

## Fatores de risco para a infeção em artroplastia total do joelho

Pedro Rodrigues, Manuel Silva, Artur Antunes,  
Nuno Neves, Paulo Oliveira, Rui Pinto

*Serviço de Ortopedia e Traumatologia. Centro Hospitalar São João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Portugal.*

### **Pedro Rodrigues**

**Manuel Silva**

**Artur Antunes**

Internos do Complementar de Ortopedia

**Nuno Neves**

Assistente Hospitalar de Ortopedia

**Paulo Oliveira**

Assistente Hospitalar Graduado

**Rui Pinto**

Chefe de Serviço e Diretor de Serviço

Serviço de Ortopedia e Traumatologia  
Centro Hospitalar São João  
Faculdade de Medicina da Universidade  
do Porto  
Portugal.

**Submetido em:** 2 julho 2012

**Revisto em:** 28 outubro 2012

**Aceite em:** 31 outubro 2012

**Publicação eletrónica em:** 12 novembro  
2012

**Tipo de estudo:** Terapêutico

**Nível de evidência:** III

**Declaração de conflito de interesses:**

Nada a declarar.

**Correspondência:**

Pedro Rodrigues

Serviço de Ortopedia e Traumatologia

Centro Hospitalar São João

Faculdade de Medicina da Universidade

do Porto

Al. Prof. Hernâni Monteiro

4200 Porto

Portugal

pedrochodorodrigues@gmail.com

### RESUMO

**Objetivo :** Identificar os fatores de risco que podem prever maior probabilidade de infeção após artroplastia total do joelho, de forma a estratificar o risco relativo, com vista à adoção de estratégias de prevenção.

**Materiais e métodos:** estudo retrospectivo, comparativo, entre pacientes infetados e não infetados, consecutivamente submetidos a artroplastia primária total do joelho, operados entre janeiro de 2008 e setembro de 2009. Os fatores avaliados foram: duração do internamento, duração da cirurgia, antibiótico utilizado na proxilaxia e o tempo de administração, volume de perdas hemáticas, volume de transfusão de glóbulos rubros, o tipo de anestesia, e ainda no que respeita às comorbilidades, a classificação ASA, presença de hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, obesidade (IMC>30) e imunodepressão.

**Resultados:** foram avaliados 239 doentes com um seguimento médio de 20 meses. Identificámos 10 infeções profundas (4,18%), e 10 superficiais. Foi encontrada correlação positiva entre infeção e obesidade ( $p<0,01$ ), imunodepressão ( $p<0,01$ ), e número de unidades de GR transfundidos ( $p=0,02$ ).

**Conclusão:** a incidência de infeção pós artroplastia total do joelho em pacientes consecutivamente operados num hospital central foi elevada. A obesidade, a imunodepressão e o volume transfusional administrado foram fatores de risco significativos para a ocorrência de infeção. Outros fatores, habitualmente referidos na literatura, não mostraram associação ou a tendência para infeção não atingiu significado estatístico. A identificação e modificação dos fatores de risco implicados adivinham-se fulcrais na redução e prevenção de infeção em artroplastia.

**Palavras chave:**

Artroplastia, joelho, infecção, prevenção

**ABSTRACT**

*Objectives: Determine the evidence based probability of the involved risk factors in predisposing infection following total knee arthroplasty.*

*Methods: Retrospective comparison between infected and uninfected patients, consecutively undergoing primary total knee arthroplasty, operated between January 2008 and September 2009. The factors evaluated were: duration of hospitalization, duration of surgery, prophylactic antibiotics and timing of administration, volume of blood loss, volume of blood transfusion, anesthetic technique, and also possible host risk factors, the ASA classification, high blood pressure, Diabetes Mellitus, Obesity (BMI>30) and immunosuppression.*

*Results: We evaluated 239 patients with a mean follow-up of 20 months. We identified 10 deep infections (4.18%), and 10 superficial wound infections and found a positive correlation between infection and obesity ( $p < 0.01$ ), immunosuppression ( $p < 0.01$ ), and volume of blood transfusion ( $p = 0.02$ ).*

*Conclusion: The incidence of infection after total knee arthroplasty in patients consecutively operated in a tertiary referral hospital was high.*

*The presence of obesity, immunosuppression and the volume of blood transfusion administered were identified as significant risk factors for infection to occur. Other factors, commonly referred to in the literature, showed no association, or the tendency for infection did not reach statistical significance.*

*The identification, modification or eviction of the risk factors implied are essential to reduce and prevent infection in arthroplasty.*

**Key words:**

Arthroplasty, replacement, knee, infection, prevention

## INTRODUÇÃO

A infecção é a complicação mais temida pelos cirurgiões e apresenta-se como um dos maiores desafios na cirurgia de artroplastia<sup>[1]</sup>. A infecção assume-se como a segunda maior complicação pós artroplastia total primária do joelho (ATJ), apenas ultrapassada pelo descolamento asséptico<sup>[2,3]</sup>, ocorrendo em 1-4% das ATJ<sup>[4,5]</sup> e pode atingir uma taxa de mortalidade de 2,7-18%<sup>[6,7]</sup>.

Kurtz et al. num estudo recente preveem que o número de artroplastias totais do joelho realizado anualmente ascenderá de 450 mil em 2005 para 3,48 milhões em 2030, o que traduz um aumento relativo de 673% que representa 70 000 doentes com infecção de

artroplastia por ano<sup>[8]</sup>. Haverá igualmente um aumento proporcional da população em risco de infeção<sup>[8,9]</sup>.

Tendo em consideração que um episódio de infeção periprotésica acarreta um custo estimado 3-4 vezes superior ao da artroplastia primária, estimam-se encargos psicosocioeconómicos devastadores, tanto para o paciente como para o sistema de saúde responsável<sup>[9]</sup>.

O objetivo deste trabalho é identificar os fatores de risco que podem prever maior probabilidade de infeção e desta forma estratificar o risco relativo, selecionar os pacientes de alto risco, e adotar estratégias de prevenção máximas.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, comparativo, entre pacientes infetados e não infetados consecutivamente submetidos a artroplastia primária total do joelho por gonartrose tricompartmental, operados entre janeiro de 2008 e setembro de 2009.

Pela consulta dos processos clínicos foram registados fatores extrínsecos ao doente: duração de cirurgia, antibiótico profilático (cefazolina vs teicoplanina) e *timing* de administração (<30min vs >30 min), tipo de anestesia utilizado (geral vs neuroeixo), perdas hemáticas e volume transfusional; e fatores intrínsecos: classificação ASA, e a presença de comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade (Índice de massa corporal - IMC>30) e imunodepressão (doenças inflamatórias crônicas com corticoterapia ou imunossupressores ou insuficiência renal ou hepática crônicas).

A técnica peroperatória consistiu na lavagem mecânica do membro inferior com iodopovidona e administração de antibiótico profilático previamente à insuflação de garrote pneumático na raiz da coxa. Procedeu-se a artroplastia cimentada e colocação de dreno aspirativo.

Foram adotadas as definições do *Center for Disease Control* para infecções<sup>[10]</sup>. Assim, infecção superficial foi definida como aquela que ocorre nos primeiros 30 dias após a operação, envolvendo a pele e tecido celular subcutâneo da incisão, e com, pelo menos uma das seguintes: drenagem purulenta com ou sem confirmação laboratorial, isolamento do micro-organismo, sinais inflamatórios locais ou diagnóstico de infecção superficial feito pelo cirurgião. A infecção profunda é definida como ocorrendo no primeiro ano após a cirurgia envolvendo os tecidos profundos e com, pelo menos, uma das seguintes: drenagem purulenta, deiscência espontânea ou abertura deliberada pelo cirurgião na presença de sinais inflamatórios (febre e dor local), abscesso ou outra evidência de infecção dos tecidos profundos em exame direto, reoperação, exame histopatológico ou radiológico, ou diagnóstico de infecção profunda feito pelo cirurgião.

Análise estatística com SPSS Statistics 17.0 (*teste*

*exato de Fisher, teste de Mann-Whitney e student t-test*). Significância estatística para  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram avaliados 239 doentes. Registou-se um predomínio de pacientes do sexo feminino (4:1) e uma média de idades de 69 anos (43-88). Não se encontraram diferenças na lateralidade. A duração média da cirurgia foi de 92 minutos (39-195). O período mínimo de seguimento foi de 20 meses.

Identificámos 10 doentes com infecção profunda (4,18%) e 10 doentes com infecção superficial (4,18%).

Relativamente às infecções profundas, encontramos uma relação estatisticamente significativa com a presença de obesidade ( $p < 0,01$ ), imunodepressão ( $p < 0,01$ ) e volume transfusional administrado ( $p = 0,02$ ). Registou-se uma tendência para infecção profunda, embora sem relação estatisticamente significativa, com maior duração de cirurgia, tempo de administração de antibiótico profilático inferior a 30 minutos antes da incisão cirúrgica, anestesia geral, maiores perdas hemáticas, classificação ASA superior, e diabetes mellitus. Não se encontrou vantagem de qualquer um dos antibióticos utilizados em relação ao outro na prevenção de infecção profunda.

## DISCUSSÃO

Este estudo determinou a taxa de infecção pós artroplastia total do joelho em pacientes consecutivamente operados num hospital central e permite identificar a obesidade, a imunodepressão e o volume transfusional administrado como fatores de risco significativos para a sua ocorrência. Outros fatores, habitualmente referidos na literatura, não mostraram associação, ou a tendência para infecção não atingiu significado estatístico.

Os fatores de risco podem ser potencialmente elimináveis ou minimizáveis, e ligados ao paciente ou extrínsecos ao mesmo.

*Pulido et al* identificaram maior probabilidade de infecção periprotésica em pacientes com score ASA (American Society of Anesthesiologists) superior

a 2<sup>[11]</sup>. *Urquhart et al* associam com forte nível de evidência infecção e pacientes com score ASA > 3<sup>[12]</sup>.

Um doente diabético possui cerca de 3,1 vezes maior probabilidade de desenvolver infecção profunda<sup>[13]</sup>. Estudos de *Marchant et al* demonstram franco benefício num controlo estreito das glicemias peroperatórias<sup>[14]</sup>. O bom controlo das glicemias peroperatórias observado nos nossos doentes pode explicar a ausência de relação com significado estatístico encontrada. Os valores de Hemoglobina A1c refletem o controlo glicémico a longo termo e com o apoio da endocrinologia devem ser normalizados previamente à realização da artroplastia<sup>[15]</sup>.

A obesidade é um fator de risco transversal na literatura. *Malinzak et al* reportam uma probabilidade acrescida de 3,3 vezes nos obesos (IMC >40) e encontraram um *odds ratio* de 21,3 nos obesos com IMC>50<sup>[13]</sup>. *Winiarsky et al* compararam um grupo de pacientes com obesidade mórbida submetidos a artroplastia total do joelho tendo como controlo grupo não obeso<sup>[16]</sup>. No grupo com obesidade mórbida, 10% dos doentes desenvolveram infecção profunda e em 20% dos doentes identificaram-se complicações de ferida operatória. Logo é premente a estimulação da diminuição do IMC previamente à artroplastia, tanto através de dieta supervisionada por nutricionista ou mesmo por cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico)<sup>[17]</sup>.

Pacientes com doenças inflamatórias, anemia falciforme, portadores de HIV, insuficiência hepática ou renal crónicas têm risco acrescido de infecção pós artroplastia<sup>[15]</sup>. A otimização da reserva fisiológica pré-operatória do paciente deve ser máxima e dirigida: a carga viral deverá atingir níveis indetectáveis nos HIV positivos e a hemodiálise preconizada nos insuficientes renais crónicos. Pacientes sujeitos a terapêutica crónica à base de corticoesteróides e imunossuppressores (ex. artrite reumatoide, status pós transplante alógeno) devem ser consultados previamente à cirurgia pelo médico assistente de forma a ponderar a redução ou suspensão peroperatória da medicação instituída<sup>[18]</sup>.

A antibioterapia profilática é consensualmente eficaz na redução da taxa de infecção em artroplastia<sup>[17]</sup>. *Staphylococcus aureus* e *staphylococcus epidermidis* são os responsáveis pela maioria

das infeções periprotésicas<sup>[19]</sup>. Estudos recentes demonstram a crescente prevalência de infeções periprotésicas causadas por *Staphylococcus aureus* meticilinoresistentes (MRSA) – 27% em 1999 para 62% em 2006<sup>[19-21]</sup>. Contudo, no nosso estudo o uso da teicoplanina profilática vs cefalosporina de primeira geração utilizada (cefazolina) não demonstrou vantagem custo /benefício. A academia americana de cirurgias ortopédicas (AAOS) publicou algoritmos para a escolha do antibiótico profilático<sup>[22-24]</sup>. É dada preferência à Cefazolina e Cefuroxima (cefalosporinas de 1ª geração), reservando-se a clindamicina ou vancomicina a pacientes com alergias aos betalactâmicos. A Vancomicina encontra-se igualmente recomendada em pacientes de alto risco para infecção por MRSA (institucionalizados, antecedentes de infecção documentada por MRSA) ou cuja unidade de cuidados médicos possua na população de pacientes ortopédicos prevalência superior a 25%.

Os pacientes colonizados por *S. aureus* na mucosa nasal tem 2-9 vezes maior probabilidade de desenvolver infeções de ferida operatória<sup>[25]</sup>. Quando a infecção ocorre, em 85% dos casos a estirpe isolada na ferida operatória corresponde à estirpe encontrada na cavidade nasal<sup>[25]</sup>. Uma das estratégias propostas é um protocolo de rastreio e descolonização que pode incluir antibioterapia com vancomicina, mupirocina nasal bidária e banhos diários de clorhexidina a iniciar 5 dias antes da cirurgia<sup>[26]</sup>. Um protocolo de descolonização préoperatória pode diminuir o risco de infecção dos pacientes colonizados<sup>[27,28]</sup> existindo porém estudos contraditórios que advertem para a ausência de benefício da sua aplicação<sup>[29]</sup>. Logo, não é presentemente consensual que a aplicação de um protocolo de descolonização a todos os pacientes com indicação cirúrgica seja realisticamente eficaz na redução da taxa de infecção em artroplastia<sup>[30]</sup>, aguardando-se estudos clínicos prospetivos randomizados<sup>[31]</sup>. À luz do conhecimento atual, pode ser recomendado que apenas a população em risco para infecção por MRSA seja objeto de rastreio e descolonização no pré operatório. Podemos incluir neste grupo pacientes com infecção prévia

por MRSA ou contactos diretos com colonizados, profissionais de saúde e institucionalizados (lares 3ª idade, prisioneiros).

Quanto ao tempo de administração, registamos uma tendência para infecção profunda nos doentes submetidos a antibioterapia profilática menos de 30 minutos antes da incisão cirúrgica, embora sem significado estatístico. Segundo *Bosco et al*, a antibioterapia profilática deve efetuar-se uma hora antes da incisão cirúrgica, previamente à insuflação do garrote<sup>15</sup>. A exceção é a vancomicina, que deve ser administrada 2 horas antes, o que permite uma infusão mais lenta, diminuindo o risco de *red man syndrome*. Num estudo de Rosenberg et al, a inclusão deste passo no “time out” cirúrgico aumentou a *compliance* de 65% para 97%<sup>[32]</sup>.

A suspensão do antibiótico deve ser realizada às 24 horas pós-operatório. A continuação da administração de antibióticos profiláticos após as 24 horas não demonstra eficácia e pode conduzir a sobreinfecção por micro-organismos resistentes<sup>[33]</sup>. A “repicagem” peroperatória deve ser realizada em procedimentos cirúrgicos cuja duração ultrapasse as 4 horas ou quando as perdas sanguíneas excedam 1500ml.

Apesar de tempos cirúrgicos mais prolongados poderem corresponder a procedimentos igualmente mais complexos a sua redução deve ser adereçada, dada a evidência como fator de risco independente para infecção<sup>[34-35]</sup>. De referir que os estudos que apoiam esta associação comparam 2 grupos de doentes cuja duração de procedimento tenha sido superior a 210 minutos ou inferior a 120 minutos, o que traduzem valores de “cut off” elevados não aplicáveis na nossa prática clínica, já que no nosso estudo registamos tempos operatórios médios de 92 minutos e daí possivelmente resultará a ausência encontrada de relação com significado estatístico.

A anestesia do neuroeixo tem sido favorecida em procedimentos de artroplastia do membro inferior. A anestesia locoregional do neuroeixo pelo seu efeito hipotensor, diminui as perdas hemáticas e pelas propriedades vasodilatadoras, o risco de eventos tromboembólicos. Diminui igualmente a necessidade de analgesia endovenosa<sup>[36]</sup>.

A morfina inibe a ação bactericida dos neutrófilos, logo o seu menor consumo no pós operatório imediato pode estar associada à diminuição do risco de infecção em fase aguda<sup>[36]</sup>.

Tem sido relatada evidência crescente de que a administração de hemoderivados confere maior risco de infecção periprotésica. *Pulido et al* demonstraram que doentes que recebam transfusão pós operatória de glóbulos rubros (GR) possuem 2,1 vezes maior probabilidade de contrair infecção periprotésica<sup>[11]</sup>. Esta associação encontra fundamento na imunomodulação provocada pela administração de sangue alogénico e pela lesão de armazenamento dos GR e sua ação inibitória sobre a microcirculação e o aporte de oxigénio ao local operatório. A autotransfusão adivinha-se uma alternativa válida<sup>[37]</sup>. Defendemos a realização de hemostase peroperatória cuidada e transfusão criteriosa: anemia sintomática (taquicardia, taquipneia, hipotensão) ou Hemoglobina <8g/dl ou <9g/dl de forma a não causar agravamento de comorbilidades (Insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, entre outros)<sup>[37]</sup>.

Face à taxa de infecção identificada, foram já adotadas medidas de controlo adicionais e sistemáticas, tendo por objetivo a sua redução.

Consistiram na identificação prévia dos doentes de risco; no estabelecimento efetivo de um protocolo de antibioterapia profilática (administração 1h antes da incisão cirúrgica), apenas possível devido a estreita coordenação entre a equipa de enfermagem do internamento e a do bloco operatório; modificações na preparação do campo operatório, incluindo o banho prévio com clorexidina, tricotomia não abrasiva e desinfeção do membro inferior com clorexidina alcoólica; adoção exclusiva de solução alcoólica para desinfeção das mãos da equipa cirúrgica; uso de luvas cirúrgicas sem pó (2 pares) e, por último, controlo efetivo do trânsito da sala operatória, tendo em consideração as limitações inerentes a um hospital central, universitário e escolar, com obrigações formativas pré e pós graduadas.

As referidas estratégias de prevenção aplicadas serão objeto de estudo posterior para avaliação da sua eficácia.

## CONCLUSÃO

A infecção em artroplastia acarreta elevado impacto socioeconómico, tanto pelos custos diretos, atribuídos às intervenções, implantes e dias de internamento como pelos custos indiretos, nos danos psicológicos, profissionais e sobre as atividades do quotidiano.

A incidência de infecção pós artroplastia total do joelho em pacientes consecutivamente operados num hospital central foi elevada (4,18% infecções profundas e 4,18% infecções superficiais).

A obesidade, a imunodepressão e o volume transfusional administrado foram fatores de risco significativos para a ocorrência de infecção. Outros fatores, habitualmente referidos na literatura, não mostraram associação ou a tendência para infecção não atingiu significado estatístico.

É, portanto, mandatório identificar os fatores de risco, corrigi-los ou controlá-los de forma a prevenir infecção.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parvizi J, Tarity TD, Steinbeck MJ, Politi RG, Joshi A, Purtill JJ, Sharkey PF. Management of Stiffness Following Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 88(4): 138-47, 2006.
2. Herberts P, Malchau H. A review of the Swedish THR Register comparing 160,000 cases. *Acta Orthop Scand* 2000;71:111-21.
3. Sharkey, P. F.; Hozack, W. J.; Rothman, R. H.; Shastri, S.; and Jacoby, S. M.: Insall Award paper. Why are total knee arthroplasties failing today? *Clin Orthop Relat Res*, (404): 7-13, 2002.
4. Duff GP; Lachiewicz PF; Kelley SS. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;331:132-9.
5. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M, Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements, *Clin Orthop Relat Res*, 2001;(392):15-23.
6. Powers KA, Terpenning MS, Voice RA, Kauffman CA. Prosthetic joint infections in the elderly. *AM J Med*. 1990;88:9N-13N
7. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al., Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study, *Clin Infect Dis*, 1998;27(5):1247-54.
8. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al., Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030, *J Bone Joint Surg Am*, 2007;89(4):780-5.
9. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, et al., Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States, *J Arthroplasty*, 2008;23(7):984-1.
10. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC Definitions of Nosocomial Surgical Site Infections, 1992: A Modification of CDC Definitions of Surgical Wound Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 606-608.
11. Pulido L et al. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing and predisposing factors. *Clin Ortho Relat Res* 2008; 466:1710-25
12. Urquhart DM et al. Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty*. 2009 25 (8): 1216-22
13. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty*. 2009;24:84-88.
14. Marchant MH, Jr, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91:1621-1629.
15. Bosco III J et al. Perioperative strategies for decreasing infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:232-9.

16. Winiarsky R, Barth P, Lotke P. Total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80:1770-1774.
17. Garvin KL and Konigsberg BS. "Infection Following Total Knee Arthroplasty: Prevention and Management" *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(12):1167-1175.
18. Wicke C, Halliday B, Allen D, et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg.* 2000;135(11):1265-1270.
19. Parvizi J, Bender B, Saleh KJ, Brown TE, Schmalzried TP, Mihalko WM. Resistant organisms in infected total knee arthroplasty: Occurance, prevention, and treatment regimens. *Instr Course Lect* 15; 58: 271-278, 2009.
20. Ip D, Yam SK, Chen CK. Implications of the changing pattern of bacterial infections following total joint replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2005;13:125-130.
21. Fulkerson E, Valle CJ, Wise B, Walsh M, Preston C, Di Cesare PE. Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:1231-7.
22. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty. 2004.
23. American Academy of Orthopaedic Surgeons. The use of prophylactic antibiotics in orthopaedic medicine and the emergence of vancomycin-resistant bacteria. 1998.
24. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, Bar-El Y, Adler Z, Kertzman V, Cohen O, Milo S. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:326-32.
25. Wenzel RP, Perl TM. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect.* 1995;31:13-24.
26. Rao N, Cannella B, Crossett LS, Yates AJ Jr, McGough R 3rd. A preoperative decolonization protocol for *Staphylococcus aureus* prevents orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1343-8.
27. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD006216.
28. van Rijen MM, Kluytmans JA. New approaches to prevention of staphylococcal infection in surgery. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:380-4.
29. Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, van Belkum A, Kluytmans JA. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis.* 2002;35:353-8.
30. Trautmann M, Stecher J, Hemmer W, Luz K, Panknin HT. Intranasal mupirocin prophylaxis in elective surgery. A review of published studies. *Chemotherapy.* 2008;54:9-16.
31. Parvizi J, Matar WY, Saleh KJ, Schmalzried TP, Mihalko WM. Decolonization of drug-resistant organisms before total joint arthroplasty. *Instr Course Lect.* 2010;59:131-7.
32. Rosenberg AD, Wambold D, Kraemer L, Begley-Keyes M, Zuckerman SL, Singh N, Cohen MM, Bennett MV. Ensuring appropriate timing of antimicrobial prophylaxis. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:226-32.
33. Slobogean GP, Kennedy SA, Davidson D, O'Brien PJ. Single-versus multiple-dose antibiotic prophylaxis in the surgical treatment of closed fractures: a meta-analysis. *J Orthop Trauma.* 2008;22:264-9.
34. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:52-6.
35. Huotari K, Agthe N, Lyytikinen O. Validation of surgical site infection surveillance in orthopedic procedures. *Am J Infect Control.* 2007;35:216-21.
36. Bellemans et al. *Total Knee Arthroplasty* 2004; 386 Springer.
37. Matar WY, Jafari SM, Restrepo C, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J. Preventing infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Dec;92 Suppl 2:36-46.