

Diagnóstico e manejo da infecção óssea na prática médica: revisão de literatura

Diagnosis and management of bone infection in medical practice: a
literature review

Rafael Ferreira Batista
Cristhiane Taimara Haito
Jeane Oliveira Machado Castro
Kali Mundim Dias de Jesus

RESUMO

A infecção óssea representa uma grande carga de saúde no Brasil. Muitas vezes surge de um foco contíguo de infecção e é uma complicação reconhecida de fraturas expostas ou após seu tratamento cirúrgico. Historicamente, essa condição debilitante está associada à amputação secundária em alguns casos. No entanto, excelentes resultados são agora alcançados com a adoção de uma abordagem multidisciplinar com diagnóstico precoce, desbridamento cirúrgico, reconstrução esquelética e de tecidos moles e tratamento antimicrobiano precoce e personalizado. Este estudo se concentra no manejo baseado em evidências. Apesar de vários estudos mostrarem bons resultados com as técnicas disponíveis, não há consenso sobre o tratamento da Infecção Óssea bacteriana. Dessa forma, os protocolos médicos e cirúrgicos também buscam se complementar muitas vezes para o paciente, ambos podem ser utilizados de forma eficaz.

Palavras-chave: Infecção óssea bacteriana, Diagnóstico da Infecção óssea. Reconstrução, Membro Inferior. Infecção óssea.

ABSTRACT

Bone infection represents a major health burden in Brazil. It often arises from a contiguous focus of infection and is a recognized complication of open fractures or following their surgical treatment. Historically, this debilitating condition has been associated with secondary amputation in some cases. However, excellent outcomes are now achieved through the adoption of a multidisciplinary approach involving early diagnosis, surgical debridement, skeletal and soft tissue reconstruction, and early, personalized antimicrobial therapy. This study focuses on evidence-based management. Although several studies have demonstrated good outcomes with the available techniques, there is still no consensus regarding the treatment of bacterial

bone infection. Therefore, medical and surgical protocols often seek to complement each other for the benefit of the patient, and both approaches can be used effectively.

Keywords: Bacterial bone infection; Diagnosis of bone infection; Reconstruction; Lower limb; Bone infection.

INTRODUÇÃO

Demos lembrar, que a infecção óssea é conhecida na prática médica como osteomielite, assim, essa é um processo inflamatório destrutivo do osso causado por um microrganismo infectante. Geralmente ocorre no membro inferior, onde muitas vezes é resultado da invasão bacteriana direta dos tecidos ou implantes. Isso é conhecido como OM de foco contíguo (OMc) e é uma complicação reconhecida de infecções em consequência de fraturas expostas e cirurgia relacionada a implantes. (CHAN et al., 2019).

Pacientes com OM podem estar cronicamente mal e sofrer considerável dor e incapacidade com feridas persistentes que liberam pus fétido. A infecção pode estar presente há meses e até décadas e está associada à redução da expectativa de vida. (HUANG et al., 2016). O tratamento geralmente inclui uma combinação de intervenção cirúrgica e um curso prolongado de antibioticoterapia. A falha na erradicação eficaz da infecção resulta em internações prolongadas, múltiplos procedimentos cirúrgicos e pode promover a seleção de microrganismos resistentes a antibióticos. Ocasionalmente, tais membros infectados são considerados irrecuperáveis e a amputação pode se tornar a única opção de tratamento. A falha do tratamento resulta em perda de mobilidade, necessidade de suporte significativo de longo prazo, mas raramente, infecção descontrolada e morte. (HACKETT et al., 2015).

Por ser osteomielite uma infecção óssea e da medula óssea, advinda das bactérias as quais chegam ao osso por via sanguínea ou por contaminação direta de feridas e traumas, e pelo fato de que as bactérias possuem tropismo pela metáfise, em virtude do tecido ser altamente vascularizado e com circulação do tipo terminal, podemos dizer como em qualquer outra infecção, que a osteomielite bacteriana também possui duas fases, sendo a aguda e crônica. Por se tratar de uma infecção de evolução muito rápida, na qual expõe o paciente a um risco acentuado de perda de membros, inclusive, pode levar a morte, isso porque, o comprometimento ósseo em função daquela infecção pode causar uma exacerbada destruição óssea na região afetada, tendendo à cronificação do tecido (PORTO, 2019).

A osteomielite, possui eventos inflamatórios agudos ou crônicos o qual normalmente surge de organismos piogênicos, incluindo bactérias, fungos e micobactérias. Podendo ocorrer em casos de isquemia, trauma, cirurgia ou aqueles associados à incorporação de dispositivos articulares artificiais, conhecidas como próteses (Wassif, 2021). Na fase aguda, o paciente pode apresentar febre, dor, aumento de volume e da temperatura do membro afetado. Nessa fase, o exame radiológico costuma ser normal ou pouco expressivo, isso porque, as alterações ósseas somente aparecem após 2 a 3 semanas; Assim, é necessário que o médico tenha consciência da limitação do exame radiológico, devendo examinar o paciente atentamente, a fim de não protelar o diagnóstico e tratamento. Muitas vezes, ocorre

abscesso subperiosteal, que pode ser diagnosticado por punção. Mesmo nestes casos, não se deve esperar o resultado do exame do material colhido por punção para iniciar o tratamento, pois se pode admitir que o agente causal provável é o *Staphylococcus aureus*.

Já na fase crônica, o paciente relata uma história de semanas ou meses de duração, estando o membro acometido doloroso, a pele é infiltrada, aparecem alterações vasculares, edema, aumento da temperatura (Billings, 2022).

Importante mencionar, que nos casos das osteomielite bacteriana relacionada às fraturas ocorre geralmente nos cenários de exposição óssea ou após tratamento cirúrgico. Nas fraturas expostas, a contaminação pela bactéria é certamente presente. Os determinantes associados à evolução da contaminação para infecção são a resposta imunológica do hospedeiro, a capacidade da limpeza mecânica de diminuir a concentração bacteriana no local, e o ¹debridamento para deixar tecido saudável e viável na ferida, são fatores que deixarão o local menos suscetível à aderência bacteriana (Billings, 2022). Assim, a terapia para osteomielite varia de acordo com a categoria e as variáveis clínicas de cada paciente. As estratégias terapêuticas são tipicamente dependentes de terapia antimicrobiana prolongada e intervenções cirúrgicas.

A terapia é mais bem-sucedida quando intensiva e iniciada precocemente, embora a infecção possa recorrer após meses ou anos depois.

Além disso, o tratamento possui riscos como toxicidade sistêmica, seleção para resistência a medicamentos antimicrobianos por uso prolongado de antimicrobianos e perda de forma ou função da área afetada devido ao debridamento cirúrgico radical ou remoção do implante caso exista (BILLINGS, 2022).

Por ser a osteomielite uma doença essencialmente vascular, eis que a trombose vascular e a necrose respondem pelas alterações verificadas no osso, sendo a principal delas a desvitalização. Ao osso desvitalizado denomina-se sequestro ósseo, que pode ser representado por apenas um grupo de trabéculas ou pelo osso inteiro, dependendo do grau de disseminação da infecção e do periosteio. Inicialmente, a disseminação do pus pelos espaços intertrabeculares confere à radiografia uma imagem de lise muito fina, denominada lesão permeativa (DENG, 2020). A disseminação do pus pelos ²canais de Havers e de Volkmann promovem a destruição segmentar da cortical, um dado radiológico muito relevante no diagnóstico. Dessa maneira, o pus acumula-se entre a cortical e o periosteio. O periosteio descolado contribui para a desvitalização do osso e se ossifica no tempo médio de 12 dias, constituindo a reação periosteal. Por outro lado, enzimas osteolíticas do pus destroem o osso, formando-se verdadeiros buracos preenchidos

¹ De acordo com o Ministério da Saúde, “É o ato de remover tecido necrótico ou materiais biológicos, como crostas, hiperqueratose, corpos estranhos, fragmentos de ossos e micro-organismos, de uma lesão traumática ou crônica a fim de promover a exposição do tecido saudável”.

² De acordo com o site <https://pt.wikipedia.org>, os Canais de Havers “são uma série de tubos estreitos dentro dos ossos por onde passam vasos sanguíneos e células nervosas. São formados por lamelas concêntricas de fibras colágenas. São encontrados na região mais compacta do osso da diáfise óssea (meio de ossos longos)”. E os Canais de Volkmann “são canais microscópicos encontrados no osso compacto, são perpendiculares aos Canais de Havers, e são um dos componentes do sistema Haversiano. Os canais de Volkmann também podem transportar pequenas artérias em todo o osso”.

com pus e tecido de granulação. É notável a reação de esclerose do osso, com espessamento da cortical e em torno das lesões líticas (DENG, 2020).

De acordo com Masters (2019), exames mais específicos devem ser utilizados, como por exemplo: exames laboratoriais como o hemograma, pois a leucocitose é o principal marcador sugestivo de infecções agudas. Por sua vez, na osteomielite crônica, os valores celulares do leucograma podem ser normais.

Os marcadores inflamatórios como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) sérica aumentam na fase aguda de infecção e, após manipulação cirúrgica, isso porque, a PCR tem pico no terceiro dia pós-manipulação, e a VHS, no quinto dia. A PCR retorna ao seu valor normal dentro de três semanas, enquanto a VHS leva um tempo maior. Um novo pico no valor da PCR três dias após a manipulação cirúrgica ou introdução da antibioticoterapia é sugestivo de reinfecção ou falha do tratamento. Os valores normais de ambos os exames são excelentes preditivos de ausência de osteomielite bacteriana. Têm valor no seguimento da osteomielite diante da análise seriada, sendo o PCR o primeiro marcador a decair diante de uma resposta satisfatória ao tratamento realizado.

Estratégias modernas de tratamento podem salvar os membros inferiores na maioria dos pacientes com menos intervenção cirúrgica, custos reduzidos e um rápido retorno à sociedade. (KREMERS et al. 2015). Este trabalho enfoca os aspectos técnicos no manejo da OMC pós-traumática no membro inferior e apresenta os mais recentes princípios, desenvolvimentos e controvérsias baseados em estudos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa sobre os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e clínicos da Osteomielite Bacteriana Aguda e Crônica nos Membros Inferiores no Pós-Trauma Cirúrgico em Crianças. Para tal fim, realizou-se um levantamento bibliográfico a partir da base de dados "Lillacs", sendo incluídos os seguintes termos para direcionar a pesquisa: "Osteomielite Bacteriana Aguda e Crônica nos Membros Inferiores no Pós-Trauma Cirúrgico em Crianças", "Osteomielite"

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos, adotaram-se: (a) artigos nos idiomas português, espanhol e inglês; (b) estudos de revisão de literatura ou de revisão sistemática; (c) ano de publicação de janeiro de 2010 a fevereiro de 2025; (d) relevância do estudo; (e) presença dos termos "Osteomielite Bacteriana" no título e/ou resumo científico. Com relação aos critérios de exclusão, foram levados em consideração: (a) estudos não relacionados ao tema; (b) artigos publicados anteriormente ao ano de 2010; (c) artigos que não contemplem os demais critérios de inclusão. Assim, foram levantados oitenta e cinco artigos, restando apenas vinte selecionados para esta revisão de literatura após a utilização dos critérios de elegibilidade descritos.

DISCUSSÃO

A osteomielite é uma infecção no osso. As infecções podem atingir um osso viajando pela corrente sanguínea ou se espalhando a partir de tecidos próximos. As infecções também podem começar no próprio osso se uma lesão expuser o osso a agentes patológicos, como nos casos de fraturas expostas (GOMES et al., 2020).

Fumantes e pessoas com condições crônicas de saúde, como diabetes ou insuficiência renal, correm maior risco de desenvolver osteomielite bacteriana. Os pacientes que têm diabetes podem desenvolver osteomielite nos pés se tiverem úlceras nos pés (BATISTA, 2015).

Embora uma vez considerada incurável, a osteomielite bacteriana agora com um manejo adequado e precoce pode ser tratada com sucesso. A maioria das pessoas precisa de cirurgia para remover áreas do osso que necrosam. Após a cirurgia, geralmente são necessários antibióticos intravenosos fortes (de SOUZA et al., 2019).

CLASSIFICAÇÃO

A osteomielite pode ser classificada por duração (aguda ou crônica), patogênese (trauma, disseminação contígua, hematogênica, cirúrgica), local, extensão ou tipo de paciente. *Staphylococcus aureus* é a causa mais comum de osteomielite bacteriana hematogênica aguda e crônica em adultos e crianças (TAVARES, 2015).

A osteomielite aguda geralmente se apresenta duas semanas após a infecção bacteriana óssea, caracterizada por alterações ósseas inflamatórias. Por outro lado, a osteomielite crônica geralmente se apresenta seis ou mais semanas após a infecção óssea e é caracterizada pela presença de destruição óssea e formação de sequestro (dos SANTOS et al., 2017).

OSTEOMIELITE AGUDA

EPIDEMIOLOGIA

A osteomielite aguda é uma infecção do osso e da medula causada por bactérias. A incidência mundial varia entre 1/1.000 a 1/20.000 habitantes, com 50% dos casos ocorrendo em crianças menores de 05 (cinco) anos de idade (MAURELIO et al., 2016). Por sua vez, no Brasil a incidência de osteomielite bacteriana é de aproximadamente 13 por 100.000 em crianças e aproximadamente 90 por 100.000 em adultos. A osteomielite hematogênica ocorre predominantemente em crianças e idosos, enquanto a osteomielite por infecção contígua é mais comum em adultos (SANTOS et al., 2021).

ETIOLOGIA

A maioria dos casos de osteomielite é causada pela bactéria estafilococo, tipos de germes normalmente encontrados na pele ou no nariz até mesmo de indivíduos saudáveis. Os germes podem penetrar em um osso de várias maneiras, incluindo: A corrente sanguínea (de SOUZA, 2019).

Contudo, em crianças com idade inferior a 4 anos, o patógeno mais frequentemente isolado é a bactéria *Kingella Kingae*. Infecções por *Salmonella* são comuns nos países em desenvolvimento e em indivíduos com hemoglobinopatias (SANTOS, 2015). Os germes podem entrar em um osso de várias maneiras, vejamos:

- A corrente sanguínea. Germes em outras partes do seu corpo – por exemplo, nos pulmões de pneumonia ou na bexiga de uma infecção do trato urinário – podem penetrar e viajar pela corrente sanguínea para um ponto enfraquecido em um osso;
- Lesões. Ferimentos graves como fraturas expostas podem transportar bactérias para dentro do seu corpo. Se tal lesão estiver infectada, os patógenos podem se espalhar para um osso próximo. Tais patógenos também podem entrar no corpo se você fraturar de forma exposta;
- Cirurgia. A contaminação direta com bactérias pode ocorrer durante cirurgias para substituir articulações ou reparar fraturas ósseas. (GONÇALVES et al., 2021).

PATOGÊNESE

A patogênese da osteomielite aguda é analisada do ponto de vista dos distúrbios da microcirculação óssea. Afirmar-se que na osteomielite bacteriana aguda ocorrem alguns distúrbios na microcirculação devido à compressão extravascular e oclusão intravascular dos vasos ósseos. (DOURADO, 2022).

Em crianças, essa infecção ocorre na metáfise dos ossos longos, sempre acompanhada de inflamação localizada. Após ocorre, necrose óssea seguida da formação de um abscesso subperiosteal. Este processo pode evoluir sequestro ósseo, ou seja, a presença de “osso sem vida necrosado”, e ainda, dar origem a uma osteomielite crônica. Acredita-se que o estudo da patogênese da osteomielite bacteriana aguda em face aos distúrbios na microcirculação do tecido ósseo seja útil para o correto entendimento dos processos patológicos que ocorrem no osso e para a terapia contra o patógeno. (BRITO et al., 2017).

SINTOMATOLOGIA

A osteomielite bacteriana aguda desenvolve-se rapidamente durante um período de 07 (sete) a 10 (dez) dias. Os sintomas da osteomielite bacteriana aguda e crônica são muito semelhantes, vejamos:

- Febre, irritabilidade, fadiga
- Náusea
- Sensibilidade, vermelhidão e calor na área da infecção
- Inchaço ao redor do osso afetado
- Perda de amplitude normal de movimento (PEREIRA et al., 2018).

DIAGNÓSTICO DA OSTEOMIELITE BACTERIANA

O diagnóstico de osteomielite bacteriana aguda é feito quando a patologia foi descoberta dentro de duas semanas após seu início, por sua vez, na osteomielite bacteriana crônica se refere à patologia que existe há vários meses no momento do diagnóstico. Sendo que no manejo inclui principalmente o tratamento precoce com terapia antimicrobiana. Cirurgia ortopédica, desbridamento pode ser necessária em alguns casos, (por exemplo: trauma penetrante complicado ou osteomielite crônica sem resolução ou que não responde à antibioticoterapia anterior). (COELLO et al., 2020).

O método mais utilizado para o diagnóstico de osteomielite bacteriana tem como base a amostragem do tecido infectado por meio de biópsia óssea ou cirurgia e procedimentos laboratoriais para confirmar ou não a existência de patógenos bacteriano. É um procedimento relativamente invasivo e custoso financeiramente e tem havido um esforço para explorar técnicas alternativas não invasivas, incluindo complementos como por exemplo, diagnóstico por imagem, para identificar a presença de infecção bacteriana. A cintilografia óssea nuclear é um procedimento de medicina nuclear frequentemente realizado para a detecção de distúrbios ósseos, porém, em muitos casos fora da realidade Brasileira no sistema de saúde único (QUELHAS, 2015).

A cintilografia pode também ser útil se um osso longo se encontrar afetado ou a localização dos sintomas não for precisa, entretanto, o método mais eficaz para diagnóstico de osteomielite bacteriana é a famosa ressonância magnética (LAURINDO et al., 2016).

A cintilografia óssea é um método comum usado para diagnosticar a osteomielite aguda. A maioria das cintilografias ósseas é realizada com a administração de difosfonato de metileno marcado com tecnécio-99m (99mTc-MDP). Depois que o radioisótopo é injetado no sangue, ele se acumula no osso. A imagem geralmente ocorre em três fases - a primeira fase (chamada de fase angiográfica) é obtida no momento da administração de 99mTc-MDP; a segunda fase, ou fase de pool de sangue, é obtida nos primeiros minutos após a injeção para avaliar alterações na vasculatura devido à inflamação; e por sua vez a terceira fase é obtida três a seis horas após a injeção, para observar a absorção óssea do marcador. (PINEDA et al., 2009).

As imagens são extraídas com uma câmera gama de medicina nuclear. Sendo que as imagens iniciais são geralmente estáticas (por exemplo, imagens planares), mas as imagens tardias do osso ou do esqueleto podem ser tomadas como imagens de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou imagens de SPECT/CT (tomografia computadorizada) de corte transversal

multiplanar (ou seja, , imagens como uma TC convencional com os achados da cintilografia óssea incorporados às imagens de TC — denominadas imagens híbridas), e o diagnóstico é determinado pelo acúmulo do traçador radioativo. O radiofármaco se acumula em quantidades relativamente maiores em áreas de remodelação óssea e onde há atividade osteoblástica, indicativa de nova formação óssea no local afetado. A isquemia, comum na osteomielite poderá impedir a absorção dos isótopos e levar a resultados falso-negativos. (COELHO et al., 2022).

TRATAMENTO

Todos os tratamentos direcionados à infecção bacteriana óssea devem iniciar com a retirada cuidadosa do tecido prejudicado e possivelmente a remoção do abscesso, após o que é determinada é a prescrição de antibióticos, cuja escolha deve ser guiada por culturas microbiológicas, proliferação local de bactérias e características do paciente tratado (PEREIRA et al., 2018).

Os tratamentos mais comuns para a osteomielite bacteriana são a cirurgia para remover partes do osso infectadas ou necrosado, seguida de antibiótico terapia intravenosos administrados no centro hospitalar. (BRITO et al., 2017).

CIRURGIA

Dependendo da gravidade da infecção bacteriana, a cirurgia de osteomielite pode incluir um ou mais dos seguintes procedimentos, vejamos:

- Drenar a área infectada. A abertura da área ao redor do osso infectado permite que o cirurgião drene qualquer pus ou fluido acumulado em resposta à infecção.
- Remova os ossos e tecidos inviáveis. Procedimento chamado de desbridamento, o cirurgião remove o máximo possível do osso doente e retira uma pequena margem de osso saudável para garantir que todas as áreas infectadas tenham sido removidas. O tecido circundante que mostra sinais de infecção também pode ser removido.
- Restaurar o fluxo sanguíneo para o osso. O cirurgião pode preencher qualquer espaço vazio deixado pelo procedimento de desbridamento com um fragmento ósseo ou outro tecido, como pele ou músculo, de outra parte do corpo.
- Por vezes, enchimentos temporários são colocados no local até que o paciente apresente melhoras o suficiente para se submeter a um procedimento de enxerto ósseo ou enxerto de tecido. O enxerto pode ajudar o organismo a reparar os vasos sanguíneos danificados e formar uma nova estrutura óssea.
- Remova quaisquer objetos estranhos. Em alguns casos, objetos estranhos, como placas cirúrgicas ou parafusos colocados durante uma cirurgia anterior, podem ter que ser removidos por precaução.

- Amputar o membro. Como último recurso, infelizmente os cirurgiões podem amputar o membro afetado para impedir que a infecção se espalhe ainda mais, salvando a vida do paciente. (SHETTY et al., 2015).

O aspecto fundamental da cirurgia no tratamento desta patologia é bastante controverso e não unânime, e a necessidade de cirurgia não foi estabelecida em muitos casos, e questões relacionadas ao momento adequado da cirurgia e à extensão da cirurgia continuam sendo controversas no âmbito hospitalar. (DOURADO, 2022).

Acredita-se, que o tratamento tradicional seja eficaz isoladamente, ficando a cirurgia reservada para os casos de formação de abscesso ou falha do tratamento anterior. (TAVARES, 2015).

Importante frisar, que uma biópsia óssea revelará que tipo de patógeno está causando a infecção para que o médico possa escolher um antibiótico que funcione de forma acertada contra esse tipo de infecção bacteriana. Os antibióticos são geralmente administrados através do sistema venoso por cerca de seis semanas. Entretanto, prescrição adicional de antibióticos orais pode ser necessário para infecções mais graves. (SIMÕES et al., 2016; HOWARD et al., 2013).

PROGNÓSTICO

Estima-se que a percentagem de eficácia do tratamento médico conservador gira em torno de 90 (noventa) por cento. A maioria dos pacientes com osteomielite bacteriana se recupera de forma satisfatória com o tratamento. Logicamente que o prognóstico e sucesso dependerá da precocidade de início do tratamento. Isso porque, infecções não tratadas ou crônicas podem danificar permanentemente os ossos, músculos e tecidos. Quanto à mortalidade, em mais de 1000 crianças com osteomielite bacteriana, verificou-se apenas uma morte (PELOTA, 2015).

OSTEOMIELITE BACTERIANA CRÔNICA

EPIDEMIOLOGIA

A osteomielite bacteriana crônica é mais comum no sexo masculino e na faixa etária de 41 a 50 anos. Os locais de infecção comuns são o fêmur, a articulação tibiofibular e a articulação do quadril. Mais infecções bacterianas g+ do que g- foram observadas, com *S. aureus* o organismo patogênico mais comumente observado.

Estudos propuseram investigar as características que adjudicavam uma susceptibilidade a uma maior ocorrência de osteomielite bacteriana, estão relacionadas com o hospedeiro ou com eventos ortopédicos específicos. (SOUZA et al., 2015). Há evidências de susceptibilidade a osteomielite bacteriana por determinado agente microbiológico específico como, por exemplo, *Aspergillus*, *Cândida*, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis*, para além de osteomielite vertebral pirogênica (principalmente por *Staphylococcus aureus*), de acordo com determinadas características do hospedeiro (SLENKER, KEITH & HORN, 2012).

De acordo com a pesquisa, a osteomielite fungica por *Aspergillus* ocorre frequentemente simultaneamente com a patologia pulmonar) e é mais proeminente em homens, principalmente nos pacientes pediátricos. A maioria dos pacientes também apresenta pelo menos um fator predisponente, como corticoterapia, imunodeficiência primária, neutropenia, doença granulomatosa crônica, cirurgia ortopédica prévia e diabetes. (GAMALETSOU et al., 2014).

Segunda Gok et al. (2014) um em cada 5000 crianças menores que 13 anos apresenta um quadro de osteomielite na vida, sendo este quadro mais comum em meninos. Essa complicação afeta com maior frequência os ossos longos, especialmente nos membros inferiores, sendo o fêmur mais afetado, seguido pela tíbia e úmero.

ETIOLOGIA

A osteomielite crônica é uma infecção causada por disseminação através de um foco infeccioso contíguo, sobretudo consequência de fratura exposta ou cirurgia ortopédica, e poli microbiana, sendo o agente mais comum o *Staphylococcus aureus*. Entretanto, são prevalentes o bacillus gram negativos. É possível isolar bactérias atípicas, nomeadamente *Mycobacterium tuberculosis* e *Brucella*, e fungos, como *Aspergillus* e *Candida albicans*, cujas formas de disseminação são através de um foco contíguo traumático ou cirúrgico ou, ainda, hematogênica (BARITEAU et al., 2014).

A osteomielite é produzida por:

- Propagação contagiosa do tecido infectado ou de prótese articular infectada pós cirurgia;
- Organismos nascidos no sangue (osteomielite hematogênica);
- Ferimentos abertos (por fraturas expostas contaminadas ou cirurgia óssea)
- Trauma, isquemia e corpos estranhos predis põem à osteomielite bacteriana. A osteomielite pode se formar de úlceras por pressão profundas, pois acaba fornecendo uma porta de entrada para os patógenos.

SINTOMATOLOGIA

A sintomatologia da osteomielite bacteriana é frequentemente encontrada local e sistemicamente. Localmente, o paciente se queixa de dor crônica, edema, eritema e presença de drenagem. O sintoma mais comum desta patologia é a limitação da atividade na área afetada. Sistemicamente, uma febre baixa persistente pode estar presente (GAMALETSOU et al., 2014).

DIAGNÓSTICO

A maior disponibilidade de exames de imagem sensíveis, como ressonância magnética e cintilografia óssea, melhorou a acurácia diagnóstica e a capacidade de caracterizar a infecção de forma precoce. A radiografia é simples, sendo considerada uma investigação inicial útil para identificar diagnósticos alternativos e

possíveis complicações localizadas. A amostragem direta da ferida para cultura e sensibilidade antimicrobiana é essencial e primordial para direcionar o tratamento. (SANDERS & MAUFFREY, 2013).

O critério diagnóstico preferido para osteomielite é uma cultura bacteriana positiva da biópsia óssea no cenário de necrose óssea. A ressonância magnética é tão sensível e mais específica que a cintilografia óssea no diagnóstico da osteomielite. (SANDERS & MAUFFREY, 2013; HAKE et al., 2015).

O papel da tomografia computadorizada no diagnóstico da osteomielite acaba sendo limitado. Embora a tomografia computadorizada seja superior à RM na detecção de fragmentos necróticos de osso, seu valor geral é geralmente menor do que o de outras modalidades de imagem. A tomografia computadorizada deve ser usada apenas para determinar a extensão da destruição óssea no paciente (especialmente na coluna), para orientar biópsias ou em pacientes com contraindicação à RM. A RM fornece melhores informações para a detecção precoce da osteomielite do que outras modalidades de imagem. A ressonância magnética pode detectar osteomielite dentro de três a cinco dias do início da doença. A maioria dos estudos sobre a acurácia diagnóstica da RM na detecção de osteomielite incluiu pacientes com úlceras do pé diabético. A sensibilidade e especificidade da RM no diagnóstico de osteomielite pode chegar a 90%. Como a RM também pode detectar osso necrótico, tratos sinusais ou abscessos, é superior à cintilografia óssea no diagnóstico e caracterização da osteomielite bacteriana. (HAKE et al., 2015).

TRATAMENTO

O tratamento da osteomielite depende muito de antibioticoterapia adequada e muitas vezes requer a remoção cirúrgica do tecido infectado e necrótico pelo debridamento. A escolha da antibioticoterapia deve ser determinada pela cultura e pelos resultados de suscetibilidade do patógeno, se possível. Na ausência dessas informações, antibióticos empíricos de amplo espectro devem ser administrados no paciente. Culturas de sangue ou biópsia falso-negativas são comuns em pacientes que iniciaram antibioticoterapia. Se clinicamente possível, recomenda-se adiar os antibióticos até que a cultura microbiana e os resultados de sensibilidade estejam disponíveis. Desta forma, As indicações para cirurgia incluem falha de antibióticos, hardware cirúrgico infectado e osteomielite crônica com osso necrótico e tecidos moles (TAN et al., 2011).

Salienta-se, que a osteomielite hematogênica crônica em crianças geralmente requer um curso muito mais curto de antibioticoterapia do que a osteomielite crônica em adultos. Embora não existam ensaios controlados randomizados, a terapia com quatro dias de antibióticos parenterais seguidos de antibióticos orais por um total de quatro semanas parece prevenir a recorrência em crianças que não têm patologia subjacente grave. Em crianças imunocomprometidas, a transição para antibióticos orais deve ser adiada e o tratamento deve continuar por pelo menos seis semanas com base na resposta clínica do pequeno paciente. As taxas de recorrência são tipicamente mais altas nessa população. O tratamento cirúrgico em crianças imunocompetentes é raro. (CONTERNO & TURCHI, 2013).

Apesar do uso de desbridamento cirúrgico e antibioticoterapia de longo prazo, a taxa de recorrência da osteomielite crônica em adultos é de cerca de 30% em 12 meses. As taxas de recorrência em casos envolvendo *P. aeruginosa* são ainda maiores, chegando a 50%. A duração ideal do tratamento com antibióticos e a via de entrega não são claras. Para osteomielite crônica, geralmente é recomendada antibioticoterapia parenteral por duas a seis semanas, com transição para antibióticos orais por um período total de tratamento de quatro a oito semanas. A terapia parenteral de longo prazo provavelmente é tão eficaz quanto a transição para medicamentos orais, mas tem taxas de recorrência semelhantes com aumento dos efeitos adversos. Em alguns casos, a cirurgia é necessária para preservar o tecido viável e prevenir infecções sistêmicas recorrentes. (LESENS et al. 2015).

Em relação às opções cirúrgicas, atualmente existe um debate controverso sobre as vantagens e desvantagens dos métodos que podem ser utilizados: amputação (LESENS et al., 2015) ou cirurgia geral.

A amputação, infelizmente para alguns pacientes, será melhor do que vários procedimentos e antibioticoterapia prolongada. Sendo indicado em casos de insuficiência arterial, paralisia de grande nervo e condições de contratura e rigidez que tornam o membro ineficaz. Ainda é a melhor forma de lidar com a possibilidade de transformação maligna das lesões de osteomielite em carcinoma espinocelular, fibrossarcoma e outros. (AZAR, CANALE & BEATY, 2020).

Os regimes de antibióticos para o tratamento da osteomielite bacteriana aguda, particularmente em crianças, devem incluir um agente dirigido contra *S. aureus*. Os antibióticos betalactâmicos são opções de primeira linha, a menos que haja suspeita de MRSA. Se a resistência à meticilina entre os isolados comunitários de *Staphylococcus* for superior a 10%, o MRSA deve ser considerado na cobertura antibiótica inicial. A vancomicina intravenosa é a escolha de primeira linha. Em pacientes com infecções do pé diabético ou alergias à penicilina, as fluoroquinolonas são uma opção alternativa para infecções estafilocócicas; esses agentes parecem ser tão eficazes quanto os beta-lactâmicos. As fluoroquinolonas também cobrem enterobactérias sensíveis a quinolonas e outros bastonetes gram-negativos (AZAR, CANALE & BEATY, 2020).

Existem muitos métodos de abordagem do “espaço-morto” e da inconstância óssea: enxerto ósseo (método de Papineau), com o uso de bandas PMMA com antibióticos, assim, como implantação de drenos de sucção, a transferência de tecidos moles e o uso de transporte ósseo (método de Ilizarov).

A técnica de Papineau envolve enxerto ósseo esponjoso aberto em uma base de tecido granulado com cobertura tardia de tecido mole por enxerto de pele ou cicatrização por intenção secundária. O processo pode ser usado para tratar defeitos ósseos problemáticos, incluindo aqueles que podem surgir de osteomielite crônica. (TAN et al., 2011).

Masquelet apresentou uma técnica que hoje é amplamente utilizada, que inclui, após extenso e cuidadoso desbridamento, a colocação de bandas de cimento ortopédico impregnadas com antibióticos, o que permite a obtenção de uma concentração local de bactérias bactericidas, reduzindo os efeitos colaterais tóxicos

devido à redução da concentração de vasos sanguíneos. O procedimento de masquetelet, que é o uso de um espaçador de cimento temporário seguido de enxerto ósseo planejado, é o mais recente tratamento para deformidades ósseas pós-traumáticas. (SANDERS & MAUFFREY, 2013).

Entretanto, sabe-se que nem todos os antibióticos são isolados das bandas, mas alguns perdem seu poder terapêutico durante o processo exotérmico de formação das bandas, portanto, as bandas são revestidas com aminoglicosídeos, como gentamicina, penicilina e -cefalosporinas. Foram realizados experimentos com tiras de diferentes tipos de material, ou seja, tiras não degradáveis (AZAR, CANALE & BEATY, 2020).

A técnica de Ilizarov consiste na colocação de um fixador externo circular, o procedimento envolve a separação gradual dos ossos (distração) que permita a posterior realização de diversas metodologias que visem o tratamento de defeitos ósseos e a reconstrução da área afetada, a longo prazo. O aparelho de Ilizarov é um tipo de fixação externa utilizada em cirurgia ortopédica para alongar ou remodelar os ossos dos membros (MARSH et al., 1997).

PROGNÓSTICO

Repita-se, apesar do desenvolvimento dos tratamentos, as taxas de reinfecção após o tratamento ficam em torno de 20% a 30%. A maioria dos paciente com osteomielite se recupera com o tratamento. Seu prognóstico é favorável quanto mais cedo iniciar o tratamento. Infecções não tratadas ou crônicas podem danificar permanentemente os ossos, músculos e tecidos. (SANDERS & MAUFFREY, 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Embora o diagnóstico e o tratamento da osteomielite bacteriana tenham melhorado, continua sendo um desafio significativo para os médicos. O manejo da osteomielite envolve o uso de antibióticos, desbridamento radical e reconstrução com tecido bem vascularizado.

A duração do tratamento com antibióticos tem um impacto significativo não apenas nas taxas de infecção profunda, mas também na presença de bactérias resistentes aos medicamentos.

A osteomielite após úlceras do pé diabético é uma condição crítica associada a complicações e alta taxa de amputação de membros inferiores. A escolha do tratamento conservador ou cirúrgico para a osteomielite do pé diabético tem sido debatida há anos; no entanto, o manejo da osteomielite do pé diabético ainda varia de centro para centro.

A depender do caso, o tratamento da infecção é com desbridamento ósseo. Várias técnicas são necessárias para desbridamento, a fim de que a infecção seja

controlada. Clinicamente, a importância do “desbridamento precoce, desbridamento múltiplo e desbridamento completo” é geralmente reconhecida.

Em conjunto, o reparo e a reconstrução de defeitos ósseos infectados nas extremidades inferiores (fêmur/tíbia), especialmente casos com defeitos complicados de tecidos moles, são extremamente desafiadores e requerem tratamento e recuperação prolongados.

Uma abordagem multidisciplinar e uma tomada de decisão individualizada e pragmática com base nas melhores evidências são fundamentais para o sucesso do tratamento.

Apesar de vários sucessos e bons resultados com as técnicas disponíveis, não existe uma abordagem consensual no que respeita ao tratamento da osteomielite bacteriana. Deste modo, os protocolos médico e cirúrgico, procuram também complementar-se entre si, pelo que frequentemente num paciente se recorre a ambas.

A osteomielite crônica, processo inflamatório progressivo causado por agentes infecciosos, é caracterizada pela presença de destruição óssea e formação de sequestro. Geralmente se apresenta seis semanas após a inoculação do patógeno, mais comumente após trauma (REN et al., 2020).

A lesão traumática do osso aberto é frequentemente acompanhada de infecção, o que complica dramaticamente a correção de defeitos ósseos e a restauração da função (Quin et al., 2018). Antes da reconstrução de defeitos ósseos, é necessário um desbridamento mais completo, incluindo a aplicação de várias técnicas de desbridamento. O enxerto livre vascularizado de fíbula (FVFG) e o transporte ósseo de Ilizarov (IBT) têm sido considerados como duas técnicas de reconstrução clássicas e eficazes para o tratamento de defeitos ósseos das extremidades.

Nos últimos anos, avanços substanciais na técnica de Ilizarov e dispositivos relacionados foram introduzidos, como encurtamento-alongamento ósseo (WU et al., 2018), transporte ósseo em dois níveis (YUSHAN et al., 2020), corticotomia em forma de L com deslizamento de retalho ósseo (LOU et al., 2019), transporte ósseo assistido por fixação interna (KAHLER, 2018), substituição da fixação interna na fase tardia do transporte ósseo (BIZ & IACOBELLIS, 2014), inclusão de antibiótico (sulfato de cálcio) no defeito ósseo e técnica de ocupação de espaço (QUIN et al., 2018), manobra do acordeão (MAKHDOM et al., 2015), e prevenção e manejo da sepse pin track (FERREIRA & MOARES, 2012), entre outros.

A técnica de membrana induzida por Masquelet é outro método mais recente para o tratamento de defeitos ósseos. No entanto, esta técnica requer cirurgia secundária, dificultando o tratamento de defeitos de tecidos moles. Assim, FVFG e IBT são atualmente considerados opções apropriadas, mas a melhor escolha para defeitos ósseos infectados nos membros inferiores de vários tipos, locais, faixas e graus ainda não está claro. Além de fatores subjetivos, como a disposição de pacientes e cirurgiões, estudos procuram saber quais características clínicas podem ser consideradas como base para a seleção entre FVFG e IBT (AZI et al., 2019).

As fraturas expostas estão entre as lesões mais graves observadas em pacientes ortopédicos. O tratamento de fraturas expostas é difícil porque esses pacientes com infecções podem exigir múltiplas operações e amputações. Além disso, concentram-se na profilaxia antibiótica em fraturas expostas e avaliaram como cobrir o tecido mole perdido para aumentar a taxa de sucesso da reconstrução.

As fraturas expostas têm uma alta taxa de infecção. Uma vez que a infecção profunda ou osteomielite tenha ocorrido, os pacientes podem necessitar de múltiplas operações e podem desenvolver disfunção significativa no local da lesão. Fatores de risco para infecção profunda incluem diabetes e tabagismo. (UKAI et al., 2020).

Nos casos em que as fraturas expostas são complicadas pela perda maciça de tecido mole, os pacientes geralmente precisam de reconstrução de tecido mole. Embora seja desejável tratar uma fratura exposta por restauração com uma cobertura de tecido mole o mais rápido possível, isso geralmente é complicado pela necessidade de cooperação com cirurgias plásticas. Portanto, é essencial determinar quando cobrir lesões que perderam tecidos moles e escolher a metodologia ideal.

Embora o tratamento com antibióticos seja recomendado 24 a 72 horas após o fechamento da ferida, apenas alguns relatos se concentraram na profilaxia antibiótica em fraturas expostas. As fraturas expostas podem prolongar a necessidade de antibioticoterapia porque são frequentemente complicadas por pneumonia, infecções do trato urinário, uso de respirador artificial, além de várias outras condições (LACK et al., 2015; MOLONEY et al., 2016; UKAI et al., 2020).

Em pacientes com diabetes mellitus (DM), as taxas de amputação excedem 30% quando a osteomielite dos membros inferiores está presente. No estudo de Nizamani et al. (2020) pacientes com DM e queimaduras de membros inferiores incorreram em aumento do tempo de internação, custos mais altos de hospitalização e aumento das taxas de amputação se a osteomielite confirmada radiologicamente estivesse presente dentro de 3 meses após a lesão por queimadura.

A complexa anatomia e função do pé e tornozelo podem dificultar a determinação da causa dos sintomas em pacientes com patologia do pé e tornozelo. Após a avaliação clínica e radiográfica inicial, podem ser necessários exames complementares de imagem com ressonância magnética, que muitas vezes é vista como a modalidade de escolha. Embora sensível a alterações patológicas no metabolismo e vascularização óssea, a cintilografia óssea com tecnécio-99m (Tc-99m) geralmente não possui a especificidade e a resolução necessárias para avaliar as estruturas do pé e do tornozelo. A tomografia computadorizada/tomografia computadorizada por emissão de fóton único de difosfonato de metileno Tc-99m (SPECT/TC) combina essa sensibilidade com o detalhe anatômico superior da TC, permitindo melhor localização da captação patológica e avaliação das alterações estruturais associadas (Nathan et al., 2012).

Para Song et al. (2019), como resultado, o SPECT/TC vem crescendo em popularidade para a avaliação de pacientes com patologia do pé e tornozelo, onde pode fornecer informações adicionais que podem alterar o diagnóstico inicial e o

plano de tratamento subsequente. Estudos relataram modificação da abordagem cirúrgica e local das injeções de anestésico local intra-articular após SPECT/CT com bons resultados (GADDIKERI et al., 2018).

O manejo ideal da osteomielite crônica implica desbridamento completo, remoção de implantes infectados, obliteração do espaço morto e antibioterapia direcionada à cultura. O tratamento adequado não depende apenas do manejo do osso infectado, mas, muitas vezes, também é indispensável fornecer cobertura óssea e de tecidos moles suficiente, sendo necessário o uso de retalhos livres microcirúrgicos.

Retalhos livres têm sido uma modalidade útil no manejo da osteomielite de membros inferiores, particularmente no salvamento de membros. Alguns estudos relataram resultados favoráveis do uso de retalhos livres no tratamento da osteomielite (KENDALL et al., 2019; YAZAR et al., 2006). No entanto, até onde sabemos, os fatores que afetam os resultados operatórios não foram bem estabelecidos. Thai et al. (2021) mostrou que os retalhos livres podem ser usados com segurança para o tratamento da osteomielite em pacientes com comorbidades e naqueles que tiveram osteomielite decorrente de úlceras do pé diabético.

A reconstrução de tecidos moles na osteomielite crônica do membro inferior costuma ser um desafio, uma vez que a transferência de tecido vascularizado é necessária, mas os retalhos loco-regionais muitas vezes não estão disponíveis ou não são grandes o suficiente para reconstruir o defeito. Nessa situação, a transferência de tecido livre continua sendo a única alternativa viável para preencher o espaço morto e cobrir o defeito.

Trapero et al. (2021) mostrou que o retalho livre de omento permitiu cobertura total do defeito no membro inferior. Uma semana após a transferência do omento, o retalho foi enxertado com pele dividida. Não houve complicações pós-operatórias, a infecção crônica foi resolvida e o paciente conseguiu obter estabilidade e função completa do membro inferior. Dezoito meses após a cirurgia, o paciente manteve-se saudável, sem qualquer sinal de recorrência da infecção.

A osteomielite aguda e subaguda é a patologia mais comum em crianças. Por outro lado, a osteomielite crônica é um problema muito comum nos casos agudos e, embora em menor grau, após a cirurgia. Portanto, vale a pena pesquisar sua etiopatogenia e métodos diagnósticos mais esclarecedores, a fim de tentar melhorar o tratamento.

Não existe um tratamento atual que seja consistente, por isso é importante avaliar as vantagens e desvantagens de cada método de operação, e mais de um processo de tratamento pode ser combinado mesmo para a mesma condição, na tentativa de se obter um resultado completo e satisfatório.

Portanto, as diversas opções de tratamento devem ser conhecidas pelos profissionais de saúde que lidam com a patologia, para que, ao se depararem com os diversos aspectos da doença (como o isolamento, o microrganismo envolvido, o papel da autoimunidade, entre outros) e o hospedeiro (autoimunidade, idade, comorbidades) podem fazer uma escolha informada e adequada.

Nos últimos anos, as opções de tratamento evoluíram rapidamente, tanto na área médica, com novos antibióticos e imunomoduladores, quanto na área cirúrgica, um esforço para preservar ao máximo a atividade normal dos membros acometidos. A localização anatômica, essa cirurgia estendida de remoção conservadora e cirurgia de sequestrectomia, seguida de métodos de reconstrução óssea, muscular e cutânea, tornou-se um procedimento utilizado nos casos de osteomielite.

Para encontrar caminhos promissores para a resolução da osteomielite bacteriana, também é necessário realizar pesquisas sobre estratégias de tratamento.

REFERÊNCIAS

Lambertucci, J. Botelho, J, Melo, F. Osteomyelitis by *Paracoccidioides brasiliensis*. Pub med, 2021. www.ncbi.nlm.nih.gov/12045825. 09 de novembro de 2021.

Porto, C. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Urish, K, Cassat, J. *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery. *Infect Immun*. 2020;88(7):e00932-19. Published 2020 Jun 22. doi:10.1128/IAI.00932-19.

Wassif, R, Elkayal, M, Shamma, R, Elkheshen, S. Recent advances in the local antibiotics delivery systems for management of osteomyelitis. *Drug Deliv*. 2021;28(1):2392-2414. doi:10.1080/10717544.2021.1998246.

Billings C, Anderson DE. Role of Animal Models to Advance Research of Bacterial Osteomyelitis. *Front Vet Sci*. 2022;9:879630. Published 2022 Apr 26. doi:10.3389/fvets.2022.879630.

Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, et al. Evolving concepts in bone infection: redefining "biofilm", "acute vs. chronic osteomyelitis", "the immune proteome" and "local antibiotic therapy". *Bone Res*. 2019;7:20. Published 2019 Jul 15. doi:10.1038/s41413-019-0061-z7.

Heitzmann LG, Battisti R, Rodrigues AF, Lestingi JV, Cavazzana C, Queiroz RD. Postoperative Chronic Osteomyelitis in the Long Bones - Current Knowledge and Management of the Problem. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2019;54(6):627-635. doi:10.1016/j.rbo.2017.12.013.

AICALE, Rocco et al. Uma revisão narrativa baseada em evidências sobre o tratamento da osteomielite do pé diabético. *O Cirurgião*, v. 18, n. 5, pág. 311-320, 2020.

AZAR, Frederico M.; CANALE, S. Terry; BEATY, Ortopedia Operativa de James H. Campbell, E-Book . Elsevier Ciências da Saúde, 2020.

Azi ML, Teixeira AAA, Cotias RB, Joeris A, Kfuri M. Técnica de membrana induzida no manejo de defeitos ósseos pós-traumáticos. *JBJS Essent Surg Tech*. 2019;9:e22. BARITEAU, Jason T. et al. Osteomielite fúngica e artrite séptica. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, v. 22, n. 6, pág. 390-401, 2014.

Barker JC, Khansa I, Gordillo G M. Um inimigo formidável está sabotando seus resultados: o que você deve saber sobre biofilmes e cicatrização de feridas. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 139 (05):1184e–1194.

BATISTA, Fábio. Osteomielite no pé diabético. *Revista Feridas t*, v. 2, n. 13, p. 470-472, 2015.

BERGERON, André; LEWELLEN, Thomas; JOSHI, Bhavesh. Alterações radiográficas de osteomielite multifocal crônica recorrente que persistiu na idade adulta. *Relatos de Caso BMJ CP*, v. 13, n. 7, pág. e232106, 2020.

Biz C, Iacobellis C. Tratamento cravado nas complicações do transporte ósseo. *Estratégias Trauma Limb Reconstr.* 2014;9:89–96.

BRITO, Gabriel Pereirada Silva et al. Tratamento da osteomielite em função das classificações de Lew-Waldvogel e Cierny-Mader. 2017.

BUI, Phuoc V.; RIZZO, Dominic A. Retalho Muscular de Membros Inferiores: O Retalho Peroneus Brevis Reverso. *Clínicas de Medicina e Cirurgia Podológica*, v. 37, n. 4, pág. 649-670, 2020.

Chan JKK, Ferguson JY, Scarborough M, McNally MA, Ramsden AJ. Management of Post-Traumatic Osteomyelitis in the Lower Limb: Current State of the Art. *Indian J Plast Surg.* 2019 Jan;52(1):62-72. doi: 10.1055/s-0039-1687920. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31456614; PMCID: PMC6664835.

COELHO, Izabel Aparecida et al. OSTEOMIELEITE SIFILÍTICA COMO MANIFESTAÇÃO DE SECUNDARISMO: UM RELATO DE CASO. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 102202, 2022.

COELLO, Eugenia Mariuxi Pincay et al. Osteomielitis aguda: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO*, v. 4, n. 1 (Esp), p. 210-218, 2020.

COHEN, Marta C.; SCHEIMBERG, Irene; HUTCHINSON, J. Ciaran. Anatomy and Pathology of the Placental Membranes. In: Benirschke's Pathology of the Human Placenta. Springer, Cham, 2022. p. 281-343.

CONTERNO, Lucieni O.; TURCHI, Marília D. Antibióticos para o tratamento da osteomielite crônica em adultos. *Base de dados Cochrane de revisões sistemáticas*, n. 9, 2013.

DE SOUZA, Clinio Alves et al. Um novo olhar sobre o desenvolvimento da osteomielite – foco no CCR5delta32. *Estudo em pacientes do Nordeste do Brasil. Infection, Genetics and Evolution*, v. 31, p. 61-63, 2015.

DE SOUZA, Izabella Gomes et al. Osteomielite por bactéria resistente: um relato de caso. *Dissertação (Mestrado)*. 2019.

Derek Bremmer, Brandon Bookstaver, Mark Cairns, Kenneth Lindley, Martin Durkin, David Koon e April Miller Quidley. Impacto do Índice de Massa Corporal e da

Resistência Bacteriana na Osteomielite após Antibioticoprofilaxia de Fraturas Abertas de Membros Inferiores. Infecções Cirúrgicas. abril de 2017. 368-373.

Diachkova GV, Klyushin NM, Diachkov KA, Larionova TA. [Bone quality of lower limbs in patients with chronic osteomyelitis aged over 60 years according to multi-slice computed tomography.]. Adv Gerontol. 2017;30(5):716-724. Russian. PMID: 29322739.

DOS SANTOS, Talita Pontes et al. ESTUDO DE CASO SOBRE OSTEOMIELITE CRÔNICA. 2017.