



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO ALEXANDRE NEVES GAMEIRO

Megapróteses revestidas a prata

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ORTOPEDIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF. DOUTOR FERNANDO JOÃO MONTEIRO JUDAS
DR. JOÃO PAULO FONSECA DE FREITAS

FEVEREIRO/2019

Megapróteses revestidas a prata

Diogo Alexandre Neves Gameiro¹

Sob a orientação de:

Prof. Doutor Fernando João Monteiro Judas^{1,2}

Dr. João Paulo Fonseca de Freitas^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal;

² Serviço de Ortopedia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal;

Diogo Alexandre Neves Gameiro
Rua Gilberto Marques Ascensão nº20, 3100-562, Pombal
gameiro-fmuc@outlook.pt

Índice

I. Lista de abreviaturas.....	3
II. Resumo.....	4
III. Abstract.....	5
IV. Introdução.....	6
V. Materiais e métodos.....	10
VI. Discussão.....	11
1. Megapróteses e revestimento de prata.....	11
2. Indicações cirúrgicas.....	17
2.1 Cirurgia oncológica.....	18
2.2 Cirurgia de revisão de prótese.....	19
2.3 Cirurgia de trauma.....	19
3. Complicações inerentes às megapróteses.....	20
3.1 Falência dos tecidos moles/ tipo 1.....	20
3.2 Descolamento assético/ tipo 2.....	20
3.3 Falências estruturais/ tipo 3.....	21
3.4 Recidiva tumoral/ tipo 5.....	21
4. Infecção periprotética.....	22
5. Efeitos secundários relacionados com a prata.....	33
6. Resultados funcionais.....	35
VII. Conclusão.....	38
VIII. Agradecimentos.....	40
IX. Bibliografia.....	41

I. Lista de abreviaturas

Ag⁺ - Prata iônica

c – Coeficiente de correlação

DAIR – Desbridamento, antibioterapia, irrigação e retenção de prótese

DNA – Ácidos desoxirribonucleicos

GGT – Gamaglutamiltransferase

IPP – Infecção periprotética

MI – Membros inferiores

MPNR – Megapróteses não revestidas

MPR – Megapróteses revestidas a prata

MP – Megapróteses

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

MS – Membros superiores

MSTS – Escala de avaliação funcional da Sociedade de Tumores Musculoesqueléticos

NMS – Novo *score* de mobilidade

p – Valor de p (significância estatística)

ppb – Partes por bilhão

TFG – Taxa de filtração glomerular

TGO – Transaminase glutâmico oxalacética

TGP – Transaminase glutâmico pirúvica

UCLA – *Score* de atividade da Universidade Califórnia Los Angeles

vs – versus

II. Resumo

As megapróteses (MP) ou endopróteses tumorais representam cada vez mais uma solução cirúrgica em situações de grandes perdas ósseas no contexto da cirurgia oncológica, de trauma e de revisão de prótese.

No entanto, estas endopróteses estão associadas a diferentes tipos de falência. A principal e mais devastadora é a infecção periprotética (IPP). Esta complicação desenvolve-se, uma vez que a alargada superfície da prótese permite a colonização bacteriana, com produção de biofilme, tornando a infecção difícil de erradicar.

A prata, aliando a sua ação antibacteriana à baixa toxicidade, tem sido utilizada para revestir estas MP com o intuito de prevenir e tratar esta complicação. Apesar disso, efeitos adversos relacionados com a prata, como a argiria local, já foram descritos.

A implantação de megapróteses revestidas a prata (MPR) é uma opção cirúrgica relativamente recente, no entanto a sua utilização parece estar associada a uma menor incidência da IPP, bem como a um tratamento mais eficaz e menos agressivo desta complicação, quando comparada com o uso de megapróteses não revestidas (MPNR). A implantação de MP tem demonstrado bons resultados funcionais e não parece haver diferença entre doentes com MPR e doentes com MPNR.

Quanto à argiria, o desenvolvimento desta complicação parece ser idiossincrático, uma vez que não foi encontrada relação com a massa de prata da prótese utilizada, nem com os níveis séricos de prata iónica (Ag^+).

No entanto, são precisos mais estudos, preferencialmente prospetivos, controlados e randomizados, com grupos de doentes mais numerosos, com maiores períodos de *follow-up*, sobretudo na área da cirurgia de trauma e revisão de prótese para confirmar estes resultados, para que no futuro as MPR sejam a escolha de eleição sempre que as MP estejam indicadas.

Palavras-chave: Prata, Megapróteses, Indicações, Complicações, Infecção, Argiria, Resultados

III. Abstract

Megaprotheses (MP) or tumor endoprotheses are increasingly a surgical solution in major bone loss' situations in the context of oncological, trauma and protheses revision surgery.

However, these endoprotheses are associated with different kinds of failure. The main and most devastating is periprothetic infection. This complication develops, as the enlarged surface of the protheses allows the bacterial colonization, with biofilm production, making the infection difficult to eradicate.

Silver, combining its antibacterial action with low toxicity, has been used to coat these MP in order to prevent and treat this complication. Despite this, silver-related adverse effects, such as local argyria, have already been described.

The implantation of silver-coated megaprotheses (SCM) is a relatively new surgical option. Although its use seems to be associated with a lower incidence of periprothetic infection, as well as a more effective and less aggressive treatment of this complication, when compared to the use of non silver-coated megaprotheses (NSCM). MP implantation has demonstrated good functional results and there appears to be no difference between patients with SCM and patients with NSCM.

Regarding argyria, the development of this complication seems to be idiosyncratic, since no relation was found with the prothesis silver mass nor with the ionic silver (Ag^+) serum levels.

However, more studies are needed, prospective, randomized and controlled preferentially, with larger patient groups and longer follow-up periods, especially in the areas of trauma and protheses revision surgery to confirm these results, so that in the future the SCM be the election choice, whenever MP are indicated.

Keywords: Silver, Megaprotheses, Indications, Complications, Infection, Argyria, Results

IV. Introdução

As próteses, em diversas áreas da Medicina, constituem uma ferramenta indispensável nos cuidados de saúde dos tempos modernos.¹ A qualidade de vida de muitos doentes tem sofrido melhorias significativas devido à introdução de próteses médicas.

Ocasionalmente na área ortopédica as perdas ósseas são tão extensas que o osso remanescente não tem capacidade de suporte do membro, optando-se assim pela substituição do osso. Sobretudo na área da cirurgia oncológica, o uso de um tipo específico de próteses, as chamadas endomegapróteses modulares, para substituição destes defeitos ósseos major está bem estabelecido.^{2,3} Muitas vezes, na literatura, recebem o nome de endopróteses tumorais, pela sua ampla utilização na área oncológica.

Estas endopróteses, também chamadas de megapróteses (MP), são uma ferramenta extremamente útil para a reconstrução de grandes perdas de massa/substância óssea, de forma a restabelecer a forma e função do membro,⁴ sendo uma das armas terapêuticas disponíveis na cirurgia de salvação de membro.

As endopróteses tumorais diferem das endopróteses convencionais principalmente pela sua robustez e tamanho, uma vez que as primeiras tem o intuito principal de substituir um defeito ósseo major e por vezes a ou as articulações envolvidas.

O termo megaprótese remonta ao ano de 1981, onde se pensa ter sido utilizado pela primeira vez no “The International Workshop on Design and Application of Tumor Prosthesis”, realizado na Mayo Clinic.⁵

As primeiras megapróteses utilizadas não eram modulares, como as próteses que dominam a prática clínica nos dias de hoje. As primeiras megapróteses eram próteses em monobloco, personalizadas, isto é, fabricadas especificamente para um determinado doente. Aquando do aparecimento destas primeiras endopróteses, as suas grandes desvantagens relacionavam-se com o tempo de produção, que rondava as 4-6 semanas, que obrigava muitas vezes a protelar a intervenção cirúrgica, limitando o seu uso e com o facto de por vezes o defeito ósseo esperado no planeamento pré-operatório ser diferente do encontrado no ato cirúrgico.^{5,6}

As megapróteses modulares, que apareceram na década de 80, consistem num conjunto de componentes que podem ser fácil e rapidamente montados em várias combinações, dentro do bloco operatório, para melhor substituir o defeito ósseo específico do doente.^{5,7}

Estes designs estão disponíveis para reconstruções dos membros inferiores (MI) e superiores (MS) sobretudo para substituição de ossos longos como úmero, fémur e tíbia.^{7,8}

A escolha do tamanho dos vários elementos que constituem a prótese é essencial para encontrar o equilíbrio correto entre o comprimento do membro reconstruído, a restituição funcional da articulação ou articulações envolvidas, a estabilidade da prótese e a evicção de lesões neurovasculares.⁹

Uma boa prótese tem como características fundamentais a alta resistência à corrosão, elevada biocompatibilidade, alta resistência a fraturas de fadiga ou stress, elevado potencial para osteointegração e idealmente também possui características que permitam reduzir a taxa de infecção.⁵

Devido às alterações demográficas e ao uso de quimioterapia e radioterapia, o número de cirurgias de salvação de membro com recurso ao uso de megapróteses tem aumentado consideravelmente. Este tipo de artroplastias está associado a maiores áreas de superfície de prótese, vias de acesso cirúrgico maiores, tempos cirúrgicos mais prolongados e maiores perdas hemáticas.¹⁰

Com o alargamento do espectro de indicações para uso de endopróteses modulares,¹¹ a crescente utilização de megapróteses na cirurgia oncológica, cirurgia de revisão de prótese e cirurgia de trauma¹² tem levado a um número crescente de complicações, em valor absoluto, nomeadamente infecciosas.²

As complicações relacionadas com a implantação cirúrgica das megapróteses têm sido descritas na literatura como comuns, apesar de nefastas. As principais complicações podem ser divididas em dois grupos: mecânicas e não mecânicas (Tabela I).

Tabela I. Classificação das falências megaprotéticas. *Adaptado de Henderson et al.*¹³

Tipo e Modo da Falência	Descrição
Mecânica	
1 – Falência de tecidos moles	Instabilidade/luxação/subluxação da prótese e problemas de cicatrização da ferida cirúrgica
2 – Descolamento assético	Evidência clínica e radiológica de descolamento
3 – Falência estrutural	Fratura protética ou periprotética
Não mecânica	
4 – Infecção	Infecção da endoprótese
5- Recidiva tumoral	Recidiva tumoral com contaminação da megaprótese

Ao longo dos anos as taxas de complicações mecânicas têm sofrido reduções consideráveis, devido à evolução tecnológica, com a introdução de designs protéticos cada vez mais modernos e robustos.⁵

Atualmente, a principal e mais temida complicação da cirurgia ortopédica com megapróteses, pertencente ao grupo das complicações não mecânicas, é a infecção.¹³ O risco desta complicação é maior em doentes com determinados fatores de risco, como a imunodepressão, muitas vezes provocada pela quimio e/ou radioterapia, o mau estado nutricional, disseção e resseção alargada do osso e tecidos moles, com cobertura inadequada da prótese e duração cirúrgica prolongada.^{14,15}

Contrariamente às complicações mecânicas, a taxa de infecção, ao longo do tempo, não tem sofrido uma redução tão notória,¹³ nem mesmo com a utilização de esquemas profiláticos de antibioterapia sistémica, nem com uso de fluxo de ar laminar no bloco operatório,^{16,17} com o aprimorar das técnicas cirúrgicas, com o constante desenvolvimento das propriedades mecânicas das próteses,⁵ nem com a melhoria das condições de assepsia do bloco operatório.¹⁸ Estas medidas apesar de contribuírem para uma redução deste problema, ainda estão longe de garantir um controlo ideal desta complicação.¹⁹

Estas infeções associadas a implantes são particularmente difíceis de tratar, porque são causadas muitas vezes por bactérias do género *Staphylococcus*, que se organizam em forma de biofilme,²⁰ uma estrutura essencial para o desenvolvimento deste tipo de infeções e que tornam difícil a sua erradicação. A infecção por bactérias *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) é mais resistente ao tratamento e muito temida na prática médica, uma vez que estas bactérias formam biofilmes mais agressivos e por isso mais difíceis de tratar.¹⁰

A infecção periprotética (IPP) resulta muitas vezes em comorbilidades graves^{2,5,7} e em alguns casos pode mesmo colocar a vida do doente em risco.¹⁰ O tratamento e cura desta complicação é difícil e dispendioso,¹ resultando em encargos financeiros elevados para os sistemas de saúde,¹¹ múltiplas cirurgias, culminando muitas vezes em amputações.^{7,19,21}

Neste contexto, surgiram o interesse e a necessidade imperiosa de desenvolvimento de outras formas de prevenção da infecção.

A megaprótese, com a sua alargada área de superfície predispõe à colonização bacteriana.^{15,17} A colonização da prótese é um pré-requisito para a manifestação clínica da infecção.^{1,15} Assim, uma das mais importantes abordagens para alcançar o controlo desta complicação tem sido o revestimento da superfície dos dispositivos protéticos com substâncias que apresentem propriedades antimicrobianas.²² Isto porque a colonização da

superfície da prótese torna a infecção difícil de erradicar sem a remoção da própria prótese¹⁵ e sem a excisão do osso e tecidos moles desvitalizados.¹²

No entanto, o revestimento das próteses ortopédicas tem de possuir determinadas características, como a evidência forte do seu efeito antibacteriano e a durabilidade desse mesmo efeito, biocompatibilidade, resistência a stress mecânico, não podendo comprometer o processo de osteointegração.²³ Há ainda que ter em conta o potencial alergénico da substância utilizada.²²

Uma das substâncias mais conhecidas e estudadas é a prata, uma vez que alia o seu poder antibacteriano à baixa toxicidade.^{11,18} O revestimento de material médico com prata é transversal a outras áreas da Medicina, sendo o exemplo o revestimento de cateteres urinários, tubos endotraqueais e cateteres venosos centrais. No entanto os resultados na prevenção e redução da infecção neste tipo de dispositivos não são totalmente esclarecedores.²⁴ Neste contexto, e na área da ortopedia surgiram as megapróteses revestidas a prata (MPR), que revelaram ter vantagens quanto à prevenção e redução da infecção periprotética, logo nos primeiros estudos, quer em animais, quer em humanos.^{16,25}

No âmbito da cirurgia de salvação de membros, para além das megapróteses, uma das alternativas à amputação é a artrodese. Existem também já estudos realizados com artrodeses utilizando material protético revestido a prata explorando os benefícios antimicrobianos da mesma.²⁶

Apesar destes resultados encorajadores, os efeitos tóxicos secundários também já foram descritos.^{8,16,27}

Este artigo de revisão tem como tema principal as megapróteses revestidas a prata. Tem como objetivo primário perceber se estas próteses estão associadas a menor taxa de infecção pós-operatória, comparadas com as não revestidas (MPNR). Os objetivos secundários são compreender qual o papel destas endomegapróteses na cirurgia ortopédica tumoral, de trauma e de revisão de próteses com ou sem infecção e ainda quais as complicações locais e sistémicas associadas às megapróteses em questão e perceber se existe associação entre os níveis iónicos séricos e locais de prata e os efeitos secundários. São ainda feitas breves considerações acerca dos resultados funcionais neste tipo de MP.

V. Materiais e métodos

O presente artigo de revisão foi realizado a partir duma pesquisa bibliográfica nas bases de dados informatizadas PubMed e Embase, utilizando as seguintes palavras-chave (termos MeSH): “prosthesis implantation”, “silver”, “prosthesis-related infection” e “prostheses and implants”/”adverse effects”.

Foram selecionados os artigos redigidos na língua inglesa e na área da ortopedia. Posteriormente procedeu-se à leitura dos títulos e respetivos resumo dos artigos selecionados e, sempre que se mostrassem relevantes, foram obtidos.

Além disso, foram ainda obtidos e utilizados artigos por referência cruzada cujo título e resumo se mostrassem igualmente importantes.

Foram ainda obtidos dados de trabalhos científicos do Dr. João Freitas, refletindo o que já se faz atualmente no Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra no âmbito das megapróteses revestidas a prata.

O software de gestão bibliográfica utilizado foi o Mendeley®.

VI. Discussão

1. Megapróteses e revestimento de prata

As megapróteses mais comumente utilizadas e que dominam a prática médica da atualidade são modulares e são utilizadas sobretudo para a substituição de defeitos ósseos dos membros. As megapróteses podem ser classificadas quanto ao segmento ósseo que substituem. Nos MI, as MP descritas incluem a femoral proximal, femoral interdiafisária/intercalar, femoral distal (Figura 1), femoral total, tibial proximal, tibial interdiafisária, tibial distal e as reconstruções da pélvis.^{15,19,28}

Na literatura, também estão descritas megapróteses dos membros superiores, como umeral proximal, umeral distal, umeral total, umeral interdiafisária, radial distal e ulnar proximal.^{15,18,29,30}

As próteses podem ser mono ou biarticulares, caso substituam uma ou duas articulações, respectivamente. Os exemplos das próteses biarticulares são a megaprótese femoral total e umeral total. As MP intercalares não podem ser incluídas nesta classificação, uma vez que não substituem as articulações em que o osso envolvido participa. As MP utilizadas podem ainda ser cimentadas ou não cimentadas.^{2,3,29}

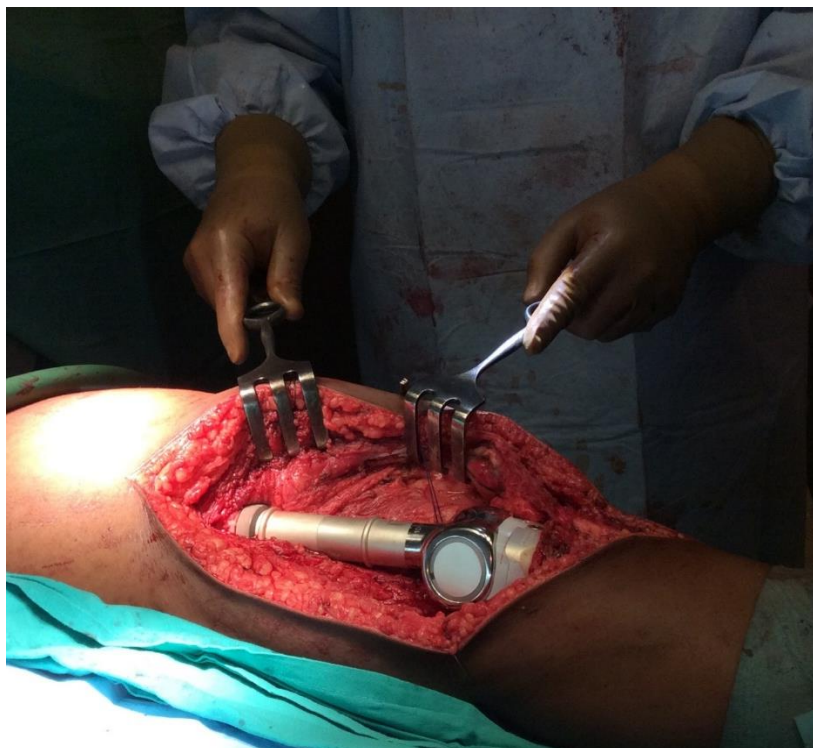


Figura 1. Megaprótese femoral distal revestida a prata (MUTARS®), implantada após excisão de tumor de células gigantes. *Imagem fornecida por Dr. João Freitas.*

Existem vários modelos de megapróteses disponíveis no mercado, no entanto quanto a MPR apenas 3 tipos de MP estão descritos na literatura (Stanmore™, MUTARS® e Megasystem-C®).^{11,15,18}

O uso de MP começou a expandir-se na década de 80, no entanto o revestimento destas megapróteses com prata para prevenção/tratamento da infecção é bastante mais recente. Apesar disso, o uso da prata como agente antibacteriano na prática médica é antigo e já era utilizada empiricamente, antes de conhecidos os seus mecanismos de ação, e nem sequer os agentes responsáveis pela própria infecção.³¹

Os principais agentes responsáveis pela infecção cirúrgica são as bactérias. Independentemente da espécie, quando invadem o local cirúrgico podem persistir em 3 diferentes formas fenotípicas:³²

- Planctónica
- Biofilme
- Intracelular/invasiva

A forma intracelular corresponde à forma que invade as células do hospedeiro. A forma planctónica é a forma mais facilmente identificada e eliminada pelo sistema imunitário e/ou antibioterapia. Esta forma é muitas vezes precursora do desenvolvimento de biofilme.

O biofilme é uma comunidade de microrganismos numa matriz estrutural, bem organizada, habitualmente aderente a um substrato pré-existente. Esta forma é muito resistente ao sistema imune e à antibioterapia. Está comumente associada a corpos estranhos, como é o caso das próteses (Figura 2), uma vez que as superfícies protéticas oferecem uma interface à qual as bactérias se podem aderir e eventualmente formar o biofilme. As bactérias em suspensão (planctónicas) aderem então à superfície da prótese e produzem uma matriz composta por polissacáridos, ácidos desoxirribonucleicos (DNA) e proteínas. Esta matriz recruta e aumenta a adesão de outros microrganismos na vizinhança, que conseguem proliferar e organizar-se formando uma coleção de bactérias bem definida e altamente estruturada, fortemente aderentes entre si e à prótese. Esta matriz forma então uma barreira física dificultando a difusão de substâncias químicas para dentro e fora do biofilme, sendo um dos mecanismos que explica a maior resistência à antibioterapia.³²

Assim dada a dificuldade em erradicar a infecção quando o biofilme se encontra estabelecido, a prevenção da sua formação torna-se fulcral.

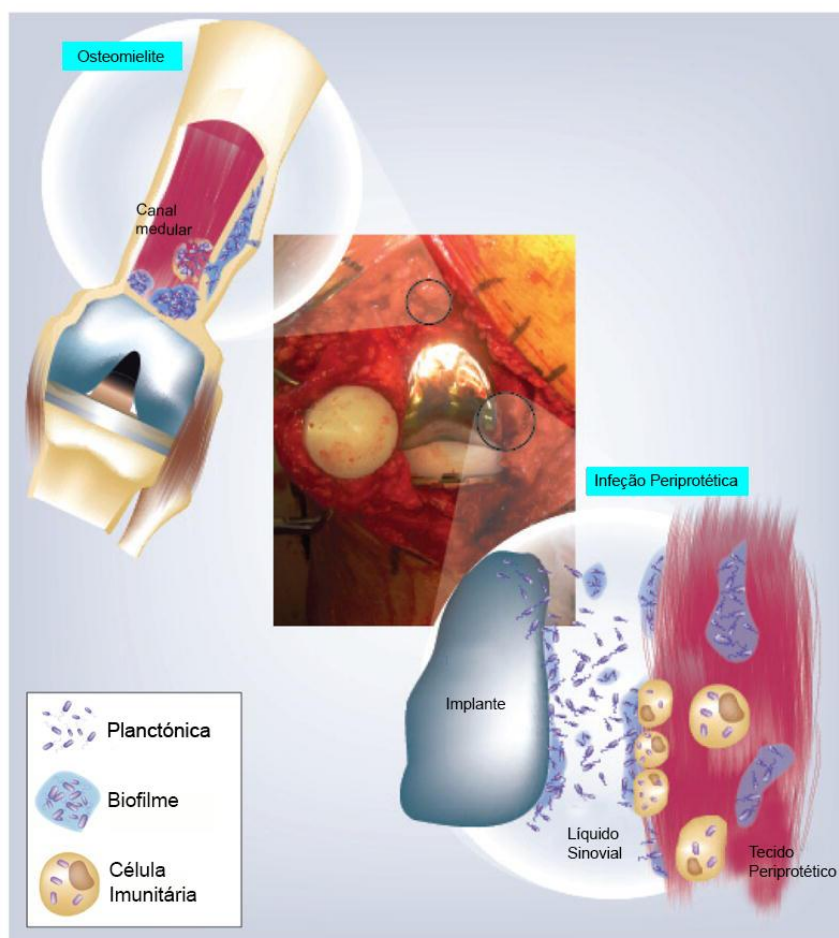


Figura 2. Mecanismo de patogenicidade das bactérias na infecção periprotética. *Adaptado de McConoughey et al.*³²

A prata tem sido utilizada como agente antimicrobiano há séculos,³¹ no entanto o seu uso tornou-se mais documentado a partir do século XIX, sobretudo no tratamento de úlceras da pele. Na Ortopedia, a utilização do revestimento de prata foi também já reportada em pinos de fixação externa na tentativa de prevenir a infecção, no entanto num estudo randomizado e controlado os pinos revestidos não mostraram vantagem em relação aos não revestidos.³³

Ainda assim, a forma ativa da prata é o seu ião metálico (Ag^+) e o interesse pelo seu efeito antimicrobiano prende-se pela sua ação pleiotrópica (Figura 3), provocando a disrupção da membrana celular, ligando-se ao DNA bacteriano impedindo a replicação celular, ligando-se às enzimas da cadeia de transporte de eletrões bloqueando o metabolismo bacteriano e promovendo a síntese de espécies reativas de oxigénio que provocam danos nos componentes celulares, resultando na morte celular.³⁴ Estes múltiplos mecanismos de ação tornam mais difícil o desenvolvimento de resistências, apesar de descritas na literatura.^{35,36} A eficácia destes mecanismos está correlacionada com a concentração de iões libertados pela

superfície da prótese,¹⁹ no entanto estes íons tem a capacidade de exercer a sua ação bactericida em concentrações muito baixas.¹⁵

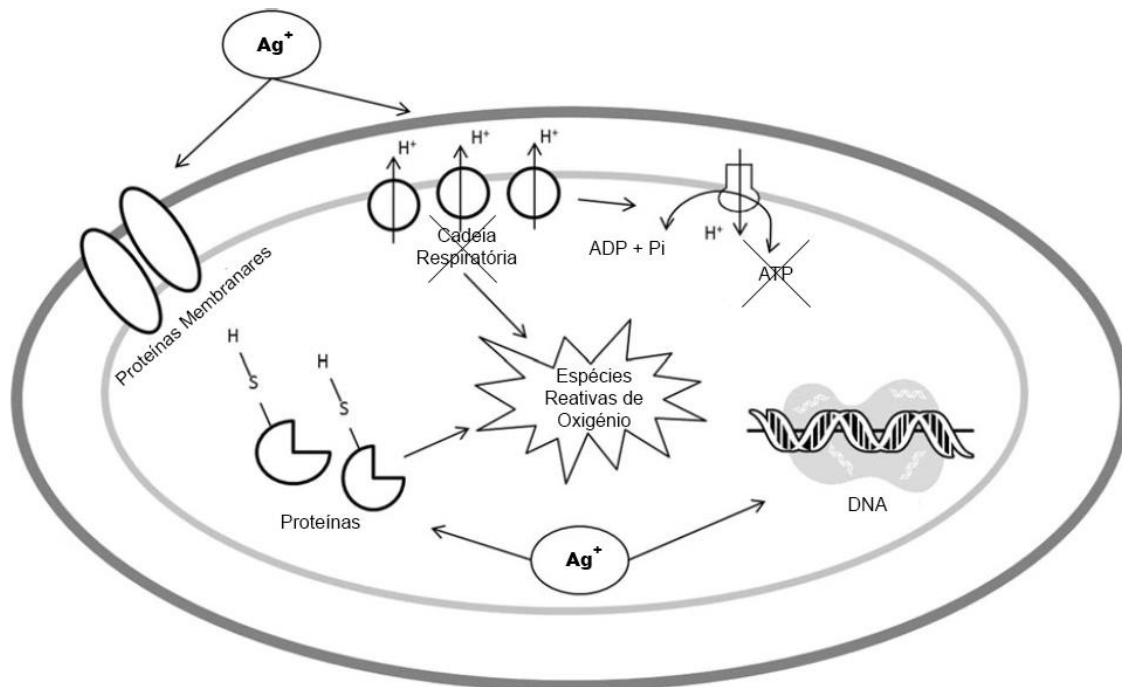


Figura 3. Mecanismos de ação antimicrobiana da prata. *Adaptado de Mijndonckx et al.*³⁴

Outra característica importante relacionada com a prata tem que ver com o facto de os seus íons metálicos se ligarem fortemente a proteínas, como a albumina, diminuindo assim a sua fração livre e com isso a sua capacidade antibacteriana.³⁷ No que à ortopedia diz respeito isto é particularmente importante, uma vez que em áreas ricas em albumina, como os hematomas, os níveis de íons de prata livre são demasiado baixos para apresentarem atividade bactericida.^{16,19}

Deste modo, o cirurgião deve proceder a uma correta cobertura da megaprótese com os tecidos moles para evitar problemas de cicatrização.¹⁶ Para além disso, a utilização dos drenos cirúrgicos é fundamental para evitar a acumulação de sangue, facilitando a ação bactericida da prata.¹⁷

Um revestimento de prata pura provoca uma libertação não controlada e aleatória dos íons metálicos, atingindo níveis tóxicos para as células no interstício periprótese.¹¹ Assim, o processo de revestimento da prótese torna-se fundamental para evitar esta toxicidade celular, mas preservar o efeito antibacteriano, evitando a formação do biofilme.

A quantidade de prata que as megapróteses têm depende do tamanho da megaprótese e da técnica utilizada para revestimento. O revestimento de prata das próteses pode ser feito de

várias maneiras, sendo as mais comuns a anodização, usada no revestimento Agluna^{®15,38} e deposição galvânica, usada no revestimento das próteses MUTARS^{®.18,39} Existe ainda um terceiro método de revestimento descrito na literatura utilizado em MP Megasystem-C^{®.11}

Nas próteses Stanmore[™] que utilizam o processo de revestimento Agluna[®], que constitui mais propriamente um processo de modificação da superfície da MP, a massa máxima de prata é de 6 miligramas.^{15,38}

Nas próteses MUTARS[®] revestidas a prata, as mais frequentemente utilizadas e descritas na literatura, a massa de prata deste tipo de megapróteses variou entre as 0,33 e as 2,89 gramas,^{18,39} quantidade consideravelmente maior que no método de Agluna[®]. No entanto, este processo de revestimento permite uma libertação sustentada no tempo de iões de prata no tecido periprotético.^{18,39}

A libertação de pequenas quantidades de prata iónica depende das condições eletroquímicas circundantes, isto é, de fatores como a temperatura, pH, concentração periprótese de Ag⁺ e eletrólitos.¹⁸

O revestimento das MP inclui apenas o corpo da prótese, sendo a haste da prótese não revestida.¹⁸ Este não revestimento da haste da MP deve-se à inibição dos osteoblastos pela prata em concentrações elevadas, comprometendo assim o processo de osteointegração.^{40,41}

Por outro lado um dos receios em relação ao revestimento metálico destas próteses tem que ver com a corrosão própria da prata, neste caso, que resulta a longo prazo em desgaste total do revestimento (Figura 4) e perda do efeito antimicrobiano. Em 2016, vários autores italianos^{17,19} assumindo esta degradação, realizaram uma análise visual macroscópica (Tabela II) e avaliaram microscopicamente com recurso a microscopia eletrónica de varrimento quatro próteses removidas após implantação cirúrgica aos 4, 18, 27 e 82 meses de pós-operatório. Os autores encontraram uma degradação temporal progressiva das superfícies de revestimento (Tabela III).

Tabela II. Análise visual macroscópica do revestimento de prata

Análise Visual Macroscópica	Descrição
Grau 1	Sem degradação
Grau 2	Degradação inicial
Grau 3	Degradação avançada
Grau 4	Ausência de revestimento

Tabela III. Grau de degradação de MPR removidas aos 4,18,27 e 82 meses de pós-operatório^{17,19}

Remoção cirúrgica	Grau 1 (PSPD)	Grau 2 (PSPD)	Grau 3 (PSPD)	Grau 4 (PSPD)
4 M	-----	<30%	-----	-----
18 M	-----	25%	50%	-----
27 M	-----	-----	>50%	<30%
82 M	-----	-----	25%	70%

PSPD: Percentagem da superfície da prótese degradada; SR: Sem referência

Os métodos de revestimento permitem a libertação de iões livre de prata que permanecem junto à superfície da prótese e criam uma zona ativa segura, em que a proliferação bacteriana é inibida.¹⁶ A degradação do revestimento implica uma redução drástica da quantidade de iões livres de prata em torno da prótese, provocando uma disrupção da área ativa segura presente durante os primeiros meses após a implantação. Isto pode explicar o facto de as taxas de infeção tardia (após 6 meses de implantação) nas próteses revestidas e não revestidas serem muito similares (11,8% vs 7,7%¹⁹ e 5,3% vs 6,6%¹⁷).

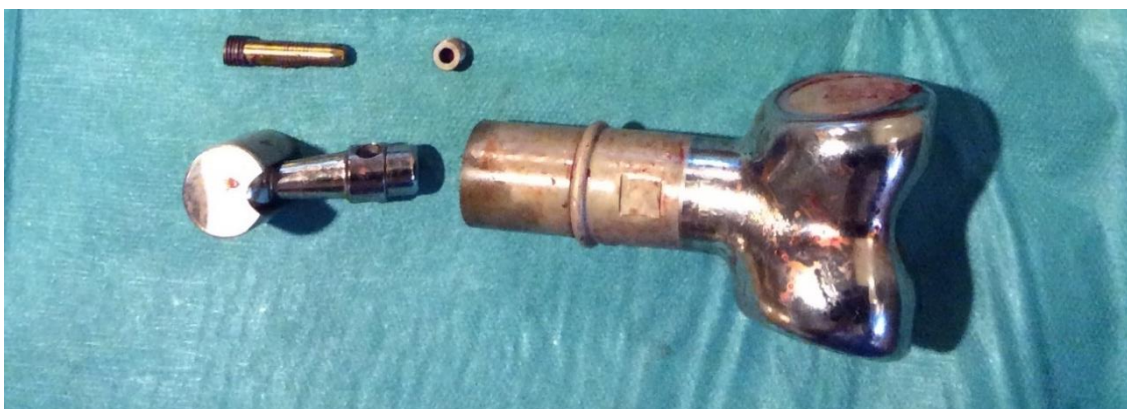


Figura 4. Megaprótese femoral distal revestida a prata com desgaste do revestimento. (Prótese removida em contexto de alergia a metais). *Imagem fornecida por Dr. João Freitas*

2. Indicações cirúrgicas

As megapróteses, no geral, foram desenvolvidas para o tratamento de perda de substância óssea associada a patologia oncológica.⁹ A relutância durante anos na utilização de MP em outras áreas que não na cirurgia tumoral tinha que ver com as preocupações quanto à possibilidade de recidiva infecciosa, reinfeção (infeção causada por novo microrganismo) da MP e longevidade da prótese.⁴²

No entanto, outras situações clínicas estão associadas a perda massiva de osso,^{12,43} como:

- Trauma severo com múltiplas osteossínteses falhadas
- Trauma severo com implantação prévia de prótese numa articulação nas proximidades
- Múltiplas artroplastias de revisão com ou sem infeção

Assim, as indicações e aplicações destes dispositivos têm-se expandido para as áreas de cirurgia de trauma e revisão de prótese.^{9-12,44-47}

No contexto de trauma, os doentes com deformidades pós-traumáticas severas (como as pseudartroses) e/ou perda significativa de osso que desenvolvem complicações sépticas, devem ser tratados cirurgicamente como os doentes oncológicos, uma vez que muitas vezes as opções terapêuticas cirúrgicas disponíveis são poucas, sendo as megapróteses uma arma muito útil, evitando assim a amputação de membro.⁴³ No entanto, os doentes vítimas de traumatismo possuem, na generalidade, uma sobrevida consideravelmente maior que os doentes oncológicos. Por isso, a técnica cirúrgica e o sistema implantado devem ser extremamente rigorosos para assegurar a longevidade da prótese.⁹ O uso das megapróteses revestidas a prata na cirurgia de trauma representa muitas vezes a opção final antes da amputação para tratar a infeção e/ou sépsis.^{39,48}

No que concerne à cirurgia de revisão de prótese, paralelamente ao número crescente de artroplastias com colocação de prótese, também o número de complicações tem crescido na cirurgia de próteses convencionais.¹⁰ Desta forma, os ortopedistas têm-se deparado com situações cada vez mais desafiantes, em que muitas vezes as próteses convencionais não são suficientes para dar resposta aos problemas que enfrentam, como são os casos de:

- Defeitos ósseos extensos após descolamento de prótese com osteólise major
- Fraturas periprotéticas com perda de substância óssea extensa
- Infeção periprotética

Para dar resposta a este tipo de problemas tem sido utilizadas MPR e MPNR na cirurgia de revisão de prótese.^{10,48,49}

Em relação à área da cirurgia oncológica, área em que o uso de MP está mais bem definido, as megapróteses revestidas a prata, inicialmente desenvolvidas com o intuito de tratar a infecção periprotética, têm sido propostas como primeira linha de escolha em doentes com fraturas patológicas causadas por neoplasias primárias ou secundárias do osso, com uma esperança de vida aceitável, pelo efeito profilático demonstrado no desenvolvimento de infecção.¹⁹ Atualmente, Wafa et al.¹⁵ utilizam as megapróteses revestidas em doentes com alto risco de desenvolvimento de infecção nas cirurgias de revisão de megaprótese ou em implantações primárias. Também Scoccianti et al.¹¹ aplicaram megapróteses revestidas em doentes oncológicos e não oncológicos, com alto risco de desenvolvimento de infecção.

O serviço de Ortopedia e Traumatologia do “A. Gemelli Hospital” já recomenda a utilização de megapróteses revestidas a prata em todas as neoplasias primárias ou secundárias do osso envolvendo a região do fêmur proximal.¹⁷

Assim, atualmente, as grandes indicações das megapróteses revestidas a prata são:

- Profilaxia da infecção em doentes com patologia tumoral envolvendo o osso, em que são necessárias resseções alargadas³⁹
- Infecções ósseas extensas e persistentes no contexto de trauma, incluindo fraturas expostas³⁹
- Tratamento da infecção periprotética⁹⁻¹¹

2.1 Cirurgia oncológica

A maioria dos estudos em que são utilizadas MPR referem-se a grupos de doentes com patologia oncológica, seja primária ou secundária do osso e outras neoplasias envolvendo o osso. O uso de MPR está descrito em implantações primárias e cirurgias de revisão de MP para uma grande quantidade de patologias, como osteossarcoma, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma pleomórfico do osso, histiocitoma fibroso maligno, tumor de células gigantes, fibrossarcoma, sarcoma sinovial do osso, sarcoma de tecidos moles, leiomiossarcoma, hemangiossarcoma, hemangioendotelioma, plasmocitoma, linfoma não Hodgkin e doença metastática (da mama, pulmão, rim, próstata, fígado e parótida).^{11,16-}

^{19,29,38,50,51}

2.2 Cirurgia de revisão de prótese

São já alguns os estudos que descrevem a utilização de megapróteses para a cirurgia de revisão de prótese, sendo mais comum a sua utilização quando a infecção é a causa da revisão.^{10,42,48,49} A infecção após artroplastia diminui a satisfação do doente e diminui a sua qualidade de vida.⁴² Zajonz et al.¹⁰ reportaram a utilização de MPR e MPNR no tratamento de infecção periprotética, infecção após osteossíntese e secundária a fratura periprotética. No entanto, está também descrita a utilização de MPR e MPNR para o tratamento de complicações mecânicas de prótese previamente colocada.^{39,46,52,53}

Freitas J. et al.⁴⁸ reportaram também a utilização de MPR para o tratamento da infecção periprotética no contexto de revisão de prótese do joelho e anca com períodos de seguimento entre os 13 e os 34 meses, sem recidivas infecciosas.

Também Corona et al.⁴² descreveram a utilização de MP em casos de infecção periprotética (IPP) crónica, e apesar dos doentes em estudo serem apenas casos em que foram implantadas MPNR, por protocolo, desde 2016 que estão a implantar MPR em doentes com IPP crónica. Neste estudo, 82,9% dos doentes estavam livres de infecção no final do seguimento, a taxa de sobrevivência da prótese a 4 anos era de 91,2%. Quanto à funcionalidade e satisfação do doente, em média apresentavam 4,8 pontos na escala analógica de dor (avaliada de 0 a 10), a maioria não era capaz de andar mais de 1 quilómetro, mas era capaz de se mover autonomamente dentro de casa e permanecer sentado confortavelmente durante algumas horas e consideravam-se moderadamente satisfeitos com os resultados da cirurgia, no controlo da dor, na capacidade de realizar atividades domésticas e de lazer.

2.3 Cirurgia de trauma

Existem já alguns estudos utilizando MP em situação de trauma.^{9,43,44} Existem também cohorts heterogêneas de doentes com fraturas dos MI, onde em casos selecionados (de infecção do material de osteossíntese) foram utilizadas MPR.^{10,11,39} Foram até aplicadas MPR em situações de fratura exposta.³⁹ Freitas J. et al.⁵⁴ descreveram a utilização de uma megaprótese revestida a prata num caso de fratura supraintercondiliana multiesquirolosa do fémur distal, fistulizada, e infetada com MRSA. Calori et al.⁴³ relataram a utilização de MPR e MPNR em situações de trauma com fratura, em doentes em que já havia sido implantada prótese em articulação vizinha ao local do trauma, ou em situações de pseudartrose pós-traumática, sem complicações desenvolvidas no grupo de doentes com MPR. Também Scoccianti et al.¹¹ implantaram MPR em doentes que desenvolveram complicações sépticas após fraturas dos MI.

3. Complicações inerentes às megapróteses

Os estudos focados nas causas de falência das MP são inúmeros.^{3,47,55-59} As complicações descritas na implantação de MPR, excetuando as relacionadas com a prata, são as mesmas descritas em MPNR, no entanto não há na literatura grande foco nas complicações não infecciosas no que concerne às MPR. Um dos estudos mais importantes e que propôs um sistema de classificação quanto à causa das diversas complicações das MP foi um estudo retrospectivo, multicêntrico, com 2174 doentes oncológicos,¹³ em que foram implantadas MP em reconstruções dos membros superiores e inferiores. 25% das implantações desenvolveram complicações. 49% dos casos de falência foram devido a complicações mecânicas e 51% a complicações não mecânicas. No entanto, o número de complicações parece estar a diminuir, com as constantes melhorias nos designs protéticos,⁵ uma vez que neste estudo¹³ se comparam as taxas de complicações nos períodos de tempo 1974-1988 e 1994-2008 e a taxa de incidência de falências diminuiu de 36% para 20,9% ($p < 0,0001$).

3.1 Falência dos tecidos moles/ tipo 1

As falências tipo 1 incluem a instabilidade, luxação, subluxação da prótese e problemas da cicatrização da ferida cirúrgica. Neste estudo¹³ representaram 12% das falências, sendo mais frequentes nas reconstruções que envolveram as articulações poliaxiais (anca e ombro), representando 29% das falências nas reconstruções femorais e umerais proximais. Já em relação ao cotovelo e joelho representaram apenas 5,7% das falências, sendo a diferença entre as articulações uniaxiais e poliaxiais estatisticamente significativa ($p = 0,03$). Este tipo de complicação também se verificou mais frequentemente nos MS. Também em MPR já foram relatados complicações deste género, desde complicações superficiais da cicatrização da ferida cirúrgica,^{16,18,50,51} hematomas,^{16,50,51} luxação de MP femoral proximal^{17,39,50} e subluxação de MP umeral proximal.²⁹

3.2 Descolamento assético/ tipo 2

As falências por descolamento da prótese representaram 19% de todas as complicações, sendo mais frequente nas reconstruções femorais distais.¹³ Este tipo de falência foi mais frequente nas articulações uniaxiais (joelho e cotovelo), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0004$). Apesar de mais frequente nos MI, a diferença em relação aos MS não foi estatisticamente significativa.¹³ Em estudos utilizando MPR estão descritas este tipo de falências com descolamento da haste da prótese em MP umerais intercalares,¹⁸ femorais distais,¹¹ femorais proximais⁵⁰ e tibiais proximais.⁵¹

3.3 Falências estruturais/ tipo 3

As falências por fratura protética ou periprotética representaram 17% de todas as complicações, sendo mais frequentes nas reconstruções umerais e femorais distais e menos frequentes nas umerais e femorais proximais.¹³ Foram também mais frequentes nos MI ($p = 0,002$) e nas reconstruções que envolviam articulações uniaxiais ($p < 0,0001$).¹³ Curiosamente, um outro estudo envolvendo 247 reconstruções em torno da articulação do joelho realizadas entre 2003 e 2010 não demonstrou qualquer falência deste gênero,⁶⁰ corroborando com a hipótese das constantes melhorias nos designs protéticos poderem diminuir este tipo de falências.⁵ Na literatura referente às MPR encontramos fraturas periprotéticas na região distal da haste de uma megaprótese umeral proximal²⁹ e em MP femorais proximais.⁵⁰

Apesar da infecção parecer ser a complicação mais frequente na literatura,^{3,13,59,60} as complicações mecânicas (tipo 1, 2 e 3) não podem ser esquecidas, ainda que a principal vantagem das MPR não esteja relacionada com este tipo de complicações. Sendo o sistema MUTARS® o tipo de megapróteses revestidas a prata mais comumente utilizado, importa referir que num estudo realizado com próteses MUTARS® não revestidas implantadas entre 1995 e 2010 a incidência cumulativa de falências protéticas mecânicas aos 5, 10 e 15 anos foi de 16,9%, 20,7% e 37,9%, respetivamente.⁵⁷

Curiosamente, Hardes et al.¹⁶ assinalaram uma diferença estatisticamente significativa na necessidade de realização de cirurgia de revisão de MP tibiais proximais devido a complicações mecânicas entre MPR e MPNR (3% vs 32%, $p = 0,015$). 10 anos mais tarde esta diferença manteve-se considerável (14,3% vs 50%). Paradoxalmente, num estudo com MP femorais proximais⁵⁰ a necessidade de cirurgia de revisão por falências mecânicas foi maior em MPR do que em MPNR (15,6% vs 8,6%).

3.4 Recidiva tumoral/ tipo 5

A recidiva tumoral apesar de ser uma complicação que não pode ser diretamente atribuída às MP e estar mais relacionada com a ressecção cirúrgica e agressividade do tumor⁵⁹ é também uma causa de falência protética. Curiosamente este tipo de complicações foi mais frequente em doentes com tumor primário do que em doentes com doença metastática (4,7% vs 2,2%, $p = 0,03$).¹³ Das complicações relacionadas com as MP esta parece ser a principal causa de amputação de membro.⁶¹ Também este tipo de complicação foi documentado em doentes com MPR implantadas no tratamento de osteossarcoma.¹¹

4. Infecção periprotética

A infecção periprotética (falência tipo 4) parece ser a principal causa de falência no que concerne à cirurgia com megapróteses.^{3,13,59,60} Num estudo que envolveu mais de 2 milhares de doentes,¹³ 34% das falências documentadas foram devido a esta complicação, sendo que foi a causa mais comum em todo o tipo de reconstruções (incluindo reconstruções umerais proximais, distais e totais, femorais totais e distais e tibiais proximais), à exceção das reconstruções femorais proximais, local onde foi ultrapassada pela falência de tecidos moles.

Grimer R. et al.²¹ num estudo retrospectivo apenas com doentes com mais de 25 anos de sobrevivida após implantação de MP observaram que em média, por ano, 1% das reconstruções desenvolveram infecção, e que o risco de desenvolver infecção após a primeira implantação foi de 9,1% e o risco de desenvolver infecção dentro de 1 ano após qualquer cirurgia de revisão foi de 2,7%.

Assim, a evicção e redução deste tipo de falência é de extrema importância. Os estudos na literatura que documentam a utilização do revestimento de prata em MP tem como principal foco este tipo de complicação.

O primeiro estudo com megapróteses revestidas a prata remonta a 2004, onde Gosheger et al.²⁵ implantaram, pela primeira vez, próteses revestidas a prata em coelhos. Foram implantadas megapróteses femorais com revestimento de prata em 15 coelhos, e noutros 15 foram implantadas próteses não revestidas. Todos estes coelhos foram inoculados com 5×10^4 unidades formadoras de colónia de *Staphylococcus aureus* e compararam-se as taxas de infecção dos dois grupos, determinaram-se as concentrações de prata no sangue, urina e órgãos e os possíveis efeitos colaterais foram documentados ao fim de 90 dias. A estirpe da bactéria utilizada foi a estirpe encontrada numa doente de 34 anos com osteomielite crónica.

O revestimento resultou num decréscimo da taxa de infecção clínica (neste caso avaliada pelo aparecimento de pus) de 46,6% (no grupo das próteses não revestidas) para 7,1% ($p < 0,0025$). Estes resultados levaram ao interesse da implantação de megapróteses revestidas a prata nos humanos. No entanto, havia a preocupação no que concerne à toxicidade da prata.

Em 2007 é publicado o primeiro estudo com megapróteses revestidas a prata em seres humanos,¹⁸ em que o objetivo era determinar as concentrações de prata na corrente sanguínea e no ambiente periprotético e documentar possíveis efeitos adversos locais e/ou sistémicos. Foram implantadas megapróteses revestidas a prata, juntamente com uma manga de Trevira® em 20 doentes com doença metastática óssea ou linfoproliferativa envolvendo o osso. Apenas 5% dos doentes desenvolveram infecção.

Em 2010, Hardes et al.¹⁶ compararam o uso de próteses revestidas a prata e não revestidas e demonstraram uma diminuição da taxa de infecção 17,6% para 5,9% com o uso do revestimento, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,062$). Apesar disso, e sendo o primeiro estudo em humanos comparando as taxas de infecção entre megapróteses revestidas a prata e não revestidas, esta redução despertou o interesse da comunidade científica e motivou a realização de mais estudos nesta área.

Em 2013, Hussmann et al.³⁹ ainda preocupados com os efeitos tóxicos da prata quiseram avaliar se os níveis de prata utilizados seriam tóxicos para os doentes submetidos a implantação de megapróteses revestidas a prata e compararam as taxas de infecção entre doentes submetidos a megapróteses de prata e megapróteses não revestidas, constatando que a taxa de infecção dos doentes em que foi implantada megaprótese revestida era de 5,6%, comparativamente com uma taxa de 22% em doentes em que havia sido implantada uma megaprótese não revestida. Neste estudo a diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,01$) e justificou ainda mais o interesse na utilização deste tipo de próteses.

Em 2015, Wafa et al.¹⁵ publicaram um estudo caso-controlo onde utilizaram próteses com revestimento Agluna[®], com o objetivo de comparar a incidência da infecção periprotética aos 12 meses e documentar o tratamento dessa mesma infecção. A taxa de infecção do grupo em que foram implantadas próteses de prata foi de 11,8%, enquanto no grupo controlo (próteses não revestidas) foi de 22,4% ($p = 0,048$).

Em 2016, é publicado por Scoccianti et al.¹¹ uma série de casos onde foram implantadas MPR do tipo Megasystem-C[®], onde documentaram uma taxa de infecção de 9,09% e onde foram avaliados os níveis de prata na corrente sanguínea e eliminados pela urina durante 36 meses de seguimento.

Na literatura a taxa de infecção periprotética relacionada com MPR variou entre os 3,33% e os 50% (Tabela IV), sendo o valor mínimo obtido num estudo realizado com MP umerais,²⁹ corroborando com o facto de as infeções dos MS parecerem ser menos frequentes^{29,30,58,62} e os valores máximos obtidos em estudos realizados em contexto de revisão de prótese pós-infeção.^{10,63} Frequentemente a taxa de infecção periprotética demonstrou ser inferior em doentes com MPR, em estudos comparativos com doentes com MPNR. Esta diminuição na incidência da infecção parece mais notória nos primeiros 6 meses após implantação da prótese, apesar da diferença não ter sido estatisticamente significativa.^{17,19} Curiosamente, houve até um artigo que demonstrou uma taxa de infecção tardia, isto é, 6 meses após implantação, maior em próteses revestidas do que em próteses não revestidas, apesar da taxa de infecção global permanecer mais baixa e a diferença das taxas de infecção tardia não ser estatisticamente significativa.¹⁹

Tabela IV. Estudos publicados em que foram utilizadas megapróteses revestidas a prata e comparação da taxa de infecção global (TIG) entre MPR e MPNR.

Autor e ano de publicação	Tipo ou design do estudo	Doentes (MPR vs MPNR)	TIG após implantação (MPR vs MPNR)
Gosheger et al.,²⁵ 2004	Experimentação animal	15 vs 15	7,1% vs 46,6% (p < 0,025)
Hardes et al.,¹⁸ 2007	Série de casos	20 MPR	5%
Hardes et al.,¹⁶ 2010	Cohort prospectivo (MPR) vs retrospectivo (MPNR)	51 vs 74	5,9% vs 17,6% (p = 0,062)
Hussmann et al.,³⁹ 2013	Cohort prospectivo (MPR) vs retrospectivo (MPNR)	18 vs 31	5,6% vs 22% (p = 0,01)
Glehr et al.,⁸ 2013	Série de Casos	32 MPR	12,5 %
Karaksli et al.,²⁷ 2014	Caso Clínico	-----	-----
Wafa et al.,¹⁵ 2015	Caso-controlo retrospectivo	85 vs 85	11,8% vs 22,4% (p = 0,033)
Piccioli et al.,¹⁹ 2016	Cohort retrospectivo	17 vs 13	11,8% vs 23,1%
Scoccianti et al.,¹¹ 2016	Série de Casos	33 MPR	9,09%
Donati et al.,¹⁷ 2016	Cohort retrospectivo	38 vs 30	7,9% vs 16,7%
Moura et al.,⁶⁴ 2017	Caso Clínico	-----	-----
Schmolders et al.,²⁹ 2017	Cohort retrospectivo	30 MPR	3,33%
Zajonz et al.,¹⁰ 2017	Cohort retrospectivo	20 vs 14	40% vs 57% (p = 0,34)
Hardes et al.,⁵¹ 2017	Cohort prospectivo (MPR) vs retrospectivo (MPNR)	56 vs 42	12,5% vs 19%
Schmolders et al.,² 2017	Série de Casos	100 MPR	10%
Sigmund et al.,⁶³ 2018	Cohort retrospectivo	10 vs 101	50% vs 52% (p = 1)
Streitbuerger et al.,⁵⁰ 2018	Cohort prospectivo (MPR) vs retrospectivo (MPNR)	64 vs 35	10,9% vs 20%
Parry et al.,³⁸ 2018	Cohort retrospectivo	89 vs 305	14,6% vs 8,5% (p = 0,091)

Legenda: p (significância estatística);TIG (Taxa de infecção global)

Quando comparadas as taxas de infeção tendo em conta as indicações cirúrgicas da implantação das MP (doentes oncológicos vs doentes submetidos a cirurgia de revisão de prótese por defeitos ósseos severos), esta mostrou-se superior no grupo de doentes que implantaram MP em contexto de cirurgia de revisão, sobretudo se a causa da revisão fosse infecciosa.^{15,65} Curiosamente Wafa et al.¹⁵ quer em doentes com MPR, quer em doentes com MPNR, num estudo caso-controlo, observaram uma taxa de infeção ao fim de um ano de pós-operatório maior em doentes com implantações primárias do que em doentes submetidos a cirurgia de revisão da megaprótese por falências mecânicas (19% vs 5% e 21% vs 13%).

Em contexto de trauma, na primeira cohort de doentes com infeção persistente que foram submetidos a colocação de megaprótese revestida a prata, nenhum deles apresentou recidiva da infeção após um ano de seguimento, facto particularmente importante, uma vez que a média de idade destes doentes era de 69,5 anos e os doentes que desenvolvem infeção em contexto de trauma são muitas vezes sujeitos a múltiplas intervenções cirúrgicas e o risco cirúrgico aumenta com o avançar da idade.³⁹ Também Freitas J. et al.⁵⁴ num caso de fratura do fémur distal fistulizada e infetada por MRSA tratada com desbridamento, fistulectomia e implantação de MPR documentaram um período de mais de um ano de pós-operatório livre de infeção. No entanto, noutro estudo com um *follow-up* médio de 72 e 74 meses em doentes em que foram implantadas MPR e MPNR, em contexto de trauma e revisão de prótese com infeção, as taxas de reinfeção foram de 40 e 57%, respetivamente. Apesar de a taxa de infeção ser mais baixa em doentes com MPR, a diferença não foi estatisticamente significativa.¹⁰

Infelizmente, mesmo com a diminuição da incidência, o revestimento de prata não elimina o risco de desenvolvimento de infeção. Nestes casos permanece a dúvida se a utilização de megapróteses com revestimento de prata aumenta o risco de infeção de tecidos moles, se quando existe infeção esta é causada por estirpes mais virulentas e ainda se altera as características de apresentação da infeção,^{16,19} desta forma a suspeita clínica de infeção periprotética pode ser mais difícil de ser evocada e o seu diagnóstico mais tardio.

Em relação ao momento do diagnóstico da infeção os resultados são algo dissonantes. Alguns estudos mostraram que em doentes com MPR a mediana de tempo de diagnóstico de infeção após implantação cirúrgica foi inferior, quando comparada com a mediana de doentes com MPNR.^{16,50,51} Corroborando estes dados, Schmolders et al.² reportaram uma taxa de infeção periprotética de 10% numa série de casos de 100 doentes oncológicos submetidos a implantação de megaprótese revestida a prata, sendo que 60% das quais ocorreram nas primeiras quatro semanas de pós-operatório. No entanto o intervalo de tempo em que a infeção se manifesta em doentes com MPNR é geralmente maior (Tabela V), sendo que há

registros de casos em que a manifestação de infecção ocorreu mais precocemente em doentes com MPNR após implantação e estudos em que a infecção, em média, se desenvolveu mais precocemente neste grupo de doentes.^{10,19}

Em 2010, verificaram que 81,3% das infecções ocorreram nos 2 primeiros anos de pós-operatório.¹⁶ Streitbuenger et al.⁵⁰ reportaram que 91 % das infecções periprotéticas ocorreram nos dois primeiros anos após a implantação primária, se não fossem necessárias cirurgias de revisão por falência mecânica da prótese, em doentes com reconstruções do fêmur proximal. Já Hardes et al.⁵¹ em doentes com reconstruções da parte proximal da tíbia verificaram que apenas 75% das infecções periprotéticas ocorreram nos 2 primeiros anos após implantação, se não houvesse necessidade de intervir cirurgicamente por falência da megaprótese. Curiosamente, Scoccianti et al.¹¹ verificaram que em doentes sem história prévia de infecção, nenhum desenvolveu infecção nos primeiros dois anos pós-implantação.

Já após os 2 anos do primeiro pós-operatório, o desenvolvimento da infecção parece muitas vezes suceder cirurgia de revisão da megaprótese por falência mecânica da prótese.^{38,50,51} No entanto, em 2010, Hardes et al.¹⁶ não encontraram relação entre o desenvolvimento de infecção e a intervenção cirúrgica por falência mecânica das MP.

Compreensivelmente a taxa de sobrevida livre de eventos relacionados com a infecção aos 5 e 10 anos em MP femorais proximais foi maior em doentes em que foram implantadas MPR (90% vs 83%, $p = 0,568$), assim como a taxa de sobrevida livre de eventos relacionados com a infecção aos 5 anos em reconstruções tibiais superiores foi maior em doentes com MPR (90% vs 84%), ainda assim as diferenças não foram estatisticamente significativas. Já Parry et al.³⁸ documentaram uma taxa de sobrevida livre de eventos relacionados com infecção aos 5 anos menor em doentes com MPR do que em doentes com MPNR (86,8% vs 91,8%, $p = 0,193$)

Assim, o risco desta complicação parece ser maior nos primeiros anos após implantação primária, com aumento do risco quando é necessária cirurgia de revisão da megaprótese, sendo mais pronunciado quando as MP são aplicadas em cirurgia de revisão por complicações sépticas. No entanto, o risco de desenvolvimento de infecção permanece durante toda a vida da prótese.²¹

Tabela V. Comparação do tempo de diagnóstico de IPP após implantação de MP.

Estudo	Tipo de reconstrução	Mediana do MDIAI (MPR vs MPNR)	Intervalo de Tempo do MDIAI (MPR vs MPNR)
Hardes et al. ¹⁶	<i>Femoral proximal</i>	12 M vs 17,5 M	12 M vs 2-70 M
	<i>Tibial proximal</i>	4,5 M vs 11 M	3-6 M vs 1-48 M
Hardes et al. ⁵¹	<i>Tibial proximal</i>	8 M vs 18 M	3,5-19 M vs 1-71 M
Streitbuenger et al. ⁵⁰	<i>Femoral proximal</i>	4 M vs 11 M	0,5-17 M vs 2-55 M
Piccioli et al. ¹⁹	<i>MS e MI</i>	54,5 M vs 5 M	27-82 M vs 4-36 M
Zajonz et al. ¹⁰	<i>MI</i>	14 M vs 8 M*	1-72 M vs 1-48M
Parry et al. ³⁸	<i>MS e MI</i>	7 M vs 10 M	0-22 M vs 0-58 M

Legenda: M: meses; MDIAI: momento de diagnóstico da infecção após implantação; *: valores médios

Quanto às estirpes causadoras, os estudos que compararam MPR e MPNR não apresentaram diferenças significativas no que concerne ao espectro de bactérias causadoras.^{10,15} No entanto, um dos estudos demonstrou uma incidência de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* mais elevada em MPR do que em MPNR e todas elas envolvendo reconstruções pélvicas.¹⁵

A infecção periprotética (IPP) pode ser classificada como mono ou polimicrobiana quando causada por um ou mais microrganismos, respetivamente. Aquando da reinfeção já foi descrita a alteração do microrganismo causador, sendo muitas vezes substituído por microrganismos mais patogénicos e por isso mais resistentes à antibioterapia.^{10,65}

Esta complicação é maioritariamente causada por bactérias gram positivas, sobretudo *Staphylococcus spp.*, sendo as *Staphylococcus coagulase negativas* as principais responsáveis, mas também bactérias *Staphylococcus aureus* (inclusive espécies MRSA) e *Enterococcus spp* podem ser responsáveis. Apesar disso, bactérias gram negativas, como a *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* ou *Escherichia coli* também podem ser os microrganismos causadores.^{2,10,15,38,42,50,51,65-67}

Existem vários fatores de risco para desenvolvimento de infecção na cirurgia com MP. Aquele que apresenta maior evidência estatística é a utilização de radioterapia.^{51,68} Também as reconstruções tibiais e pélvicas^{15,38,68} parecem apresentar maior risco e que pelo contrário os MS serem menos frequentemente afetados.^{29,30,58,62} Foi verificado aumento do risco de desenvolvimento de IPP em doentes com cirurgias intralesionais prévias e em doentes que foram sujeitos a procedimentos cirúrgicos mais prolongados.⁵¹ Também a cirurgia de revisão de prótese com implantação de MP parece ser fator de risco, sobretudo quando a infecção é

causa da revisão.^{10,15} Também a imunodepressão (incluindo a quimioterapia), hiperglicemia, desnutrição, as más condições locais dos tecidos moles, e resseções alargadas dos tecidos moles com cobertura inadequada da prótese são considerados fatores de risco.^{2,11,15,38} Scocciati et al.¹¹ consideraram ainda que doentes com múltiplos procedimentos cirúrgicos prévios, linfedema, doença oncológica disseminada ou doença vascular eram doentes com risco particularmente elevado de desenvolver infeção.

Curiosamente, Piccioli et al.¹⁹ observaram que em 80% dos casos de infeções desenvolvidas após implantação de MP uma ou mais características das seguintes estavam presentes:

- Resseção maior que 30 cm
- Luxação da prótese
- Uso de manga de Trevira® (Figura 5)

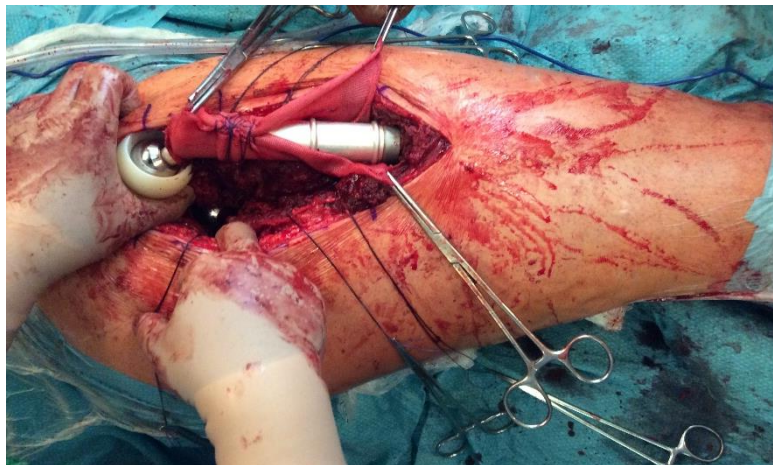


Figura 5. Aplicação de manga de Trevira® numa megaprótese femoral proximal revestida a prata (MUTARS®). *Imagem fornecida por Dr. João Freitas*

O diagnóstico de IPP nem sempre é fácil. Atualmente um dos sistemas de diagnóstico e classificação da IPP mais utilizados (Tabela VI), proposto pela Sociedade de Infeção Musculoesquelética (MSIS),⁶⁹ faz o seu diagnóstico na presença de um critério major ou na presença de 3 ou mais critérios minor (Tabela VII). No entanto, nem sempre estão presentes os critérios mínimos para o diagnóstico, mas o diagnóstico é assumido pela clínica e alterações analíticas sugestivas.^{50,51}

Uma vez diagnosticada a infeção importa tratá-la, uma vez que a infeção periprotética é uma complicação devastadora, que exige tratamento agressivo, por vezes múltiplas intervenções,^{21,39} resultando em grandes períodos de hospitalização e programas de reabilitação longos,⁷ provocando grandes gastos económicos aos sistemas de saúde e grandes comorbilidades para os doentes que desenvolvem esta complicação, podendo

resultar em amputações de membros e até mesmo na morte do doente.¹⁰ Grimer R. et al.²¹ observaram que doentes em que foram implantadas MP há mais de 25 anos, os que desenvolviam infeções eram submetidos em média a 4 cirurgias, enquanto os doentes que não desenvolviam esta complicação eram submetidos apenas a 2 intervenções cirúrgicas (incluindo a implantação primária).

Tabela VI. Critérios de diagnóstico de infeção periprotética. *Adaptado de Springer*⁶⁹

Critérios major (1 ou mais presentes)
Presença de fístula comunicando com a prótese
Duas culturas com o mesmo microrganismo isolado a partir de biópsia ou artrocentese
Critérios minor (3 ou mais presentes)
Valores elevados de pCr e VS
Leucocitose ou esterase leucocitária positiva no líquido sinovial
Neutrofilia no líquido sinovial
Uma cultura com microrganismo isolado a partir de biópsia ou artrocentese
Presença de mais de cinco neutrófilos por campo em 5 campos observados

pCr: Proteína C reativa; VS: Velocidade de sedimentação

Tabela VII. Valores cut-off para critérios minor positivos. *Adaptado de Springer*⁶⁹

Critérios	Infeção Aguda	Infeção Crónica
Velocidade de sedimentação (VS)	Sem interesse	30 mm/h
Proteína C reativa (pCr)	100 mg/dL	10 mg/dL
Leucocitose sinovial	10000 cel/ μ L	3000 cel/ μ L
Esterase leucocitária	+ ou ++	+ ou ++
Neutrofilia sinovial	90% ou mais	80% ou mais

Legenda: cel/ μ L – células/microlitro; mg/dL – miligramas por decilitro; mm/h: milímetro por hora

Apesar da intervenção cirúrgica ser necessária, a antibioterapia é parte integrante e fulcral da terapia multimodal desta complicação. Os esquemas de antibioterapia recomendados por Alvand et al.⁴⁹ no tratamento da IPP crónica com MP encontram-se na Tabela VIII. Normalmente os doentes realizam 4 a 6 semanas de antibioterapia endovenosa, rifampicina per os, como terapia adjuvante a partir do momento em que a ferida cirúrgica cicatriza e posteriormente iniciam antibioterapia oral de manutenção, após este período, de modo a completar pelo menos 3 meses de tratamento com antibiótico.

Tabela VIII. Esquemas de antibioterapia utilizados no tratamento da IPP com recurso a MP. *Adaptado de Alvand et al.*⁴⁹

Microrganismo	Terapêutica Inicial (endovenosa)	Terapêutica adjuvante (oral)	Terapêutica de manutenção (oral)
<i>Staph. aureus meticilina sensível</i>	Flucloxacilina	Rifampicina	Ciprofloxacina + rifampicina
<i>MRSA</i>	Glicopéptido	Rifampicina	Doxiciclina + rifampicina
<i>Staph. coagulase-negativo</i>	Glicopéptido	Rifampicina	Ciprofloxacina + rifampicina
<i>Streptococcus</i>	Amoxicilina	-----	Amoxicilina
<i>Enterococcus</i>	Amoxicilina	-----	Amoxicilina
<i>Enterobacteriaceae</i>	Amoxicilina	-----	Amoxicilina
<i>Pseudomonas</i>	Meropenem	-----	Ciprofloxacina
<i>Cultura negativa</i>	Glicopéptido	Rifampicina	Ciprofloxacina + rifampicina

O controlo da infeção é difícil mas desafiante para os ortopedistas, devido ao número reduzido de procedimentos de salvação de membro, às altas taxas de recidiva e às frequentes multicomorbilidades do doente em causa.⁶ Sempre que possível, a cirurgia de salvação de membro é a opção terapêutica,¹² no entanto, nem sempre é possível, sendo a amputação inevitável, e o fator de risco mais importante para esse desfecho a má condição dos tecidos moles envolventes.⁷⁰

Assim, as opções terapêuticas no que concerne à infeção periprotética em doentes com megapróteses são várias descritas na literatura:

- Lavagem articular
- Desbridamento, antibioterapia, irrigação e retenção da prótese (DAIR)
- Cirurgia de revisão de prótese a 1 tempo sem remoção da haste da prótese
- Cirurgia de revisão de prótese a 2 tempos sem remoção da haste da prótese
- Cirurgia de revisão de prótese a 2 tempos com substituição total prótese
- Remoção de prótese e colocação de espaçador permanente
- Amputação

A lavagem articular no tratamento da IPP em MP foi descrita por Parry et al.³⁸ em doentes que desenvolveram infeção com MPR e MPNR, sendo mais vezes eficaz em doentes com MPR (18% vs 4%).

O uso de DAIR como terapêutica de infecção periprotética em doentes com megapróteses foi descrito em alguns estudos, no entanto mostrou-se mais vezes eficaz em doentes que tinham megapróteses revestidas a prata.^{15,38,50,51} Wafa et al.¹⁵ demonstraram que 70% das infecções que os doentes com megapróteses revestidas a prata desenvolveram foram passivas de resolução com DAIR. Já em doentes com megapróteses não revestidas apenas 31,6% dos casos foram passíveis de resolução com esta revisão menor. A diferença encontrada foi estatisticamente significativa ($p = 0,048$). Já noutros estudos^{50,51} esta opção terapêutica só foi descrita em doentes em que haviam sido implantadas MPR.

A cirurgia de revisão em 1 tempo para tratamento de infecção também já foi descrita, com remoção de todas as partes da megaprótese à exceção da haste.^{2,16,50,51} Curiosamente apenas utilizaram esta opção cirúrgica em doentes que desenvolveram infecção periprotética e em que haviam sido previamente implantadas MPR.^{16,38,50,51} Schmolders et al.² optaram por esta opção terapêutica em infecções que se desenvolveram nas primeiras 4 semanas após implantação.

Quanto à cirurgia de revisão a 2 tempos, é possível com substituição total da megaprótese ou mantendo a haste da prótese. Neste tipo de procedimento cirúrgico utiliza-se na maioria das vezes um espaçador cimentado impregnado com antibiótico, para posterior colocação da MPR. Sigmund et al.⁶³ demonstraram num estudo retrospectivo com 621 doentes, dos quais 83 desenvolveram infecção, que a taxa de reinfeção no tratamento com cirurgia de revisão a 2 tempos foi significativamente menor quando se procedeu à substituição completa da prótese, comparando com o procedimento em que se manteve a haste da prótese (22% vs 64%, $p = 0,039$). Também compararam a taxa de reinfeção global entre megapróteses revestidas a prata e não revestidas e apesar de a taxa de reinfeção ser menor em doentes com megapróteses revestidas (50% vs 52%) esta diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, esta diferença pode estar subestimada, uma vez que se compararam 101 megapróteses não revestidas com 10 revestidas. Compararam ainda a incidência cumulativa de reinfeção entre a cirurgia de revisão a 1 tempo e a cirurgia de revisão em 2 tempos e apesar da incidência cumulativa estimada aos 15 anos ser inferior na cirurgia de revisão a 2 tempos (56% vs 48%), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,51$).

A colocação de um espaçador permanente em artigos envolvendo MPR e MPNR também já foi descrita em reconstruções da tibia e fémur proximais, ainda assim esta opção terapêutica no tratamento da infecção periprotética em doentes com MPR só foi utilizada em reconstruções tibiais.^{16,50,51}

A amputação como opção terapêutica é extremamente eficaz,⁶⁸ no entanto é um procedimento com um elevado impacto na vida do doente. Um estudo realizado por Jeys et al.⁶¹ com 1261

doentes submetidos a cirurgia com utilização de megapróteses mostrou um risco global de amputação de 8,9%. No geral, a principal causa que levou à amputação de membro foi a recidiva tumoral, seguida pela infeção. Curiosamente, o risco de amputação era maior com o uso de megapróteses tibiais comparando com qualquer outro local ($p < 0,0001$), e paradoxalmente a causa mais frequente de amputação nestes casos era a infeção. Hardes et al.⁵¹ demonstraram que em doentes com megapróteses tibiais proximais revestidas a prata a necessidade de recorrer à amputação de membro para o tratamento de infeção ocorreu em 14,3% dos casos, comparando com 37,5% dos casos em doentes com megapróteses não revestidas. Parry et al.³⁸ observaram também que foi necessário recorrer a amputação de membro menos frequentemente em doentes com MPR, comparando com doentes com MPNR para o tratamento da IPP.

Avaliando todas estas opções, o tratamento da infeção deve ser então avaliado caso a caso, tendo em conta a idade do doente, o diagnóstico subjacente, o estado do local da infeção, o microrganismo causador e as comorbilidades do doente em causa.² A escolha do tratamento deve ainda ser feita tendo em conta a vontade do doente e idealmente consoante a experiência de uma equipa multidisciplinar envolvendo ortopedistas, cirurgiões plásticos, infeciologistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e enfermeiros especializados em tratamento antimicrobiano parenteral em regime de hospital-dia.⁴⁹

No entanto, face aos dados reportados na literatura, as MPR para além de parecerem diminuir a taxa de incidência da infeção periprotética, parecem também tornar a sua abordagem terapêutica menos agressiva. Uma das vantagens das MPR, face às MPNR tem que ver com o facto de nos casos em que os doentes estão a fazer quimioterapia e desenvolvem infeção, os doentes com MPR não necessitam de interromper a quimioterapia.¹⁶

Outra diferença prende-se com o tempo de hospitalização após cirurgia. Doentes com megapróteses revestidas tiveram um tempo de internamento significativamente menor ($p < 0,001$), com uma média de 36,5 dias, comparando com uma média de 72,1 dias em doentes com megapróteses não revestidas.³⁹

No que concerne ao preço, as megapróteses revestidas a prata custam 6 a 7% mais,¹⁹ comparando com as megapróteses de titânio não revestidas. No entanto, a diminuição do período de hospitalização e no número de cirurgias de revisão relacionadas com a infeção, uma vez que a sua incidência parece diminuir e o seu tratamento ser mais vezes eficaz, resultará provavelmente em menores custos a médio-longo prazo. No entanto, são precisos estudos nesta área.

5. Efeitos secundários relacionados com a prata

Para além das complicações mecânicas e não mecânicas associadas ao uso das megapróteses em si, acrescentam-se as complicações que podem advir do uso de revestimento de prata.

A prata tem a capacidade de se acumular em diversos órgãos do corpo humano, como a pele e mucosas, córnea, fígado, rim, pulmão, cérebro, baço, gengivas e unhas.⁷¹

A maioria dos estudos realizados com megapróteses revestidas a prata não reportaram complicações locais ou sistémicas relacionadas com a prata. A quantidade de prata presente nas megapróteses com revestimento utilizadas parece, por isso, ser segura, no entanto, a acumulação local e sistémica de prata é possível e os valores séricos limite a partir dos quais existe o risco de desenvolvimento de complicações não estão bem estabelecidos.⁷²

As principais complicações relacionadas com a prata descritas na literatura são a argiria, argirose ocular, gastroenterite, febre, alteração da função renal, função hepática e alterações neurológicas, nomeadamente neuropatia periférica.⁷²

A acumulação da prata e a sua toxicidade relacionadas com o seu uso no revestimento de megapróteses eram temidas e o primeiro artigo publicado na literatura tinha como objetivo documentar as complicações locais e sistémicas que pudessem advir do uso de prata e avaliar os seus níveis locais e sistémicos. Harges et al.¹⁸ durante 2 anos de seguimento de pós-cirúrgico (em média 19 meses) avaliaram clínica, analítica e radiologicamente 20 doentes a cada 3 meses. Procurando possíveis sinais locais ou sistémicos de argiria, alterações cicatriciais da ferida cirúrgica, défices neurológicos periféricos, sinais radiológicos de descolamento assético ou formação óssea heterotópica. Foram avaliados também os níveis séricos de prata em partes por bilião (ppb) nos períodos pré e pós-operatórios, os valores séricos da gamaglutamiltransferase (GGT), transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP), traduzindo a função hepática, os valores séricos da creatinina e a taxa de filtração glomerular (TFG) através da fórmula de Cockcroft-Gault, traduzindo a função renal.

O valor médio de prata sérica foi de 0,37 ppb no período pré-operatório e de 2,8 ppb na 2ª semana de pós-operatório, variando entre os 1,93 e 12,98 ppb entre os 3 e 24 meses e a diferença entre os valores séricos pré e pós-operatórios de prata manteve-se estatisticamente significativa durante o primeiro ano de *follow-up* ($p = 0,03$). A média dos valores de prata urinária variou entre os 0,25 ppb e os 6,87 ppb. Não foram detetados sinais locais ou sistémicos de argiria, nem diferença entre os valores pré e pós-operatórios da função hepática. Quanto à função renal, 50% dos doentes em estudo apresentavam uma diminuição

da TFG, no entanto a diferença dos valores pré e pós-operatórios não foi estatisticamente significativa, não se podendo atribuir à prata esta diminuição. Além disso, não foi estabelecida correlação entre os valores da TFG, a concentração de prata no sangue e a quantidade de prata da prótese implantada.

A principal complicação descrita na literatura relacionada com o uso de megapróteses de prata é a argiria.^{8,16,27} A argiria (Figura 6) consiste na coloração azul-acinzentada da pele e pode ser localizada ou generalizada, sendo uma complicação duradoura e até mesmo permanente. Resulta da deposição de prata nas células e no meio extracelular do tecido conjuntivo da derme.²⁷ Harges et al.¹⁶ reportaram um caso de argiria após implantação de próteses revestidas a prata, com uma incidência de 2%. Ghler et al.⁸ reportaram 7 casos num grupo de 32 doentes (23% dos casos) a quem foram implantadas megapróteses revestidas a prata. Dos 7 doentes que desenvolveram argiria, nenhum apresentou disfunção renal (avaliada pela TFG e valor sérico de creatinina) ou hepática (avaliada pelos valores de GGT, TGO e TGP).

Os doentes com argiria apresentaram níveis locais e sistêmicos de prata estatisticamente sobreponíveis aos níveis apresentados por doentes que não desenvolveram esta complicação e não houve correlação estabelecida com o comprimento da prótese ou o local de implante. Deste modo, o desenvolvimento de argiria parece ser idiossincrático.⁸ Quanto às neuropatias periféricas, segundo os estudos existentes na literatura a sua incidência parece não ser frequente com o uso de megapróteses revestidas a prata.



Figura 6. Doente submetido a implantação de megaprótese revestida a prata que desenvolveu coloração azul-acinzentada da pele. Diagnóstico de argiria realizado após biópsia cutânea. *Adaptado de Karakasli et al.*²⁷

6. Resultados funcionais

O uso de megapróteses permite a mobilização precoce, com inclusão rápida num programa de fisioterapia, para um *restitutio ad integrum*.^{21,44}

A maioria dos resultados funcionais em doentes com MPR e MPNR é avaliado pela escala/score da Sociedade de Tumores Musculoesqueléticos (MSTS),⁷³ também conhecido por score de Enneking, publicado em 1993. Este score (Tabela IX) pode ser expresso numa escala de 0 a 30 pontos ou em valores percentuais em relação ao valor máximo e melhor resultado funcional possível (considerado normal). Esta escala pode ser utilizada para os membros superiores e inferiores. Gosheger et al.³ avaliaram o resultado funcional em doentes com reconstruções dos membros superiores e inferiores, onde o score MSTS médio em reconstruções tibiais proximais foi de 83%, femorais distais de 80%, umerais distais de 77%, femorais e umerais proximais de 70%, femorais totais de 67% e umerais totais de 63%.

Tabela IX. MSTS ou Enneking score. Adaptado de Enneking et al.⁷³

Enneking ou MSTS Score			
Critérios gerais			
	Dor	Função	Aceitação emocional
	0-5	0-5	0-5
Critérios específicos do membro superior			
	Destreza manual	Capacidade de elevação	Posicionamento das mãos
	0-5	0-5	0-5
Critérios Específicos do Membro Inferior			
	Marcha	Deambulação	Necessidade de auxílio
	0-5	0-5	0-5

Também está descrita a utilização da escala visual analógica de dor (VAS) e de um questionário sobre o estado de saúde do doente (SF-36)¹⁹ e também do novo score de mobilidade (NMS),¹⁰ em estudos realizados com MPR. No entanto, todas estas escalas possuem algum grau de subjetividade.

Tabela X. Diferenças entre o momento pré e pós-operatório nas escalas funcionais avaliadas por Piccioli et al.¹⁹

Escalas Funcionais	Valor Médio Pré-Operatório	Valor Médio Pós-Operatório
MSTS	29,3%	82,5%
VAS	93,7%	32,4%
SF-36	41,2%	46,7%

Todas estas escalas podem ser avaliadas em valores percentuais face ao valor máximo.

Piccioli et al.¹⁹ demonstraram uma melhoria significativa em todas as escalas funcionais avaliadas após implantação cirúrgica das MP (Tabela X), sem encontrar diferenças entre doente com MPR e doentes com MPNR. Zajonz et al.¹⁰ não encontraram diferenças estatisticamente significativas na avaliação do NMS (Tabela XI) entre doentes com MPR e doentes com MPNR. Também Donati et al.¹⁷ referiram não encontrar diferenças nos scores funcionais avaliados entre doentes com MPR e doentes com MPNR, no entanto não fizeram referência às escalas utilizadas.

Tabela XI. Novo score de mobilidade. Adaptado de Zajonz et al.¹⁰

NMS	Doentes com MPR Mediana (intervalo)	Doentes com MPNR Mediana (intervalo)	Significância estatística
Capacidade de se mover em casa	2 (0-2)	2 (0-3)	p = 0,95
Capacidade para sair de casa	2 (0-2)	2 (0-2)	p = 0,42
Capacidade de ir ao shopping	1 (0-2)	1,5 (0-2)	p = 0,41
Score Total	5 (1-6)	5,5 (0-7)	p = 0,5

Cada parâmetro pode ser avaliado de 0-3 (0 –incapaz; 1 – com ajuda de outra pessoa; 2 – com auxiliares de marcha; 3 – sem dificuldade), com um score total máximo de 9.

Os estudos avaliando os resultados funcionais com parâmetros objetivos em doentes submetidos a implantação de MPR não existem, no entanto existem alguns feitos com MPNR⁷⁴ e os resultados podem ser provavelmente extrapolados, uma vez que não foram encontradas diferenças nos estudos realizados, que compararam o resultado funcional em doentes com MPR e MPNR.^{10,17,19}

Quanto à prática desportiva, os estudos realizados com megapróteses são poucos.^{75,76}

Curiosamente encontrou-se um nível de correlação fraco ($c = - 0,467$; $p < 0,014$), mas estatisticamente significativo entre o tamanho da prótese e o nível de atividade desportiva aos 5 anos de pós-operatório, medida pelo *score* de atividade da Universidade Califórnia Los Angeles (UCLA). Isto é, quanto maior a prótese, menor o nível de atividade física.⁷⁶ Ainda no mesmo estudo, encontraram uma correlação moderada entre o nível de atividade desportiva pré-operatório e o mesmo nível aos 5 anos de pós-operatório ($c = 0,62$; $p < 0,0005$). Na maioria dos doentes o nível máximo de atividade física foi atingida aos 5 anos de pós-operatório.

Tabela XII. *Score* Universidade Califórnia Los Angeles (UCLA). Adaptado de Zahiri et al.⁷⁷

Score UCLA	Descrição
1	Totalmente inativo, dependente de outros e incapaz de sair da residência
2	Capaz de realizar as atividades de vida diária
3	Por vezes é capaz de andar ou tem limitações a realizar as tarefas domésticas ou compras
4	Realiza regularmente as tarefas descritas no nível 3
5	Por vezes faz natação ou é capaz de realizar tarefas domésticas ou compras sem limitações
6	Realiza regularmente as atividades descritas no nível 5
7	Pratica regularmente ciclismo
8	Pratica regularmente golf ou bowling
9	Por vezes participa em desportos de impacto, como jogging, ténis, ski, ginástica acrobática ou ballet
10	Pratica regularmente desportos de impacto

O mesmo grupo de trabalho, noutra estudo⁷⁵ com 16 doentes, 13 dos quais praticaram desporto no período pós-operatório, com um período de *follow-up* que variou entre os 5 e os 27 anos, que incluía apenas um doente com uma MPR MUTARS®, demonstrou uma diminuição do nível de atividade física no período pós-operatório, medida pelo *score* UCLA (Tabela XII). Neste estudo não houve complicações que fossem diretamente atribuídas à prática desportiva, no entanto não foi possível excluir uma possível correlação em 2 doentes que desenvolveram complicações mecânicas. Além disso, neste estudo nenhum doente praticou desporto de alto impacto após o 1º ano de pós-operatório, refletindo a provável preocupação que os doentes submetidos a reconstrução por patologia tumoral têm em relação à falência da reconstrução. Curiosamente, o serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra não recomenda a prática de desportos de impacto após reconstruções femorais.⁶⁴

VII. Conclusão

As megapróteses revestidas a prata parecem não só reduzir o número de infecções periprotéticas, quando comparadas com as megapróteses não revestidas, como tornar a abordagem terapêutica a esta complicação menos agressiva. No entanto, o revestimento não elimina totalmente a possibilidade de desenvolvimento de infecção, uma vez que os íons de prata apenas atuam na proximidade da superfície da prótese e o seu papel antimicrobiano pode ser anulado quando estes íons se ligam a proteínas, como a albumina. Para além do mais, este efeito protetor em relação ao desenvolvimento da infecção parece ser mais pronunciado a curto prazo, devido ao desgaste próprio do revestimento, o que culmina a longo prazo com a perda do efeito antibacteriano dos íons de prata.

As MPR parecem ser uma opção terapêutica válida para doentes com grandes defeitos ósseos com patologia oncológica (com neoplasias dos tecidos moles, linfoproliferativas, primárias e secundárias do osso), na cirurgia de revisão de prótese e na cirurgia de trauma, com o objetivo de tratar ou prevenir a infecção. No entanto, a escolha terapêutica deve ser feita caso a caso, idealmente por equipas multidisciplinares e o seu uso deve ser limitado a cirurgiões experientes, em centros de referência.

Apesar de mais caro no imediato, as megapróteses revestidas a prata poderão ser uma opção terapêutica mais custo-efetiva no longo prazo, comparativamente com as MPNR, uma vez que parecem resultar em menores períodos de hospitalização, menor número de complicações infecciosas, menor número de intervenções e provavelmente numa melhor qualidade de vida para os doentes, uma vez que os poupa a todas as consequências associadas à infecção, evitando muitas vezes a amputação de membro.

Para além de todas as complicações mecânicas inerentes à implantação de uma megaprótese, sobre as quais os doentes devem ser advertidos, ressaltando que a incidência destas parece ser cada vez menor com a constante evolução dos designs protéticos, há ainda o risco de desenvolvimento de argiria, no caso das megapróteses revestidas a prata, uma complicação que parece ser idiossincrática, mas com impacto estético e sobre a qual os doentes devem estar previamente informados. No entanto, lembrar que a megaprótese é muitas vezes a última opção de tratamento antes da amputação de membro, que é uma solução cirúrgica radical e com um forte impacto na qualidade de vida dos doentes.

Os resultados funcionais em doentes em que são implantadas MP parecem ser bons e não parece haver diferenças entre doentes com MPR e MPNR. Em relação aos doentes mais jovens e que muitas vezes pretendem ter uma vida ativa, o aconselhamento médico em relação à prática desportiva é difícil, uma vez que os estudos nesta área ainda são poucos e

o medo em relação às complicações mecânicas por parte dos doentes e clínicos resultantes da prática desportiva é grande.

Serão por isso necessários mais estudos com megapróteses revestidas a prata, de preferência prospectivos, randomizados e controlados, com um maior número de doentes e com um período de seguimento mais alargado, sobretudo na área da revisão de prótese e da traumatologia para confirmar estes resultados e para que no futuro as megapróteses revestidas a prata se tornem a escolha de eleição em todos os casos em que as megapróteses estão indicadas.

VIII. Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Doutor Fernando Judas, meu orientador, pela enorme referência que é e pela disponibilidade demonstrada ao longo de todo o trabalho.

Um agradecimento especial ao Dr. João Freitas, meu coorientador, por todo o apoio e paciência ao longo da elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, irmã e restante família uma enorme palavra de apreço pelo suporte emocional inigualável ao longo deste ainda meu breve caminho na Medicina.

E por fim, mas não menos importantes, à minha namorada e aos meus amigos, o meu muito obrigado pelo carinho.

IX. Bibliografía

1. Darouiche RO. Anti-Infective Efficacy of Silver-Coated Medical Prostheses. *Epidemiology*. 2011;29(6):1371–7.
2. Schmolders J, Koob S, Schepers P, Pennekamp PH, Gravius S, Wirtz DC, et al. Lower limb reconstruction in tumor patients using modular silver-coated megaprotheses with regard to perimegaprosthetic joint infection: a case series, including 100 patients and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137(2):149–53.
3. Gosheger G, Gebert C, Ahrens H, Streitbueger A, Winkelmann W, Harges J. Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;(450):164–71.
4. Calderón SAL, Kuechle J, Raskin KA, Hornicek FJ. Lower Extremity Megaprotheses in Orthopaedic Oncology. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(12):e249–57.
5. Gkavardina A, Tsagozis P. The Use of Megaprotheses for Reconstruction of Large Skeletal Defects in the Extremities: A Critical Review. *Open Orthop J*. 2014;8(1):384–9.
6. Zajonz D, Zieme A, Prietzel T, Moche M, Tiepoldt S, Roth A, et al. Periprosthetic joint infections in modular endoprotheses of the lower extremities: A retrospective observational study in 101 patients. *Patient Saf Surg*. 2016;10(1):1–9.
7. Kapoor SK, Thiyam R. Management of infection following reconstruction in bone tumors. *J Clin Orthop Trauma*. 2015;6(4):244–51.
8. Glehr M, Leithner A, Friesenbichler J, Goessler W, Avian A, Andreou D, et al. Argyria following the use of silver-coated megaprotheses: No association between the development of local argyria and elevated silver levels. *Bone Jt J*. 2013;95 B(7):988–92.
9. Calori GM, Colombo M, Malagoli E, Mazzola S, Bucci M, Mazza E. Megaprosthesis in post-traumatic and periprosthetic large bone defects: Issues to consider. *Injury*. 2014;45(Suppl 6):S105–10.
10. Zajonz D, Birke U, Ghanem M, Prietzel T, Josten C, Roth A, et al. Silver-coated modular Megaendoprotheses in salvage revision arthroplasty after periimplant infection with extensive bone loss - A pilot study of 34 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):1–7.
11. Scoccianti G, Frenos F, Beltrami G, Campanacci DA, Capanna R. Levels of silver ions

- in body fluids and clinical results in silver-coated megaprotheses after tumour, trauma or failed arthroplasty. *Injury*. 2016;47(Suppl 4):S11–6.
12. Freitas J, Fonseca R, Casanova J. Megapróteses revestidas a prata. Opção justificada em cirurgia ortopédica complexa? A propósito do estudo de 109 casos. Menção Honrosa do Prémio Jorge Mineiro 2017 do 37º Congresso Nacional de Ortopedia e Traumatologia, Coimbra, Portugal, 26 a 28 de Outubro 2017.
 13. Henderson ER, Groundland JS, Pala E, Dennis JA, Wooten R, Cheong D, et al. Failure mode classification for tumor endoprotheses: Retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2011;93(5):418–29.
 14. Pala E, Angelini A, Trovarelli G, Berizzi A, Ruggieri P. Current megaprotheses options. *Curr Orthop Pract*. 2017;28(6):520–3.
 15. Wafa H, Grimer RJ, Reddy K, Jeys L, Abudu A, Carter SR, et al. Retrospective evaluation of the incidence of early periprosthetic infection with silver-treated endoprotheses in high-risk patients: Case-control study. *Bone Jt J*. 2015;97–B(2):252–7.
 16. Harges J, Von Eiff C, Streitbueger A, Balke M, Budny T, Henrichs MP, et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol*. 2010;101(5):389–95.
 17. Donati F, Di Giacomo G, D’Adamio S, Ziranu A, Careri S, Rosa MA, et al. Silver-Coated Hip Megaprosthesis in Oncological Limb Salvage Surgery. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9079041.
 18. Harges J, Ahrens H, Gebert C, Streitbueger A, Bueger H, Erren M, et al. Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprotheses in humans. *Biomaterials*. 2007;28(18):2869–75.
 19. Piccioli A, Donati F, Giacomo G Di, Ziranu A, Careri S, Spinelli MS, et al. Infective complications in tumour endoprotheses implanted after pathological fracture of the limbs. *Injury*. 2016;47(Suppl 4):S22–8.
 20. Kuehl R, Brunetto PS, Woischnig AK, Varisco M, Rajacic Z, Vosbeck J, et al. Preventing Implant-Associated infections by silver coating. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(4):2467–75.
 21. Grimer RJ, Aydin BK, Wafa H, Carter SR, Jeys L, Abudu A, et al. Very long-term outcomes after endoprosthesis replacement for malignant tumours of bone. *Bone Jt J*. 2016;98–B(6):857–64.

22. Alt V. Antimicrobial coated implants in trauma and orthopaedics—A clinical review and risk-benefit analysis. *Injury*. 2017;48(3):599–607.
23. Gallo J, Holinka M, Moucha CS. Antibacterial surface treatment for orthopaedic implants. *Int J Mol Sci*. 2014;5(8):13849–80.
24. Politano AD, Campbell KT, Rosenberger LH, Sawyer RG. Use of Silver in the Prevention and Treatment of Infections: Silver Review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(1):8–20.
25. Gosheger G, Hardes J, Ahrens H, Streitburger A, Buerger H, Erren M, et al. Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model - An analysis of the infection rate and toxicological side effects. *Biomaterials*. 2004;25(24):5547–56.
26. Wilding CP, Cooper GA, Freeman AK, Parry MC, Jeys L. Can a Silver-Coated Arthrodesis Implant Provide a Viable Alternative to Above Knee Amputation in the Unsalvageable, Infected Total Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2016;31(11):2542–7.
27. Karakasli A, Hapa O, Akdeniz O, Havitcioglu H. Dermal argyria: Cutaneous manifestation of a megaprosthesis for distal femoral osteosarcoma. *Indian J Orthop*. 2014;48(3):326.
28. Benevenia J, Kirchner R, Patterson F, Beebe K, Wirtz DC, Rivero S, et al. Outcomes of a Modular Intercalary Endoprosthesis as Treatment for Segmental Defects of the Femur, Tibia, and Humerus. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(2):539–48.
29. Schmolders J, Koob S, Schepers P, Kehrer M, Frey SP, Wirtz DC, et al. Silver-coated endoprosthetic replacement of the proximal humerus in case of tumour—is there an increased risk of periprosthetic infection by using a trevira tube? *Int Orthop*. 2017;41(2):423–8.
30. Capanna R, Muratori F, Campo FR, D'Arienzo A, Frenos F, Beltrami G, et al. Modular megaprosthesis reconstruction for oncological and non-oncological resection of the elbow joint. *Injury*. 2016;47(Suppl 4):S78–83.
31. Alexander JW. History of the Medical Use of Silver. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(3):289–92.
32. McConoughey J, Howlin R, Granger J, Manring M, Calhoun J, Shirliff M, et al. Biofilms in periprosthetic orthopedic infections. *Future Microbiol*. 2014;9(8):987–1007.
33. Coester LM, Nepola J V, Allen J, Marsh JL. The effects of silver coated external fixation pins. *Iowa Orthop J*. 2006;26:48–53.
34. Mijndonckx K, Leys N, Mahillon J, Silver S, Van Houdt R. Antimicrobial silver: Uses,

- toxicity and potential for resistance. *BioMetals*. 2013;26(4):609–21.
35. Randall CP, Gupta A, Jackson N, Busse D, O'Neill AJ. Silver resistance in Gram-negative bacteria: A dissection of endogenous and exogenous mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 2014;70(4):1037–46.
 36. Randall CP, Oyama LB, Bostock JM, Chopra I, O'Neill AJ. The silver cation (Ag⁺): Antistaphylococcal activity, mode of action and resistance studies. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):131–8.
 37. Schierholz JM, Lucas LJ, Rump A, Pulverer G. Efficacy of silver-coated medical devices. *J Hosp Infect*. 1998;40(4):257–62.
 38. Parry MC, Laitinen MK, Albergo JI, Gaston CL, Stevenson JD, Grimer RJ, et al. Silver-coated (Agluna®) tumour prostheses can be a protective factor against infection in high risk failure patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018 (in press).
 39. Hussmann B, Johann I, Kauther MD, Landgraeber S, Jäger M, Lendemans S. Measurement of the silver ion concentration in wound fluids after implantation of silver-coated megaprotheses: Correlation with the clinical outcome. *Biomed Res Int*. 2013;2013:763096.
 40. Hades J, Streitburger A, Ahrens H, Nusselt T, Gebert C, Winkelmann W, et al. The influence of elementary silver versus titanium on osteoblasts behaviour in vitro using human osteosarcoma cell lines. *Sarcoma*. 2007;2007:26539.
 41. Hauschild G, Hades J, Gosheger G, Stoeppeler S, Ahrens H, Blaske F, et al. Evaluation of osseous integration of PVD-silver-coated hip prostheses in a canine model. *Biomed Res Int*. 2015;2015:292406.
 42. Corona PS, Vicente M, Lanza M, Amat C, Carrera L. Use of modular megaprosthesis in managing chronic end-stage periprosthetic hip and knee infections: Is there an increase in relapse rate? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(4):627–36.
 43. Calori GM, Colombo M, Ripamonti C, Malagoli E, Mazza E, Fadigati P, et al. Megaprosthesis in large bone defects: Opportunity or chimaera? *Injury*. 2014;45(2):388–93.
 44. Evans S, Laugharne E, Kotecha A, Hadley L, Ramasamy A, Jeys L. Megaprotheses in the management of trauma of the knee. *J Orthop*. 2016;13(4):467–71.
 45. Dean B, Matthews JJ, Price A, Stubbs D, Whitwell D, Gibbons CMLH. Modular endoprosthetic replacement for failed internal fixation of the proximal femur following

- trauma. *Int Orthop*. 2012;36(4):731–4.
46. Höll S, Schlomberg A, Gosheger G, Dieckmann R, Streitbueger A, Schulz D, et al. Distal femur and proximal tibia replacement with megaprosthesis in revision knee arthroplasty: A limb-saving procedure. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2012;20(12):2513–8.
 47. Gori M De, Scoccianti G, Frenos F, Bettini L, Familiari F, Gasparini G, et al. Modular Endoprostheses for Nonneoplastic Conditions : Midterm Complications and Survival. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2606521.
 48. Freitas J, Moura D, Fonseca R, Ferreira R, Casanova J, Judas F, et al. Limb salvage surgery in extreme situations of prosthetic complications. 18th EFORT Annual Congress. Vienna, Austria from 31 May to 2 June 2017
 49. Alvand A, Grammatopoulos G, de Vos F, Scarborough M, Kendrick B, Price A, et al. Clinical Outcome of Massive Endoprostheses Used for Managing Periprosthetic Joint Infections of the Hip and Knee. *J Arthroplasty*. 2017;33(3):829–34.
 50. Streitbueger A, Henrichs MP, Hauschild G, Nottrott M, Guder W, Harges J. Silver-coated megaprostheses in the proximal femur in patients with sarcoma. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018 (in press).
 51. Harges J, Henrichs MP, Hauschild G, Nottrott M, Guder W, Streitbueger A. Silver-Coated Megaprosthesis of the Proximal Tibia in Patients With Sarcoma. *J Arthroplasty*. 2017;32(7):2208–13.
 52. Windhager R, Schreiner M, Staats K, Apprich S. Megaprostheses in the treatment of periprosthetic fractures of the knee joint : indication, technique, results and review of literature. *Int Orthop*. 2016;40(5):935–43.
 53. Cannon SR. The use of megaprosthesis in the treatment of periprosthetic knee fractures. *Int Orthop*. 2015;39(10):1945–50.
 54. Freitas J, Moura D, Cuenhe Á, Fonseca R, Casanova J. Tratamento De Uma Fratura Multiesquirolosa Supraintercondiliana Do Fémur Distal, Infetada, Com Endomegaprótese Tumoral Revestida A Prata. 38º Congresso Nacional de Ortopedia e Traumatologia. Viseu, Portugal, 25 a 27 de Outubro 2018.
 55. Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2008;90(6):1265–71.

56. Tsagkozis P, Brosjö O, Bauer HCF. Reconstruction With Modular Megaprotheses for Sarcomas of the Lower Extremity. *Orthopedics*. 2015;38(5):e401–6.
57. Bus MPA, van de Sande MAJ, Fiocco M, Schaap GR, Bramer JAM, Dijkstra PDS. What Are the Long-term Results of MUTARS® Modular Endoprotheses for Reconstruction of Tumor Resection of the Distal Femur and Proximal Tibia? *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(3):708–18.
58. Raiss P, Kinkel S, Sauter U, Bruckner T, Lehner B. Replacement of the proximal humerus with MUTARS tumor endoprotheses. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(4):371–7.
59. Capanna R, Scoccianti G, Frenos F, Vilardi A, Beltrami G, Campanacci DA. What Was the Survival of Megaprotheses in Lower Limb Reconstructions After Tumor Resections? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(3):820–30.
60. Angelini A, Abati CN, Ruggieri P. Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses : Failures , Functional Results , and a Comparative Statistical Analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473:891–9.
61. Grimer LMJRJ, Tillman SRCRM, Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Risk of amputation following limb salvage surgery with endoprosthetic replacement, in a consecutive series of 1261 patients. *Int Orthop*. 2003;27(3):160–3.
62. Streitbueger A, Henrichs M, Gosheger G, Ahrens H, Nottrott M, Guder W, et al. Improvement of the shoulder function after large segment resection of the proximal humerus with the use of an inverse tumour prosthesis. *Int Orthop*. 2014;39(2):355–61.
63. Sigmund IK, Gamper J, Weber C, Holinka J, Panotopoulos J, Funovics PT, et al. Efficacy of different revision procedures for infected megaprotheses in musculoskeletal tumour surgery of the lower limb. *PLoS One*. 2018;13(7):1–15.
64. Moura DL, Fonseca R, Freitas J, Figueiredo A, Casanova J. Reconstruction with iliac pedestal cup and proximal femur tumor prosthesis after wide resection of chondrosarcoma – 10-year follow-up results. *Rev Bras Ortop*. 2017;52(6):748–54.
65. Kostuj T, Streit R, Baums MH, Schaper K, Meurer A. Midterm Outcome after Mega-Prosthesis Implanted in Patients with Bony Defects in Cases of Revision Compared to Patients with Malignant Tumors. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1592–6.
66. Funovics PT, Hipfl C, Hofstaetter JG, Puchner S, Kotz RI, Dominkus M. Management of septic complications following modular endoprosthetic reconstruction of the proximal femur. *Int Orthop*. 2011;35(10):1437–44.

67. Mavrogenis AF, Pala E, Angelini A, Calabro T, Romagnoli C, Romantini M, et al. Infected Prostheses after Lower-Extremity Bone Tumor Resection: Clinical Outcomes of 100 Patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(3):267–75.
68. Jeys L, Grimer R, Carter S, Tillman R. Periprosthetic infection in patients treated for an orthopaedic oncological condition. *J Bone Jt Surg*. 2005;87(4):842–9.
69. Springer BD. The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015;30(6):908–11.
70. Harges J, Gebert C, Schwappach A, Ahrens H, Streitburger A, Winkelmann W, et al. Characteristics and outcome of infections associated with tumor endoprostheses. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006;126(5):289–96.
71. Chernousova S, Epple M. Silver as antibacterial agent: Ion, nanoparticle, and metal. *Angew Chemie - Int Ed*. 2013;52(6):1636–53.
72. Lansdown ABG. A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. *Adv Pharmacol Sci*. 2010;2010:910686.
73. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;286:241–6.
74. Bernthal NM, Greenberg M, Heberer K, Eckardt JJ, Fowler EG. What Are the Functional Outcomes of Endoprosthetic Reconstructions After Tumor Resection? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;473(3):812–9.
75. Hobusch GM, Bollmann J, Puchner SE, Lang NW, Hofstaetter JG, Funovics PT, et al. What Sport Activity Levels Are Achieved in Patients After Resection and Endoprosthetic Reconstruction for a Proximal Femur Bone Sarcoma? *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(3):817–26.
76. Lang NW, Hobusch GM, Funovics PT, Windhager R, Hofstaetter JG. What Sports Activity Levels Are Achieved in Patients With Modular Tumor Endoprostheses of Osteosarcoma About the Knee? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;473(3):847–54.
77. Zehri CA, Schmalzried TP, Szuszczewicz ES, Amstutz HC. Assessing activity in joint replacement patients. *J Arthroplasty*. 1998;13(8):890–5.