma das principais causas de OA secundária com indicação de ATJ. Por isso, nesse estudo, o enfoque envolveu a AR.

Espera-se, conforme demonstrado por Barreto *et al.* em 2017, que após 21 dias do procedimento cirúrgico, os níveis da PCR sérica em pacientes com OA do joelho secundária a AR devem persistir mais elevados que o nível basal inicial, sem refletir necessariamente complicações pós-operatórias (BARRETO *et al.*, 2017). Desta forma, conhecer os valores de normalidade da curva da PCR no paciente com AR permitirá ao cirurgião maior segurança no pós-operatório precoce. Pois, permitirá distinguir valores de normalidade, ainda que elevados, por conta da doença reumática, daqueles ocasionados por uma resposta inflamatória à infecção.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo principal do estudo foi avaliar o comportamento da PCR sérica de pacientes com AR do período pré-operatório imediato até 21 dias pós-operatório de ATJ.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (1) Analisar as medidas da PCR sérica e suas variações comparativamente entre pacientes com AR e pacientes submetidos à ATJ por OA primária.
- (2) Avaliar possível relação da PCR sérica com a idade, IMC, gênero, presença de comorbidades, necessidade de hemotransfusão, complicações pós-operatórias e uso crônico de corticoide.

4. MÉTODO

4.1. PARTICIPANTES DO ESTUDO

A amostra do estudo foi composta por 120 indivíduos submetidos à ATJ no período de janeiro de 2015 a março de 2017 no INTO.

4.2. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa não recebeu nenhum tipo de incentivo financeiro de qualquer entidade pública ou privada. Os pesquisadores declaram não haver conflitos de interesse na realização do estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INTO (CAAE nº 60196916.5.0000.5273)

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos, de forma prospectiva e por conveniência, pacientes com idade igual ou superior a 40 anos, que apresentavam OA secundária do joelho e que preencham os critérios do Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia de 2011 para o diagnóstico de AR. Todos os pacientes passaram por avaliação no ambulatório de reumatologia da instituição para confirmação diagnóstica e concordaram em participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os pacientes foram operados por cirurgiões especialistas, pertencentes ao Centro de Cirurgia do Joelho do INTO.

Após a coleta dos dados, foi criado um grupo controle de pacientes submetidos à ATJ por OA primária, utilizando-se o banco de dados da instituição. A proporção utilizada foi de

três controles para cada caso e os critérios utilizados para o pareamento foram: idade, gênero, etnia, IMC e comorbidades.

4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da amostra pacientes submetidos a outro procedimento cirúrgico ou que tenham apresentado quadro infeccioso fora do sítio operatório em até 6 semanas antes da ATJ. Pacientes que apresentaram complicações clínicas ou submetidos a outro procedimento cirúrgico no período pós-operatório imediato, não relacionados ao procedimento cirúrgico inicial, ou que abandonaram o seguimento, também não fizeram parte da avaliação.

4.5. PROTOCOLOS

Os pacientes seguiram o protocolo cirúrgico habitual da instituição, incluindo:

1. Avaliação ambulatorial pré-operatória para checar exames de rotina ou exames específicos conforme comorbidades, risco cirúrgico e liberação anestésica;
2. Internação na véspera da cirurgia;
3. Raquianestesia associada a bloqueio local do nervo femoral e do nervo ciático;
4. Profilaxia antibiótica endovenosa 30 minutos antes do início do procedimento;
5. Utilização de garrote pneumático durante o procedimento, com liberação para controle da hemostasia após a cimentação;
6. Implantes da prótese total do joelho totalmente cimentados, com cimento sem adição de antibiótico, e substituição da patela;
7. Uso de dreno hemovac, retirado 24 horas após a cirurgia;
8. Deambulação precoce no segundo dia pós operatório, com uso de andador;

9. Profilaxia contra trombose venosa profunda (TVP) com Enoxaparina 40mg, uma dose subcutânea uma vez ao dia por 21 dias.

A análise da PCR sérica foi realizada através de uma amostra de 2 ml de sangue venoso avaliada pelo método turbidimétrico no analisador de bioquímica BT3000 *Plus*® (Wiener Lab - Rosário, Santa Fé, Argentina), tendo como valores de referência em adultos 5 mg/L para doenças infecciosas. A dosagem da véspera da cirurgia foi denominada PCR₀. No terceiro dia pós-operatório, ainda com o paciente internado, foi colhida nova amostra para a análise, denominada PCR₃. Os pacientes receberam alta de acordo com critérios clínicos (bom controle algico; ferida operatória em bom estado; sinais vitais, hemograma, função renal e eletrólitos normais; deambulando com andador) e com a primeira consulta de revisão agendada no 21º dia pós-operatório para coletar a amostra denominada PCR₂₁, antes da consulta ou qualquer manipulação da ferida. Todos os exames foram colhidos e avaliados no laboratório da própria instituição.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A partir dos dados coletados foi construído um banco de dados, armazenado em planilha eletrônica Microsoft Excel 2007, que foi analisado pelo programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*), versão 22.0. Para caracterização da amostra e análise descritiva do comportamento das variáveis, os dados foram sintetizados por meio do cálculo de estatísticas descritivas (média, mediana, mínimo, máximo, desvio padrão, coeficiente de variação (*CV*) e proporções de interesse), gráficos, distribuições de frequências simples e em tabelas cruzadas. A variabilidade da distribuição de uma variável quantitativa foi considerada baixa se $CV < 0,20$, moderada se CV estiver entre 0,20 e 0,40, e alta se $CV \geq 0,40$.

A partir das medidas da PCR_0 e PCR_3 foi calculada a primeira variação da PCR (Δ_1PCR) dada por

$$\Delta_1PCR = \frac{PCR_3 - PCR_0}{PCR_0} \times 100$$

A Δ_1PCR mede o percentual de aumento ou de queda da PCR_0 ocorrido nos 3 primeiros dias após a cirurgia.

A partir das medidas da PCR_3 e PCR_{21} foi calculada a segunda variação da PCR (Δ_2PCR) dada por

$$\Delta_2PCR = \frac{PCR_{21} - PCR_3}{PCR_3} \times 100$$

A Δ_2PCR mede o percentual de aumento ou de queda da PCR_3 ocorrido entre o terceiro e o vigésimo primeiro dia após a cirurgia. A PCR_{21} foi considerada normalizada quando atingiu o valor menor ou igual a 5 mg/L ou um valor menor ou igual à PCR_0 .

Na análise inferencial para verificar a significância da associação entre duas variáveis qualitativas foi usado o teste qui quadrado ou, quando este se mostrou inconclusivo e a situação adequada, o teste exato de Fisher. Na análise inferencial de variáveis quantitativas a hipótese de normalidade da distribuição foi verificada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e de Shapiro Wilk. Quando a hipótese de distribuição normal não foi rejeitada nos grupos pelos dois testes, a comparação de dois grupos independentes foi feita pelo teste t de Student. A igualdade das variâncias, necessária para execução do teste t de Student sem correção, foi avaliada pelo teste de Levene.

Quando para algum dos grupos a hipótese de normalidade da distribuição foi rejeitada por algum dos testes de normalidade, a comparação dos dois grupos foi feita pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Duas medidas repetidas foram comparadas pelo teste t de Student pareado quando normais, ou pelo teste de Wilcoxon quando não normais.

A investigação da correlação entre duas variáveis quantitativas se deu por abordagem paramétrica, pelo cálculo do coeficiente de correlação linear de Pearson, quando as variáveis tinham distribuição normal ou abordagem não paramétrica, pelo cálculo do coeficiente de correlação de ordem de Spearman, quando pelo menos uma das variáveis não apresentava distribuição normal. O teste t para o coeficiente de correlação foi utilizado para avaliar a significância dos coeficientes de correlação calculados. Todas as discussões foram realizadas considerando nível de significância máximo de 5% ($p < 0,05$). Para os testes que forneceram p -valores assintóticos e exatos foram considerados os p -valores exatos.

Uma avaliação secundária foi realizada no grupo com AR para verificar se há influência da dose de corticosteroides utilizada nos pacientes durante o período pré, peri e pós-operatório com os valores da PCR sérica e suas variações.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, o estudo avaliou 120 pacientes submetidos à ATJ, acompanhados por 21 dias. O grupo caso foi composto por 30 pacientes submetidos à ATJ por OA secundária a AR, e grupo controle composto por 90 pacientes submetidos ao mesmo procedimento por OA primária.

A distribuição da amostra em relação ao gênero não foi homogênea. No grupo caso, 28 (93,3%) pacientes eram do sexo feminino e 2 (6,7%) do sexo masculino, enquanto que no grupo controle 69 (76,7%) pacientes eram do sexo feminino e 21 (23,3%) do sexo masculino. Houve um predomínio significativo de mulheres no grupo caso ($p = 0,045$).

Quanto à lateralidade, o grupo caso apresentou 14 (46,7%) cirurgias nos joelhos do lado direito e 16 (53,3%) do lado esquerdo, em comparação a 48 (53,3%) joelhos do lado direito e 42 (46,7%) do lado esquerdo no grupo controle. Não houve diferença significativa entre estas proporções ($p = 0,527$).

Não houve diferença na prevalência das etnias branca, parda ou negra entre os grupos ($p = 0,200$). Os pacientes do grupo controle tinham uma prevalência significativamente maior de HAS ($p = 0,002$) e obesidade ($p = 0,020$).

Não houve diferença estatística na prevalência de DM2 entre os grupos ($p = 0,804$). Não houve diferença significativa entre as prevalências das demais comorbidades listadas nos grupos caso e controle.

A distribuição de frequências do sexo, lateralidade, etnia e comorbidades nos grupos controle e caso são mostradas na **Tabela 1**.

Variável	Controle	Caso	p-valor ¹
Sexo			
Feminino	69 (76,7%)	28 (93,3%)	0,045
Masculino	21 (23,3%)	2 (6,7%)	
Lateralidade			
Direito	48 (53,3%)	14 (46,7%)	0,527
Esquerdo	42 (46,7%)	16 (53,3%)	
Etnia			
Branca	30 (33,3%)	14 (46,7%)	0,200
Negra	13 (14,4%)	6 (20%)	
Parda	47 (52,2%)	10 (33,3%)	
Comorbidades			
HAS ²	74 (82,2%)	16 (53,3%)	0,002
Obesidade ³	49 (54,4%)	9 (30%)	0,020
DM2 ⁴	22 (24,4%)	6 (20%)	0,804
Cardiopatias	6 (6,7%)	2 (6,7%)	0,330*
Hipotireoidismo	1 (1,1%)	1 (3,3%)	0,439*
Asma	-	1 (3,3%)	0,250*
Fibromialgia	-	1 (3,3%)	0,250*

Tabela 1. Caracterização geral da amostra. Resumo dos dados demográficos dos pacientes incluídos no estudo nos grupos caso e controle em relação ao gênero, lateralidade da cirurgia, etnia e presença de comorbidades. ¹ Teste qui quadrado. * Teste exato de Fisher. ² Hipertensão arterial sistêmica. ³ Índice de massa corporal ≥ 30 Kg/m². ⁴ Diabetes *mellitus* tipo 2.

5.2. ANÁLISE DAS MEDIDAS DA PCR E SUAS VARIAÇÕES

Os valores obtidos da PCR sérica e suas variações, conforme demonstrado na **Tabela 2**, não apresentaram nenhuma diferença significativa entre os grupos. As médias das variáveis dos dois grupos foram bem distintas, entretanto, as medianas não se diferiram tanto.

Estatística	PCR ₀ ⁴		PCR ₃ ⁵		PCR ₂₁ ⁶		Δ_1 PCR ⁷ (%)		Δ_2 PCR ⁸ (%)	
	Controle	Caso	Controle	Caso	Controle	Caso	Controle	Caso	Controle	Caso
Média	10,1	14,5	102,5	68,5	26,8	25,0	3202,2	1263,5	-46,0	-7,1
Mediana	5,6	6,3	64,1	51,0	15,8	19,3	892,5	837,0	-72,6	-72,4
DP¹	12,4	20,9	81,2	70,7	37,2	23,3	5776,7	1241,6	121,1	296,1
CV²	1,24	1,44	0,79	1,03	1,39	0,93	1,80	0,98	-2,63	-41,98
p-valor³	0,730		0,178		0,737		0,636		0,297	

Tabela 2. Distribuição dos valores da PCR sérica e suas variações por grupo. Análise dos valores da PCR sérica ao longo do período pós-operatório. PCR = Proteína C-reativa. ¹ Desvio padrão. ² Coeficiente de variação. ³ Teste t de Student. ⁴ Valor sérico da PCR na véspera da cirurgia. ⁵ Valor sérico da PCR no 3º dia pós-operatório. ⁶ Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório. ⁷ Percentual de variação da PCR₀ ocorrido nos 3 primeiros dias após a cirurgia. ⁸ Percentual de variação da PCR₃ ocorrido entre o 3º e o 21º dia após a cirurgia.

Os valores da PCR sérica nos momentos estudados estão representados nos *boxplots* do **Gráfico 1**. A distribuição de PCR₀ não seguiu distribuição normal, confirmada a partir dos *p*-valores do teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro Wilk ($p < 0,001$ para ambos os testes). As distribuições da PCR₃ e PCR₂₁ também apresentaram pontos discrepantes, distribuições assimétricas e distribuições não normais ($p < 0,001$ para ambas as distribuições, em ambos os testes de normalidade).

No **Gráfico 2** está representada a evolução temporal da mediana das dosagens da PCR sérica para todos os pacientes da amostra plotadas no mesmo eixo.

O nível PCR₀ de cada paciente foi considerado como nível basal de referência. De acordo com a padronização do método, considerou-se que a PCR sérica menor ou igual a 5 mg/L era também normal para os pacientes. A partir destas considerações, admitiu-se que houve normalização da taxa da PCR₂₁ se o paciente apresentou um valor menor ou igual a PCR₀ ou menor ou igual 5 mg/L. Para aqueles que não normalizaram, classificou-se qual o valor de variação da PCR₂₁ em relação a PCR₀. A distribuição de frequências para esta classificação por

grupo pode ser vista na **Tabela 3**. O índice de normalização da PCR_{21} foi de 24,4% no grupo controle e 23,3% no grupo caso, sem diferença estatística pelo teste qui quadrado ($p = 0,902$)

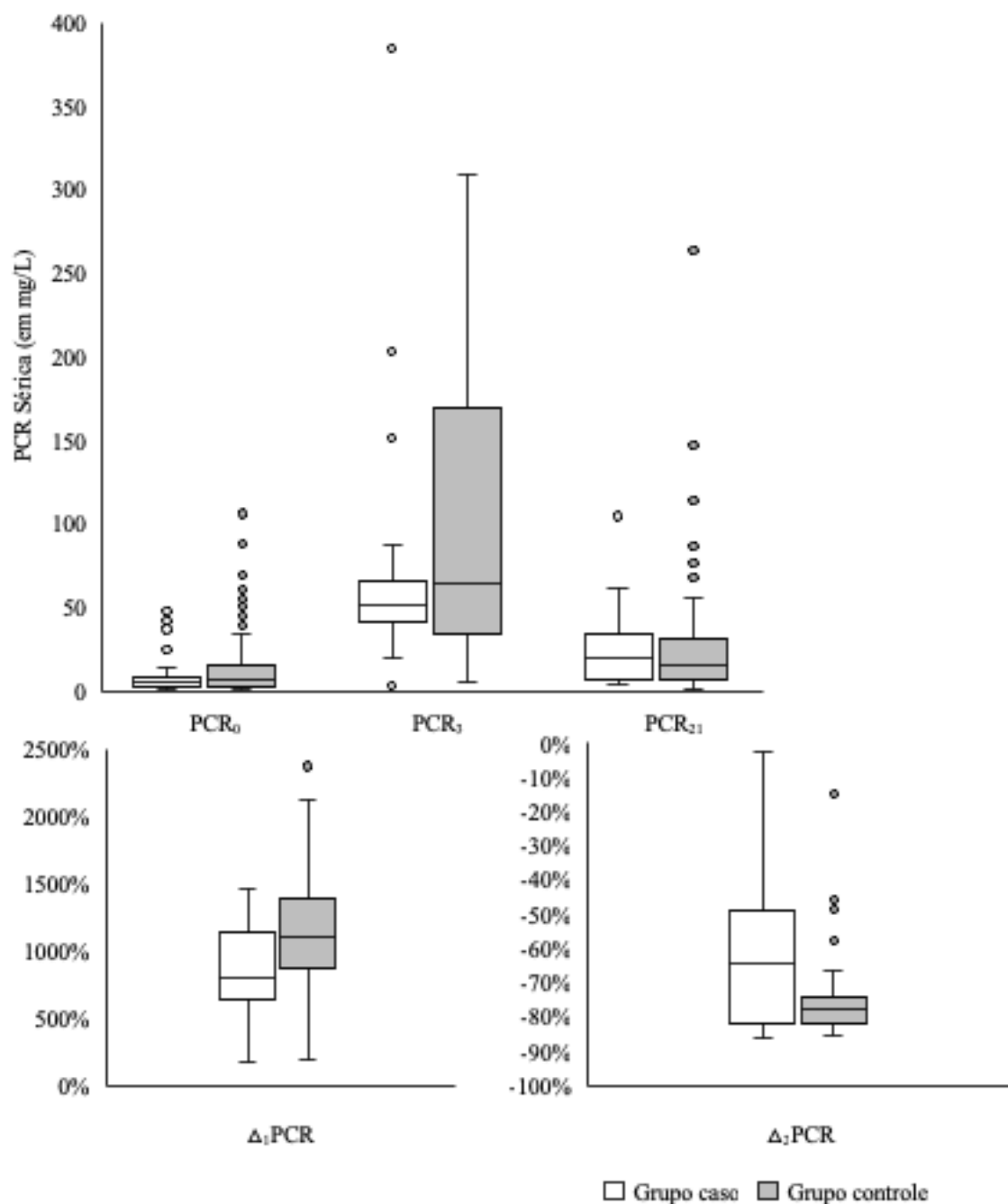


Gráfico 1. Distribuição da PCR e suas variações por grupo. *Boxplots* comparando os valores das amostras coletadas da PCR sérica e suas variações entre os grupos caso e controle. PCR = Proteína C-reativa. PCR₀ = Valor sérico da PCR na véspera da cirurgia. PCR₃ = Valor sérico da PCR no 3º dia pós-operatório. PCR₂₁ = Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório. Δ₁PCR = Percentual de variação da PCR₀ ocorrido nos 3 primeiros dias após a cirurgia. Δ₂PCR = Percentual de variação da PCR₃ ocorrido entre o 3º e o 21º dia após a cirurgia.

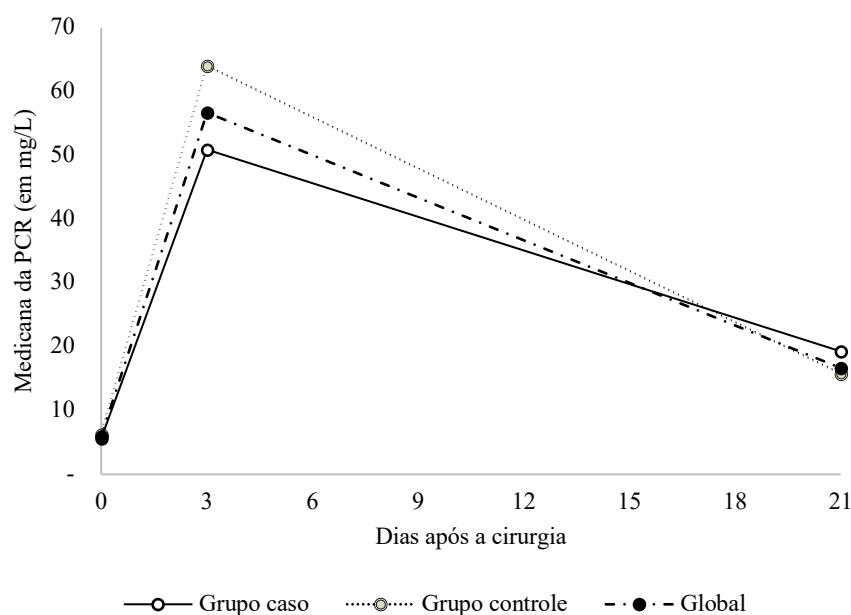


Gráfico 2. Evolução da mediana da PCR sérica por grupo. Valores das medianas das amostras coletadas da PCR sérica em ambos os grupos nos 3 períodos avaliados, plotadas no mesmo eixo. PCR = Proteína C-reativa.

Classificação	Controle	Caso
Normalizou a PCR ₂₁ ¹	24,4%	23,3%
PCR ₂₁ ¹ até 10 mg/L acima da PCR ₀ ²	38,9%	23,3%
PCR ₂₁ ¹ de 10 a 20 mg/L acima da PCR ₀ ²	16,7%	23,3%
PCR ₂₁ ¹ de 20 a 50 mg/L acima da PCR ₀ ²	12,2%	23,3%
PCR ₂₁ ¹ de 50 a 100 mg/L acima da PCR ₀ ²	4,4%	6,7%
PCR ₂₁ ¹ com mais de 100 mg/L acima da PCR ₀ ²	3,3%	0%

Tabela 3. Taxa de normalização da PCR. Análise dos valores da PCR sérica após 21 dias de pós-operatório comparando os grupos caso e controle. PCR = Proteína C-reativa. ¹ Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório. ² Valor sérico da PCR na véspera da cirurgia.

5.3. RELAÇÃO ENTRE PCR E IDADE

Foi avaliado se as taxas da PCR e as variações da PCR foram correlacionadas com a idade dos pacientes. Os *p*-valores resultantes dos coeficientes de correlação de ordem de

Spearman, cuja hipótese nula foi a afirmação de que o coeficiente de correlação seria igual a zero, foram maiores que 5% em todas as associações investigadas.

A **Tabela 4** resume os dados da distribuição das idades da amostra. Os testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro Wilk mostraram que somente no grupo controle a idade dos pacientes seguiu distribuição normal e por isso a comparação de idade dos dois grupos foi feita através do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Os pacientes do grupo caso eram significativamente mais novos que os pacientes do grupo controle ($p = 0,002$). A distribuição de idade por grupo é ilustrada no **Gráfico 3**.

Idade (anos)	Controle	Caso
Média	68,8	62,4
IC _{95%} ¹ para a média	(67,4 - 70,2)	(58,8 - 66,0)
Mediana	68,0	63,0
DP ²	6,6	9,5
CV ³	0,095	0,15
p -valor ⁴	0,002	

Tabela 4. Caracterização das idades da amostra. Análise comparativa da idade dos pacientes entre os grupos do estudo, demonstrando que a média da idade dos pacientes do grupo caso é significativamente menor que a média da idade dos pacientes do grupo controle. ¹ Intervalo de confiança em 95% das vezes. ² Desvio padrão. ³ Coeficiente de variação. ⁴ Teste de Mann-Whitney.

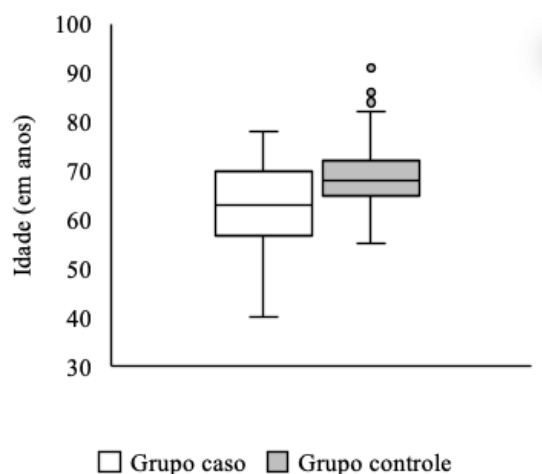


Gráfico 3. Distribuição das idades da amostra por grupo. *Boxplots* comparando os valores das idades dos pacientes entre os grupos caso e controle.

A **Tabela 5** mostra as comparações das médias e medianas da idade dos pacientes que tiveram e que não tiveram a PCR₂₁ normalizada. No grupo caso, o teste de Mann-Whitney demonstra que os pacientes com a PCR₂₁ normalizada são significativamente mais novos do que os pacientes que não tem a PCR₂₁ normalizada ($p = 0,022$). A associação entre idade e normalização da PCR₂₁ não é significativa para o grupo controle.

Variável	Grupo	PCR ₂₁ ¹ não normalizada			PCR ₂₁ ¹ normalizada			p -valor ³
		Média	Mediana	DP ²	Média	Mediana	DP ³	
Idade (anos)	Controle	69,0	69,0	6,0	68,1	65,5	8,3	0,153
	Caso	64,5	68,0	9,1	55,4	59,0	7,7	0,022

Tabela 5. Relação entre idade e a normalização da PCR. Análise comparativa entre os grupos do estudo entre a normalização ou não do valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório e a idade do paciente, demonstrando que pacientes com a PCR₂₁ normalizada no grupo caso são significativamente mais novo que os pacientes do grupo controle. PCR = Proteína C-reativa. ¹ Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório. ² Desvio padrão. ³ Teste de Mann-Whitney.

5.4. RELAÇÃO ENTRE PCR E IMC

Foi avaliado se as taxas da PCR e as variações da PCR foram correlacionadas com o IMC dos pacientes. Os p -valores resultantes dos coeficientes de correlação de ordem de Spearman, cuja hipótese nula foi a afirmação de que o coeficiente de correlação seria igual a zero, foram maiores que 5% em todas as associações investigadas.

A **Tabela 6** resume os dados da distribuição dos IMC's. Nos grupos caso e controle os padrões de variabilidade e níveis das médias e medianas foram distintos. Os testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro Wilk mostraram que os IMC's seguiram distribuições normais nos grupos e por isso a comparação do IMC nos grupos caso e controle foi realizada por teste paramétrico t de Student para comparação das médias e teste de Levene para comparação das variâncias. A média dos IMC's dos pacientes do grupo caso era significativamente menor que a média dos IMC's do grupo controle ($p = 0,006$). Tal padrão pode ser constatado no *boxplot* exibido no **Gráfico 4**.

IMC ¹ (Kg/m ²)	Controle	Caso
Média	31,5	28,2
IC _{95%} ² para a média	(30,3 - 32,8)	(26,4 - 30,0)
Mediana	31,0	27,5
DP ³	6,0	4,8
CV ⁴	0,19	0,17
p -valor ⁵	0,006	

Tabela 6. Distribuição dos IMC's da amostra. Análise comparativa do IMC dos pacientes entre os grupos do estudo, demonstrando que a média do IMC dos pacientes do grupo caso é significativamente menor que a média do IMC dos pacientes do grupo controle ¹ Índice de massa corporal. ² Intervalo de confiança em 95% das vezes. ³ Desvio padrão. ⁴ Coeficiente de variação. ⁵ Teste t de Student.

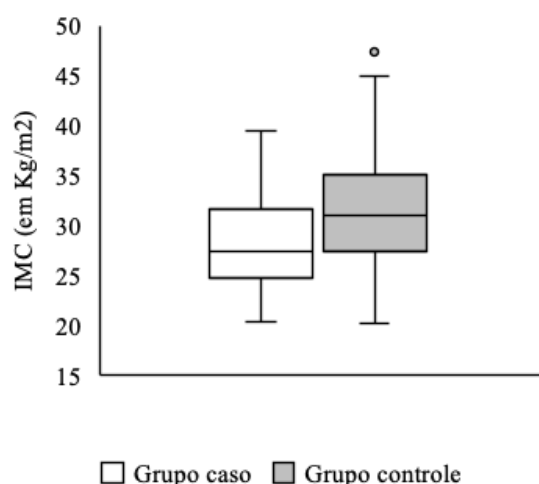


Gráfico 4. Distribuição dos IMC's da amostra por grupo. *Boxplots* comparando os valores dos IMC's dos pacientes entre os grupos caso e controle.

A **Tabela 7** traz a classificação segundo o IMC dos pacientes da amostra, divididos por grupo. O teste qui quadrado não acusou diferença significativa na distribuição da classificação de obesidade para os grupos caso e controle ($p = 0,105$).

Classificação	Controle	Caso	p -valor ⁶
Normal ¹	14 (15,6%)	9 (30%)	0,105
Sobrepeso ²	27 (30%)	12 (40%)	
Obesidade I ³	27 (30%)	5 (16,7%)	
Obesidade II ⁴	13 (14,4%)	4 (13,3%)	
Obesidade III ⁵	9 (10%)	0	

Tabela 7. Classificação da OMS de acordo com o IMC, por grupo. Os grupos do estudo não apresentaram diferença significativa na distribuição de obesidade. OMS = Organização Mundial de Saúde. IMC = Índice de massa corporal. ¹ IMC entre 18,5 e 24,9. ² IMC entre 25,0 e 29,9. ³ IMC entre 30,0 e 34,9. ⁴ IMC entre 35,0 e 39,9. ⁵ IMC maior ou igual 40,0. ⁶ Teste qui quadrado.

A **Tabela 8** mostra as comparações das médias e medianas da idade e do IMC dos pacientes que tiveram e que não tiveram a PCR₂₁ normalizada. Não houve diferença significativa entre a média do IMC dos pacientes com a PCR₂₁ não normalizada e aqueles com a PCR₂₁ normalizada em ambos os grupos.

Variável	Grupo	PCR ₂₁ ² não normalizada			PCR ₂₁ ² normalizada			p-valor ⁴
		Média	Mediana	DP ³	Média	Mediana	DP ⁴	
IMC ¹ (Kg/m ²)	Controle	31,5	31,0	5,7	31,6	30,9	6,9	0,936
	Caso	28,0	27,6	5,0	28,8	27,3	4,6	0,598

Tabela 8. Relação entre o IMC e a normalização da PCR. Análise comparativa entre os grupos do estudo entre a normalização ou não do valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório e o IMC do paciente, demonstrando que não houve diferença significativa. PCR = Proteína C-reativa. ¹ Índice de massa corporal. ² Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório. ³ Desvio padrão. ⁴ Teste de Mann-Whitney.

5.5. RELAÇÃO ENTRE PCR E O GÊNERO

Ao comparar os valores da PCR dos gêneros masculino e feminino, não foi encontrada diferença significativa pelo teste de Mann-Whitney para PCR₀, PCR₃, PCR₂₁, nem entre as variações Δ_1 PCR e Δ_2 PCR nos grupos caso e controle.

5.6. RELAÇÃO ENTRE PCR E AS PRINCIPAIS COMORBIDADES

O **Gráfico 5** ilustra a prevalência das principais comorbidades nos grupos caso e controle.

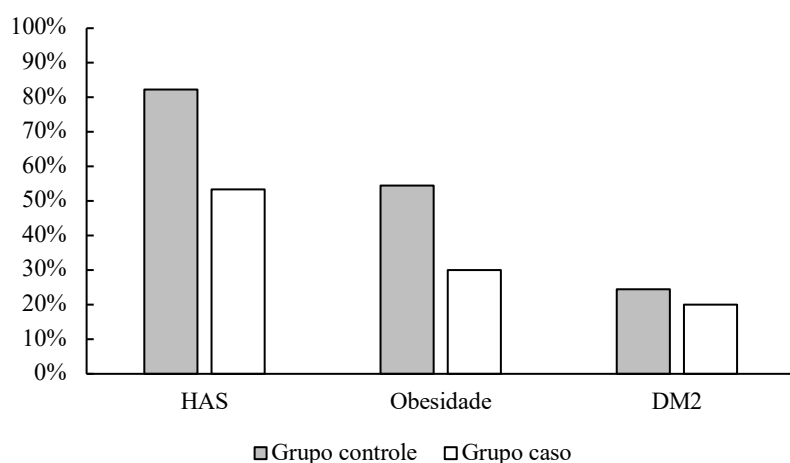


Gráfico 5. Prevalência das principais comorbidades por grupo. Gráfico comparativo da prevalência das principais comorbidades entre os grupos do estudo. HAS = Hipertensão arterial sistêmica. DM2 = Diabetes mellitus tipo 2.

Foi investigado se os valores da PCR ou suas variações estavam associados às principais comorbidades encontradas entre os pacientes da amostra (HAS e obesidade). As distribuições das variáveis nos grupos foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney e os resultados foram listados na **Tabela 9**. Não houve diferença significativa para esses valores entre os pacientes com HAS e os que não tinham a comorbidade em ambos os grupos. Entre os pacientes obesos, a PCR₀ foi significativamente maior no grupo controle.

Comorbidade	Grupo	PCR ₀ ³	PCR ₃ ⁴	PCR ₂₁ ⁵	Δ ₁ PCR ⁶	Δ ₂ PCR ⁷
HAS¹	Controle	0,390	0,992	0,661	0,580	0,862
	Caso	0,580	0,951	0,193	0,984	0,193
Obesidade²	Controle	0,007	0,830	0,454	0,070	0,624
	Caso	0,304	0,209	0,397	0,594	0,137

Tabela 9. Relação entre as principais comorbidades e valores da PCR sérica (em p-valor). Análise comparativa entre a presença das comorbidades e os valores séricos da PCR e suas variações pelo teste de Mann-Whitney. PCR = Proteína C-reativa. ¹ Hipertensão arterial sistêmica. ² Índice de massa corporal ≥ 30 Kg/m². ³ Valor sérico da PCR na véspera da cirurgia. ⁴ Valor sérico da PCR no 3º dia pós-operatório. ⁵ Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório. ⁶ Percentual de variação da PCR₀ ocorrido nos 3 primeiros dias após a cirurgia. ⁷ Percentual de variação da PCR₃ ocorrido entre o 3º e o 21º dia após a cirurgia.

As taxas de normalização da PCR₂₁ entre os que tinham e os que não tinham cada uma das principais comorbidades são mostradas na **Tabela 10**. O teste qui quadrado e o teste exato de Fisher não acusaram diferença significativa entre elas.

Comorbidade	Grupo	PCR ₂₁ ³ normalizada sem comorbidade (%)	PCR ₂₁ ³ normalizada com comorbidade (%)	<i>p</i> -valor ⁴
HAS¹	Controle	25%	24,3%	1,000*
	Caso	35,7%	12,5%	0,204*
Obesidade²	Controle	24,4%	24,5%	0,991
	Caso	19%	33,3%	0,640*

Tabela 10. Relação entre as principais comorbidades e a normalização da PCR. Análise comparativa entre os grupos do estudo entre a normalização ou não do valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório e as principais comorbidades dos pacientes da amostra, demonstrando que não houve diferença significativa. PCR = Proteína C-reativa. ¹ Hipertensão arterial sistêmica. ² Índice de massa corporal ≥ 30 Kg/m². ³ Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório. ⁴ Teste qui quadrado. * Teste exato de Fisher.

5.7. RELAÇÃO ENTRE PCR E TRANSFUSÃO SANGUÍNEA

Receberam transfusão sanguínea no período pós-operatório 14,4% dos pacientes do grupo controle em comparação a 13,3% dos pacientes do grupo caso. O teste exato de Fisher não demonstrou diferença significativa entre os grupos ($p = 1,000$). O volume de concentrado de hemácias transfundido variou de 225 a 1227 ml, com alta variabilidade entre as quantidades de sangue transfundido para cada paciente. Não houve diferença significativa entre o volume de sangue transfundido para os pacientes do grupo caso e do grupo controle ($p = 0,350$) pelo teste de Mann-Whitney.

Foi investigado se os pacientes que receberam transfusão sanguínea, no período peri e / ou pós-operatório, apresentaram valor sérico da PCR ou variações da PCR distintas dos pacientes que não receberam transfusão. As distribuições das variáveis nos dois grupos foram

comparadas pelo teste de Mann-Whitney e os resultados estão listados na **Tabela 11**. Não houve diferença significativa nas taxas da PCR₀, PCR₃, PCR₂₁ e nas variações da PCR entre os pacientes da amostra que receberam ou não transfusão sanguínea.

Grupo	PCR ₀ ¹	PCR ₃ ²	PCR ₂₁ ³	Δ_1 PCR ⁴	Δ_2 PCR ⁵
Controle	0,528	0,201	0,076	0,959	0,570
Caso	0,298	0,498	0,976	0,617	1,000

Tabela 11. Relação entre transfusão sanguínea e os valores da PCR sérica (em *p*-valor). PCR = Proteína C-reativa. Análise comparativa entre a necessidade de hemotransfusão e os valores séricos da PCR e suas variações em ambos os grupos do estudo pelo teste de Mann-Whitney. ¹ Valor sérico da PCR na véspera da cirurgia. ² Valor sérico da PCR no 3º dia pós-operatório. ³ Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório. ⁴ Percentual de variação da PCR₀ ocorrido nos 3 primeiros dias após a cirurgia. ⁵ Percentual de variação da PCR₃ ocorrido entre o 3º e o 21º dia após a cirurgia.

A **Tabela 12** resume a porcentagem de pacientes da amostra que tiveram normalização da PCR₂₁ entre os pacientes que receberam e os que não receberam transfusão sanguínea, dividida por grupos. O teste exato de Fisher não acusou diferença significativa comparando a incidência da taxa de normalização da PCR₂₁ entre os pacientes da amostra que receberam e os que não necessitaram de transfusão sanguínea dentro dos grupos caso ($p = 1,000$) e controle ($p = 0,508$).

Grupo	Transfusão sanguínea		<i>p</i> -valor ¹
	Não	Sim	
Controle	26%	15,4%	0,508
Caso	23,1%	25,0%	1,000

Tabela 12. Relação entre a normalização da PCR e necessidade de transfusão sanguínea. Análise comparativa da porcentagem dos pacientes que receberam ou não hemotransfusão entre os grupos do estudo. PCR = Proteína C-reativa. ¹ Teste exato de Fisher.

5.8. RELAÇÃO ENTRE PCR E COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS PÓS-OPERATÓRIAS

Complicações cirúrgicas pós-operatórias ocorreram em 5 pacientes do grupo caso (16,7%) e 8 paciente do grupo controle (9%). O teste exato de Fisher não detectou associação significativa entre pacientes com AR e ocorrência de complicações cirúrgicas pós-operatórias ($p = 0,309$). A complicação mais frequente na amostra foi necrose de pele (5%). TVP foi detectada em 4 casos (3,3%).

Foi investigado se os pacientes que tiveram complicações cirúrgicas pós-operatórias apresentaram valores da PCR sérica ou variações da PCR distintas dos pacientes que não tiveram complicações cirúrgicas. As distribuições das variáveis nos dois grupos foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney e os resultados estão listados na **Tabela 13**.

Grupo	PCR ₀ ¹	PCR ₃ ²	PCR ₂₁ ³	Δ_1 PCR ⁴	Δ_2 PCR ⁵
Controle	0,926	0,616	0,052	0,785	0,054
Caso	0,957	0,746	0,051	0,666	0,057

Tabela 13. Relação entre complicação cirúrgica e valores da PCR¹ (em p -valor). Análise comparativa entre a ocorrência de complicação cirúrgica pós-operatória e os valores séricos da PCR e suas variações em ambos os grupos do estudo pelo teste de Mann-Whitney. PCR = Proteína C-reativa. ¹ Valor sérico da PCR na véspera da cirurgia. ² Valor sérico da PCR no 3º dia pós-operatório. ³ Valor sérico da PCR no 21º dia pós-operatório. ⁴ Percentual de variação da PCR₀ ocorrido nos 3 primeiros dias após a cirurgia. ⁵ Percentual de variação da PCR₃ ocorrido entre o 3º e o 21º dia após a cirurgia.

A **Tabela 14** lista a porcentagem de pacientes da amostra que tiveram normalização da PCR₂₁ entre os que não tiveram e os que tiveram complicações pós-operatórias. O teste exato de Fisher não acusou diferença significativa comparando os grupos caso ($p = 0,937$) e controle ($p = 0,300$).

Grupo	Complicação cirúrgica pós-operatória		<i>p</i> -valor ¹
	Não	Sim	
Controle	21,95%	37,5%	0,300
Caso	24%	20%	0,937

Tabela 14. Relação entre a normalização da PCR e complicações cirúrgicas pós-operatórias. Análise comparativa da porcentagem dos pacientes que tiveram ou não complicações cirúrgicas pós-operatórias entre os grupos do estudo. PCR = Proteína C-reativa. ¹ Teste exato de Fisher.

5.9. RELAÇÃO ENTRE PCR E O USO DE CORTICOIDE

Para 25 dos 30 pacientes do grupo caso, houve administração de corticoide no período estudado. Destes, somente um era do sexo masculino. A **Tabela 15** resume as dosagens administradas nestes pacientes no período observado. Para efeito de padronização, a dosagem de diferentes drogas foram corrigidas para valores de prednisolona de acordo com a equivalência farmacológica (MAGER *et al.*, 2003). As maiores dosagens são peri-operatórias e a variabilidade das dosagens é alta em todos os momentos observados.

Período	Média	Mediana	DP ³	Mínimo	Máximo	CV ⁴
Uso prévio (mg/dia)	6	5	6	0	25	1,28
Ato cirúrgico (mg)	48,77	66,67	30,43	0	125	0,82
D1 ¹ (mg)	29,5	20	34,8	0	130	1,36
D2-D3 ¹ (mg/dia)	14	5	33	0	170	2,72
D4-D21 ¹ (mg/dia)	6	5	6	0	25	1,28
Dosagem total ² (mg)	212,75	207,5	152,27	25	615,83	0,71

Tabela 15. Dosagem de corticoide utilizada no grupo caso. Análise dos valores de corticoide utilizado pelos pacientes do grupo caso ao longo do período avaliado. ¹ Dias contados a partir do ato cirúrgico. ² Dosagem total de corticoide utilizada pelo paciente no período entre a coleta do PCR₀ e PCR₂₁. ³ Desvio padrão. ⁴ Coeficiente de variação.

Foi realizada uma análise secundária entre os pacientes com AR (grupo caso) para avaliar se o uso de corticoide influenciou nas taxas da PCR sérica ou em suas variações. As distribuições das variáveis foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes do grupo caso que usaram e que não usaram corticoide no período estudado para os valores da PCR_0 ($p = 0,300$), PCR_3 ($p = 0,666$), PCR_{21} ($p = 0,957$), Δ_1PCR ($p = 0,251$) e Δ_2PCR_{21} ($p = 1,000$).

A taxa de normalização da PCR_{21} , especificamente do grupo caso, entre os que não fizeram uso de corticoide foi de 40%, enquanto que naqueles que utilizaram, foi de 20%. O teste exato de Fisher não mostrou diferença significativa ($p = 0,565$).

Foi avaliado se a dosagem de corticoide utilizada por paciente do grupo caso influenciou as taxas da PCR sérica ou suas variações. Somente uma correlação encontrada foi significativa, entre a dosagem total de corticoide administrada e a variação Δ_1PCR . A correlação entre estas duas variáveis foi igual a 0,54 ($p = 0,002$), indicando que quanto maior a dosagem administrada de corticoide, maior é o aumento da PCR nos três primeiros dias após a cirurgia.

6. DISCUSSÃO

Nosso estudo visou identificar possíveis diferenças na curva da PCR sérica em pacientes com AR submetidos a ATJ, em relação a pacientes submetidos ao mesmo procedimento por OA primária. Pesquisamos fatores que poderiam influenciar a curva da PCR sérica nas três primeiras semanas após ATJ, tanto nos pacientes com OA primária quanto naqueles com AR.

Na presente amostra, não foram encontradas associações significativas entre a curva da PCR sérica e a idade, IMC, gênero, transfusões sanguíneas, e complicações cirúrgicas pós-operatórias em ambos os grupos avaliados. Larsson, Thelander e Friberg em 1992 avaliaram a curva da PCR sérica após 205 procedimentos ortopédicos eletivos e concluíram que esses valores não foram influenciados pelo tipo de anestesia, quantidade de sangramento, necessidade de hemotransfusão, tempo cirúrgico, drogas administradas, idade ou gênero (LARSSON; THELANDER & FRIBERG, 1992). Laiho *et al.* em 2001 avaliaram a curva da PCR em 37 pacientes consecutivos com AR submetidos à ATJ ou artroplastia total do quadril entre janeiro e outubro de 1999, e concluíram que a presença da AR aparenta não influenciar na resposta normal deste biomarcador, apesar de uma elevação inicial aumentada (LAIHO *et al.*, 2001).

No presente estudo, os pacientes do grupo caso eram significativamente mais novos que os pacientes do grupo controle ($p = 0,002$), reforçando a afirmação de Abernethy em 1990 de que pacientes com OA do joelho secundária a AR são submetidos à ATJ mais precocemente que pacientes com OA primária, e que a longevidade do procedimento deve ser uma preocupação (ABERNETHY, 1990).

Os valores séricos da PCR e suas variações não apresentaram associação significativa com o IMC dos pacientes da amostra para ambos os grupos. A média dos IMC's dos pacientes do grupo caso, entretanto, foi significativamente menor que a média dos IMC's do grupo controle ($p = 0,006$). Essa diferença pode refletir a influência da obesidade no desenvolvimento

da OA primária em comparação aos pacientes que não têm diagnóstico de uma artrite inflamatória, como a AR. A obesidade é um fator de risco reconhecido para IAP e para a progressão da OA do joelho (NAMBA *et al.*, 2005; LOURES *et al.*, 2016). Além disso, é considerado um estado inflamatório sistêmico, e valores de corte mais altos da PCR sérica para esses pacientes já foi proposto por Liu *et al.* em 2014 (LIU *et al.*, 2014). Essa afirmação corrobora os achados do nosso estudo, no qual a dosagem da PCR₀ foi significativamente maior, no grupo controle, na comparação entre os pacientes obesos e não obesos.

A incidência de complicações cirúrgicas na população desse estudo foi baixa, sem diferença estatística entre os grupos. A necrose de pele foi a complicação mais frequente, acometendo 3,3% dos pacientes do grupo caso contra 5,5% dos pacientes do grupo controle. A TVP foi diagnosticada em 6,7% dos pacientes com AR contra 2,2% dos pacientes com OA primária. Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Ravi *et al.* em 2012 comparando incidência de complicações cirúrgicas pós-operatórias em pacientes submetidos à artroplastias por AR e OA primária concluiu que não há diferença na incidência de TVP entre os grupos (RAVI *et al.*, 2012).

Alguns pacientes do grupo caso faziam uso contínuo de corticoide como parte do tratamento da AR. Diferentes doses da medicação foram utilizadas nesses pacientes durante o período estudado. Apesar do uso da medicação não ter apresentado diferença significativa nos valores séricos da PCR e suas variações, na comparação entre os pacientes do grupo caso que usaram e não usaram corticoide no período estudado, foi encontrada uma correlação significativa indicando que quanto maior a dosagem administrada de corticoide, maior foi o aumento da PCR nos três primeiros dias após a cirurgia. Acreditamos que essa correlação positiva se deve ao fato de que pacientes com estágios mais avançados ou com quadros mais graves da AR façam uso crônico de doses mais elevadas de corticoide e apresentam também uma reação inflamatória mais exacerbada após o trauma cirúrgico. Essa afirmação corrobora os

achados de Mysler *et al.* em 2004, que concluíram que pacientes com AR que fazem uso crônico de prednisolona maior que 5 mg / dia apresentam valores séricos basais da PCR significativamente mais elevados que pacientes com uso de doses menores (MYSLER *et al.*, 2004).

No presente estudo não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas na comparação dos valores séricos da PCR e nem nas variações da PCR durante o período avaliado. Entretanto, a média dos valores da PCR₀ entre os pacientes com AR foi de 14,5 mg/L e apenas 14 dos 30 pacientes (46,47%) tinham um valor sérico da PCR considerada normal (até 5 mg/L). Entre os pacientes do grupo controle, 41 dos 90 pacientes (45,55%) tinham uma PCR sérica menor que 5 mg/L na véspera da cirurgia, com uma média de 10,1 mg/L. Os achados sugerem uma tendência para apresentação de níveis basais mais elevados para pacientes com AR em relação à pacientes com OA primária, compatíveis com achados descritos na literatura na avaliação dos níveis séricos da PCR desses pacientes (ANSAR & GHOSH, 2013; CHANDRASHEKARA, 2014).

No nosso estudo, apenas 23,3% dos pacientes com AR e 24,4% dos pacientes com OA primária submetidos à ATJ apresentaram valores normalizados da PCR sérica após 3 semanas do procedimento, sem diferença estatística entre os grupos. Laiho *et al.* em 2001 avaliaram a curva da PCR sérica em pacientes com AR submetidos à artroplastias de joelho e quadril, e considerou que os valores séricos da PCR revertiam aos padrões pré-operatórios em aproximadamente 1 semana, apesar de apresentar valores elevados nessa ocasião, com mediana de 18 mg/L e variação de 5 a 110 mg/L (LAIHO *et al.*, 2001), semelhantes aos valores na nossa amostra. Barretto *et al.* em 2017 avaliaram a curva da PCR sérica de pacientes com OA primária submetidos à ATJ e encontrou uma taxa de normalização da PCR sérica de apenas 28,2%, após 3 semanas do procedimento cirúrgico (BARRETO *et al.*, 2017).

7. CONCLUSÃO

Concluimos que uma grande elevação da concentração da PCR sérica no período pós-operatório é esperada e não reflete em complicações cirúrgicas. É esperado que seus valores permaneçam altos mesmo após 21 dias do procedimento. Sugerimos a avaliação sistematizada dos valores da PCR sérica nos pacientes com AR que serão submetidos à artroplastias no período pré-operatório, estabelecendo um parâmetro mais fidedigno de avaliação que seus valores absolutos, na eventual suspeita de um processo infeccioso.

Os resultados sugerem que a presença da AR não interfere significativamente na resposta pós-operatória da PCR. Ao mesmo tempo, sugerem que a curva da PCR sérica apresentando uma tendência de queda é mais importante que seus valores absolutos. Essas observações já foram descritas em estudos prévios na literatura para pacientes com OA primária submetidos à artroplastias (PARK *et al.*, 2008; BARRETO *et al.*, 2017).

Um ponto forte do estudo foi a comparação entre os valores da curva da PCR sérica após ATJ nos pacientes com AR contra pacientes que não possuem doenças inflamatórias, conhecidas por elevar os níveis basais desse biomarcador. A necessidade de atribuir valores de corte para infecção diferentes para essa população específica ainda não foi estabelecida. Uma limitação do estudo é a possibilidade de infecção subclínica pós-operatória não detectada no período avaliado, que poderia interferir nos valores da PCR sérica nas diferentes amostras coletadas. Ensaios clínicos a longo prazo seriam importantes para excluir essa possibilidade. Outra limitação do nosso estudo foi a falta da avaliação de provas de função hepática no período estudado, uma vez que a síntese de PCR no fígado poderia estar prejudicada em pacientes com alterações hepáticas.

8. REFERÊNCIAS

ABERNETHY, P. J. Surgery of the rheumatoid knee. **Annals of the rheumatic diseases**, [s. l.], v. 49, n. Suppl 2, p. 830, 1990.

AGUIAR, F. J. B. *et al.* C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 85–92, 2013.

ANSAR, W.; GHOSH, S. C-reactive protein and the biology of disease. **Immunologic Research**, [s. l.], v. 56, n. 1, p. 131–142, 2013.

ARNETT, F. C. *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 315–324, 1988.

BARRETTO, J. M. *et al.* Avaliação dos níveis séricos da proteína C -reativa após artroplastia total do joelho. **Revista Brasileira de Ortopedia**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 176–181, 2017.

BEDAIR, H. *et al.* The Mark Coventry Award: Diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, [s. l.], v. 469, n. 1, p. 34–40, 2011.

BENGTSON, S.; KNUTSON, K. The infected knee arthroplasty: A 6-year follow-up of 357 cases. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 301–311, 1991.

BERBARI, E. *et al.* Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume**, [s. l.], v. 92, n. 11, p. 2102–2109, 2010.

BERBARI, E. F. *et al.* Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: The impact of medical and surgical therapy in 200 episodes. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 216–223, 2006.

BLACK, S.; KUSHNER, I.; SAMOLS, D. C-reactive protein. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 279, n. 47, p. 48487–48490, 2004.

BOZIC, K. J. *et al.* Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in medicare patients. **The Journal of Bone and Joint Surgery (American)**, [s. l.], v. 94, n. 9, p. 794–800, 2012.

CHANDRASHEKARA, S. C-reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. **Internet Journal of Rheumatology and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 2, n. S1, 2014. Disponível em: <<http://www.chanrejournals.com/index.php/rheumatology/article/view/117>>. Acesso em: 26 dez. 2018.

CIPRIANO, C. A. *et al.* Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. **The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume**, [s. l.], v. 94, n. 7, p. 594–600, 2012.

- DIAZ-LEDEZMA, C. *et al.* Diagnosis of periprosthetic joint infection in medicare patients: Multicriteria decision analysis. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, [s. l.], v. 472, n. 11, p. 3275–3284, 2014.
- DU CLOS, T. W.; MOLD, C. C-reactive protein: An activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. **Immunologic Research**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 261–277, 2004.
- FLEMING, A. *et al.* Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. **Annals of the rheumatic diseases**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 361–364, 1976.
- GOODMAN, S. M. *et al.* Rheumatoid arthritis patients have similar excellent outcomes after total knee replacement compared with patients with osteoarthritis. **The Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 46–53, 2016.
- GREENBERG, S. B. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. **Critical Care Clinics**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 931–956, 2002.
- GREIDANUS, N. V. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty: A prospective evaluation. **The Journal of Bone and Joint Surgery (American)**, [s. l.], v. 89, n. 7, p. 1409, 2007.
- JÄMSEN, E. *et al.* Risk factors for infection after knee arthroplasty: A register-based analysis of 43,149 cases. **The Journal of Bone and Joint Surgery (American)**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 38–47, 2009.
- JAUREGUI, J. J. *et al.* Thirty-day complications in rheumatoid patients following total knee arthroplasty. **Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 595–600, 2016.
- LAIHO, K. *et al.* Rise in serum C-reactive protein after hip and knee arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 275–277, 2001.
- LARSSON, S.; THELANDER, U.; FRIBERG, S. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, [s. l.], n. 275, p. 237–242, 1992.
- LEE, J. K.; CHOI, C. H. Total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. **Knee Surgery & Related Research**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 1–6, 2012.
- LIU, Jane Z. *et al.* Serum inflammatory markers for periprosthetic knee infection in Obese Versus Non-Obese Patients. **The Journal of Arthroplasty**, [s. l.], v. 29, n. 10, p. 1880–1883, 2014.
- LOURES, F. B. *et al.* Avaliação do índice de massa corporal como fator prognóstico na osteoartrose do joelho. **Revista Brasileira de Ortopedia**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 400–404, 2016.
- LOWELL, F. L.; PERTERSON, A. Surgery for rheumatoid arthritis - Timing and techniques: The lower extremity. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, [s. l.], v. 50, 1968.
- MAGER, D. E. *et al.* Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: Pharmacokinetics

- and cell trafficking and cortisol dynamics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 43, n. 11, p. 1216–1227, 2003.
- MARMOR, L. Surgery of the rheumatoid knee. **The American Journal of Surgery**, [s. l.], v. 111, n. 2, p. 211–215, 1966.
- MITAKA, C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 351, n. 1–2, p. 17–29, 2005.
- MOMOHARA, S. *et al.* Risk factors for total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. **Modern Rheumatology**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 476–480, 2007.
- MOTA, L. M. H. *et al.* 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 207–219, 2011.
- MOTA, L. M. H. *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 152–174, abr. 2012.
- MYSLER, E. *et al.* Influence of corticosteroids on C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, [s. l.], v. 6, n. Suppl 3, p. 57, 2004.
- NAMBA, R. S. *et al.* Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. **The Journal of Arthroplasty**, [s. l.], v. 20, p. 46–50, 2005.
- NEOGI, T. *et al.* The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. **Arthritis & Rheumatism**, [s. l.], v. 62, n. 9, p. 2582–2591, 2010.
- ODUM, S. M. *et al.* Irrigation and debridement for periprosthetic infections. **The Journal of Arthroplasty**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 114–118, 2011.
- OSMAND, A. P. *et al.* Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 74, n. 2, p. 739–743, 1977.
- PARK, K. K. *et al.* Normative temporal values of CRP and ESR in unilateral and staged bilateral TKA. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, [s. l.], v. 466, n. 1, p. 179–188, 2008.
- PARVIZI, J. *et al.* New definition for periprosthetic joint infection: From the workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, [s. l.], v. 469, n. 11, p. 2992–2994, 2011.
- PARVIZI, J. *et al.* The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: An evidence-based and validated criteria. **The Journal of Arthroplasty**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 1309–1314.e2, 2018.

PARVIZI, J.; GEHRKE, T. Consenso internacional em infecções articulares periprotéticas. [s. l.], 2016. Disponível em: <http://www.rbo.org.br/pdf/consensos/consensos_ciiap.pdf>. Acesso em: 1 ago. 2017.

RAVI, B. *et al.* A systematic review and meta-analysis comparing complications following total joint arthroplasty for rheumatoid arthritis versus for osteoarthritis. **Arthritis & Rheumatism**, [s. l.], v. 64, n. 12, p. 3839–3849, 2012.

ROBERTSSON, O. *et al.* The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975-1997: An update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988-1997. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 503–513, 2001.

SALEH, A. *et al.* Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. **Bone & Joint Research**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 85–93, 2018.

SCHRAMA, J. C. *et al.* Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: A prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. **Arthritis Care & Research**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 473–479, 2010.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. J. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, [s. l.], v. 376, n. 9746, p. 1094–1108, 2010.

TILLET, W. S.; FRANCIS, T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. **Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 561–571, 1930.

VAN DER WOUDE, D. *et al.* Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 916–923, 2009.

WILSON, M. G.; KELLEY, K.; THORNHILL, T. S. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, [s. l.], v. 72, n. 6, p. 878–883, 1990.

YOUNG, A.; KODURI, G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 907–927, 2007.

9. ANEXOS

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

(De acordo com as normas da Resolução do CNS nº 466 de 12/12/2012)

Título do Projeto: “Avaliação dos níveis séricos da proteína C-reativa após artroplastia total do joelho em pacientes com artrite reumatoide.”

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as informações não compreendidas completamente.

Você foi convidado(a) a participar desta pesquisa. Se aceitar, é importante que leia estas informações para entender o objetivo da sua participação e dar o seu consentimento livre e esclarecido por escrito.

1) Objetivo: Avaliar os níveis da proteína C-reativa no sangue após artroplastia total do joelho em pacientes com artrite reumatoide. Essa proteína é muito produzida pelo corpo humano em casos de infecção ou inflamação.

2) Procedimentos do Estudo: Você terá seus dados e resultados dos exames laboratoriais anotados para serem analisados, junto com os resultados de outros voluntários.

3) Riscos e desconfortos: Riscos associados a coleta de sangue incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Raramente infecções no local de punção podem ocorrer. Você pode experimentar efeitos colaterais que não são conhecidos até o momento ou não foram relatados. Não haverá nenhum benefício direto por participar da pesquisa, mas a análise dos seus dados possibilitará avaliar melhor o comportamento da proteína C-reativa no sangue de pacientes com artrite reumatoide.

4) Custos / Reembolso: Você não terá nenhum gasto com a sua participação. Os primeiros exames serão coletados durante o período de internação, e o último será colhido na sua consulta de revisão pós-operatória. Não haverá qualquer tipo de reembolso (transporte / alimentação) pela participação na pesquisa.

5) Caráter Confidencial dos Registros: Algumas informações obtidas a partir de sua participação no estudo não poderão ser mantidas estritamente confidenciais. Além dos profissionais de saúde, agências

governamentais locais, o Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e seus representantes podem precisar consultar seus registros.

6) Participação: Sua participação consistirá em coletar exames laboratoriais nas datas predeterminadas. Estes exames não são coletados de forma rotineira durante o procedimento de artroplastia total do joelho na instituição, e serão solicitados apenas para fins de pesquisa. A recusa em participar ou a saída do estudo não influenciarão seus cuidados nesta instituição.

7) Informações adicionais: O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INTO/MS. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste termo.

8) Declaração de consentimento:

Declaro que tive tempo suficiente para ler e entender as informações acima, e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade. Este termo foi redigido em três vias, sendo uma para o participante, outra para o pesquisador e uma para ser anexada ao prontuário do participante.

Nome do participante:

Assinatura do participante ou representante legal:

Data: ____ / ____ / ____

Assinatura do pesquisador:

Data: ____ / ____ / ____

Pesquisador responsável: Dr. Bruno Vilella

Contato com o pesquisador responsável:

Endereço: Avenida Brasil, Nº 500, Bairro São Cristóvão.

Telefone: (21) 2134-5037

E-mail:

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

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

CEP: 20940-070

Telefone: (21) 2134-5000 / (21) 2134-5061

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

Anexo 2 – Protocolo de coleta de dados

“Avaliação dos níveis séricos da proteína C-reativa após artroplastia total do joelho em pacientes com artrite reumatoide.”

Paciente: _____ Prontuário: _____

Telefones: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Etnia: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Comorbidades: _____

Data da cirurgia: ____ / ____ / ____ Lado: _____

Cirurgião: _____

Resultado dos exames:

PCR₀: _____

PCR₃: _____

PCR₂₁: _____

☐ Transfusão sanguínea: _____

Complicações pós-operatórias:

☐ Ausentes

Anexo 3 – Termo de Responsabilidade do Pesquisador

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

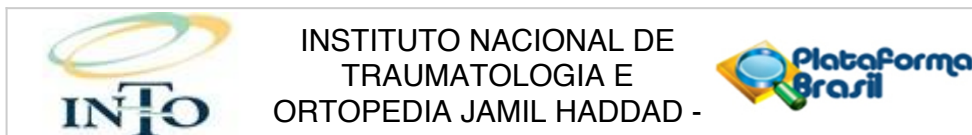
Eu, Bruno Vilella, portador do CPF 363.879.278-11, pesquisador responsável pelo projeto de pesquisa de título **“Avaliação dos níveis séricos da proteína C-reativa após artroplastia total do joelho em pacientes com artrite reumatoide.”**, comprometo-me a anexar ao prontuário dos participantes de minha pesquisa, uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/INTO e devidamente consentido através da assinatura do participante, conforme disposto na Resolução CNS nº 466/12, que determina as normas regulamentadoras para realização de pesquisas envolvendo seres humanos.

Rio de Janeiro, 07 de Julho de 2016

 **DR. BRUNO VILELLA**
Médico Ortopedista
CRM-SP 154.806
CRM-RJ 52-0106230-1

Pesquisador responsável

Anexo 4 – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação dos níveis séricos da proteína C reativa após artroplastia total do joelho em pacientes com artrite reumatoide.

Pesquisador: Bruno Vilella

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 60196916.5.0000.5273

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.471.161

Apresentação do Projeto:

Está adequada. Trata-se de um estudo prospectivo para a avaliação dos níveis séricos da proteína C reativa após artroplastia total do joelho em pacientes com artrite reumatoide.

Objetivo da Pesquisa:

Está de acordo com os objetivos da instituição. O objetivo primário do estudo é avaliar o comportamento da PCR sérica nas três primeiras semanas após ATJ em pacientes portadores de AR. O objetivo secundário é definir os fatores relacionados a variação da PCR nos pacientes portadores de AR submetidos a ATJ.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

*Riscos:

-Riscos associados a coleta de sangue incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Raramente infecções no local de punção podem ocorrer. Os pacientes podem experimentar efeitos colaterais que não são conhecidos até o momento ou não foram relatados.

*Benefícios:

Não há benefício direto ao participante da pesquisa.

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

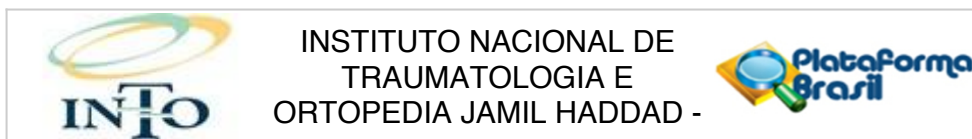
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

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



Continuação do Parecer: 2.471.161

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma emenda para a inclusão de um novo membro na Equipe de Pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado. As sugestões feitas anteriormente foram realizadas.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado. Trata-se de uma emenda para a inclusão de um novo pesquisador na Equipe de Pesquisa, Marco Tulio Vieira.

Considerações Finais a critério do CEP:

Senhor pesquisador, de acordo com o constante da Resolução CNS nº 466 de 2012, faz-se necessário apresentar ao CEP/INTO, através da Plataforma Brasil, a cada 06 (seis) meses o relatório de acompanhamento de sua pesquisa. Além disso, após a conclusão da pesquisa, deverá ser submetido na Plataforma Brasil, através da Notificação, o Relatório Final e a pesquisa concluída para apreciação do CEP/INTO.

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_106395_2_E1.pdf	16/01/2018 06:51:23		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo.pdf	13/10/2016 11:17:46	Bruno Vilella	Aceito
Outros	Coleta.pdf	13/10/2016 11:17:06	Bruno Vilella	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoAR_Corrigido.pdf	13/10/2016 11:16:30	Bruno Vilella	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Corrigido.pdf	13/10/2016 11:15:28	Bruno Vilella	Aceito

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

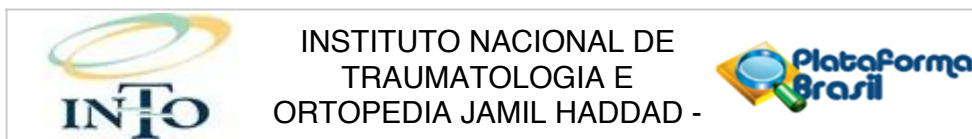
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

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



Continuação do Parecer: 2.471.161

Folha de Rosto	folha_de_rostobrunovilella.pdf	22/09/2016 08:26:21	Bruno Vilella	Aceito
----------------	--------------------------------	------------------------	---------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 22 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Eduardo Branco de Sousa
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil, n° 500
Bairro: São Cristóvão **CEP:** 20.940-070
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2134-5000 **Fax:** (21)2134-5228 **E-mail:** cep.into@into.saude.gov.br

Página 03 de 03