

**COMPLICAÇÕES NO TRAUMA ORTOPÉDICO: CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO
PRECOCE E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS ATUAIS**

**COMPLICATIONS IN ORTHOPEDIC TRAUMA: CLASSIFICATION, EARLY DIAGNOSIS,
AND CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.036-030>

Jean Chantre Barcelos

Médico

E-mail: Jean_cbarcelos@hotmail.com

Denise Flauzina Mocellin

Médica, Pós-graduada em Saúde Pública. Formada na Universidad Privada Maria Serrana - Py

E-mail: Denisefmocellin@gmail.com

Rosangela Soares Goveia

Medicina pela Universidade Central do Paraguay (UCP)

E-mail: rosangela-szary@hotmail.com

Caio Nóbrega Borges

Medicina pela UNIFACISA (Campina Grande/PB)

E-mail: caio.nobrega@gmail.com

Rafael Ferreira Ramos Figueiredo

Medicina pela Universidade de Pernambuco

E-mail: Rafaelframos98@hotmail.com

Jetro da Silva Torquato Costa

Médico

E-mail: costajetro@gmail.com

RESUMO

O trauma ortopédico representa uma das principais causas de morbidade e incapacidade funcional em todo o mundo, estando frequentemente associado a acidentes de trânsito, quedas, violência urbana e traumas esportivos. Embora os avanços nas técnicas cirúrgicas, no suporte intensivo e nos protocolos de atendimento ao trauma tenham reduzido significativamente a mortalidade, as complicações decorrentes das lesões musculoesqueléticas continuam sendo um importante desafio clínico. Essas complicações podem ocorrer em diferentes fases da evolução do trauma e incluem infecção, síndrome compartimental, tromboembolismo venoso, pseudoartrose, consolidação viciosa, osteomielite e síndrome da embolia gordurosa. O reconhecimento precoce dessas condições é fundamental para reduzir sequelas funcionais permanentes e melhorar o prognóstico do paciente. Este artigo revisa as principais complicações associadas

ao trauma ortopédico, abordando sua classificação, mecanismos fisiopatológicos, estratégias diagnósticas e abordagens terapêuticas atualmente recomendadas.

Palavras-chave: Trauma ortopédico; Complicações; Síndrome compartimental; Osteomielite; Pseudoartrose.

ABSTRACT

Orthopedic trauma represents one of the main causes of morbidity and functional disability worldwide, frequently associated with traffic accidents, falls, urban violence, and sports injuries. Although advances in surgical techniques, intensive care support, and trauma care protocols have significantly reduced mortality, complications arising from musculoskeletal injuries remain a major clinical challenge. These complications can occur at different stages of trauma evolution and include infection, compartment syndrome, venous thromboembolism, pseudoarthrosis, malunion, osteomyelitis, and fat embolism syndrome. Early recognition of these conditions is fundamental to reducing permanent functional sequelae and improving patient prognosis. This article reviews the main complications associated with orthopedic trauma, addressing their classification, pathophysiological mechanisms, diagnostic strategies, and currently recommended therapeutic approaches.

Keywords: Orthopedic trauma; Complications; Compartment syndrome; Osteomyelitis; Pseudoarthrosis.

1 INTRODUÇÃO

O trauma musculoesquelético constitui uma importante causa de morbidade global, sendo responsável por milhões de atendimentos hospitalares anualmente.

Fraturas, luxações e lesões de partes moles podem resultar em comprometimento funcional significativo, especialmente quando associadas a complicações precoces ou tardias.

Os avanços na traumatologia ortopédica, incluindo técnicas de osteossíntese minimamente invasivas, protocolos de controle de danos (damage control orthopedics) e aprimoramentos no manejo perioperatório, contribuíram para melhorar o prognóstico dos pacientes politraumatizados. Contudo, mesmo com esses avanços, complicações permanecem relativamente frequentes e podem impactar de forma significativa a recuperação funcional e a qualidade de vida.

Essas complicações podem ocorrer em diferentes fases da evolução clínica, desde o período imediato após o trauma até meses ou anos após a lesão inicial. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são determinantes para prevenir sequelas permanentes, incapacidade funcional ou necessidade de intervenções

cirúrgicas adicionais.

O seguinte estudo objetivou compreender os mecanismos fisiopatológicos, os fatores de risco e as manifestações clínicas das complicações associadas ao trauma ortopédico é essencial para a condução adequada desses pacientes.

2 METODOLOGIA

2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1.1 Classificação das Complicações no Trauma Ortopédico

As complicações relacionadas ao trauma ortopédico podem ser classificadas de diversas maneiras, sendo uma das mais utilizadas a classificação baseada no momento de ocorrência.

2.1.1.1 Complicações precoces

As complicações precoces ocorrem geralmente nas primeiras horas ou dias após o trauma e podem representar risco imediato à vida ou ao membro afetado. Entre as principais destacam-se, síndrome compartimental aguda, síndrome da embolia gordurosa, tromboembolismo venoso, infecção precoce da ferida operatória, lesões vasculares associadas, lesões nervosas traumáticas

Essas complicações frequentemente exigem intervenção rápida e diagnóstico clínico precoce. As complicações intermediárias ocorrem geralmente nas primeiras semanas após a lesão e incluem: infecções profundas, falha de implantes, retardo de consolidação óssea, rigidez articular, síndrome dolorosa regional complexa e complicações tardias

Podem surgir meses ou anos após o trauma e geralmente estão relacionadas à cicatrização óssea inadequada ou degeneração articular. Entre as principais estão: pseudoartrose, consolidação viciosa, osteomielite crônica, artrose pós-traumática e deformidades ósseas

2.1.2 Principais Complicações no Trauma Ortopédico

2.1.2.1 Síndrome Compartimental

A síndrome compartimental é uma emergência ortopédica caracterizada pelo aumento da pressão dentro de um compartimento fascial fechado, resultando em comprometimento da perfusão tecidual.

2.1.2.1.1 Fisiopatologia

Após o trauma, especialmente em fraturas de alta energia, lesões por esmagamento ou reperfusão após isquemia, pode ocorrer edema tecidual significativo e/ou hemorragia intracompartimental, levando ao aumento progressivo da pressão dentro dos compartimentos osteofasciais. Esses compartimentos são delimitados por estruturas fasciais relativamente inelásticas, o que limita a capacidade de expansão do volume interno.

Quando a pressão intracompartimental ultrapassa a pressão de perfusão capilar, ocorre comprometimento da microcirculação local, resultando em redução do fluxo sanguíneo tecidual e hipoperfusão progressiva. Esse processo desencadeia isquemia muscular e neural, inicialmente reversível, mas que pode evoluir rapidamente para necrose muscular, lesão nervosa irreversível e disfunção funcional permanente, caso não seja prontamente reconhecido e tratado.

Do ponto de vista fisiopatológico, estabelece-se um círculo vicioso de isquemia– edema, no qual a hipoperfusão leva ao aumento da permeabilidade capilar e ao extravasamento de fluidos, agravando ainda mais a elevação da pressão intracompartimental.

Clinicamente, essa condição caracteriza a síndrome compartimental aguda, cuja apresentação clássica inclui dor intensa desproporcional ao trauma inicial, dor exacerbada à mobilização passiva do segmento afetado, edema tenso, parestesias e redução progressiva da função neuromuscular. Em fases mais avançadas, podem surgir déficits motores, palidez e ausência de pulsos distais, embora estes últimos sejam sinais tardios.

Sem intervenção adequada, geralmente por meio de fasciotomia descompressiva urgente, a síndrome compartimental pode evoluir para rabdomiólise, contraturas musculares permanentes (como a contratura isquêmica de Volkmann), infecção secundária, perda funcional do membro e até amputação. Portanto, o diagnóstico precoce e a intervenção imediata são determinantes para prevenir sequelas irreversíveis.

2.1.2.1.2 Manifestações clínicas

Os sinais clássicos incluem: dor intensa desproporcional ao trauma, dor à mobilização passiva, parestesias, palidez, diminuição ou ausência de pulsos (tardio)

2.1.2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico é principalmente clínico, podendo ser confirmado pela mensuração da pressão intracompartimental.

2.1.2.1.4 Tratamento

A fasciotomia urgente é o tratamento definitivo e deve ser realizada o mais precocemente possível para evitar necrose muscular e sequelas permanentes.

2.1.2.2 Síndrome da Embolia Gordurosa

A síndrome da embolia gordurosa é uma complicação potencialmente grave associada principalmente a fraturas de ossos longos, como fêmur e tíbia.

2.1.2.2.1 Fisiopatologia

Fragmentos de gordura provenientes da medula óssea entram na circulação sanguínea após o trauma, podendo causar obstrução microvascular e resposta inflamatória sistêmica.

2.1.2.2.2 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas são tipicamente descritas em uma tríade clássica, composta por comprometimento respiratório, alterações neurológicas e petéquias cutâneas, achados frequentemente associados à síndrome da embolia gordurosa, complicação observada principalmente após fraturas de ossos longos, politrauma ou procedimentos ortopédicos envolvendo a medula óssea.

O comprometimento respiratório geralmente constitui a manifestação inicial e mais frequente, resultante da obstrução da microcirculação pulmonar por êmbolos gordurosos e da subsequente resposta inflamatória sistêmica.

Clinicamente, pode manifestar-se por dispneia progressiva, taquipneia, hipoxemia e, em casos mais graves, insuficiência respiratória aguda, podendo evoluir para quadro semelhante à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

As alterações neurológicas decorrem da embolização sistêmica e da hipóxia cerebral, manifestando-se por confusão mental, agitação psicomotora, cefaleia, sonolência, desorientação e redução do nível de consciência. Em situações mais severas, podem ocorrer convulsões, déficits neurológicos focais ou coma.

As petéquias cutâneas representam um achado relativamente característico, embora nem sempre presente, e geralmente surgem entre 24 e 72 horas após o trauma. Elas resultam da oclusão capilar e da fragilidade vascular induzida pelos êmbolos gordurosos. Tipicamente localizam-se em regiões de maior vascularização, como tórax superior, pescoço, axilas, conjuntivas e mucosa oral.

Além da tríade clássica, podem ocorrer outras manifestações sistêmicas, incluindo taquicardia, febre, anemia, trombocitopenia e alterações laboratoriais inflamatórias. O reconhecimento precoce desses sinais clínicos é fundamental para o diagnóstico e para a implementação de suporte hemodinâmico e respiratório adequado, reduzindo o risco de complicações graves e mortalidade associada.

2.1.2.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e pode ser auxiliado por exames laboratoriais e radiológicos.

2.1.2.2.4 Tratamento

A infecção pós-traumática constitui uma complicação relevante no contexto do trauma ortopédico, podendo ocorrer principalmente em fraturas expostas, lesões com importante comprometimento de partes moles e após procedimentos cirúrgicos ortopédicos, incluindo osteossíntese e fixação externa. Essas infecções

resultam da inoculação direta de microrganismos no foco de fratura no momento do trauma ou durante intervenções terapêuticas subsequentes.

Do ponto de vista fisiopatológico, o trauma provoca disrupção vascular local, necrose tecidual e formação de hematoma, fatores que favorecem a colonização bacteriana e dificultam a resposta imunológica local. A presença de implantes metálicos, como placas, parafusos ou hastes intramedulares, também pode contribuir para a formação de biofilme bacteriano, o que aumenta significativamente a resistência ao tratamento antimicrobiano.

Os agentes etiológicos mais frequentemente envolvidos incluem bactérias gram-positivas, especialmente *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, além de microrganismos gram-negativos em casos de lesões altamente contaminadas, politrauma ou ambientes hospitalares. Em fraturas expostas graves, também pode haver infecção polimicrobiana.

Diversos fatores aumentam o risco de infecção pós-traumática, entre eles: fraturas expostas, especialmente de alta energia, extensa lesão de partes moles, contaminação ambiental da ferida (solo, detritos, matéria orgânica), atraso no desbridamento cirúrgico e na antibioticoterapia inicial, tempo cirúrgico prolongado, necrose tecidual ou presença de corpos estranhos, comorbidades do paciente, como diabetes mellitus, tabagismo, obesidade, doença vascular periférica e imunossupressão.

Clinicamente, a infecção pode manifestar-se por dor persistente ou progressiva, hiperemia local, edema, drenagem purulenta, febre e atraso na consolidação óssea, podendo evoluir para osteomielite pós-traumática quando há comprometimento do tecido ósseo.

O diagnóstico baseia-se na avaliação clínica associada a exames laboratoriais, como elevação da proteína C-reativa (PCR) e da velocidade de hemossedimentação (VHS), além de exames de imagem, incluindo radiografia, tomografia computadorizada e, em casos selecionados, ressonância magnética. A confirmação etiológica ocorre por cultura microbiológica obtida de amostras profundas ou do foco cirúrgico.

O manejo terapêutico envolve abordagem multidisciplinar e inclui desbridamento cirúrgico agressivo, antibioticoterapia direcionada por cultura, estabilização adequada da fratura e manejo das partes moles, podendo ser necessário o uso de antibióticos locais, sistemas de liberação com cimento impregnado ou múltiplos procedimentos cirúrgicos em casos mais complexos.

A prevenção permanece fundamental e baseia-se em profilaxia antibiótica precoce, desbridamento cirúrgico adequado, irrigação abundante da ferida e estabilização precoce da fratura, medidas que reduzem significativamente a incidência dessa complicação.

2.1.3 Fatores de risco

Diversos fatores podem contribuir para o desenvolvimento de complicações infecciosas no contexto do trauma ortopédico. Entre os principais destacam-se as fraturas expostas, nas quais há comunicação direta

entre o foco da fratura e o meio externo, aumentando significativamente o risco de contaminação bacteriana.

A contaminação da ferida traumática também representa um fator relevante, especialmente em lesões associadas a ambientes altamente contaminados ou com presença de corpos estranhos. Além disso, o tempo prolongado entre o trauma e a realização do desbridamento cirúrgico pode favorecer a proliferação microbiana e a instalação de infecção.

Condições clínicas do paciente também influenciam o risco infeccioso. Comorbidades como o diabetes mellitus podem comprometer a resposta imunológica e a cicatrização tecidual. Da mesma forma, estados de imunossupressão, seja por doenças de base ou uso de terapias imunossupressoras, aumentam a susceptibilidade a infecções e dificultam o controle do processo infeccioso.

2.1.4 Diagnóstico

Baseia-se na avaliação clínica, exames laboratoriais (PCR, VHS, leucograma) e exames de imagem.

2.1.5 Tratamento

O tratamento das complicações relacionadas à consolidação óssea pode incluir diferentes abordagens terapêuticas, conforme a etiologia e a gravidade do quadro.

Entre as principais intervenções estão a revisão da osteossíntese, indicada quando há falha ou instabilidade do método de fixação, visando restabelecer condições adequadas de estabilidade mecânica para a consolidação óssea.

Outra estratégia frequentemente empregada é o enxerto ósseo, utilizado para promover suporte estrutural e estimular a formação de novo tecido ósseo, especialmente em casos de atraso de consolidação, pseudoartrose ou defeitos ósseos. Além disso, podem ser utilizadas técnicas de estimulação biológica da consolidação, como o uso de biomateriais, fatores de crescimento ou métodos físicos adjuvantes, com o objetivo de favorecer a osteogênese e acelerar o processo de reparação óssea.

No contexto do trauma ortopédico, também é importante considerar o risco de tromboembolismo venoso, uma complicação frequente nesses pacientes. A imobilização prolongada, o trauma tecidual e o estado inflamatório sistêmico contribuem para o aumento do risco de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), condições potencialmente graves que exigem vigilância clínica e, quando indicado, medidas profiláticas adequadas.

2.1.6 Pseudoartrose

A pseudoartrose caracteriza-se pela ausência de consolidação óssea após um período considerado adequado para a cicatrização da fratura, resultando na formação de uma falsa articulação no local da lesão. Essa condição geralmente está associada à instabilidade mecânica, comprometimento biológico do processo de

reparação óssea ou combinação desses fatores.

Do ponto de vista fisiopatológico, a pseudoartrose pode ser classificada em dois principais tipos. A pseudoartrose hipertrófica apresenta atividade biológica preservada, com formação exuberante de calo ósseo, indicando capacidade osteogênica adequada. Nesses casos, a principal causa costuma ser a instabilidade mecânica no foco da fratura.

Por outro lado, a pseudoartrose atrófica caracteriza-se por redução ou ausência de atividade biológica local, com pouca ou nenhuma formação de calo ósseo.

Esse tipo geralmente está relacionado à deficiência vascular, perda óssea significativa, infecção ou comprometimento da viabilidade tecidual, fatores que dificultam o processo de consolidação.

2.1.6.1 Tratamento

O tratamento das complicações relacionadas à consolidação óssea pode incluir diferentes abordagens terapêuticas, conforme a etiologia e a gravidade do quadro.

Entre as principais intervenções estão a revisão da osteossíntese, indicada quando há falha ou instabilidade do método de fixação, visando restabelecer condições adequadas de estabilidade mecânica para a consolidação óssea.

Outra estratégia frequentemente empregada é o enxerto ósseo, utilizado para promover suporte estrutural e estimular a formação de novo tecido ósseo, especialmente em casos de atraso de consolidação, pseudoartrose ou defeitos ósseos. Além disso, podem ser utilizadas técnicas de estimulação biológica da consolidação, como o uso de biomateriais, fatores de crescimento ou métodos físicos adjuvantes, com o objetivo de favorecer a osteogênese e acelerar o processo de reparação óssea.

No contexto do trauma ortopédico, também é importante considerar o risco de tromboembolismo venoso, uma complicação frequente nesses pacientes. A imobilização prolongada, o trauma tecidual e o estado inflamatório sistêmico contribuem para o aumento do risco de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), condições potencialmente graves que exigem vigilância clínica e, quando indicado, medidas profiláticas adequadas.

Pacientes com trauma ortopédico apresentam risco aumentado de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, trauma grave

2.1.7 Diagnóstico Precoce das Complicações

O diagnóstico precoce das complicações associadas ao trauma ortopédico é essencial para prevenir a progressão para quadros clínicos mais graves e reduzir o risco de desfechos desfavoráveis. A detecção oportuna permite a instituição rápida de intervenções terapêuticas adequadas, contribuindo para melhor prognóstico funcional.

Entre as principais estratégias diagnósticas destaca-se a avaliação clínica seriada, que inclui exame físico frequente e monitorização da evolução dos sinais e sintomas locais e sistêmicos. A monitorização laboratorial também desempenha papel importante, permitindo identificar alterações inflamatórias, infecciosas ou metabólicas que possam indicar complicações.

Os exames de imagem constituem ferramentas fundamentais para a avaliação estrutural e evolutiva das lesões, incluindo radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, que auxiliam na identificação de fraturas ocultas, comprometimento de partes moles e alterações na consolidação óssea.

Quando há suspeita de comprometimento vascular, a ultrassonografia Doppler vascular pode ser utilizada para avaliação do fluxo sanguíneo e detecção precoce de lesões vasculares associadas.

A implementação de protocolos multidisciplinares de atendimento, aliada ao acompanhamento clínico sistemático, tem demonstrado reduzir significativamente a incidência de complicações graves, além de melhorar a segurança e a eficácia no manejo de pacientes com trauma ortopédico.

2.1.8 Abordagens Terapêuticas Atuais

O manejo das complicações do trauma ortopédico evoluiu significativamente nas últimas décadas.

2.1.9 Controle de danos ortopédicos

O controle de danos ortopédicos (Damage Control Orthopedics – DCO) consiste em uma estratégia terapêutica utilizada no manejo de pacientes politraumatizados, especialmente aqueles em estado fisiológico instável. O objetivo principal é realizar uma estabilização inicial temporária das fraturas, geralmente por meio de métodos como fixação externa, evitando procedimentos cirúrgicos prolongados na fase aguda do trauma.

Essa abordagem busca reduzir o impacto fisiológico adicional do trauma cirúrgico, conhecido como “second hit”, que pode agravar a resposta inflamatória sistêmica, aumentar o risco de disfunção orgânica e comprometer a estabilidade hemodinâmica do paciente.

Após a estabilização clínica e metabólica do paciente, realiza-se posteriormente a fixação definitiva das lesões ortopédicas, em momento mais seguro do ponto de vista fisiológico. Dessa forma, o controle de danos ortopédicos contribui para reduzir complicações sistêmicas e melhorar o prognóstico em pacientes com trauma grave.

A estratégia de damage control orthopedics prioriza estabilização inicial temporária em pacientes politraumatizados, reduzindo o impacto fisiológico de cirurgias prolongadas.

2.1.10 Técnicas cirúrgicas modernas

As técnicas cirúrgicas modernas aplicadas ao tratamento do trauma ortopédico têm evoluído significativamente nas últimas décadas, com o objetivo de melhorar a estabilidade das fraturas, reduzir o dano

aos tecidos moles e favorecer a recuperação funcional do paciente.

Entre os principais avanços destaca-se a fixação minimamente invasiva, que utiliza incisões menores e técnicas percutâneas para estabilização das fraturas. Esse método reduz a agressão cirúrgica, preserva a vascularização periosteal e diminui o risco de infecção e complicações relacionadas aos tecidos moles.

Outro desenvolvimento relevante é o uso de placas bloqueadas, que funcionam por meio de um sistema de travamento entre os parafusos e a placa, formando uma estrutura mais estável. Esse mecanismo proporciona maior resistência mecânica, especialmente em fraturas complexas, cominutivas ou em ossos osteoporóticos.

As hastes intramedulares modernas também representam um avanço importante. Introduzidas no canal medular do osso, essas hastes permitem estabilização interna eficiente das fraturas de ossos longos, como fêmur e tíbia. Os modelos atuais apresentam melhorias no desenho, nos sistemas de bloqueio proximal e distal e na adaptação anatômica, favorecendo melhor alinhamento ósseo e permitindo mobilização precoce do paciente.

Além disso, têm sido amplamente utilizados substitutos ósseos e biomateriais, como enxertos sintéticos, cerâmicas bioativas e matrizes osteocondutoras. Esses materiais auxiliam na regeneração óssea, especialmente em casos de defeitos ósseos, pseudoartrose ou perda significativa de substância óssea, contribuindo para a consolidação adequada das fraturas.

3 CONCLUSÃO

O trauma ortopédico constitui um relevante problema de saúde pública, frequentemente associado a complicações que podem prejudicar a recuperação funcional e reduzir a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, a identificação precoce dessas complicações e a instituição de tratamento adequado e oportuno são fundamentais para diminuir a morbidade e prevenir sequelas permanentes.

Os avanços nas técnicas cirúrgicas, a implementação de protocolos estruturados de atendimento ao trauma e a utilização de terapias biológicas têm contribuído para melhores desfechos clínicos. Ainda assim, a monitorização clínica contínua e a atuação de uma equipe multidisciplinar permanecem essenciais para o manejo adequado e para a recuperação eficaz dos pacientes com trauma ortopédico

REFERÊNCIAS

COURT-BROWN, C. M.; HECKMAN, J. D.; MCQUEEN, M. M. Rockwood and Green's fractures in adults. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.

BROWNER, B. D. et al. Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction. Philadelphia: Elsevier, 2021.

WHITE, T. O.; MACKENZIE, S. P. The management of complications in orthopaedic trauma. Injury, 2019.

GIANNOU, C.; BALDAN, M. War surgery: working with limited resources in armed conflict and other situations of violence. Geneva: ICRC, 2018.

PAPE, H. C. et al. Damage control orthopedics in polytrauma patients. Journal of Orthopaedic Trauma, 2019.

HAUSER, C. J. et al. Fat embolism syndrome after trauma. New England Journal of Medicine, 2017.

RÜEDI, T. P.; BUCKLEY, R.; MORAN, C. AO principles of fracture management. Stuttgart: Thieme, 2018.

KOVAL, K.; ZUCKERMAN, J. Handbook of fractures. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.

SCHMITZ, M. A. et al. Compartment syndrome: pathophysiology and management. Orthopedic Clinics of North America, 2019.

METSEMAkers, W. J. et al. Infection after fracture fixation. Lancet Infectious Diseases, 2018.